

## **Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte\***

G. KORB und V. TOTOVIĆ

Pathologisches Institut der Universität Marburg a. d. Lahn  
(Direktor: Prof. Dr. P. GEDIGK)

Eingegangen am 19. September 1966

Aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen über Frühveränderungen im experimentellen Herzinfarkt geht hervor, daß in den geschädigten Muskelzellen zunächst ein Schwund der Glykogengranula, eine Schwellung der Mitochondrien, eine Dilatation von Anteilen des Sarkoplasma-Reticulums sowie ein intra- und extracelluläres Ödem zu beobachten sind. Danach kommt es zum Zerfall der Zellorganellen und Rupturen des Sarkolemm. Gleichzeitig bildet sich eine ödematöse Auflockerung, Vacuolisierung und Disorganisation der Capillarendothelien aus (u. a. DAVID, 1963; JENNINGS, BAUM und HERDSON, 1965).

Die bei diesen Untersuchungen erhobenen Befunde waren allerdings nicht einheitlich. Sie wiesen sowohl bei der Schilderung des zeitlichen Ablaufes als auch hinsichtlich des Ausmaßes bestimmter Muskelzellveränderungen zum Teil erhebliche Unterschiede auf.

Dies lag zum Teil offenbar daran, daß bei den genannten älteren Arbeiten noch keine gezielten Gewebsentnahmen für elektronenmikroskopische Untersuchungen vorgenommen werden konnten, weil sich in den ersten Stunden nach dem Beginn einer Ischämie mit bloßem Auge noch keine sicheren Veränderungen im Myokard feststellen lassen. Dementsprechend war es bei diesen Experimenten noch nicht möglich, den bei früheren lichtoptischen Studien mitunter beobachteten unterschiedlichen Nekroseablauf im Zentrum und in der Peripherie von Infarkten auch bei den elektronenmikroskopischen Studien zu berücksichtigen.

Nachdem uns jetzt eine Methode zur Verfügung steht, durch die mit Hilfe einer intravitalen Fluorochromierung des Herzmuskels durchblutete und ischämische Myokardabschnitte schon unmittelbar nach einer Coronargefäßunterbindung sicher voneinander abgegrenzt werden können, haben wir aus verschiedenen, genau definierten Ischämiebezirken und aus dem angrenzenden, durchbluteten Myokard Gewebsstückchen entnommen und miteinander verglichen. Dabei sollte festgestellt werden, welche submikroskopischen Unterschiede sich im Ablauf der Nekrose im Bereich des Zentrums und der Peripherie eines Infarktes ergeben.

### **Versuchsanordnung und Methoden**

*Tierversuche.* Bei zwölf nicht ausgesuchten Katzen (Gewicht: 1,8 bis 3,5 kg) haben wir in Nembutalnarkose (25 mg/kg) und künstlicher Beatmung mit Raumluft den Ramus descendens der linken Kranzarterie dicht neben dem linken Herzohr durch eine Ligatur verschlossen. Je zwei Herzen wurden nach 30 min sowie nach 1, 2, 3, 4 und 6 Std entnommen. Zwei Herzen ohne Coronarligatur dienten für Kontrolluntersuchungen.

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

*Untersuchungsmethoden.* Wenige min vor der Enthnahme der Herzen nahmen wir eine intravenöse Injektion mit einer 1%igen Acridinorange-Lösung (5 mg/kg) vor. Dadurch färben sich die durchbluteten Myokardanteile orangebraun an, der ischämische Teil hebt sich dagegen durch ein blaßrote Farbe gut ab (KORB, KRUG und BECHTELSEIMER, 1965).

Damit konnten auch in den Frühstadien der Ischämie ohne Schwierigkeiten gezielte Gewebsentnahmen aus dem Zentrum und der Peripherie sowie aus der Umgebung des ischämischen Myokardabschnittes vorgenommen werden. Die Gewebsstückchen wurden in gepuffter Osmiumsäure fixiert, in Vestopal eingebettet und mit einem Porter-Blum-Ultramikrotom geschnitten. Die Beurteilung der mit Bleicitrat nach REYNOLDS (1963) kontrastierten Schnitte erfolgte mit einem Elmiskop I der Firma Siemens.

## Ergebnisse

### I. Befunde im Infarktzentrum

Nach 30 min stellten sich im Zentrum des Ischämibereiches leicht dilatierte Muskelzellen mit schmalen I-Bändern dar. Neben einer Abnahme der Glykogengranula fand sich in den Muskelzellen eine geringe Schwellung der Mitochondrien, die mit einer Aufhellung der Matrix einherging. Ab und zu traf man auf erweiterte Anteile des Sarkoplasma-Reticulums. An den Capillaren waren bis auf eine ödematöse Schwellung einzelner Endothelien keine Besonderheiten zu erkennen.

