

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Organisation arterieller Thromben

ZANKA JURUKOVA* und HANS-JÜRGEN KNIERIEM

Abteilung für Herz- und Gefäßkrankheiten der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia (Direktor: Prof. Dr. Puchlev), und Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. H. Meessen)

Eingegangen am 23. Februar 1970

Electron-Microscopic Studies on the Organization of Arterial Thrombi

Summary. The arteria carotis communis of 60 Wistar rats was clamped and treated with 10% Formalin. In 45 animals wall-adherent parietal thrombi formed. The stages of organization of the thrombus was studied 5, 12, 20 and 30 days later using the light- and electron microscope. The organization of the thrombus is characterized by ingrowth of smooth muscle cells and of fibroblastlike smooth muscle cells originating from the arterial media. The medial smooth muscle cells beneath the thrombus show an elevated cellular activity by an increase in mitochondria and free ribosomes and a dilatation of endoplasmic reticulum. Additionally, smooth muscle cells phagocytize thrombocytes and erythrocytes. The organization of arterial thrombi by smooth muscle cells may be interpreted as evidence of the general tendency of the vascular wall to react to injuries uniformly by the proliferation of its smooth muscle cells.

Zusammenfassung. Bei 60 Wistar-Ratten wurde die Arteria carotis communis kurzfristig abgeklemmt und mit 10%iger Formalinlösung betupft. Bei 45 Tieren trat eine wandadhärente parietale Thrombose auf. Die Stadien der Organisation des Abscheidungsthrombus wurde nach 5, 12, 20 und 30 Tagen licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Die Organisation des Thrombus ist charakterisiert durch das Einwachsen von glatten Muskelzellen sowie von fibroblastenähnlichen Muskelzellen, die der Arterienmedia entstammen. Die unterhalb des Thrombus liegenden medialen Muskelzellen zeigen eine erhöhte Zellaktivität; die Mitochondrien und freien Ribosomen sind vermehrt, das endoplasmatische Reticulum ist erweitert. Ferner wirken die glatten Muskelzellen bei der Phagozytose von Thrombocyten und Erythrocyten mit. Die Organisation arterieller Thromben durch glatte Muskelzellen kann als Zeichen einer allgemeinen Tendenz der Gefäßwand gewertet werden, nach Schädigungen einheitlich mit der Proliferation ihrer glatten Muskelzellen zu reagieren.

Durch die Arbeiten von Pease und Paule (1960), Keech (1960), Buck (1961) und Rhodin (1962) ist die Konzeption eines unicellulären Aufbaus der Arterienmedia begründet worden. Die glatten Muskelzellen sind die einzigen Zellen der Gefäßwand beim Menschen und verschiedenen Versuchstieren, die als pluripotente mesenchymale Zellen für die Synthese des Kollagens, der elastischen Fasern und der Grundsubstanz der Gefäßwand verantwortlich sind (Wissler, 1967, 1968). Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben ergeben, daß Reparationsvorgänge im Bereich der Arterienwand durch die Proliferation glatter Muskelzellen charakterisiert sind. Die glatten Muskelzellen sind bei den Heilungsprozessen nach Schädigungen der Arterienwand unterschiedlicher Art, wie bei der experimentellen Hypertonie, nach Verletzungen und chirurgischen Eingriffen,

* Stipendiatin der Alexander von Humboldt-Stiftung.

Einwirkung vasotoxischer Substanzen, bei der menschlichen und experimentellen Arteriosklerose, bei entzündlichen Veränderungen und bei der Bildung einer Neointima in Gefäßprothesen beteiligt (Spiro et al., 1965; Bjökerud, 1969; Murray et al., 1966; Constantinides, 1965; Haust et al., 1960; Geer, 1965; Imai et al., 1966; Ghidoni und O'Neal, 1967; Parker und Odland, 1966; Knieriem, 1967; Hess und Stäubli, 1969; Goder et al., 1966; O'Neal et al., 1964, 1965).

Schon 1957 haben Haust, Movat und More bei der Organisation von Blutproteinen im Bereich menschlicher atherosklerotischer Plaques Zellen beschrieben, welche lichtmikroskopisch die strukturellen Merkmale glatter Muskelzellen aufwiesen. Woolf u. Mitarb. (1968) berichten über glatte Muskelzellen im Organisationsgewebe muraler Thromben in der Schweineaorta.

Wir stellten uns die Frage, ob durch elektronenmikroskopische Untersuchungen die Beteiligung glatter Muskelzellen an der beginnenden und fortgeschrittenen Organisation experimenteller Thromben in der Arteria carotis der Ratte nachgewiesen werden können¹.

Material und Methodik

Bei 60 Wistar-Ratten männlichen Geschlechts (200—250 g) wurde unter Nembutal-Narkose die linke Arteria carotis communis präpariert und mit einer gummiüberzogenen Klemme 15 min lang abgeklemmt. Danach wurde das Gefäß mit Hilfe eines Plastikstreifens vom umgebenden Gewebe isoliert und das vorher abgeklemmte Segment mit einem in 10%iger neutraler Formalinlösung getränkten Mullband 15 min lang umhüllt. Die dadurch bedingte kombinierte mechanisch-hypoxämische und chemische Gefäßwandschädigung führte bei 45 Tieren zur Ausbildung eines parietalen oder obturierenden Abscheidungsthrombus. Je 10 Versuchstiere bildeten eine Gruppe und wurden nach 5, 12, 20 sowie 30 Tagen nach der Gefäßwandläsion in Nembutal-Narkose getötet. Die thrombosierten Arterienabschnitte wurden sofort nach der Entnahme in kalter (4°C) 1%iger OsO₄-Lösung 2 Std fixiert, in Phosphatpuffer gewaschen, über eine aufsteigende Alkoholreihe und Propylenoxyd entwässert und in Epon 812 eingebettet. Semidünne Schnitte wurden mit einem Porter-Blum Ultramikrotom MT 2 hergestellt und mit Methylenblau-Azur II gefärbt. Ultradünne Schnitte wurden mit Uranylacetat und Bleioxyd kontrastiert und mit Hilfe eines RCA-EMU 3 G Elektronenmikroskops bei einer Strahlspannung von 50 kV untersucht.

Befunde

1. *Fünf Tage* nach der experimentellen Schädigung der Arterienwand erkennt man *lichtmikroskopisch* einen aus Fibrin und Erythrocyten zusammengesetzten frischen Thrombus, der von polymorphkernigen Leukocyten und einigen mononukleären Zellelementen durchsetzt ist (Abb. 1 b). Stellenweise sind auch längliche, spindelige Zellen mit reichlichem Cytoplasma und ovalen Kernen zu sehen. In einigen Fällen ist die Oberfläche des Thrombus von abgeflachten Zellen überzogen, die in einigen Bezirken eine kontinuierliche Schicht bilden. Der Thrombus haftet der vom Endothel entblößten Lamina elastica interna an. Die darunterliegende Gefäßwand läßt keine Veränderungen erkennen.

