

Der Nachweis des frischen Herzinfarktes beim Menschen durch Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Herzmuskel mit Indikatorpapier***

ARNO KRUG

Chirurgische Universitätsklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. B. Löhr)

Eingegangen am 19. April 1970

The Demonstration of Acute Human Cardiac Infarction by Determining the Hydrogen Ion Concentration of the Myocardium with Indicator Paper

Summary. In three patients who died immediately after surgical procedures on the heart it was possible one—two hours after death to demonstrate with indicator paper on frozen sections of myocardium a circumscribed ischemic lesion and to determine the age of the infarction from the changed hydrogen ion concentration. Within the first one—two hours after the onset of ischemia the hydrogen ion concentration in the area of ischemic damage is increased ($\text{pH} < 6.0$). Subsequently the infarcted area, beginning in the border zone, shows a decreased hydrogen ion concentration (pH appr. 7.4—7.5).

As to the decreased hydrogen ion concentration, it was possible with the periodic-acid-Schiff (PAS) reaction to demonstrate so-called PAS-positive diastase-resistant material in the myocardium. The enzymohistochemical succinodehydrogenase test showed an increased enzyme reaction in an infarction which was 7—8 hours old.

Zusammenfassung. Bei 3 Patienten, die unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen verstarben, konnte durch Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration $[\text{H}^+]$ mit Indikatorpapier am Gefrierschnitt des Herzens 1—2 Std nach dem Tod jeweils eine umschriebene ischämische Schädigung nachgewiesen und das Alter des frischen Herzinfarktes anhand der veränderten $[\text{H}^+]$ festgestellt werden. Innerhalb der ersten 1—2 Std nach Beginn der Herzmuskelschämie war die $[\text{H}^+]$ in dem ischämisch geschädigten Bereich erhöht ($\text{pH} < 6.0$). Anschließend wies der Infarktbereich, im Randbereich beginnend, eine erniedrigte Wasserstoffionenkonzentration ($\text{pH} \sim 7.4\text{—}7.5$) auf.

Im Zusammenhang mit der erniedrigten $[\text{H}^+]$ ließ sich mit der Perjodsäure Schiff-(PAS-) Reaktion sogenanntes PAS-positives diastaseresistentes Material im Myokard nachweisen. Beim enzymhistochemischen Succinodehydrogenasenachweis fand sich in einem 7—8 Std alten Infarkt eine verstärkte Enzymreaktion.

Ein Herzinfarkt, der innerhalb von einigen Stunden zum Exitus letalis führt, kann bisher bei der Autopsie nicht nachgewiesen werden. Kommt es unmittelbar nach herzchirurgischen Eingriffen zum Herzversagen, dann bleibt die Frage ungeklärt, inwieweit eine hypoxische bzw. ischämische Herzmuskelschädigung den Exitus letalis verursacht hat. Mit Hilfe einer einfachen Methode, mit der im Tierexperiment der frische Herzinfarkt nachgewiesen werden kann (Krug, 1965), gelingt es ebenfalls, eine ischämische Schädigung im Herzen nach herzchirurgischen Eingriffen zu erkennen.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Vorgetragen auf der Thoraxchirurgischen Arbeitstagung, Februar 1970 in Bad Nauheim.

Methode

Bei Todesfällen nach herzchirurgischen Operationen wurde innerhalb von 1—2 Std nach Herz- und Atemstillstand das distale Drittel des Herzens (Gewicht im Mittel 80—120 g) abgeschnitten. Ein 2 cm dicker Herzquerschnitt wurde auf einem Gefriermikrotom aufgefroren und mit dem gekühlten Mikrotommesser eine glatte Schnittfläche hergestellt. Auf den gesamten Querschnitt des Herzens wurde anschließend ein Blatt eines pH-Indicatorpapiers¹ (Bereich pH 5.4—7.0 und pH 6.8—8.0) mit einem mäßig erwärmten Bügeleisen aufgedrückt. Hierdurch taute eine dünne Schicht des gefrorenen Gewebes und erzeugte einen Abdruck auf dem Indicatorpapier. Bereiche mit von der Norm abweichender Wasserstoffionenkonzentration $[H^+]$ waren durch eine unterschiedliche Färbung des pH-Indicatorpapiers zu erkennen. Von dem 2 cm dicken Gewebblock konnten durch Wiederholung des Verfahrens mehrfach Abdrucke hergestellt werden. Außerdem wurden von den gleichen Herzen unfixierte Gefrierschnitte im Kryostaten angefertigt und die Perjodsäure-Schiff-(PAS-)Reaktion mit und ohne vorhergehende Diastaseinkubation zum Glykogennachweis (McManus, 1948; Gedigk, 1952) und die Succinodehydrogenase (SDH)-Reaktion (Pearse, 1960) durchgeführt. Weiterhin wurde in üblicher Weise fixiertes Material nach Hämatoxylin-Eosinfärbung histologisch untersucht.