Nach 1—2 Std hatte die Schwellung der Mitochondrien zugenommen. Sie füllten häufig die interfibrillären Räume völlig aus und ließen sich nur noch schlecht voneinander abgrenzen. Gelegentlich sah man Mitochondrien, die sich über mehrere Sarkomere erstreckten. In einigen Muskelzellen waren vermehrt kleine Fetttröpfchen vorhanden; sie lagen meist in Kontakt mit Mitochondrien. Besonders unter dem Sarkolemm, aber auch in Kernnähe fanden sich erweiterte Tubuli des Sarkoplasma-Reticulums. Daneben fielen mehrfach kernnah gelegene, von einer einfach konturierten Membran umgebene, unterschiedlich große Vacuolen auf, die gelegentlich ein feinfädiges Material enthielten. An einzelnen Zellkernen war die äußere Zellmembran streckenweise bogenförmig abgehoben. In den Kernen selbst stellten sich verhältnismäßig häufig mehr oder weniger scharf begrenzte, zum Teil fast vacuolenartige Aufhellungen dar (Abb. 1). Schließlich zeigten einige Muskelzellen eine ödematöse Auflockerung des Grundplasmas. In den Capillarendothelien waren häufig geschwollene Mitochondrien zu erkennen, deren Cristae stummelförmig in die Lichtung ragten.

Nach 3—4 Std enthielten die Mitochondrien häufig 200—400 m $\mu$  große dichte Körper. In zahlreichen Kernen war eine Verklumpung und Margination des Chromatins eingetreten. Vereinzelt traf man auch auf Kernpyknosen (Abb. 2a). In Verbindung mit einem Zellödem war in einzelnen Muskelzellen das Sarkolemm streckenweise von den Z-Streifen abgehoben. Die dadurch entstandenen Räume enthielten neben Mitochondrien zahlreiche Vesikel, bei denen es sich offenbar um Anteile des Sarkoplasma-Reticulums handelte. Die Capillarendothelien waren jetzt häufig ödematos verbreitert; sie enthielten oft an Stelle der Pinocytosebläschen unterschiedlich große Vacuolen (Abb. 2b).

Nach 6 Std wiesen die nach wie vor dilatierten Muskelzellen ein erhebliches Ödem auf, das zu unterschiedlichen Lücken- und Spaltenbildungen innerhalb der Zellen geführt hatte. Die Mitochondrien waren dadurch zum Teil komprimiert. Mehrfach sah man fragmentierte Z-Streifen. An diesen Stellen konnten keine I-Band-Filamente mehr nachgewiesen werden. Nur selten stellten sich jetzt noch

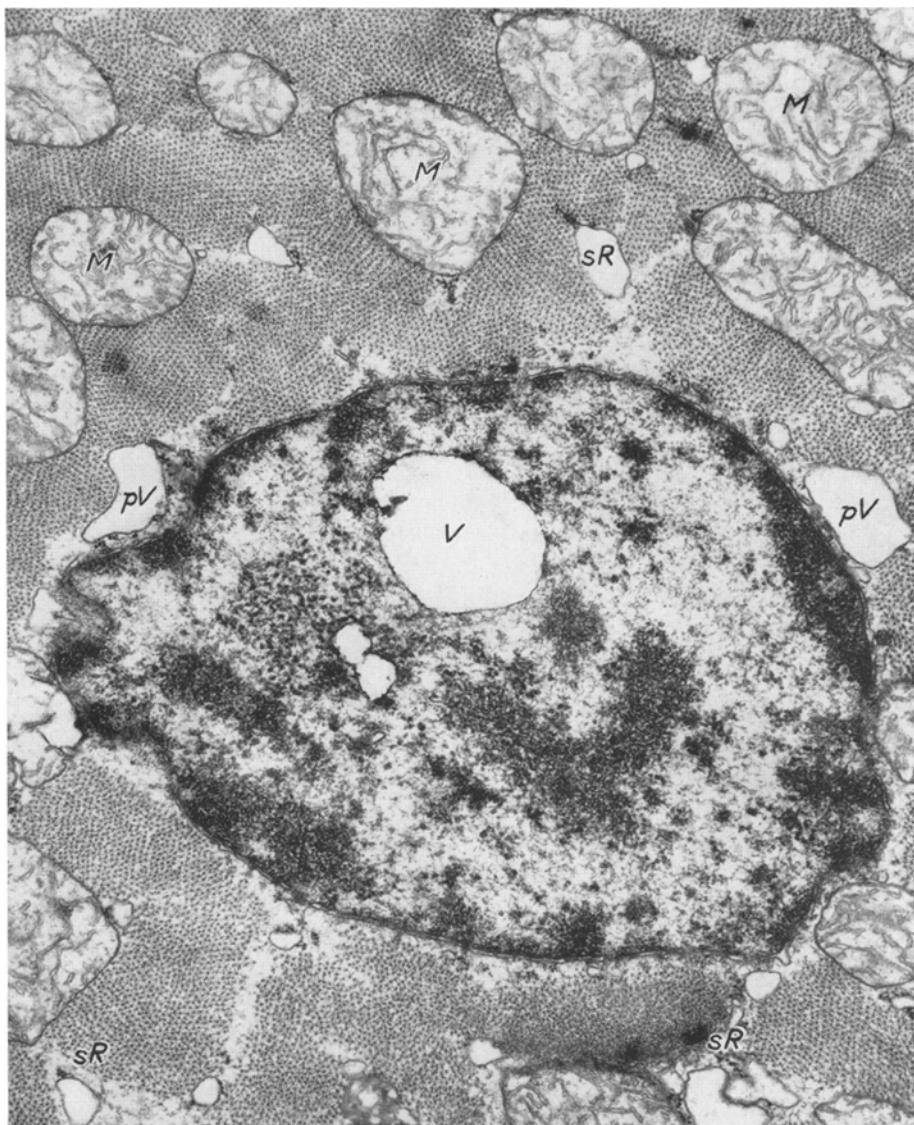
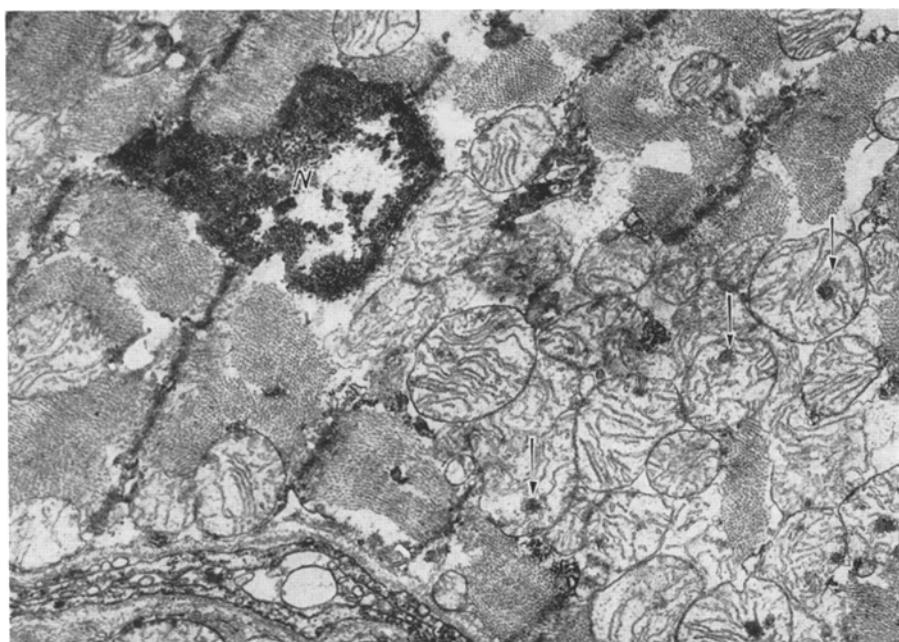


