

**Das Verhalten des Myokards
bei der experimentellen supralvalvulären Aortenstenose
Autoradiographische und elektronenmikroskopische Untersuchungen
an Rattenherzen**

GERT WEGNER und ELISABETH MÖLBERT*

Ludwig-Aschoff-Haus, Pathologisches Institut der Universität Freiburg i. Br.

Eingegangen am 9. Oktober 1965

Das Problem der Massenzunahme des Herzmuskels bei vermehrter Belastung beschäftigte seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts Pathologen und Kliniker. So traten ROKITANSKY (1856), RINDFLEISCH (1886) und andere für eine Entstehung der Gewichtszunahme durch Hyperplasie der Herzmuskelzellen ein. Die Untersuchungsergebnisse von GOLDENBERG (1886), TANGL (1898), später auch von ROMBERG (1906), ASCHOFF (1906) und MÖNKEBERG (1924) sprachen mehr für eine Volumenzunahme der einzelnen Muskelfasern, also eine Hypertrophie nach erhöhter Belastung. Erst HARRISON (1931 und 1935), später vor allem LINZBACH (1947) und HORT (1955) haben durch exakte Messungen und mathematische Berechnungen nachgewiesen, daß in der Regel beim menschlichen Herz tatsächlich eine Hypertrophie der Muskelfasern eintritt. Allerdings konnte LINZBACH zeigen, daß in seltenen Fällen auch eine Hyperplasie vorkommen kann.

In der vorliegenden Arbeit soll auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen unter Anwendung der autoradiographischen Methode nach Applikation von Tritium-Thymidin, einem selektiven Vorläufer der Desoxyribonucleinsäure, zur Frage der Hyperplasie bzw. Hypertrophie der Herzmuskelzellen Stellung genommen werden. Elektronenmikroskopische Untersuchungen sollten gleichzeitig die feinstrukturellen Veränderungen erfassen. Die Widerstandserhöhung in der Ausflußbahn und damit eine Druckerhöhung in der linken Herzkammer ließen sich durch eine supralvalvuläre Aortenstenose erzeugen. Mit Hilfe dieser Methode war es möglich, den Zeitpunkt einer Druckerhöhung im linken Ventrikel zeitlich genau festzulegen.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 50 Wistarratten im Alter von 5 Monaten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 250 g durchgeführt. In Ätherintubationsnarkose (Technik s. Veröffentlichung WEGNER) lagerten wir die Ratten auf den Rücken und stellten nach Längsspalten des Sternums das vordere Mediastinum dar. Nach Hochschlagen des Thymusrestes wurde die Aorta ca. 3 mm oberhalb der Segelebene mit Hilfe eines Dechamp und Seidenfadens umschlungen und die Lichtung auf ca. ein Drittel des Durchmessers bis zur beginnenden akuten Insuffizienz des linken Ventrikels, erkennbar an einer Dilatation desselben, eingeengt. Der Thorax wurde durch Adaptationsnähte des Sternums unter maschineller Blähung der Lunge verschlossen. Die postoperative Mortalität lag um 30%. Je ein Tier wurde 5, 7 und 24 Std nach dem Eingriff, weiterhin in regelmäßigem Tagesabstand bis zu 14 Tagen, dann in regelmäßigem Wochenabstand bis zu 3½ Monaten nach der Operation getötet. Jeweils 60 min vorher bekamen die Ratten 2 µC ³H-Thymidin (spez. Aktivität 3000 mC/mMol—The

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Radiochemical Centre, Amersham) pro Gramm Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Da das ^3H -Thymin in der DNS-Synthesephase zur Chromosomenverdoppelungszeit in den Kern eingebaut wird, lassen sich im Autoradiogramm durch Bestimmung von silberkorngemarkneten Zellkernen und von Mitosen Rückschlüsse auf eine stattfindende Hyperplasie ziehen.