Bei der *elektronenmikroskopischen* Untersuchung sehen wir, daß der Thrombus aus Trümmern von Thrombocyten und Erythrocyten besteht, die von Fibrin umgeben sind (Abb. 2). Die mononukleären Zellen erweisen sich als eingewanderte Makrophagen, fibroblastenähnliche Zellen und als glatte Muskelzellen. Die

¹ Auf der 53. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 1969 in Mainz wurde über erste Befunde kurz berichtet.

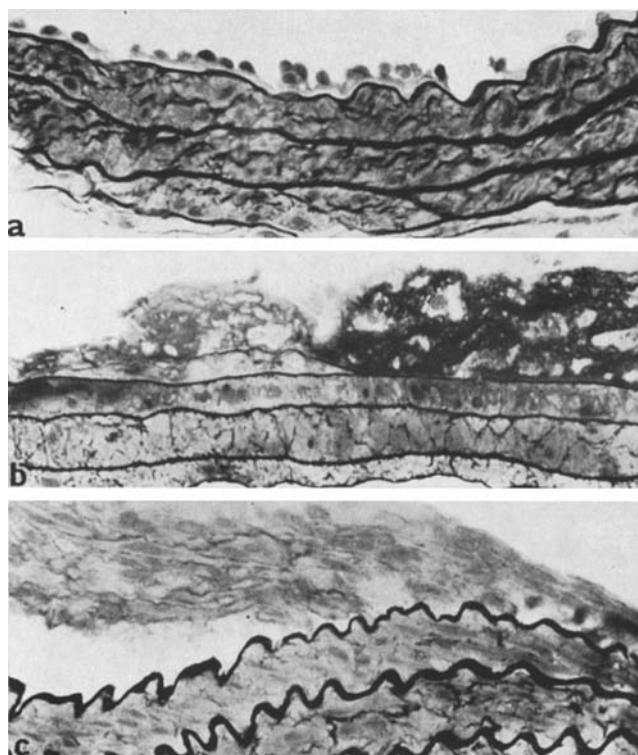


Abb. 1 a—c. Experimentelle Thrombose an der Arteria carotis des Kaninchens. a Geschwollene, pilzförmig in das Gefäßlumen hineinragende Endothelzellen in der Nachbarschaft eines 12 Tage alten Thrombus. b Frischer 5 Tage alter Thrombus aus Fibrin, Thrombocyten und blassen spindelförmigen Zellen. c Organisierter 30 Tage alter Thrombus, der aus mehreren Reihen spindelförmiger Zellen aufgebaut ist. a—c Semidünnsschnitte, Methylenblau-Azur II, Vergr. 310:1

Makrophagen enthalten zahlreiche wechselnd große Vacuolen, viele homogene, elektronendichte Granula, phagocytiertes Material, diffus im Cytoplasma verstreute Ribosomen und mehrere große Golgiefelder. Die fibroblastenähnlichen Zellen besitzen einen spindelförmigen Zelleib mit spärlichen Cytoplasmafortsätzen, einen ovalen, glattkonturierten Kern, stark entfaltetes rauhes endoplasmatisches Reticulum, das häufig cysternenartige Erweiterungen bildet und wenig Mitochondrien. Die glatten Muskelzellen liegen vereinzelt oder in kleinen Gruppen neben Makrophagen oder zerfallenen Thrombocyten. Sie haben einen länglichen Zelleib mit fingerartigen Cytoplasmatausläufern; ihr Kern zeigt marginale Chromatinverdichtungen. Das Cytoplasma enthält ein mäßig erweitertes endoplasmatisches Reticulum und wenige perinuklear gelegene Mitochondrien. Die Myofilamente sind wechselnd dicht gelagert, gelegentlich an die Zellperipherie gedrängt und haben fusiforme Verdichtungszonen.

Die Muskelzellen sind von einer feinen Basalmembran umgeben und enthalten unter der Zellmembran zahlreiche mikropinocytotische Vesikel. Die abgeflachten Zellen an der Oberfläche des Thrombus sind Endothelzellen mit chromatinreichen

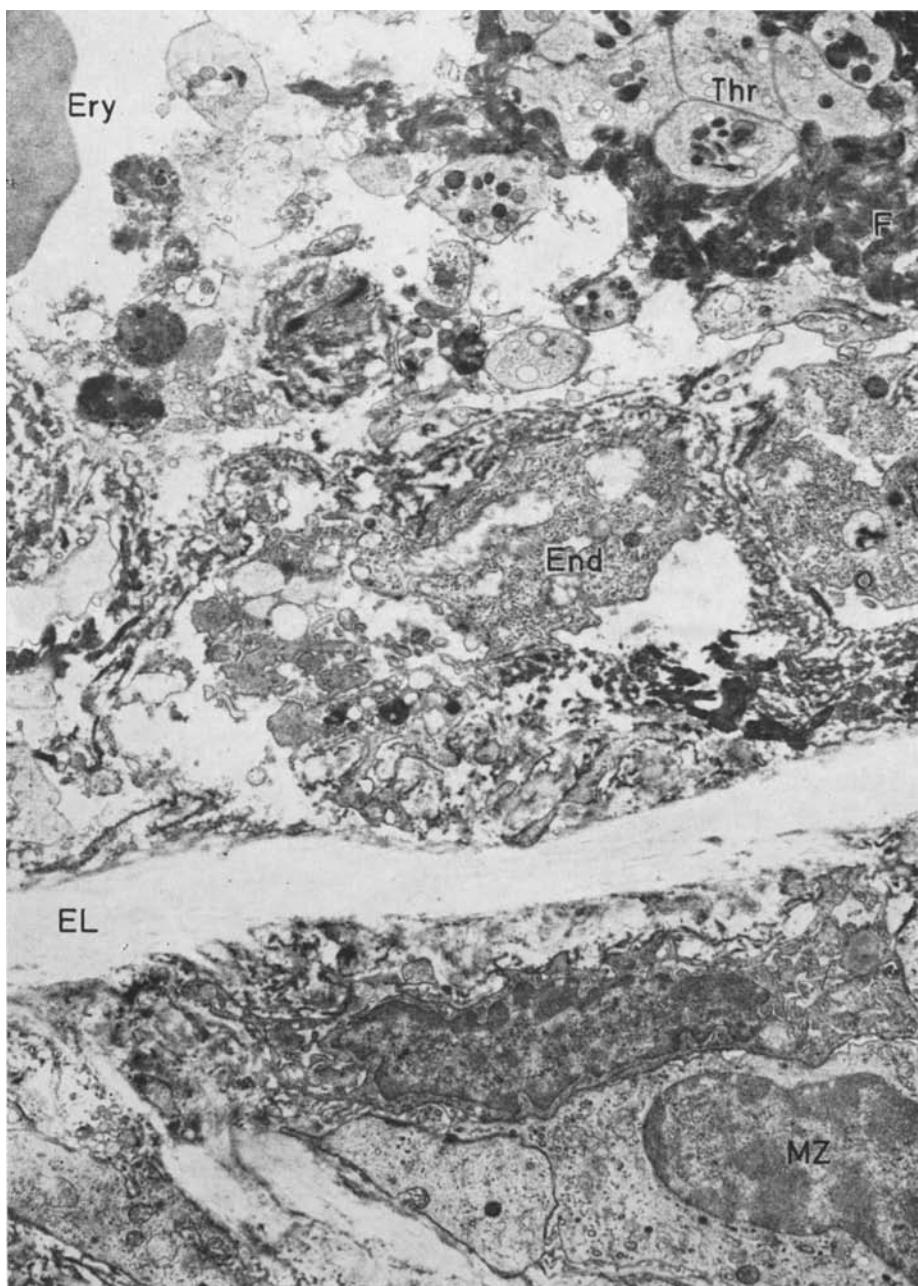


Abb. 2. Frischer 5 Tage alter Abscheidungsthrombus. Über der Elastica interna (EL), zerfallene Endothelzellen (End), agglutinierte Thrombocyten (Thr) und Fibrinbündel (F). Erythrocyt (Ery) und mediale glatte Muskelzellen (MZ). El.opt. Vergr. 2600:1; Abb.-Vergr. 6300:1