Abb. 1. Infarktzentrum. Dauer der Ischämie: 2 Std. Neben erweiterten Tubuli des Sarkoplasma-Reticulums (SR) und vereinzelten perinukleären Vacuolen (PV) stellen sich im Zellkern vacuolenartige Aufhellungen (V) dar. Die Mitochondrien (M) sind geschwollen. Vergrößerung: 22500fach

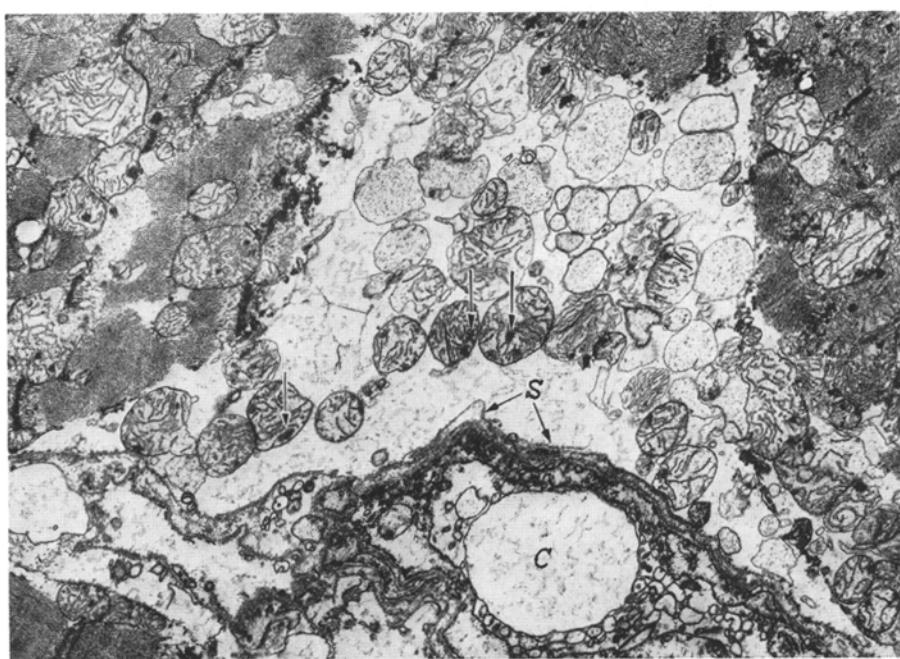
erweiterte Anteile des Sarkoplasma-Reticulums dar (Abb. 3). Die Capillaren zeigten allenthalben schwere Veränderungen und befanden sich zum Teil in Auflösung.

#### *II. Befunde in der Infarktperipherie*

Ein Teil der Muskelzellen zeigte gleiche Veränderungen wie im Infarktzentrum. Daneben fanden sich bereits 30 min nach der Unterbindung auffallend häufig Muskelzellen mit einem unterschiedlichen Kontraktionszustand. Selbst innerhalb der Muskelzellen konnte man Myofibrillenabschnitte mit erheblich verkürzten



a



b

Abb. 2a u. b. Infarktzentrum. Dauer der Ischämie: 4 Std. Dichte Körper in den Mitochondrien (↗). a Zellkern (*N*) mit beginnender Pyknose, b Partielles Zellödem im mittleren Bildabschnitt mit zum Teil regressiv veränderten Mitochondrien und unterschiedlich großen Vesikeln. Das Sarkolemm (*S*) ist abgehoben. Das Endothel einer angrenzenden Capillare (*C*) enthält zahlreiche Vacuolen. Vergrößerungen: a 15800fach, b 9800fach