Sofort nach Entnahme des noch schlagenden Herzens wurde das Gewicht festgestellt und zwei Gewebstücke der linken Herzkammer in 4% gepuffertem Formol fixiert. Weiterverarbeitung zu Autoradiogrammen in 4 μ dicken Paraffinschnitten unter Verwendung der flüssigen Emulsion G₅-Ilford. Expositionszeit 8–14 Tage, Färbung Hämatoxylin-Alaun und Kresylviolett.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung fixierten wir ein lebendfrisches benachbartes Stückchen der linken Herzkammer in 6%igem gepuffertem Glutaraldehyd (pH 7,2). Nach 10–12 Std wurde das Gewebe unter einem Präpariermikroskop in eine endokardnahe, eine mittlere und eine epikardnahe Schicht aufgeteilt und getrennt weiterverarbeitet. Gründliche Entwässerung in Puffer über 10–12 Std, Fixierung in 1%iger OsO_4 -Lösung (pH 7,2), Entwässerung und Einbettung in Epon. Zur Lokalisation entsprechender Stellen wurden die Präparate semi-dünn (0,5–1 μ) auf einem Porter-Ultramikrotom Typ MTI geschnitten und anschließend gefärbt. Nach dem lichtmikroskopischen Befund schnitten wir entsprechende Gewebebezirke ultradünn mit dem LKB-Ultratom für die Untersuchung im Elektronenmikroskop und kontrastierten mit Bleihydroxyd oder mit Uranylacetat. Zum Teil untersuchten wir die fertigen Schnitte nach Imprägnieren mit 2% Phosphorwolframsäure. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen erfolgten mit einem Elmiskop I.

Als Kontrollen dienten 10 Ratten desselben Stammes und von gleichem Körpergewicht. Bei 5 Tieren wurde eine Thorakotomie vorgenommen, die übrigen wurden ohne Eingriff in gleicher Weise untersucht.

Ergebnisse

1. Autoradiographische Untersuchungen und Herzgewicht

Bei den Kontrollratten gleichen Alters verhielten sich die Befunde der Tiere nach Thorakotomie und unbehandelte Ratten in gleicher Weise: Auf 10000 Herzmuskelkerne fand sich höchstens ein Zellkern, der durch Silberkörner nach ^3H -Thymidininjektion markiert war. Mitosen waren nicht erkennbar. Weiterhin waren vereinzelte Adventitia- bzw. Endothelzellkerne markiert. Das mittlere Herzgewicht betrug auch bei weiteren untersuchten Kontrollratten in der Gewichtsklasse um 250 g 1,03 g. — Nach der experimentellen Aortenstenose waren bis zum ersten postoperativen Tag einschließlich keine signifikanten Veränderungen autoradiographisch am Myokard zu bemerken. Vom zweiten Tag an treten im Autoradiogramm des Herzmuskels der linken Kammer vorwiegend in der subendokardialen und mittleren Schicht stellenweise gehäuft markierte Herzmuskelkerne auf (Abb. 1). Auch die Adventitiazellen sind abschnittsweise etwas vermehrt markiert. Die Herzmuskelkernmarkierung ist in den beschriebenen Schichten jedoch unregelmäßig, die Zahl der markierten Zellkerne zur Gesamtkernzahl (^3H -Index) beträgt in einzelnen Abschnitten bis zu 8%. Oft finden sich in der Nähe der durch Silberkornschwärzung gekennzeichneten DNS-synthetisierenden Zellkerne einzelne Herzmuskelkerne in mitotischer Teilung, diese Befunde sind auch am 7. Tag nach dem Eingriff noch nachweisbar. Ganz vereinzelt liegen in den ersten Tagen nach Anlegen der Aortenstenose in Nähe der markierten Herzmuskelkerne auch Pyknosen und Kernfragmentationen. Eine DNS-Synthese läßt sich im Autoradiogramm bis zum 14. Tag nach Einsetzen der Druckerhöhung in der linken Herzkammer nachweisen, ganz vereinzelt bis zum 21. Tag. Zu diesem Zeitpunkt und vor allem bei den untersuchten Tieren der folgenden postoperativen Wochen bis zu 3½ Monaten wurde eine zunehmende

Hypertrophie der Herzmuskelfasern und ihrer Kerne histologisch gefunden. Anzeichen für eine Hyperplasie bestanden im Autoradiogramm zu den letztgenannten Zeitpunkten nicht mehr.