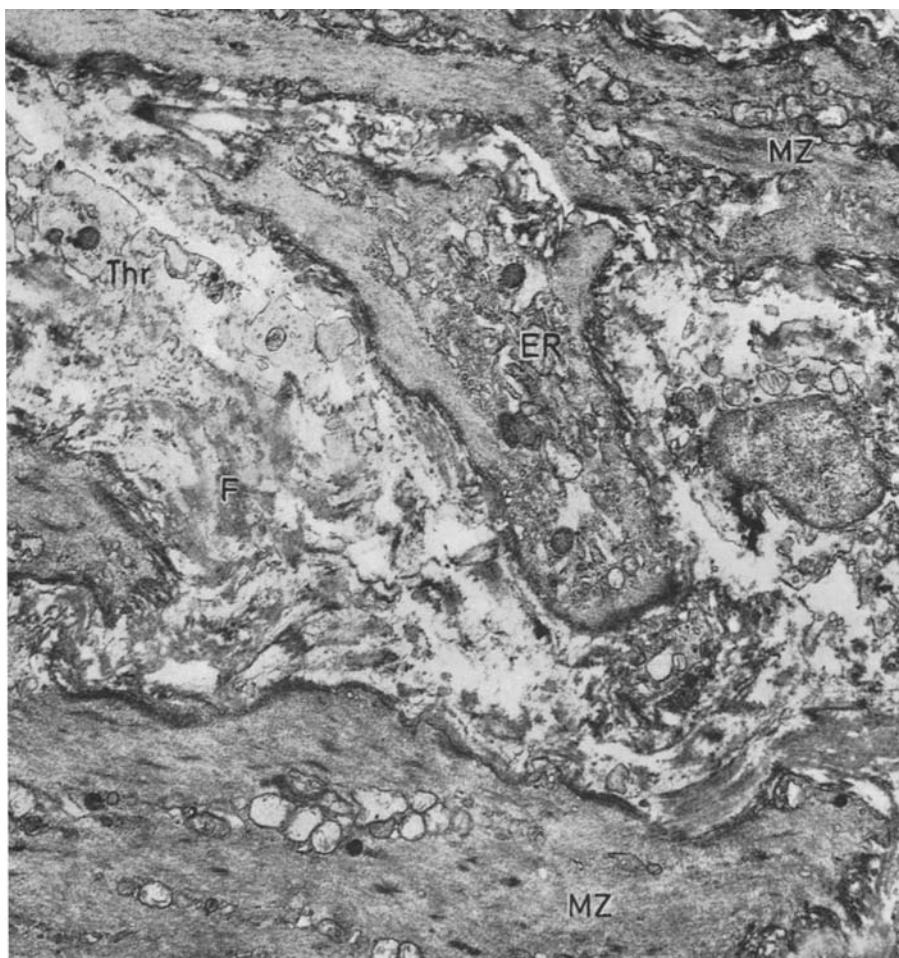


Abb. 3. 12 Tage alter Abscheidungsthrombus. Innerhalb des Thrombus prolikerierte glatte Muskelzellen (MZ) sowie Reste von Fibrin (F) und zerfallene Thrombocyten (Thr). In den glatten Muskelzellen vermehrtes und erweitertes endoplasmatisches Reticulum (ER). El.opt. Vergr. 3400:1; Abb.-Vergr. 8900:1

Kernen und sehr vielen Pinocytosebläschen. Die Endothelzellen unterhalb des Thrombus sind zerstört. Der Thrombus liegt unmittelbar auf der entblößten Lamina elastica interna. In einigen Fällen zeigen die noch erhaltenen ortsständigen Endothelzellen eine ausgeprägte Schwellung des Cytoplasmas. In der Media findet sich unterhalb des Thrombus nur eine „Auflockerung“ der inneren Lumen-nahen Schichten mit Verbreiterung des Zwischenraumes zwischen Muskelfasern und elastischen Lamellen.

2. Ein 12 Tage alter Thrombus enthält *lichtmikroskopisch* weitgehend aufgelöste Thrombocyten und überwiegend dichtgepackte Fibrinbündel. Der Thrombus ist von zahlreichen länglichen Zellen durchwachsen. Die Oberfläche ist von Endothelzellen abgedeckt. Diese Endothelzellen sind stellenweise stark geschwollen

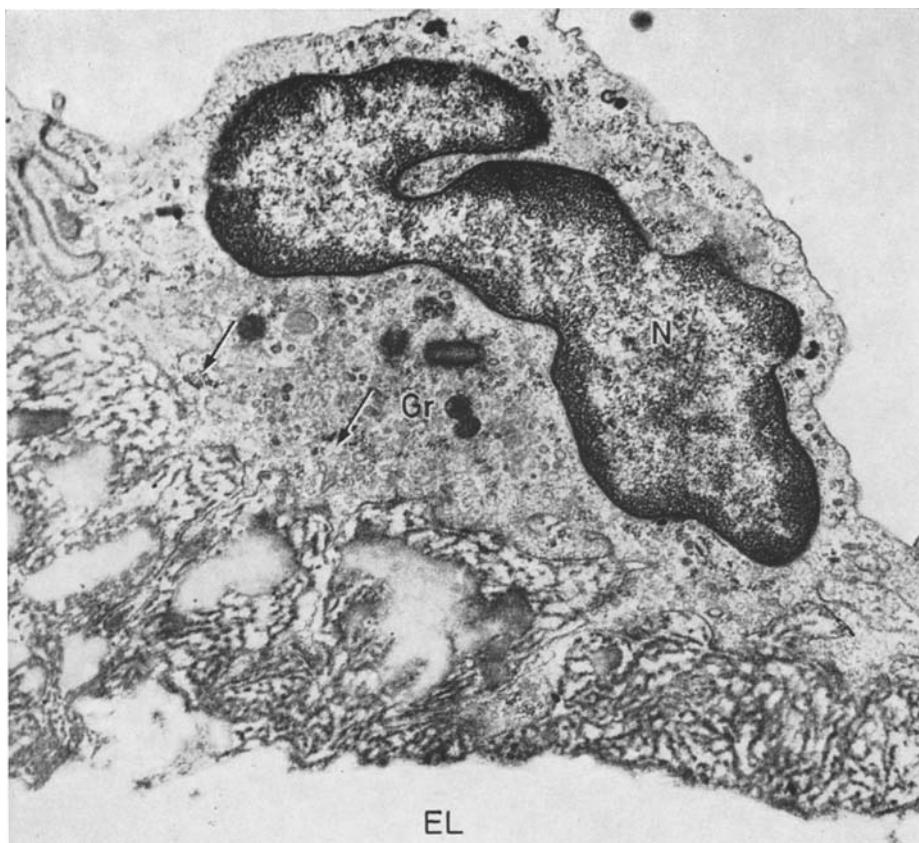


Abb. 4. 12 Tage alter Abscheidungsthrombus. Eine Endothelzelle in unmittelbarer Nachbarschaft des Thrombus mit großem gelappten Kern (N). Im Cytoplasma zahlreiche Pinocytosebläschen, Granula (Gr) und freie Ribosomen (↗). Lamina elastica interna (EL). El.opt. Vergr. 4200:1; Abb.-Vergr. 10000:1

und ragen pilzförmig in das Lumen hinein. Auch neben dem Thrombus finden sich derartige geschwollene und vergrößerte Endothelzellen (Abb. 1a). Die Arterienmedia sieht lichtmikroskopisch unverändert aus.