Ergebnisse

Fall 1. Bei einem 4 Wochen alten Säugling (Kr.-Nr. 367/69) mit seit der Geburt bestehender therapierefraktärer Herzinsuffizienz wurde wegen einer pulmonalen Hypertonie (Mitteldruck in der Arteria pulmonalis 100 mm Hg) bei Ventrikelseptumdefekt und multiplen Herzmißbildungen eine Einengung der Pulmonalis durch Bändelung vorgenommen. Nach anfänglich glattem postoperativem Verlauf kam es 12 Std nach der Operation zu wiederholten Herzstillständen, die zunächst durch äußere Herzmassage, Elektroschock und Noradrenalingabe sowie kontrollierte Sauerstoffbeatmung behoben werden konnten. Nach 5 derartigen Herzstillständen innerhalb von 7 Std trat der Tod ein.

In Abb. 1 ist zu erkennen, daß die Wasserstoffionenkonzentration $[H^+]$ sowohl in der Innenschicht des hypertrophierten rechten Ventrikel, vor allem in den Papillarmuskeln, aber auch im Septumbereich des linken Ventrikel beim Vergleich mit dem übrigen Myokard erhöht ist ($pH < 6.0$). Die Perjodsäure-Schiff-(PAS-)Reaktion zeigt, daß das gesamte Herz bis auf bestimmte Bereiche kein Glykogen mehr enthält. Nur im Zentrum der Bereiche mit erhöhter $[H^+]$ und in den Herzmuskelzellen, die unmittelbar unter dem Endocard liegen und per diffusionem mit Sauerstoff versorgt werden, findet sich Glykogen. Der enzymhistochemische Nachweis der Succinodehydrogenase (SDH) und die histologische Untersuchung ergeben keinen pathologischen Befund.

Auf Grund dieser Untersuchungsbefunde muß angenommen werden, daß etwa 1—2 Std vor dem Tod eine ischämische Schädigung in der Innenschicht des Herzens, möglicherweise bedingt durch eine Erhöhung des enddiastolischen Druckes und einen verminderten Coronarperfusionsdruck (Salisbury et al., 1963), erfolgte, die zum endgültigen Herzversagen beitrug. Der positive Glykogennachweis in den Bereichen mit einer erhöhten $[H^+]$ bestätigt tierexperimentelle Befunde, wonach die Glykogenolyse in ischämischen Myokardbereichen verzögert abläuft (Krug, 1966).

Die Autopsie bestätigte die klinisch gestellten Diagnosen. Eine umschriebene ischämische Schädigung konnte im Herzen nicht nachgewiesen werden.

Fall 2. Bei einem 21jährigen Patienten (Kr.-Nr. 1762/69) mußte wegen einer angeborenen hochgradigen Aortenstenose bei erheblicher Verkalkung der bicuspidal angelegten Aortenklappen ein künstliches Ventil eingesetzt werden. Die Klappe wurde in normothermem ischämi-

¹ Der Firma Merck, Darmstadt, danke ich für das zur Verfügung gestellte pH-Indicatorpapier.