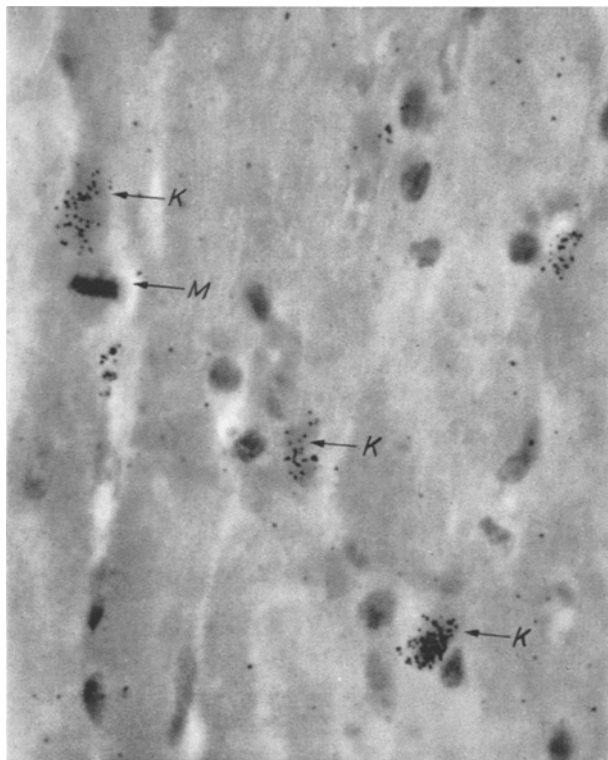


Abb. 1. Autoradiogramm des linken Rattenmyokards 2 Tage nach Anlegen der experimentellen Aortenstenose. Markierte, DNS-synthetisierende Herzmuskelkerne (*K*), daneben Kern in mitotischer Teilung (Metaphase, *M*). Ausschnitt aus mittlerer Myokardschicht

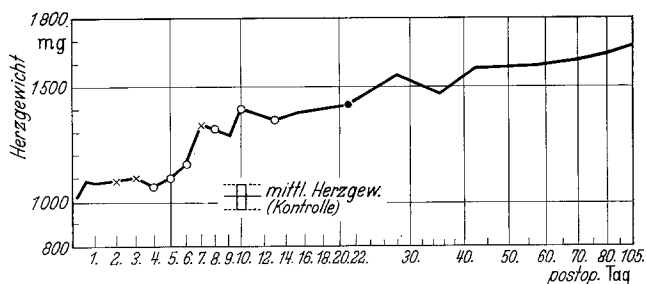


Abb. 2. Herzgewichtskurve. Der postoperative Untersuchungstag ist logarithmisch auf der Ordinate eingetragen. Der Zeitpunkt im Autoradiogramm ermittelter DNS-Synthese von Herzmuskelzellen wurde in Intensitätsgraden eingezeichnet; × stellenweise gehäufte Markierungen; ○ einzelne Markierungen; ● ganz vereinzelte Markierungen

Die Kurve der Herzgewichte (Abb. 2) zeigt zum Zeitpunkt der DNS-Synthese einiger Herzmuskelkerne zwischen dem 7. und 10. postoperativen Tag einen ersten signifikanten Anstieg, im weiteren Verlauf nimmt das Herzgewicht entsprechend der zu beobachtenden Hypertrophie der linken Herzkammer ständig bis zum letzten untersuchten Wert nach 3½ Monaten zu. Diese Gewichtszunahme war einer alleinigen Massenzunahme der linken Herzkammer zuzuordnen.



Abb. 3. Ausschnitt aus endokardnahe Abschnitt des linken Ventrikels, 2 Tage nach Anlegen der Aortenstenose. In der Bildmitte, durch Pfeile gekennzeichnet, untergehende Muskelzelle. Die angrenzenden Zellen haben in wechselnder Stärke veränderte Mitochondrien. Vergr. 8000 ×

2. Elektronenmikroskopische Befunde

In den ersten Tagen nach Anlegen der Aortenstenose lassen sich besonders in den endokardnahen Abschnitten in einigen Herzmuskelzellen Veränderungen an den Mitochondrien und am sarcotubulären System nachweisen. Diese Veränderungen bestehen in einer Verkürzung und Fragmentation der Cristae mitochondriales und in einer Auflösung der Cristae-Membranen. Das tubuläre System

stellt sich erweitert dar, das bevorzugt in den Spalten zwischen den Myofilamenten liegende Glykogen ist in diesen Zellen vermindert. In einzelnen Herzmuskelzellen dieses Abschnittes sind die Veränderungen so weit fortgeschritten, daß auch die Myofilamente zerstört werden und die Kerne sehr hell und ohne Chromatinsub-