Sarkomeren antreffen (Abb. 4). Dabei waren die Z-Streifen oft verbreitert und verdichtet (Abb. 5a). Solche umschriebenen „Superkontraktionen“ erstreckten sich meistens auf mehrere benachbarte Sarkomere und waren oft in gleicher Höhe in allen Myofibrillen vorhanden, so daß quer angeordnete bandförmige Kontraktionszonen vorlagen. Diese Zonen kamen innerhalb der Muskelzellen in Ein- und Mehrzahl vor. Vereinzelt waren sie in unmittelbarer Nähe der Glanzstreifen angeordnet. In solchen Gebieten fanden sich auffallend wenige Mitochondrien in den

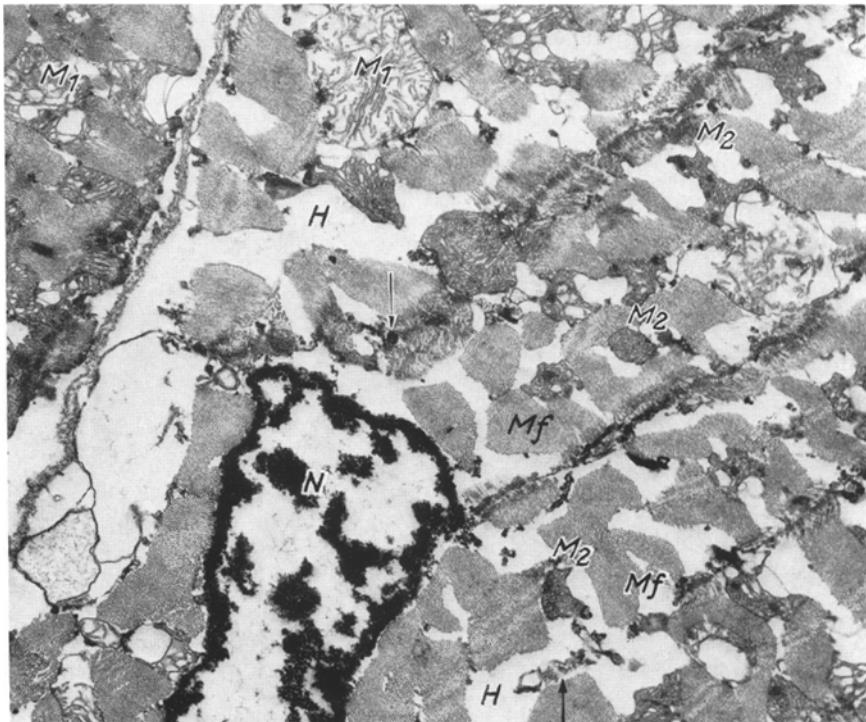


Abb. 3. Infarktzentrum, Dauer der Ischämie: 6 Std. Erhebliches Zellödem mit unregelmäßigen Spaltbildungen (H). Einzelne Z-Streifen (↗) und Myofilamentenbündel (Mf) sind fragmentiert. Die Mitochondrien sind zum Teil geschwollen (M<sub>1</sub>), zum Teil komprimiert (M<sub>2</sub>). Der Kern (N) weist eine Margination des Chromatins auf.  
Vergrößerung: 12800fach

interfibrillären Räumen (Abb. 5b). In den nächsten Stunden hoben sich die Z-Streifen in den kontrahierten und jetzt auch verdichteten Abschnitten immer schlechter ab; gleichzeitig waren die jetzt häufig unregelmäßig angeordneten Myofilamente kaum noch voneinander abgrenzbar, so daß allmählich eine Homogenisierung eintrat. In den anderen Zellbereichen stellten sich dagegen maximal dilatierte Myofibrillen dar, die häufig einen Zerfall der I-Band-Filamente und eine Fragmentation der A-Band-Filamente zeigten. Gleichzeitig bestand hier eine erhebliche ödematóse Aufhellung des Grundplasmas (Abb. 6). In den verdichten Zellabschnitten konnte man vielfach eine besonders ausgeprägte Mitochondrienschwellung feststellen, die oft mit einer vacuolären Transformation einherging.

Mitochondriengranula waren in den Zellen der Infarktperipherie wesentlich seltener anzutreffen als in Zellen des Infarktzentrums. Dagegen sah man in der Infarktperipherie — ähnlich wie im Zentrum — bis 4 Std nach der Unterbindung kernnahe Vacuolen und vacuolige Aufhellungen in den Zellkernen. Später boten die Kerne auch hier das Bild einer Kernwandhyperchromatose. Die Capillarveränderungen entsprachen den Befunden im Infarktzentrum.