Ein 12 Tage alter Thrombus zeigt *elektronenmikroskopisch* neben breiten Fibrinbündeln und einzelnen degranulierten Thrombocyten typische glatte Muskelzellen mit fingerförmigen Zellausläufern und dichtgelagerten Myofilamenten mit fusiformen Verdichtungszonen (Abb. 3). Die Zellorganellen sind vermehrt, das rauhe endoplasmatische Reticulum ist stark entfaltet. Die Endothelzellen, die den Thrombus überziehen, sind groß und zeigen eine vermehrte cytoplasmatische Aktivität (Abb. 4). Bei den Tieren dieser Gruppe finden wir jetzt auch Veränderungen der unter dem Thrombus liegenden Media. Die elastischen Lamellen zeigen Aufbrüche und Lückenbildungen. Die glatten Muskelzellen der inneren Mediaschicht zeigen eine deutliche Zunahme ihrer Zellorganellen (Abb. 5).

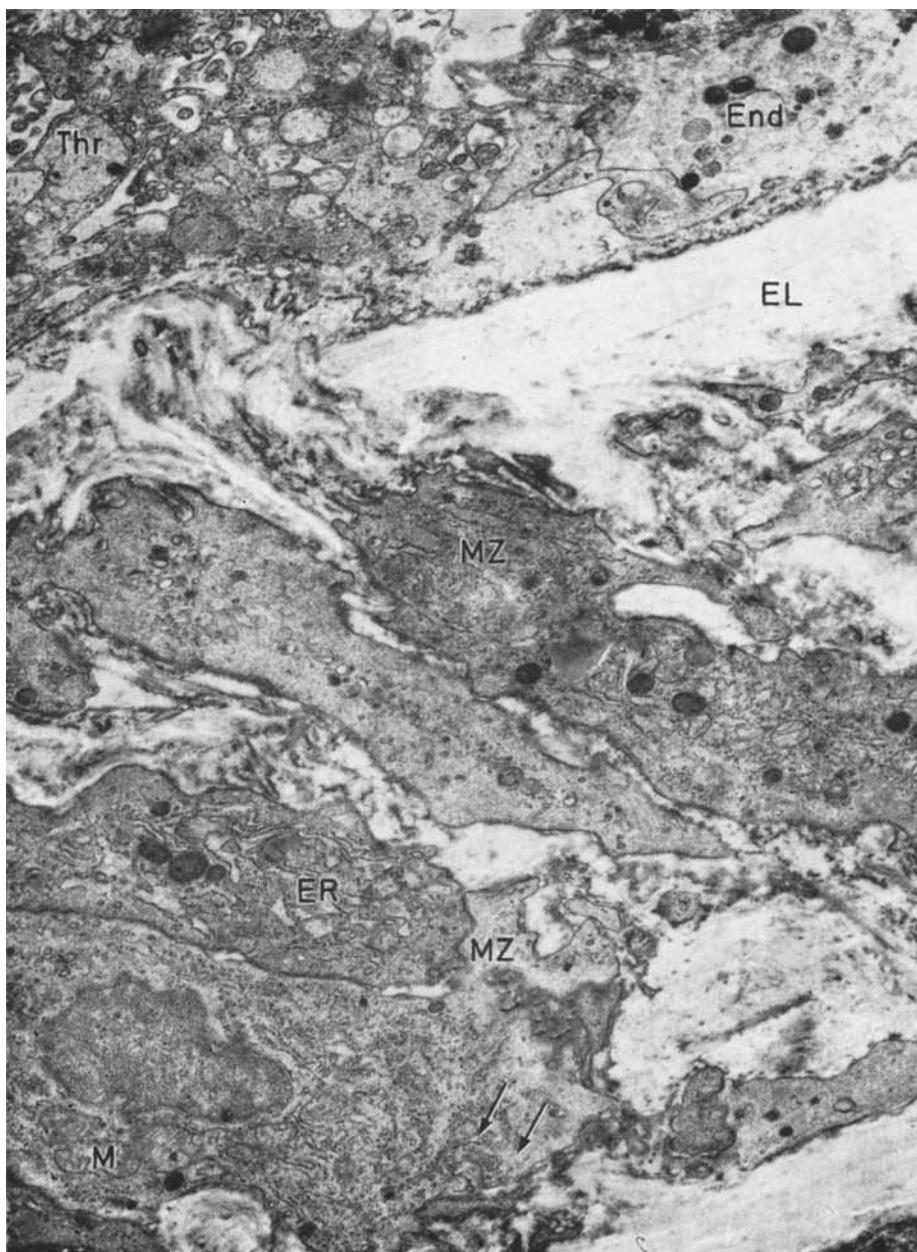


Abb. 5. 12 Tage alter Abscheidungsthrombus. Im oberen Bildabschnitt noch zerfallene Endothelzellen (End) und Thrombocytenreste. Unter der Elastica interna (EL) mediale glatte Muskelzellen (MZ) mit den Zeichen der „Aktivierung“. Vermehrung des rauhen endoplasmatischen Reticulum (ER), zahlreiche Mitochondrien (M) und freie Ribosomen (↗). El.opt. Vergr. 1850:1, Abb.-Vergr. 4850:1