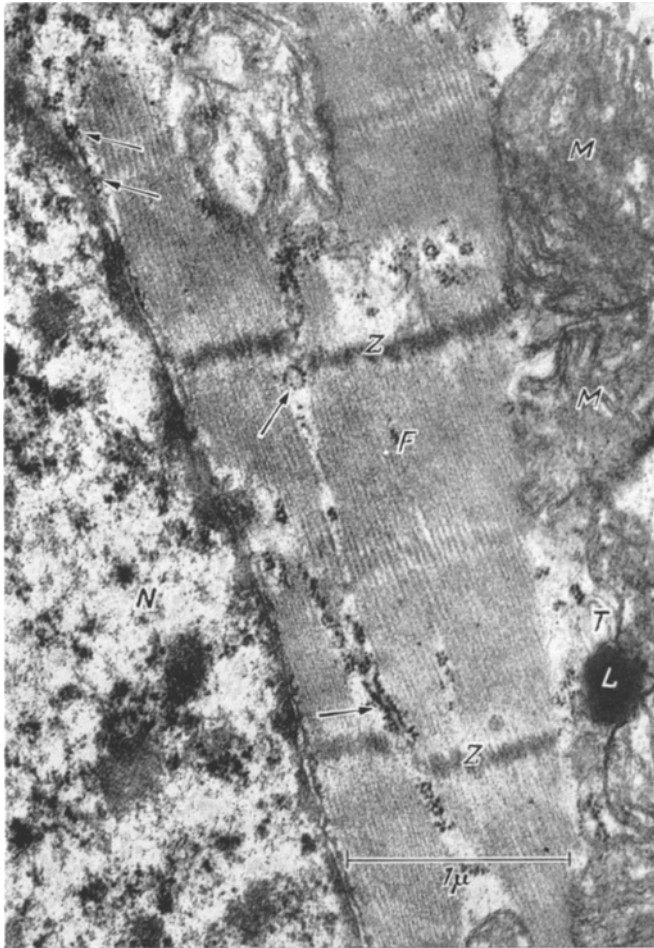


Abb. 4. Endokardnaher Abschnitt, 2 Tage nach Anlegen einer Aortenstenose. Bildung von typischem Ergastoplasma in Zellkern (*N*)-Nähe (→) Mitochondrien (*M*) z. T. mit Cristaeschwund. Myofibrillen (*F*). Z-Band (*Z*). Tubuläres System (*T*). Lipidtropfen (*L*). Vergr. 30000 ×

stanzen sind (Abb. 3). Diese Zellen stellen sich im Lichtmikroskop mit pyknotischen Kernen dar. In der Nähe dieser Zellen finden sich besonders am 2. Tag nach der Stenose Zellen, welche deutlich aktivierte Zellkerne zeigen, kenntlich an einem großen Nucleolus und einer Anlagerung von Chromatin an der Kernmembran. Im Zellkernareal finden sich z. T. freie Ribosomen, z. T. sind die Ribosomen an Membranen des glatten endoplasmatischen Reticulums angelagert und bilden ein typisches Ergastoplasma. Der Glykogengehalt in solchen Zellen ist vermindert. Auch sind die in den Spalten zwischen den Myofilamenten gelegenen Mitochondrien in einigen Fällen vacuolisiert oder mehr homogenisiert.

Die Mitochondriengröße ist nicht einheitlich. Vereinzelt finden sich Körper mit myelinartigen Figuren und kleinere Fetttropfen. Auch Körper mit dichtem granulärem oder homogenem Inhalt sind bevorzugt im Zellkernareal zu beobachten (Abb. 4 und 5).