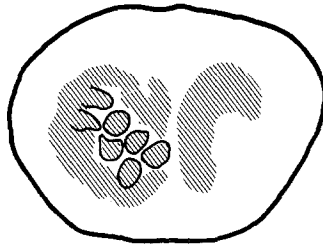


Abb. 1. Nachzeichnung vom Abdruck des Herzquerschnittes (Fall 1, Nr. 367/69) auf pH-Indicatorpapier. Die Wasserstoffionenkonzentration ist in der Innenschicht des hypertrophierten rechten Ventrikel (links im Bild) und im Septumbereich erhöht ($\text{pH} < 6,0$), erkennbar an der im Original gelben Verfärbung des Indicatorpapiere (pH -Bereich 5,4—7,0), gestrichelt in der Skizze

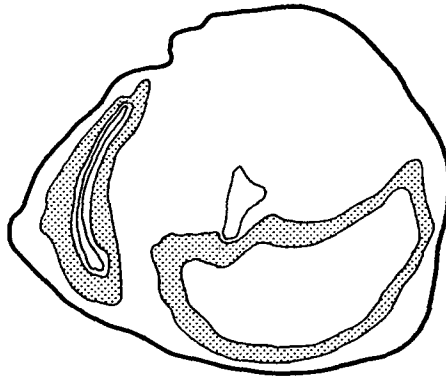


Abb. 2. Nachzeichnung vom Abdruck des Herzquerschnittes (Fall 2, Nr. 1762/69) auf Indicatorpapier (pH -Bereich 6,8—8,0). Die Wasserstoffionenkonzentration ist in der Innenschicht des rechten Ventrikel (links im Bild) und am Rande eines umschriebenen Bezirkes in der Hinterwand des hypertrophierten linken Ventrikel erniedrigt ($\text{pH} 7,4—7,5$), gepunktet in der Skizze

schem Herzstillstand (Ischämiezeit des Herzens 53 min) und extracorporaler Zirkulation mit Hilfe der Herzlungenmaschine (Bypass-Dauer 70 min) implantiert. Der Klappenersatz war schwierig, weil auch im Bereich des Anulus fibrosus Verkalkungen bestanden. Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses war das Herz nicht in der Lage, ein ausreichendes Minutenvolumen zu fördern. Es kam unter Anstieg des Venendruckes zu einer Dilatation vor allem des rechten Ventrikel und zunehmenden Abfall des arteriellen Mitteldruckes. Aus vitaler Indikation wurde nochmals mit der extracorporalen Zirkulation begonnen und das Herz durch eine zusätzliche Drainage des linken Ventrikel vollständig entlastet. Trotz dieser Maßnahme kam innerhalb von 2 Std keine ausreichende Eigenfunktion des Herzens zustande. Nach Beendigung des Bypasses betrug der arterielle Mitteldruck auch bei Gabe der positiv inotrop wirkenden Substanz (Alupent®)² nur 40—50 mm Hg. Dieses „low-cardiac-output syndrom“ war nicht zu beheben. Nach 4 Std trat der Tod ein.

Abb. 2 zeigt, daß im rechten Ventrikel und in der Hinterwand des hypertrophierten linken Ventrikel Bereiche mit einer erniedrigten $[\text{H}^+]$ vorhanden sind ($\text{pH} \sim 7,4—7,5$). In der Hinterwand des linken Ventrikel wird durch die Zone mit erniedrigter $[\text{H}^+]$ in charakteristischer Weise ein Herzmuskelbereich markiert. Im

² Boehringer, Ingelheim.

Zentrum dieses Bereiches ist die $[H^+]$ noch nicht erniedrigt. Die PAS-Reaktion ergibt, daß das gesamte Herz weitgehend entglykogenisiert ist. In den Bereichen mit einer erniedrigten $[H^+]$, d. h. in der Innenschicht des rechten Ventrikel und in der Hinterwand des linken Ventrikel, findet man gerade eben erkennbar PAS-positives diastaseresistentes Material im Myokard. Die SDH-Reaktion sowie die histologische Untersuchung zeigen lediglich eine disseminierte kleinfleckige Vernarbung in der Innenschicht des linken Ventrikel.

Hinweise für eine frische ischämische Schädigung ergeben sich nicht. Die Befunde lassen den Schluß zu, daß es zu einer frischen ausgedehnten ischämischen Schädigung, d. h. einer Infarzierung im rechten Ventrikel und in der Hinterwand des linken Ventrikel gekommen war. Der Beginn der ischämischen Schädigung konnte nicht länger als 3—4 Std zurückliegen, da im linken Ventrikel die $[H^+]$ erst in der Randzone eines großen Myokardbereiches erniedrigt war und die SDH-Reaktion normal ausfiel. Hieraus ergab sich der Verdacht, daß es bei der Operation zu einer Verlegung der rechten Coronararterie gekommen war. Das Herzversagen war offenbar durch die ausgedehnte ischämische Myokardschädigung bedingt.