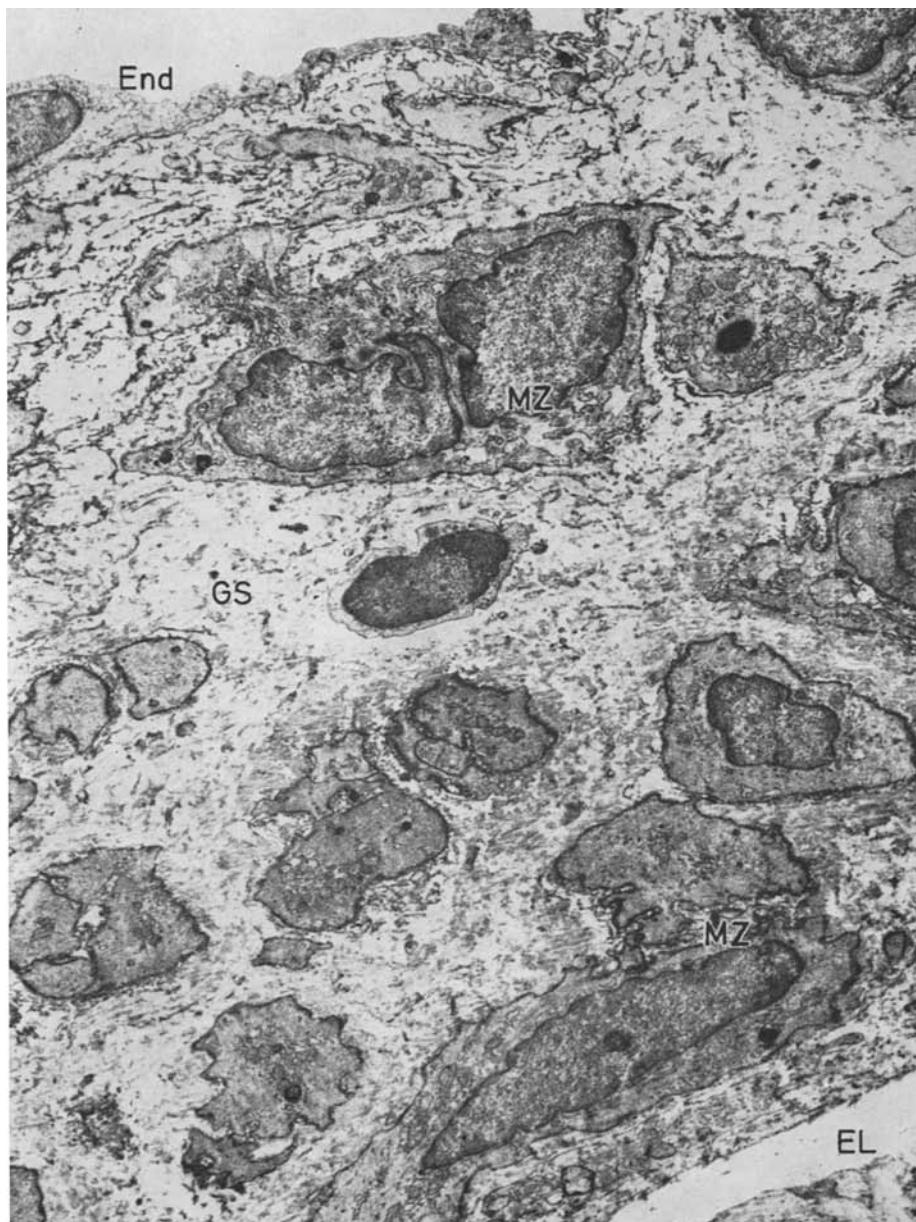


Abb. 6. 20 Tage alter Abscheidungsthrombus. Zwischen dem Endothel (*End*) und der Elastica interna (*EL*) zahlreiche proliferierte glatte Muskelzellen (*MZ*). Zwischen den Muskelzellen lockere Grundsubstanz (*GS*). El.opt. Vergr. 4200:1, Abb.-Vergr. 10000:1

Das rauhe endoplasmatische Reticulum und die Bläschen der Golgiefelder sind deutlich erweitert, die freien Ribosomen und die Mitochondrien sind vermehrt. Häufung sind Teilungen solcher „aktiver“ Muskelzellen zu beobachten, besonders

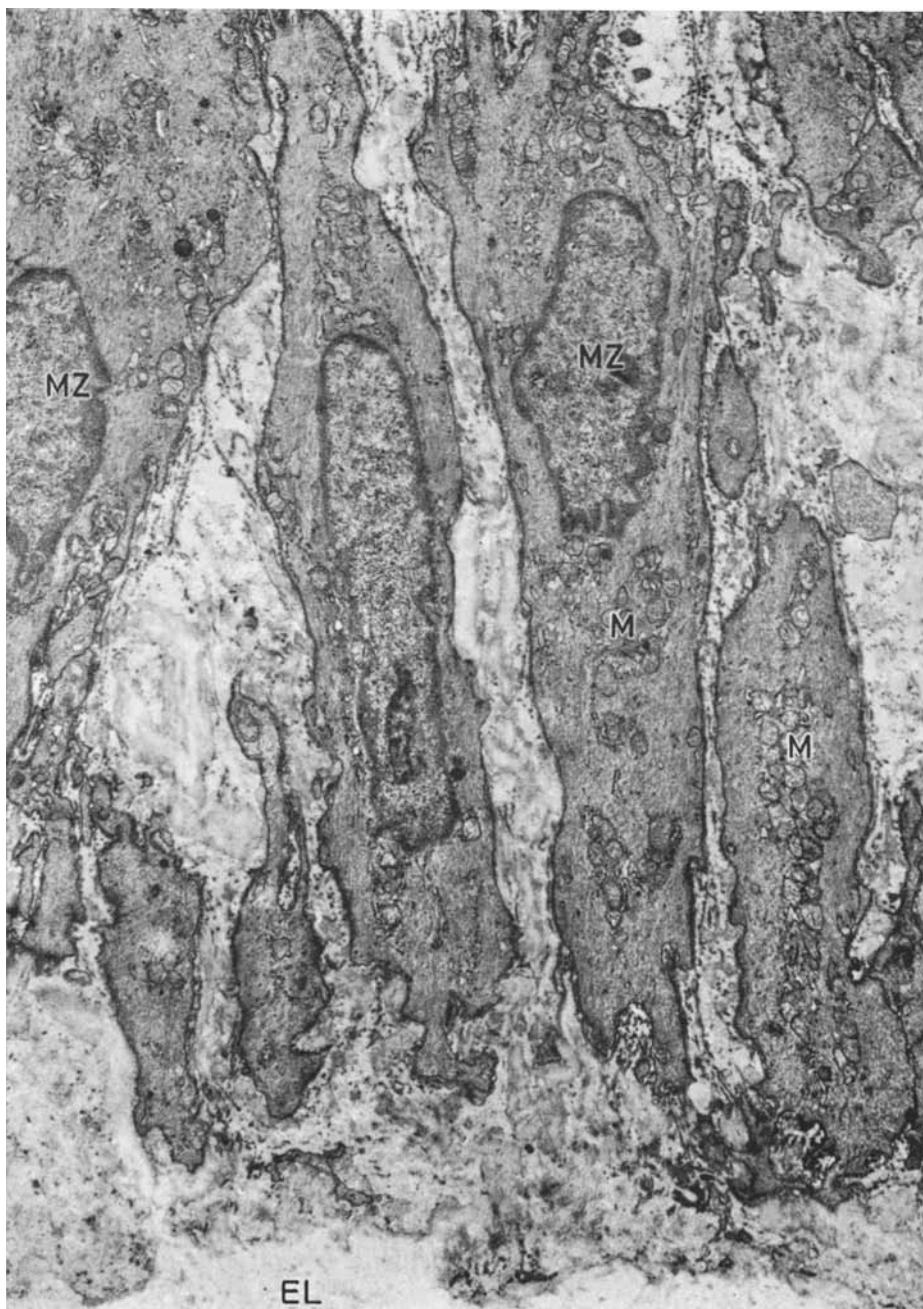


Abb. 7. 20 Tage alter Abscheidungsthrombus. Innerhalb des Thrombus und unmittelbar über der Elastica interna (EL) zahlreiche radiär angeordnete proliferierte glatte Muskelzellen (MZ) mit vielen Mitochondrien (M). El.opt. Vergr. 6200:1; Abb.-Vergr. 15700:1