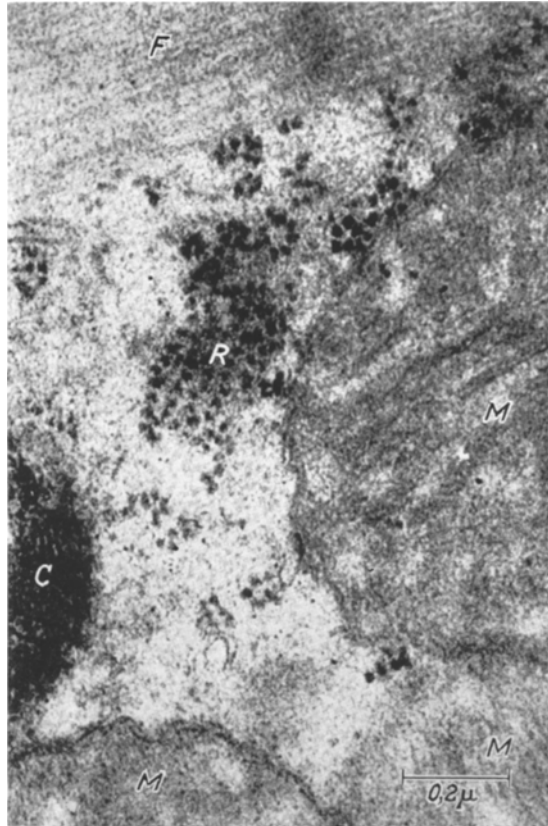


Abb. 5. Geordnete Ribosomen (*R*) im Bereich von veränderten Mitochondrien (*M*). Anschnitt eines pigmenthaltigen Körpers (*C*). Myofilamente (*F*) Versuchsanordnung vgl. Abb. 4. Vergr. 70000 \times

Bereits am 2. Tag nach Anlegung der Stenose finden sich an Stelle der zugrunde gegangenen Zellen (Abb. 3) im Extracellularraum quergestreifte Fibrillen z. T. auch schmale Ausläufer von Fibroblasten. Die Fibroblastenausläufer sind in der Regel von sehr feinen Fibrillen umgeben.

Die Endothelien der Capillaren (Abb. 6) haben Zellkerne mit reichlich Chromatinsubstanz an den Kernmembranen. Ihr Cytoplasma läßt viele Ausläufer in das Capillarlumen erkennen. Die Adventitiazellen sind weit verzweigt und reichen bis in die Spalten zwischen die Muskelzellen hinein. Ihre Zellkerne haben eine deutliche Chromatinschale. Die sekundäre Kernmembran ist mit Ribosomen dicht besetzt. Das übrige Ergastoplasma ist stark ausgebildet und wird von großen Mitochondrien mit dicht gelagerten Cristae durchsetzt. Das Ergastoplasma ist in einigen Zellen stark erweitert und die Zisternen sind mit elektronendichtem Material erfüllt. Im Cytoplasma dieser Zellen finden sich feinfädige Substanzen.

Ähnliche feine Filamente sind im Extracellularraum unmittelbar an der Plasmamembran gelegen (Abb. 6).

In der Nachbarschaft von stark aktivierten Capillarendothelien können schmale Zellen beobachtet werden, die in ihrem Cytoplasma unregelmäßig, z.T.