Die Autopsie bestätigte diese Annahme. Es fand sich eine partielle Verlegung des Ostiums der rechten Coronararterie durch den Teflonring der Klappenprothese. Ein Herzinfarkt konnte nicht nachgewiesen werden.

Fall 3. Bei einem 19jährigen Patienten (Kr.-Nr. 1657/69), bei dem ein Marfansyndrom bestand, wurde wegen eines perforierten Aneurysma dissecans, das unmittelbar oberhalb der Ostien der Coronararterien begann, und einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz mit Hilfe der Herzlungenmaschine in Hypothermie von 28° C die Aorta ascendens durch eine Dacronprothese und die insuffiziente Aortenklappe durch ein Kunstventil ersetzt.

Die Aortenabklemmzeit, d. h. die Ischämiezeit des Herzens betrug bei einer Körpertemperatur von 28° C 85 min. Nach Freigabe der Aortenabklemmung begann das Herz spontan zu schlagen. Die extracorporale Zirkulation wurde nach Wiederaufwärmung des Patienten auf 36° C beendet (Gesamtperfusionsdauer 130 min). Die Blutstillung am Übergang der Gefäßprothese zum dissezierten Aortenrohr war schwierig. Trotz Blutersatzes ließen sich wiederholte kurzfristige Blutdrucksenkungen nicht verhindern. 4 Std nach Beendigung der Operation verstarb der Patient.

Abb. 3 zeigt, daß in der Innenschicht der Hinterwand des linken Ventrikel Bereiche mit einer erniedrigten Wasserstoffionenkonzentration ($pH \sim 7,4-7,5$) vorhanden sind. Die PAS-Reaktion ergibt, daß das Herz bis auf die Bereiche mit erniedrigter $[H^+]$ noch Glykogen enthält. In den Bereichen mit erniedrigter $[H^+]$ erkennt man reichlich PAS-positives diastaseresistentes Material. Beim SDH-Nachweis findet man in den Zonen mit erniedrigter $[H^+]$ und dem PAS-positiven diastaseresistenten Material eine verstärkte Enzymreaktion (Abb. 4) und sogenannte Kontraktionsbänder in den Herzmuskelzellen. Die Gewebsspalten sind in diesem Bereich durch ein interstitielles Ödem erweitert. Am Übergang dieser Schädigungszone zum normalen Myokard erkennt man die schon häufig beschriebene (Cox et al., 1968) Randzonenbildung. Hier findet man vergrößerte enzympositive Zellgranula und eine Änderung des Farbtönen der Nitro-BT Niederschläge. Die histologische Untersuchung des Herzens zeigt neben einer disseminierten kleinfleckigen Narbenbildung in der Innenschicht des linken Ventrikel in den Bereichen mit der erniedrigten $[H^+]$ beginnende nekrobiotische Veränderungen an den Herzmuskelzellen: Eine vermehrte Eosinophilie nach Hämatoxylin-Eosin-

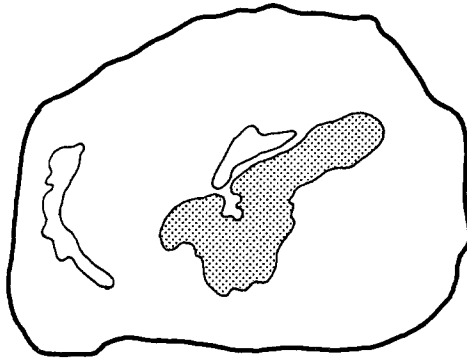


Abb. 3. Nachzeichnung vom Abdruck des Herzquerschnittes (Fall 3, Kr.-Nr. 1657/69) auf Indicatorpapier (pH-Bereich 6,8—8,0). Die Wasserstoffionenkonzentration ist in einem umschriebenen Bereich in der Innenschicht des linken Ventrikel erniedrigt (pH 7,4—7,5), gepunktet in der Skizze