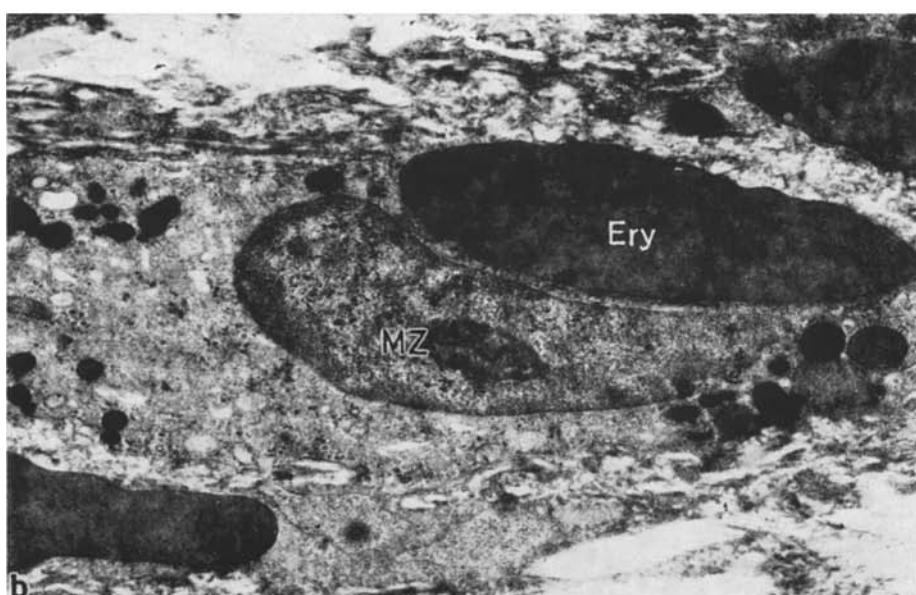
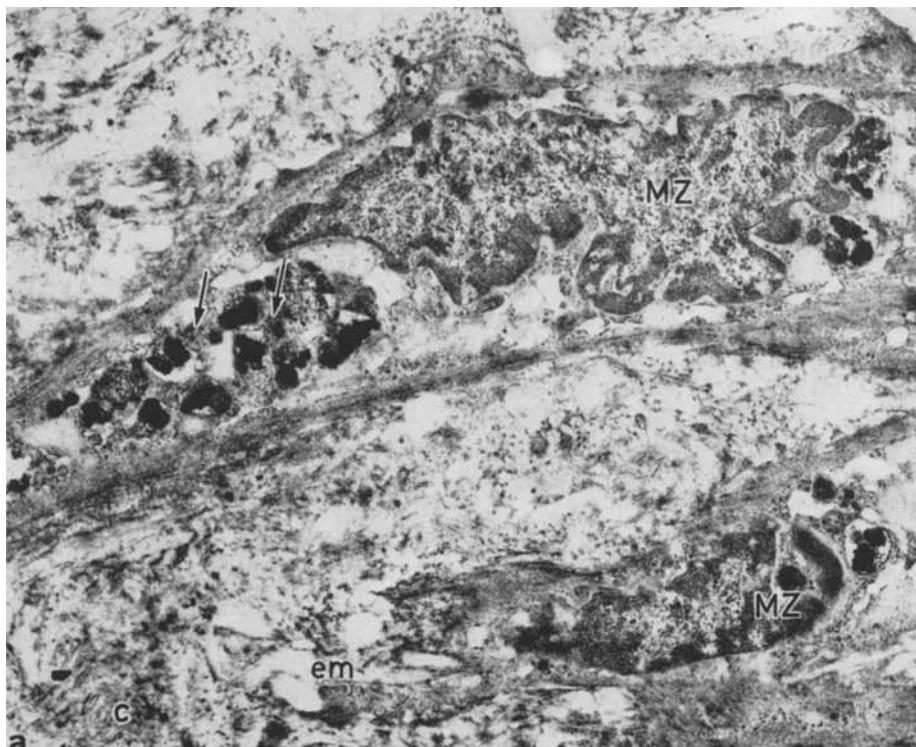


Abb. 8 a u. b. 20 Tage alter Abscheidungsthrombus. a Innerhalb von medialen glatten Muskelzellen (MZ) Hämosideringranula (↗). Die Muskelzellen sind von Elastinfilamenten und unreifer elastischer Matrix (em) sowie von feinen kollagenen Fibrillen (C) umgeben. b Muskelzelle mit phagocytierten Erythrocyten (Ery). a und b El. opt. Vergr. 3400:1, Abb.-Vergr. 8900:1

bei den Muskelzellen, die unmittelbar unter der Elastica interna liegen. Ferner sehen wir phagocytiertes Material in Form von elektronendichten Granula innerhalb von Muskelzellen. Einige Muskelzellen haben Thrombocyten oder Erythrocyten phagocytiert. Andere Muskelzellen der inneren Mediaschicht weisen Desintegrationen ihrer Zellorganellen auf mit Homogenisierungen von Cytoplasmaabschnitten und Verlust von Myofilamenten.

3. Die Befunde, die wir an 20 und 30 Tage alten Thromben erhoben haben, können zusammen besprochen werden, da die Veränderungen einander ähnlich sind. *Lichtmikroskopisch* sind die jetzt flachen parietalen Thromben vollständig endothelialisiert. Sie gleichen häufig sog. fibrosierten arteriosklerotischen Polstern (Abb. 1c). Die Thromben haften mit breiter Basis an der Arterienwand.

Elektronenmikroskopisch ist Fibrin nur noch vereinzelt nachweisbar. Der organisierte Thrombus besteht überwiegend aus proliferierten glatten Muskelzellen, die in mehreren Reihen übereinander angeordnet sind (Abb. 6). In den äußeren subendothelialen Schichten zeigen sie auf den Gefäßquerschnitten eine radiäre Orientierung (Abb. 7). Zahlreiche Muskelzellen enthalten in ihrem Cytoplasma phagocytiertes Material. Zwischen den Muskelzellen findet sich vermehrt homogene Grundsubstanz und unreifes ungeordnetes elastisches Material sowie kleine Bündel von Kollagenfibrillen. Geordnete kollagene Fasern sind in den 30 Tage alten Thromben zu erkennen. Innerhalb des organisierten Thrombus sind zahlreiche Capillaren nachzuweisen. Die Endothelzellen, die den Thrombus überdecken, sind groß und gelegentlich 2—3zeilig übereinander angeordnet. In der unter dem Thrombus gelegenen Gefäßwand lassen sich Defekte der Elastica interna feststellen. Hier liegen „aktivierte“ glatte Muskelzellen, die durch diese Lücken hindurchtreten. Viele glatte Muskelzellen der Media enthalten auch in diesem Stadium noch phagocytiertes elektronendiches Material; häufig auch Teile von Erythrocyten (Abb. 8a und b). Einzelne glatte Muskelzellen der inneren Media zeigen ein strukturloses homogenisiertes Cytoplasma, wie es bei einer Koagulationsnekrose vorkommt.