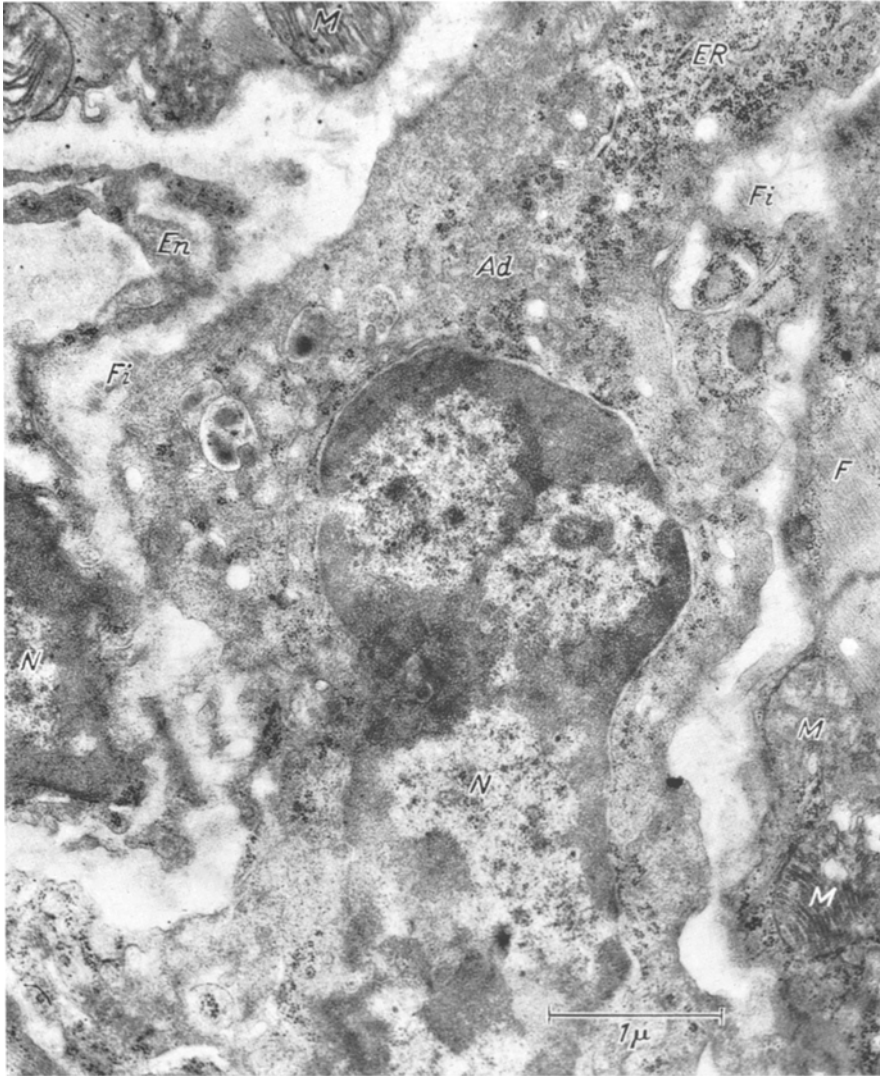


Abb. 6. Endokardnaher Abschnitt des linken Ventrikels, 6 Wochen nach Anlegen einer Aortenstenose. Der Zellkern der Adventitiazelle (*Ad.*) mit Chromatinschale. Im Cytoplasma reichlich Ribosomen z. T. als Ergastoplasma (*ER*). Extracellulär Fibrillen (*Fi*). Angrenzend Capillarendothelzelle mit Zellkern (*N*) mit stark ausgebildeter Chromatinschale. Capillarlumen. Die angrenzenden Herzmuskelzellen mit Myofilamenten (*F*) und Mitochondrien (*M*). Vergr. 23 000 \times

sternförmig angeordnete Z-Bandstrukturen erkennen lassen. Die Myofilamente erscheinen ungeordnet. Eine Aufgliederung der Myofilamente in A- und J-Band-Abschnitte oder in Sarkomern ist in diesen Zellen nicht möglich. Mitochondrien mit dicht gepackten Cristae liegen nur in einem begrenzten Zellbereich. Die Plasmamembran läßt eine sehr starke Pinocytoseaktivität erkennen.

Diskussion

Die autoradiographischen Untersuchungen des Rattenmyokards der linken Kammer ergaben zwischen dem 2. und 14. Tag nach Anlegen der supralvalvulären Aortenstenose sichere Zeichen einer Hyperplasie der Herzmuskelfasern. Diese war nach ^3H -Thymidininjektion durch den Nachweis markierter Herzmuskelkerne und von Mitosen vorwiegend in der subendokardialen und mittleren Schicht zu beweisen. Zeitlich im Anschluß an diese Veränderungen wurde eine Hypertrophie der Herzmuskelzellen gefunden. Die experimentelle supralvalvuläre Aortenstenose mit ihrer akut einsetzenden schweren Einengung der Ausflußbahn der linken Herzkammer ohne später weiter ansteigende Druckerhöhung, wie z. B. bei der Hypertonie, bedingt also hier ein abweichendes Verhalten des Myokards, wie es LINZBACH (1947) und HORT (1955) in einigen Fällen beim menschlichen Hypertonieherz jenseits des kritischen Herzgewichtes nachweisen konnten. Bei den Hypertonieherzen bestanden in einzelnen Fällen bei ausgeprägter Hypertrophie Anhaltspunkte für eine Hyperplasie, während im Tierexperiment bei der supralvalvulären Aortenstenose die hyperplastischen Vorgänge im Myokard am Anfang einer zunehmenden Hypertrophie stehen.