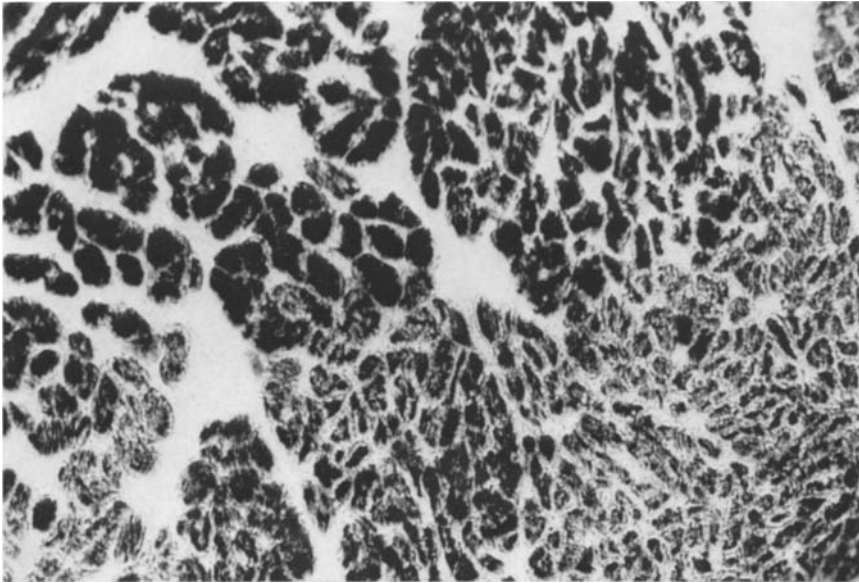


Abb. 4. Erweiterte Gewebsspalten und verstärkte Enzymreaktion in dem ischämisch geschädigten Herzmuskelbereich (links oben im Bild), der eine erniedrigte Wasserstoffionenkonzentration, PAS-positives diastaseresistentes Material und histologisch erkennbare nekrobiotische Veränderungen der Herzmuskelzellen aufweist. Unfixierter Krostatschnitt 10 μ vom Herzen (Fall 3, Kr.-Nr. 1657/69), Succinodehydrogenasenachweis. (Vergr. etwa 120fach)

färbung, einen beginnenden granulären und scholligen Zerfall mit Bildung von sogenannten hyalinen Querbändern, Kernpyknosen und Sarcolemmzerstörungen. Außerdem ist eine beginnende Entzündungszellinvasion in den Randbereichen dieser Schädigungszonen zu erkennen.

Diese Befunde deuten daraufhin, daß in der Innenschicht der Hinterwand des linken Ventrikel eine umschriebene ischämische Schädigung entstanden war. Das

Alter dieser Infarzierung betrug etwa 7—8 Std. Da diese ischämische Schädigung auf die Hinterwand des linken Ventrikel beschränkt war, mußte als Ursache außer der operationstechnisch erforderlichen ischämischen Stilllegung des Herzens und den postoperativ aufgetretenen wiederholten Blutdruckabfällen noch ein die Schädigung lokalisierender Faktor eine Rolle gespielt haben. Möglicherweise war durch die Dissektion des Aortenaneurysmas bis in den Bereich der Coronarostien hinein zusätzlich eine Behinderung der Coronardurchblutung in der rechten Coronararterie dazugekommen. Diskutiert werden muß außerdem eine Luftembolie in die rechte Coronararterie nach Freigabe der Aortenabklemmung.

Die Autopsie bestätigte die klinisch gestellte Diagnose eines Aneurysma dissecans bei degenerativ veränderter Aortenwand, wie es bei einem Marfansyndrom gefunden wird. Makroskopisch wurde bei der Autopsie auf Grund einer Verfärbung in der Hinterwand des linken Ventrikel ebenfalls der Verdacht auf das Vorliegen eines Herzinfarktes geäußert. Eine Einengung im Bereich des rechten Coronarostiums fand sich nicht.