Diskussion

Das bei den vorliegenden Untersuchungen gewählte experimentelle Thrombosemodell hat sich wegen der einfachen operativen Technik bewährt. Bei über 70% der Versuchstiere führte die kombinierte mechanisch-hypoxämische und chemische Schädigung der Arterienwand zur Bildung eines wandhaften parietalen, teilweise obturierenden Abscheidungsthrombus.

Der Thrombus besteht aus Thrombocyten, Fibrin und Erythrocyten und lässt schon fünf Tage nach seiner Entstehung eine beginnende Organisation erkennen. Längliche Zellen mit schmalen ovalen Kernen wachsen in den Thrombus ein und führen zu einem Umbau des thrombotischen Materials. Nach 12—20 Tagen ist der Thrombus immer dichter von proliferierenden Zellen durchwachsen, die elektronenmikroskopisch alle für die glatten Muskelzellen typischen Merkmale aufweisen. Neben feinen Myofilamenten mit fusiformen Verdichtungszonen sehen wir unter der Zellmembran kleine pinocytotische Vesikel. Der Zellkern besitzt einige Einbuchtungen und ist relativ chromatinarm. Charakteristisch für diese glatten Muskelzellen, die an der Organisation des Thrombus beteiligt sind, ist der Reichtum an Zellorganellen. Das rauhe endoplasmatische Reticulum ist stark entfaltet und

zeigt stellenweise cysternenartige Erweiterungen. Durch die Vermehrung der Zellorganellen und den vermindernten Anteil an Myofilamenten unterscheiden sich diese proliferierenden Muskelzellen von den Muskelzellen der Arterienmedia. Sie ähneln im Aufbau Fibroblasten oder Makrophagen. Sie entsprechen den sog. „modifizierten“ glatten Muskelzellen (Buck, 1961, 1963; Haust et al., 1958, 1960, 1963; Imai et al., 1966), den „intermediären“ Zellen (Altschul, 1950) oder den myointimalen Zellen (Parker und Odland, 1966). Die elektronenmikroskopischen Unterschiede zwischen den proliferierenden glatten Muskelzellen und den Muskelzellen der Media sind lediglich Ausdruck quantitativer Unterschiede in der Stoffwechselaktivität beider Zelltypen. Die fibroblastenähnlichen „modifizierten“ Muskelzellen mit stark erweitertem endoplasmatischen Reticulum und vermehrten Ribosomen sowie großen Golgiefeldern lassen eine gesteigerte Synthese- und Sekretionstätigkeit erkennen. Deshalb werden sie auch als „aktive“ Muskelzellen bezeichnet (Weiss, 1968; Jurukova und Rohr, 1968). Die Fähigkeit dieser Zellen zur Bildung von Grundsubstanz, elastischen und kollagenen Fasern konnte in den letzten Jahren wiederholt bestätigt werden (Rohr und Jurukova, 1968; Jarmolych et al., 1968). Die fibroblastenähnlichen Zellen, die wir neben aktiven glatten Muskelzellen bei der beginnenden Organisation des fünf Tage alten Thrombus beobachtet haben, könnten ein noch früheres Stadium in dieser Differenzierungsphase der glatten Muskelzellen darstellen. Für eine solche Annahme spricht auch der Befund, daß im späteren Verlauf der Organisation fibroblastenartige Zellen nicht mehr beobachtet werden.

Die Herkunft der „aktiven“ glatten Muskelzellen, die an den reparativen Vorgängen in der Gefäßwand ebenso wie bei der Organisation von Thromben beteiligt sind, ist immer noch umstritten. Altschul (1950) leitet sie von Endothelzellen, Still (1964) von Blutmonocyten, Seifert (1963) von intimalen Histiocyten ab. Die Mehrzahl der Untersucher sehen sie aber als „aktivierte“, bzw. „modifizierte“ subendothiale und mediale glatte Muskelzellen an (Buck, 1961, 1963; Haust et al., 1958, 1960, 1963; McGill et al., 1963; Imai et al., 1966; Knieriem, 1969; Jurukova, 1969). Dafür sprechen auch unsere Befunde bei der Organisation eines arteriellen Thrombus. Wir sehen unterhalb des Thrombus im Bereich der inneren Mediaschichten proliferierende glatte Muskelzellen, die durch Lücken in der Elastica interna hindurchtreten und so das den Thrombus organisierende Gewebe erreichen. Gleichzeitig sehen wir in den Muskelzellen der Media ein stark entfaltetes endoplasmatisches Reticulum, vermehrte Ribosomen und häufige Zellteilungen im Sinne einer „Aktivierung“. Ähnliche Befunde werden auch an medialen glatten Muskelzellen unterhalb von arteriosklerotischen Polstern erhoben (Scott et al., 1964; Parker und Odland, 1966; Imai et al., 1966; Knieriem, 1970) oder bei der Bildung einer Neointima in Gefäßprothesen (Warren, 1965) beobachtet.

Die glatten Muskelzellen der Media unter dem Thrombus lassen neben den Zeichen der Aktivierung und gesteigerten Stoffwechselaktivität auch eine Fähigkeit zur Phagozytose von Thrombocyten erkennen. Veränderungen der medialen Muskelzellen der Gefäßwand werden auch bei anderen pathologischen Prozessen beobachtet, z.B. beim experimentellen Lathyrismus (Seifert und Hartmann, 1963), nach Röntgenbestrahlung (Kirkpatrick, 1967) oder nach Bestrahlung mit radioaktiven Substanzen (David und Kunz, 1965).

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, daß die Organisation experimenteller arterieller Thromben durch das Einwachsen „aktiver“ glatter Muskelzellen zustande kommt. Diese aktiven glatten Muskelzellen stammen mit großer Wahrscheinlichkeit von den Muskelzellen der Arterienmedia ab. Die Beteiligung der glatten Muskelzellen der Arterienwand an der Organisation von Thromben ist ein Zeichen einer allgemeinen Tendenz der Gefäßwand auf Schädigungen unterschiedlicher Art uniform durch die Bildung proliferierender glatter Muskelzellen zu reagieren. Mit dem Beweis, daß die glatten Muskelzellen der Gefäßwand an der Organisation eines Thrombus beteiligt sind, wird die Fähigkeit der medialen Muskelzellen zur Proliferation und Migration unterstrichen.