Dieses andersartige Verhalten dürfte durch mehrere Faktoren bedingt sein. Bei den vorliegenden Versuchen kommt es plötzlich zur starken Drucksteigerung im linken Ventrikel, die zu einer akuten Insuffizienz führt. Die größte Druckbelastung dürfte vorwiegend auf den inneren und mittleren Myokardschichten liegen, hier ließen sich auch Pyknosen von Herzmuskelkernen und weiterhin degenerative Veränderungen bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen nachweisen. Ähnliche Befunde konnten KOLETZKY und GODSITT (1960) u. a. im Rattenmyokard nach experimenteller renaler Hypertonie erheben.

Da die gefundenen Pyknosen sich öfters in Nähe von DNS-synthetisierenden Herzmuskelkernen nachweisen ließen, ist anzunehmen, daß die plötzliche Mehrbelastung und zugrunde gehenden Einzelzelelemente einen Anreiz zur Vermehrung der Herzmuskelfaserelemente geben. Daneben muß bei der supralvalvulären Aortenstenose eine Druckerhöhung im Coronarsystem und damit eine vermehrte Durchblutung des äußeren und mittleren Myokards angenommen werden. Dieses konnten NEUFELD und WAGENVOORT (1962) bei einem Fall von Hypoplasie der Aorta ascendens und BLUMENTAL und WANG (1962) bei der akuten experimentellen Aortenstenose beim Hund nachweisen.

Die zum Zeitpunkt der Hyperplasie nachweisbaren Kernteilungsvorgänge zeigten mitotische Querteilung der Herzmuskelzellen. Anhaltspunkte für eine Längsspaltung bzw. amitotische Teilung, wie sie NIETH (1949) bei hypertrophierten menschlichen Herzen beschrieb, waren im Tierexperiment mit Aortenstenose im Myokard nicht nachweisbar.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Herzmuskelzellen des linken Ventrikels ließ in den ersten Tagen nach Anlegen der Aortenstenose die gleichen Veränderungen erkennen, wie sie MÖLBERT (1957) und POCHÉ (1958) bei Hypoxie, weiterhin ORTH und MORGAN (1962) bei experimenteller Anoxie gefunden haben. Auch bei der renal hypertenbedingten Herzmuskelhypertrophie konnten MÖLBERT und IJIMA (1958) nach starker Belastung die beschriebenen Veränderungen an den Mitochondrien zeigen. Der Untergang von einzelnen Herzmuskelzellen wird zum Teil auch durch Einsprossen von Fibroblasten gedeckt, wobei vor allem die Adventitiazellen stark aktiviert werden. Die elektronen-

mikroskopische Beobachtung von schmalen Muskelzellen in unmittelbarer Nachbarschaft der kleinen Defekte deutet darauf hin, daß es sich hier möglicherweise um Zellen mit neugebildeten oder in Neubildung begriffenen Myofilamenten handelt. Die im elektronenmikroskopischen Bild festgestellten Veränderungen an den Mitochondrien und im Cytoplasma sowie die daneben bestehenden Neubildungsvorgänge in den Herzmuskelzellen stimmen zeitlich und in der Lokalisation mit den lichtmikroskopischen Untersuchungsergebnissen überein. Die histoautoradiographischen Untersuchungen und die Herzgewichtsbestimmungen haben darüber hinaus auch sichere Zeichen einer Hyperplasie und späteren Hypertrophie der Herzmuskelzellen ergeben.

Zusammenfassung

Eine supravulvuläre Aortenstenose wurde bei 50 Wistarratten angelegt, die Tiere im ansteigenden zeitlichen postoperativen Abstand bis zu $3\frac{1}{2}$ Monaten getötet.

Die histoautoradiographische Untersuchung der Herzmuskelzellen des linken Ventrikels nach ^3H -Thymidininjektion ergab zwischen dem 2. und 14. postoperativen Tag Zeichen einer Hyperplasie, anschließend eine Phase der Hypertrophie.

Das elektronenmikroskopische Bild der Herzmuskelzellen ergab in den ersten postoperativen Tagen neben Einzelzellnekrosen Veränderungen an den Mitochondrien im Sinne einer Schwellung, weiterhin eine Erweiterung des endoplasmatischen Reticulums und einen degenerativen Abbau der Myofilamente, gleichzeitig Zellaktivitätssteigerungen mit Bildung von typischem Ergastoplasma. Daneben sind in Übereinstimmung mit den histoautoradiographischen Befunden neugebildete Herzmuskel- und Adventitiazellen zu finden.