Diskussion

Die Befunde zeigen, daß es bei allen 3 Todesfällen, die sich in den ersten Stunden nach herzchirurgischen Eingriffen ereigneten, zu Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration in umschriebenen Bereichen im Myokard gekommen war. Aus tierexperimentellen Untersuchungen nach Unterbindung einer Coronararterie ist bekannt (Krug, 1965), daß in einem infarzierten Herzmuskelbereich charakteristische Änderungen der $[H^+]$ stattfinden und dadurch der Ischämiebereich schon 5 min nach einer Coronararterienligatur nachgewiesen werden kann. Innerhalb der ersten 1—2 Std nach Beginn der Herzmuskelischämie ist die $[H^+]$ in dem Infarktgebiet erhöht, weil durch die anaerob ablaufende Glykolyse und den fehlenden Spüleffekt saure Stoffwechselprodukte, vor allem Milchsäure, angehäuft werden. Anschließend kommt es vom Rand der Ischämiezone her durch einen Plasmaeinstrom und die beginnende Heterolyse zu einem Abfall der $[H^+]$. Je nach Größe des Ischämiebereiches weist der infarzierte Bereich nach 3—5 Std gegenüber dem nicht geschädigten Herzmuskelbereich eine erniedrigte Wasserstoffionenkonzentration auf. Auf Grund der charakteristischen Änderung der $[H^+]$ kann das Alter des Herzinfarktes bereits vor dem Auftreten von makroskopisch und histologisch erkennbaren Nekrosezeichen bestimmt werden (Krug, 1965).

Die Mindestgröße noch erfaßbarer ischämisch geschädigter Herzmuskelbereiche liegt zwischen 3 und 5 mm, da in der etwa 3—5 mm dicken Ventrikelwand eines Rattenherzens ein Herzinfarkt mit dieser Methode ohne weiteres nachgewiesen werden kann (Krug, 1965).

Eine wichtige Voraussetzung bei dieser Nachweismethode ist das Einfrieren und Auftauen des Gewebes, da hierbei die Zellen zerstört werden und dadurch die intrazelluläre $[H^+]$ meßbar wird, die mit anderen Methoden nur mit erheblichem technischem Aufwand und lediglich punktförmig im Gewebe bestimmbar ist. Der Vorteil der beschriebenen Nachweismethode besteht somit vor allem in der Möglichkeit, die Ausdehnung der ischämisch geschädigten Zone im Herzen festzustellen.

Die Frühsektion ist erforderlich, da es nach Eintritt des Todes durch die beginnende Autolyse langsam zu einem Ausgleich der $[H^+]$ im Gewebe kommt. Wie die Befunde zeigen, waren innerhalb von 1—2 Std nach dem Tod die Bereiche mit einer

veränderten $[H^+]$ im Myokard jedoch ohne weiteres nachweisbar. Orientierende Untersuchungen am üblichen Sektionsmaterial 12—24 Std nach dem Tod ergaben, daß ein Ausgleich der $[H^+]$ im Gewebe stattfindet.

Das Auftreten von PAS-positivem diastaseresistentem Material in ischämisch geschädigten Herzmuskelbereichen ist bereits mehrfach beschrieben worden (Yokoyama et al., 1955; Bajusz und Jasmin, 1964). Die vorgelegten Befunde zeigen, daß dieses Material im Zusammenhang mit einer erniedrigten $[H^+]$ im Myokard nachweisbar ist. Hierdurch wird die Ansicht gestützt, daß das Auftreten dieses Materials mit dem Plasmaeinstrom in das geschädigte Gebiet zusammenhängt (Sommers u. Jennings, 1964; Krug und Korb, 1966).

Bereits 1963 haben Shnitka und Nachlas beim Hund eine erhöhte Aktivität der Succinodehydrogenase in ischämisch geschädigten Herzmuskelbereichen beschrieben. Diese Autoren vermuten, daß die vermehrte Enzymaktivität durch eine Aktivierung latenter Enzyme im A-Bandbereich der Myofibrillen oder eine erhöhte Substratpermiabilität entsteht. Ich bin der Meinung, daß die verstärkte Enzymaktivität lediglich durch eine Zusammenlagerung der Nitro-BT Niederschläge vorgetäuscht wird, weil es infolge der beginnenden Koagulationsnekrose zu einem Strukturkollaps der Zellen kommt.

Die Frage, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Änderung der $[H^+]$ und der Reversibilität bzw. Irreversibilität der Herzmuskelzellschädigung besteht, kann bisher noch nicht endgültig beantwortet werden. Untersuchungen nach permanenter und temporärer Coronararterienunterbindung bei der Katze (Krug und Korb, 1966; Krug, 1970) haben gezeigt, daß bei einer sauren Gewebsreaktion in den ersten 60—90 min nach Beginn der Ischämie lediglich reversible Zellschäden nachweisbar sind, während anschließend im Zusammenhang mit dem Abfall der $[H^+]$ in dem Schädigungsbereich histologisch und enzymhistochemisch Zeichen der irreversiblen Zellschädigung erkennbar werden. Als Arbeitshypothese möchte ich deshalb annehmen, daß bei dem Nachweis einer erniedrigten $[H^+]$ die Herzmuskelzellen in diesem Bereich irreversibel geschädigt sind, während in einem Herzmuskelbereich mit erhöhter $[H^+]$ der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle bezüglich der Reversibilität bzw. Irreversibilität der Herzmuskelzellschädigung spielt.