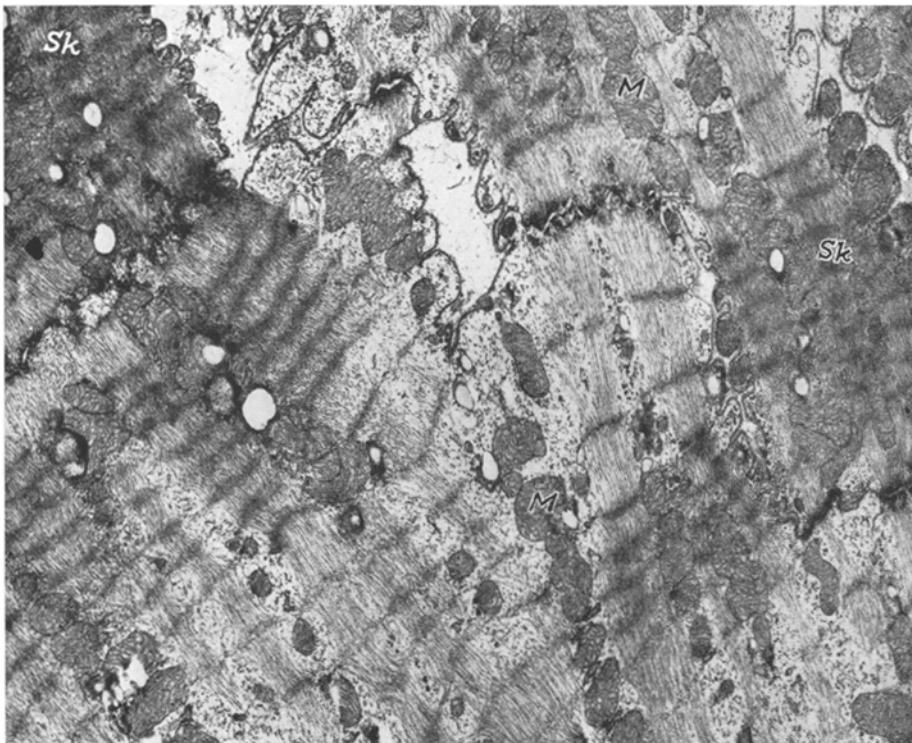


Abb. 4. Infarktperipherie. Dauer der Ischämie: 30 min. Umschriebene „Superkontraktionen“ (SK) der Myofibrillen. Die Mitochondrien (M) zeigen keine wesentlichen Veränderungen. Vergrößerung 11000fach

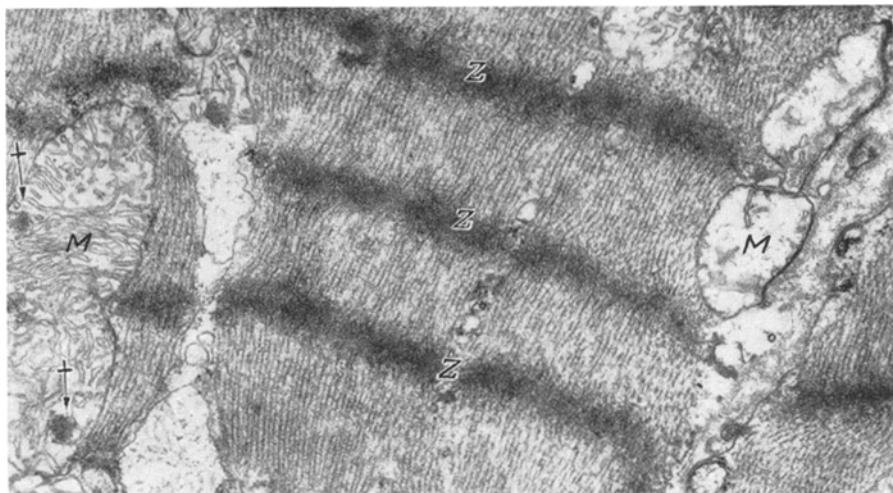
### *III. Befunde in der Umgebung der Infarkte*

Außerhalb des ischämischen Myokardabschnittes waren die Muskelzellen häufig geringfügig dilatiert. Sehr vereinzelt stellten sich auch hier in den Muskelzellen Gebiete mit deutlich kontrahierten Myofibrillen dar, ohne daß die Z-Streifen und Myofilamente wesentliche Veränderungen aufwiesen. Daneben zeigten die Muskelzellen mehrfach ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Ödem, eine geringe Schwellung der Mitochondrien sowie vereinzelte erweiterte Tubuli des Sarkoplasma-Reticulums. Oft enthielten die Muskelzellen in wechselnder Menge kleine Fetttröpfchen. Die Glykogengranula erschienen nicht vermindert. Die Zellkerne wiesen keine Besonderheiten auf. Die Capillarendothelien waren regelrecht gestaltet.

### **Diskussion**

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die Muskelzellen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte — auch elektronenmikroskopisch einen unterschiedlichen Ablauf der Nekrobiose aufweisen können.

Im Zentrum standen neben einer Abnahme der Glykogengranula und einer Dilatation der Myofibrillen eine gleichmäßige Schwellung der Mitochondrien mit



a



b

Abb. 5a. Infarktperipherie. Dauer der Ischämie: 4 Std. Deutlich verbreiterte und verdichtete Z-Streifen (Z) im Bereich eines kontrahierten Zellabschnittes. Die Mitochondrien (M) sind geschwollen und enthalten ab und zu dichte Körper (+→). Vergrößerung: 21000fach

Abb. 5b. Infarktperipherie. Dauer der Ischämie: 2 Std. Zellabschnitt mit hochgradig kontrahierten Myofibrillen (Sk) in der unmittelbaren Nähe eines Glanzstreifens (↗). Die Myofibrillen der angrenzenden Zelle sind leicht dilatiert. F Fetttröpfchen. Vergrößerung: 11000fach

Ausbildung kleiner dichter Körper, eine Erweiterung von Anteilen des Sarkoplasma-Reticulums sowie ein zunehmendes Zellödem im Vordergrund. Erst verhältnismäßig spät kam es stellenweise zu einem Zerfall der Myofilamente, der in der Regel im I-Band-Bereich begann. Die Befunde im Infarktzentrum entsprechen