Changes in the Myocardium in Experimental Aortic Stenosis Autoradiographic and Electron Microscopic Studies in the Hearts of Rats

Summary

Supravulvular aortic stenosis was produced in 50 Wistar rats. The animals were killed at postoperative intervals up to $3\frac{1}{2}$ months. Histoautoradiographic studies of the myocardial cells of the left ventricle after injection of tritiated thymidine showed evidence of hyperplasia between the 2nd and 14th postoperative day, thereafter evidence of hypertrophy. Within the first postoperative days electron microscopically there were scattered cell necroses, swelling of mitochondria, dilatation of the endoplasmic reticulum, degenerative alterations of myofilaments, and an increase of cell activity with the formation of a typical ergastoplasm. Corresponding to the histoautoradiographic findings one could see the formation of new myocardial cells and cardiac adventitial cells.

Literatur

- ASCHOFF, L., u. S. TAWARA: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Jena: Fischer 1906.
- BLUMENTAL, M. R., and H. WANG: Effect of acute experimental aortic stenosis on coronary circulation. *Circulat. Res.* **11**, 727 (1962).
- GOLDENBERG, B.: Über Atrophie und Hypertrophie der Muskelfasern des Herzens. *Virchows Arch. path. Anat.* **103**, 88 (1886).

- HARRISON, T. R., and R. ASHMAN: Congestive heart failure. XII. The relation between the thickness of the cardiac musclefiber and the optimum rate of the heart. *Arch. intern. Med.* **49**, 151 (1931).
- HORT, W.: Quantitative Untersuchungen über die Capillarisierung des Herzmuskels im Erwachsenen und Greisenalter bei Hypertrophie und Hyperplasie. *Virchows Arch. path. Anat.* **327**, 560 (1955).
- KOLETZKY, S., and A. M. GODSITT: Natural history and pathogenesis of renal ablation hypertension. *Arch. Path.* **69**, 654 (1960).
- LINZBACH, A. J.: Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen. *Virchows Arch. path. Anat.* **314**, 534 (1947).
- Herzhypertrophie und kritisches Herzgewicht. *Klin. Wschr.* **26**, 459 (1948).
- Über das Längenwachstum der Herzmuskelfasern und ihrer Kerne in Beziehung zur Herzdilatation. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 165 (1958).
- MÖLBERT, E.: Die Herzmuskelzelle nach akuter Oxydationshemmung im elektronenmikroskopischen Bild. *Beitr. path. Anat.* **118**, 421 (1957).
- , u. S. IJIMA: Beitrag zur experimentellen Hypertrophie und Insuffizienz des Herzmuskels im elektronenmikroskopischen Bild. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **42**, 949 (1958).
- MÖNCKEBERG, J. G. v.: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. 2. Berlin: Springer 1924.
- NEUFELD, H. N., and C. A. WAGENVOORT: Hypoplasia of ascending aorta. *Amer. J. Cardiol.* **10**, 746 (1962).
- NIETH, H.: Histologische und cytologische Untersuchungen am menschlichen Herzmuskel nach Hypertrophie und Insuffizienz. *Beitr. path. Anat.* **110**, 618 (1949).
- ORTH, D. N., and H. E. MORGAN: The effect of insulin, alloxan diabetes and anoxia on the ultrastructure of the heart. *J. Cell Biol.* **15**, 509 (1962).
- POCHE, R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 165 (1958).
- RINDFLEISCH, E.: *Lehrbuch der pathologischen Gewebslehre* Bd. 6. 1886.
- ROKITANSKY, C.: *Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie* I. Wien: Braunmüller, Seidel 1856.
- ROMBERG, E.: *Krankheiten des Herzens und der Gefäße*. Stuttgart: Ferdinand Enke 1906.
- TANGL, F.: Über Herzhypertrophie und das physiologische Wachstum des Herzens. *Virchows Arch. path. Anat.* **116**, 432 (1889).
- WEGNER, G.: Das Verhalten der Restlunge nach Resektionen. Autoradiographische Untersuchungen zur Frage der Regenerationsfähigkeit der Rattenlunge. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **305**, 191 (1964).

Dr. G. WEGNER
Dozent Dr. E. MÖLBERT
Ludwig-Aschoff-Haus
78 Freiburg, Albertstraße 19