Literatur

- Altschul, R.: Selected studies on atherosclerosis. Springfield, Illinois: Thomas 1950.
- Björkerud, S.: Reaction of the aortic wall of the rabbit after superficial, longitudinal, mechanical trauma. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **347**, 197—210 (1969).
- Buck, R. C.: Intimal thickening after ligation of arteries. *Circulat. Res.* **9**, 418—426 (1961).
- Lesions in the rabbit aorta produced by feeding a high cholesterol diet followed by a normal diet. An electronmicroscopic study. *Brit. J. exp. Path.* **43**, 236—240 (1962).
- Histogenesis and morphology of arterial tissue. In: *Atherosclerosis and its origin* (M. Sandler and G. H. Bourne, eds.). New York: Academic Press 1963.
- Constantinides, P.: Experimental atherosclerosis. Amsterdam: Elsevier 1965.
- David, H., Kunz, J.: Strukturveränderungen der Media der Kaninchenaorta nach lokaler Bestrahlung (90 Sr-90Y). *Z. Zellforsch.* **66**, 83—95 (1965).
- Geer, J. C., Guidry, M. A.: Experimental canine atherosclerosis In: *Comparative atherosclerosis* (J. C. Roberts and R. Straus, eds.). New York: Harper and Row, Hoeber Medical Division 1965.
- Ghidoni, J. J., O'Neal, R. M.: Recent advances in molecular pathology: A review. Ultrastructure of human atheroma. *Exp. molec. Path.* **7**, 378 (1967).
- Goder, G., David, H., Uerlings, I.: Elektronenmikroskopische Befunde der Gefäßwand bei Arteriitis temporalis. *Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal.* **169**, 12—29 (1966).
- Haust, M. D., More, R. H.: New functional aspects of smooth muscle cells. *Fed. Proc.* **17**, 440 (1958).
- — Significance of smooth muscle cells in atherogenesis. In: *Evolution of the atherosclerotic plaque* (R. J. Jones, ed.). Chicago: Chicago University Press 1963.
- — Movat, H. Z.: The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of atherosclerosis. *Amer. J. Path.* **37**, 377—389 (1960).
- — Movat, H. Z., More, R. H.: Organization by smooth muscle cells. *Amer. J. Path.* **33**, 626 (1957).
- Hess, R., Stäubli, W.: Ultrastructure of vascular changes. In: *Atherosclerosis* (F. G. Schettler and G. S. Boyd, eds.). Amsterdam: Elsevier 1969.
- Imai, H., Lee, T., Pastori, S., Panlilio, E., Florentin, R., Thomas, W. R.: Atherosclerosis in rabbits. Architectural and subcellular alterations of smooth muscle cells of aortas in response to hyperlipemia. *Exp. molec. Path.* **5**, 273—310 (1966).
- Jarmolych, J., Daoud, A. S., Landau, J., Fritz, K. E., McElvene: Aortic media explants. Cell proliferation and production of mucopolysaccharides, collagen and elastic tissue. *Exp. molec. Path.* **9**, 171 (1968).
- Jurukova, Z.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Beteiligung glatter Muskelzellen der Arterienwand an der Organisation arterieller Thromben. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 464—469 (1969).
- Rohr, H. P.: Beitrag zur Bildung bindegewebiger Matrix in glatten Muskelzellen (Elektronenmikroskopisch-autoradiographische Untersuchungen mit ^{35}S -Sulfat an glatten Muskelzellen nach Doppelligatur der Arteria carotis). *Path. europ.* **3**, 551—570 (1968).
- Keech, M. K.: Electron microscope study of the normal rat aorta. *J. biophys. biochem. Cytol.* **7**, 533—538 (1960).

- Kirkpatrick, J. B.: Pathogenesis of foam cell lesions in irradiated arteries. *Amer. J. Path.* **50**, 291—309 (1967).
- Knieriem, H.-J.: Electron-microscopic study of bovine arteriosclerotic lesions. *Amer. J. Path.* **50**, 1035—1044 (1967).
- Beitrag zur Pathohistogenese der Arteriosklerose. *Habil.-Schr. Düsseldorf* 1969.
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Pathohistogenese der Arteriosklerose. *Beitr. path. Anat.* (im Druck).
- McGill, H. C., Geer, J. C., Strong, J. P.: Natural history of human atherosclerotic lesions. In: *Atherosclerosis and its origin* (M. Sandler and G. H. Bourne, eds.). New York: Academic Press 1963.
- Murray, M., Schrodt, G. R., Berg, H. F.: Role of smooth muscle cells in healing of injured arteries. *Arch. Path.* **82**, 138—146 (1966).
- O'Neal, R. M., Abbott, J. P., Jordan, G. L., DeBakey, M. E.: Comparison of linings of aortic dacron prostheses in experimental animals and man by light and electron microscopy. *Lab. Invest.* **14**, 572—573 (1965).
- Jordan, G. L., Rabin, E. R., DeBakey, M. E., Halpert, B.: Cells grown on isolated intravascular dacron hub. *Exp. molec. Path.* **3**, 403—412 (1964).
- Parker, F., Odland, G. F.: A correlative histochemical, biochemical and electron-microscopic study of experimental atherosclerosis in the rabbit aorta with special reference to the myointimal cells. *Amer. J. Path.* **48**, 197—216 (1966).
- Pease, D. C., Paule, W. J.: Electron microscopy of elastic arteries. The thoracic aorta of the rat. *J. Ultrastruct. Res.* **3**, 469—484 (1960).
- Rhodin, J. A. S.: Fine structure of vascular walls in mammals. With special reference to smooth muscle component. *Physiol. Rev.* **42**, Suppl. 5, 48—87 (1962).
- Rohr, H. P., Jurukova, Z.: Beitrag zur Bildung bindegewebiger Matrix in glatten Muskelzellen (Elektronenmikroskopisch-autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H -Prolin und ^{35}S -Sulfat am Östrogen-stimulierten Mäuseuterus). *Path. europ.* **3**, 571—592 (1968).
- Scott, R. F., Morrison, E. S., Thomas, W. A., Jones, R. J., Nam, S. C.: Short-term feeding of unsaturated versus saturated fat in the production of atherosclerosis in the rat. *Exp. molec. Path.* **3**, 421—443 (1964).
- Seifert, K.: Über experimentelle Atheromatose der Kaninchenaorta. *Z. Zellforsch.* **61**, 276—316 (1963).
- Hartmann, F.: Die Feinstruktur der Schweineaorta beim experimentellen Lathyrismus. *Z. Zellforsch.* **59**, 878—907 (1963).
- Spiro, D., Lattes, R., Wiener, J.: The cellular pathology of experimental hypertension. *Amer. J. Path.* **47**, 19—49 (1965).
- Still, W. J. S.: Pathogenesis of experimental atherosclerosis. *Arch. Path.* **78**, 601—612 (1964).
- Warren, B. A.: The ultrastructure of neointima of aortic fabric grafts in dogs. *J. int. Coll. Surg.*, Sect. I **44**, 632—644 (1965).
- Weiss, P.: Submikroskopische Charakteristika und Reaktionsformen der glatten Muskelzelle unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwandmuskelzelle. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **78**, 305—331 (1968).
- Wissler, R. W.: The arterial medial cell smooth muscle or multifunctional mesenchyme? *Circulation* **36**, 1 (1967).
- The arterial medial cell smooth muscle or multifunctional mesenchyme? *J. Atheroscl. Res.* **8**, 201 (1968).
- Woolf, N., Bradley, J. W., Crawford, T., Carstairs, K. C.: Experimental mural thrombi in the pig aorta. The early natural history. *Brit. J. Exp. Path.* **49**, 257—264 (1968).

Doz. Dr. Zanka Jurukova
Abt. Herz- und Gefäßkrankheiten
Bulgarische Akademie der Wissenschaften
Sofia/Bulgarien

Priv.-Doz. Dr. H.-J. Knieriem
Pathologisches Institut der Universität
D-4000 Düsseldorf, Moorenstraße 5