Abb. 6. Infarktperipherie. Dauer der Ischämie: 6 Std. Kontrahierte Zonen (*Sk*) mit Verdichtung der Myofilamente. In den übrigen Zellabschnitten liegt ein deutliches Ödem (*H*) vor; hier sind die Myofibrillen dilatiert (*D*). Mehrfach ist ein Zerfall der I-Band(↗)- und der A-Band(↔)-Filamente eingetreten. Einige Mitochondrien (*M*) zeigen eine erhebliche Schwellung. Vergrößerung: 8500fach

somit — jedenfalls während der ersten 6 Std nach Beginn der Ischämie — Veränderungen, wie sie während der Entstehung von Colliquationsnekrosen (Cytolysen) im Herzmuskel (KORB, 1965) und in anderen Organen, unter anderem im Gehirn

(HAGER, 1964), in der Leber (COSSEL, 1966) und in der Niere (TOTOVIC, 1966) beschrieben wurden. Sie stimmen auch weitgehend mit Muskelzellveränderungen bei Frühstadien der postmortalen Autolyse überein (DAVID und DAVID, 1965; WEDELL, MERKER und NEUBERT, 1965).

In der *Infarktperipherie* stellten sich bereits frühzeitig Muskelzellen mit einem unregelmäßigen Kontraktionszustand der Myofibrillen dar. Dabei fanden sich zunächst unterschiedlich breite Abschnitte, in denen nebeneinanderliegende Myofibrillen bei erhaltenen Myofilamenten und zum Teil verbreiterten und verdichteten Z-Streifen stark verkürzte Sarkomere aufwiesen. Sie glichen damit in ihrer Anordnung und in ihrem Aussehen den bereits aus lichtoptischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen bekannten „hyalinen Querbändern“ bzw. „Kontraktionsbändern“ (u.a. HERDSON, SOMMERS und JENNINGS, 1965; KRUG und KORB, 1966). Gelegentlich grenzten solche kontrahierten Zonen unmittelbar an Glanzstreifen. Hier bestand eine gewisse Übereinstimmung zu Veränderungen, die von MARTIN und HACKEL (1966) im Herzmuskel nach einem hämorrhagischen Schock vorgefunden und als „zonal lesion“ (unilaterale Form) beschrieben wurden. In den kontrahierten Zonen trat später eine zunehmende Strukturverdichtung ein, die mit einem Schwund der Z-Streifen sowie einer Disorganisation und Homogenisierung der Myofilamente einherging. In den übrigen Zellanteilen waren die Myofibrillen zu diesem Zeitpunkt maximal dilatiert. Offenbar in Verbindung mit einem erheblichen Ödem des Grundplasmas kam es dabei zu einem Zerfall der I-Band- und einer Fragmentation der A-Band-Filamente. Hier hatte man den Eindruck, als würden — ähnlich wie nach Unterdruckversuchen (MÖLBERT, 1957) — innerhalb der einzelnen Zellen partielle Coagulation und Lysis nebeneinander ablaufen — ein Vorgang, der auch von anderen Autoren prinzipiell anerkannt wird (MAJNO u. Mitarb., 1960; DAVID, 1965).

Aus unseren Versuchen geht somit hervor, daß bei Frühstadien experimenteller Herzinfarkte die Zellschädigung im Zentrum im wesentlichen durch hydropische Veränderungen gekennzeichnet ist, wie sie sowohl bei der Colliquationsnekrose als auch bei der postmortalen Autolyse nachweisbar sind. Im Gegensatz dazu fanden sich in der *Infarktperipherie* Muskelzellen, die eine mehr oder weniger ausgedehnte partielle Coagulation aufwiesen. Es ist von Interesse, daß einer von uns (TOTOVIC, 1966) bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung ischämischer Niereninfarkte gleichsinnige Beobachtungen machte. Dabei konnten im Infarktzentrum vornehmlich „hydropische Nekrosen“, an der Infarktperipherie dagegen häufig ein mit Strukturverdichtungen einhergehender „anhydropischer Nekrosetyp“ festgestellt werden. Diese elektronenmikroskopischen Befunde dürften ein weiterer Hinweis dafür sein, daß durch eine örtlich begrenzte, permanente Ischämie im Zentrum des betroffenen Gebietes zunächst vornehmlich lytische Veränderungen ablaufen, während in der Peripherie frühzeitig Gerinnungsnekrosen entstehen (MÜLLER, 1938). Wahrscheinlich ist an dem Zustandekommen dieser Unterschiede ein Einstrom von Blutplasmabestandteilen aus dem umgebenden, nicht irreversibel geschädigten Gebiet maßgeblich beteiligt (u.a. KENT, 1966; KRUG und KORB, 1966).

Von den Befunden, die wir sowohl im Inneren als auch in der Peripherie der Infarkte erheben konnten, erscheint uns das Auftreten unterschiedlich großer, kernnaher Vacuolen sowie eigentümliche Aufhellungen im Kerninneren bemerkenswert.