Als wichtigstes Ergebnis der Untersuchungen ergibt sich somit, daß es mit dieser einfachen Nachweismethode gelingt, im Herzen ischämisch geschädigte Bereiche abzugrenzen bevor makroskopisch oder mikroskopisch Zellnekrosen erkennbar werden. Beim Myokardversagen nach herz- oder coronarchirurgischen Eingriffen kann dadurch jetzt die Frage beantwortet werden, inwieweit eine umschriebene ischämische Schädigung des Myokards für den letalen Ausgang eine Rolle gespielt hat. Weiterhin kann geklärt werden, ob bei dem sogenannten akuten Coronartod eine umschriebene ischämische Herzmuskelzellschädigung vorhanden ist und wie ausgedehnt eine erneute Herzmuskelfarbzierung bei einem Reinfarkt-ereignis ist.

Für die Benutzung der Sektionsprotokolle und der präoperativen Untersuchungsbefunde danke ich Herrn Prof. Dr. Lennert, Direktor des Pathologischen Instituts und Herrn Prof. Dr. Heintzen, Leiter der Kardiologischen Abteilung der Kinderklinik der Universität Kiel.

Außerdem möchte ich Fräulein Hannelore Buchheit für ihre gewissenhafte Mitarbeit danken.

Literatur

- Bajusz, E., Jasmin, G.: Histochemical studies on the myocardium following experimental interference with coronary circulation in the rat. I. Occlusion of coronary artery. *Acta histochem. (Jena)* **18**, 222—237 (1964)
- Cox, J. L., McLaughlin, V. W., Flowers, N. C., Horan, L. G.: The ischemic zone surrounding acute myocardial infarction. Its morphology as detected by dehydrogenase staining. *Amer. Heart J.* **76**, 650—659 (1968)
- Gedigk, P.: Histochemische Darstellung von Kohlenhydraten. *Klin. Wschr.* **30**, 1057—1065 (1952)
- Krug, A.: Der Frühnachweis des Herzinfarktes durch Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Herzmuskel mit Indikatorpapier. *Virchows Arch. path. Anat.* **338**, 339—341 (1965)
- Hemmung der anaeroben Glykogenolyse im Herzmuskel nach experimentellem Koronararterienverschluß. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **292**, 374—383 (1966)
- The extent of ischemic damage in the myocardium of the cat after permanent and temporary coronary occlusion. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, **60**, 242—250 (1970)
- Korb, G.: Durchblutungsstörungen und histologische sowie enzymhistochemische Frühveränderungen am Katzenherzen nach temporärer Unterbindung von Koronargefäßen. *Beitr. path. Anat.* **134**, 29—51 (1966)
- McManus, J. F. A.: Histological and histochemical uses of periodic acid. *Stain Technol.* **23**, 99—108 (1948)
- Pearse, A. G. E.: *Histochemistry*, ed. London: J. & A. Churchill Ltd. ed. 1960.
- Salisbury, P. F., Cross, C. E., Rieben, P. A.: Acute ischemia of inner layers of ventricular wall. *Amer. Heart J.* **66**, 650—656 (1963).
- Shnitka, T. K., Nachlas, M. M.: Histochemical alteration in ischemic heart muscle and early myocardial infarction. *Amer. J. Path.* **42**, 507—527 (1963)
- Sommers, H. M., Jennings, R. B.: Experimental acute myocardial infarction. Histological and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary and permanent occlusion of a coronary artery. *Lab. Invest.* **13**, 1491—1503 (1964)
- Yokoyama, H. O., Jennings, R. B., Clabaugh, G. F., Wartmann, W. B.: Histochemical studies of early experimental myocardial infarction; periodic-acid-Schiff-method. *Arch. Path.* **59**, 347—354 (1955)

Dr. med. Arno Krug
D-2300 Kiel
Chirurgische Universitätsklinik