Große Vacuolen in der Umgebung von Zellkernen wurden schon bei lichtoptischen Untersuchungen des Herzmuskels vielfach beschrieben (u.a. BÜCHNER, 1933/34; PICHTKA, 1942; GRUNDMANN, 1951; KRUG und KORB, 1966). Ob der Entstehung der perinukleären Vacuolen ein einheitlicher Vorgang zugrunde liegt, können wir nicht entscheiden. MEESSEN und POCHE (1963) erwähnen, daß sich entsprechende Vacuolen häufig im Bereich des Golgi-Feldes entwickeln. Von BESSIS (1964) werden Abschnürungen der Kernmembran in Betracht gezogen. Da es bekannt ist, daß die Zellkerne von Teilen des endoplasmatischen Reticulums umgeben werden (MILLER, 1958), möchten wir aufgrund unserer Beobachtungen annehmen, daß es sich bei diesen Vacuolen vorwiegend um extrem erweiterte Anteile des Sarkoplasma-Reticulums handelt.

Fast vacuolenartige, in Ein- und Mehrzahl vorkommende Aufhellungen im Kerninneren sind unseres Wissens bisher im Herzmuskel nicht beschrieben worden. Wir können vorläufig weder zur Entstehung noch über das weitere Schicksal eine sichere Aussage machen. Eine Artefaktbildung glauben wir ausschließen zu können, da wir entsprechende Bilder niemals in den jeweils mituntersuchten, nichtischämischen Myokardabschnitten fanden. Auch Einstülpungen und Abschnürungen der Kernmembran (BESSIS, 1964; DAVID, 1964) liegen — wie Serienschnitte zeigten — nicht vor. Wir haben den Eindruck, daß die Aufhellungen durch zunächst unscharfe, später durch Verdichtungen des Karyoplasmas gut begrenzte Wasseranreicherungen im Kern bedingt sind, daß es sich also um eine Art „Kernödem“ handelt. Dabei muß offenbleiben, ob eine „Einwässerung“ oder eine Entmischung im Kern selbst (MÜLLER, 1955) stattfindet.

Die übrigen Veränderungen sind gut bekannt und oft beschrieben worden, so daß sich ihre Diskussion erübrigt. Dies gilt insbesondere auch für das Auftreten von dichten Körpern in geschädigten Mitochondrien (u.a. DAVID, 1965; JENNINGS, BAUM und HERDSON, 1965; TOTOVIĆ, 1966) sowie für die Befunde an geschädigten Capillaren (u.a. DAVID und HECHT, 1961; POCHE, 1965).

In der *Infarktumgebung* enthielten zahlreiche Muskelzellen vermehrt Fettträpfchen. Dies entspricht dem auch lichtoptisch nachweisbaren verfetteten Randsaum in der Umgebung größerer Herzmuskelnekrosen (u.a. KAUFMAN, GAVAN und HILL, 1959; HECHT, KORB und DAVID, 1961). Daneben zeigte ein Teil der Zellen leichte, noch durchaus reversible Veränderungen. Dabei handelte es sich in erster Linie um ein Zellödem und eine geringe Erweiterung von Anteilen des Sarkoplasma-Reticulums. Immerhin ist zu erkennen, daß auch außerhalb der eigentlichen Ischämiezone eine — wenn auch geringe — Myokardschädigung erfolgt.

### Zusammenfassung

Die Herzen von zwölf Katzen wurden 30 min sowie 1, 2, 3, 4 und 6 Std nach der Unterbindung des Ramus descendens der linken Kranzarterie elektronenmikroskopisch untersucht. Durch gezielte Gewebsentnahmen aus dem Zentrum, der Peripherie und der Umgebung der ischämischen Abschnitte konnte gezeigt werden, daß die Befunde im Zentrum während der ersten 6 Std nach der Unterbindung weitgehend Verdrängungen wie bei einer Colliquationsnekrose bzw. einer postmortalen Autolyse gleichen. In der Peripherie tritt dagegen in einem Teil der Muskelzellen eine partielle Strukturverdichtung und Homogenisierung ein, die als Coagulationsnekrose gedeutet wird.

Daneben entstanden sowohl im Zentrum als auch in der Peripherie während der ersten 4 Std auffallend große, kernnahe Vacuolen und vacuolenartige Aufhellungen im Inneren der Zellkerne.

Außerhalb des Ischämiebereiches zeigten die Muskelzellen neben einer Verfettung nur geringe und durchaus reversible Veränderungen.

### **Early Alterations in the Central and Peripheral Parts of Experimental Myocardial Infarction Studied by Electron Microscope**

#### **Summary**

The hearts of 12 cats were studied by electron microscope 30 minutes, 1, 2, 4, and 6 hours after ligation of the ramus descendens of the left coronary artery. Tissue was taken from the center, the periphery, and the surroundings of the ischemic region. During the first 6 hours the changes in the center were much like those in liquefaction necrosis or in postmortem autolysis. In the periphery, however, part of the muscle cells showed increased density and homogenization which are interpreted as coagulation necrosis. During the first four hours large perinuclear vacuoles and intranuclear vacuole-like spaces appeared in both the central and peripheral regions.

Beyond the ischemic region the muscle cells showed, beside a fatty degeneration, only minor, reversible alterations.

#### **Literatur**

- BESSIS, M.: Studies on cell agony and death: An attempt at classification. In: *Cellular injury*. Ciba Foundation Symposium (Ed. A. V. S. DE REUCK and J. KNIGHT). London: J. & A. Churchill Ltd. 1964, S. 287—316.
- BÜCHNER, F.: Das morphologische Substrat der Angina pectoris im Tierexperiment. *Beitr. path. Anat.* **92**, 311—328 (1933/34).
- COSSEL, L.: Elektronenmikroskopische Befunde beim intravitalen Untergang von Leberepithelzellen. (Beitrag zur Kenntnis von Kolliquations- und Koagulationsnekrose.) *Beitr. path. Anat.* **133**, 156—185 (1966).
- DAVID, H.: Ergebnisse und Prinzipien der submikroskopischen Pathomorphologie der Herzmuskulatur. *Z. ges. inn. Med.* **18**, 481—486, 533—545 (1963).
- Physiologische und pathologische Modifikation der submikroskopischen Kernstruktur. II. Die Kernmembran. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **71**, 526—550 (1964).
  - Sterben und Tod der Zelle. *Mber. Dtsch. Akad. Wiss.* **7**, 452—463 (1965).
  - , u. S. DAVID: Submikroskopische Strukturveränderungen der Skelettmuskulatur während der postmortalen Autolyse. *Acta biol. med. germ.* **14**, 423—435 (1965).
  - , u. A. HECHT: Submikroskopische Strukturveränderungen der Herzmuskelkapillaren im Infarktgebiet. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **103**, 68—73 (1961).
- GRUNDMANN, E.: Histologische Untersuchungen über die Wirkung experimentellen Sauerstoffmangels auf das Katzenherz. *Beitr. path. Anat.* **111**, 36—76 (1951).
- HAGER, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems. Veröff. morph. Path., H. 67. Stuttgart: Gustav Fischer 1964.
- HECHT, A., G. KORB u. H. DAVID: Vergleichende histochemische, fluoreszenzmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes bei der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 267—284 (1961).
- HERDSON, P. B., H. M. SOMMERS, and R. B. JENNINGS: A comparative study of the fine structure of normal and ischemic dog myocardium with special reference to early changes following temporary occlusion of a coronary artery. *Amer. J. Path.* **46**, 367—386 (1965).
- JENNINGS, R. B., J. H. BAUM, and P. B. HERDSON: Fine structural changes in myocardial ischemic injury. *Arch. Path.* **79**, 135—143 (1965).

- KAUFMAN, N., T. L. GAVAN, and R. W. HILL: Experimental myocardial infarction in the rat  
Arch. Path. **67**, 482—488 (1959).
- KENT, S. P.: Intracellular plasma proteins: A manifestation of cell injury in experimentally produced myocardial ischemia in the dog. Amer. J. Path. **48**, 31a—32a (1966).
- KORB, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Aludrin (Isoproterenolsulfat)-Schädigung des Herzmuskels. Virchows Arch. path. Anat. **339**, 136—150 (1965).
- KORB, G., A. KRUG u. H. BECHTELSHEIMER: Fluorochromierungsstudien zur Darstellung der normalen und gestörten Herzmuskeldurchblutung in Schnittpräparaten. Beitr. path. Anat. **131**, 281—289 (1965).
- KRUG, A., u. G. KORB: Durchblutungsstörungen und histologische sowie enzymhistochemische Frühveränderungen am Katzenherzen nach temporärer Unterbindung von Coronargefäßen. Beitr. path. Anat. **134**, 29—51 (1966).
- MAJNO, G., M. LAGATTUTA, and T. E. THOMPSON: Cellular death and necrosis: Chemical, physical and morphologic changes in rat liver. Virchows Arch. path. Anat. **333**, 421—465 (1960).
- MARTIN jr., A. M., and D. B. HACKEL: An electron microscopic study of the progression of myocardial lesions in the dog after hemorrhagic shock. Lab. Invest. **15**, 243—260 (1966).
- MEESSEN, H., u. R. POCHE: Pathomorphologie des Myocard. In: Das Herz des Menschen (Hrsg. W. BARGMANN u. W. DOERR), Bd. II, S. 644—734. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- MILLER, F.: Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. Verh. dtsch. Ges. Path. **42**, 261—332 (1958).
- MÖLBERT, E.: Die Herzmuskelzelle nach akuter Oxydationshemmung im elektronenmikroskopischen Bild. Beitr. path. Anat. **118**, 421—435 (1957).
- MÜLLER, E.: Der Zelltod. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie (Hrsg. F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULET), Bd. II/2, S. 613—679. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- MÜLLER, R.: Über feinere, gewebliche Veränderungen bei der Gerinnungsnekrose und Autolyse, untersucht am Niereninfarkt. Frankfurt. Z. Path. **52**, 433—447 (1938).
- PICHOTKA, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologischen Histologie des akuten Höhentodes. Beitr. path. Anat. **107**, 117—155 (1942).
- POCHE, R.: Über die Bedeutung der Blutkapillaren für die herdförmige Anordnung von sogenannten hypoxischen Herzmuskelveränderungen. Verh. dtsch. Ges. Path. **49**, 218—223 (1965).
- REYNOLDS, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J. Cell Biol. **17**, 208—212 (1963).
- TOTOVIĆ, V.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Verhalten der Hauptstückepithelien beim experimentellen Niereninfarkt der Ratte. Virchows Arch. path. Anat. **340**, 251—269 (1966).
- WEDELL, J., H. J. MERKER u. D. NEUBERT: Mitochondrienstruktur und Atmungskettenphosphorylierung im Herzmuskel nach vollständiger Kreislaufunterbrechung. Virchows Arch. path. Anat. **338**, 355—370 (1965).

Priv.-Doz. Dr. G. KORB und Dr. V. TOTOVIĆ  
Pathologisches Institut der Universität  
355 Marburg, Robert-Koch-Str. 5