

Ein pathomorphologischer Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Epinephrin-Myokarditis* *** Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen

W. Bersch, F. Bühler, und U. Kreinsen

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. W. Doerr)

Eingegangen am 23. März 1973

A Pathomorphological Contribution Towards the Better Understanding
of So-Called Epinephrine Myocarditis
Examinations under Optical and Electron Microscopes

Summary. The so-called epinephrine myocarditis induced by catecholamines (Arterenol and Alupent), was examined and compared in human hearts and rat hearts under optical and electron microscopes. The following conclusions were reached:

1. The intensity and localization of damaged tissue sample of epinephrine cardiomyopathy is identical in animal and human hearts when seen under optical and electron microscopes.
2. The degree of necrosis in our studies of rat hearts is independent of the dosage, the effective time between injection and death, and the type and combination of the chosen catecholamines.
3. Previously damaged human hearts — most often damaged by myocardial infarcts — do not show all aspects of cardiomyopathy.
4. The pathogenesis of so-called epinephrine cardiomyopathy is a matter of debate.

Zusammenfassung. Die durch Katecholamine (Arterenol und Alupent) induzierte sogenannte Epinephrin-Myokarditis wurde am Menschenherzen und am Rattenherzen licht- und elektronenmikroskopisch untersucht und verglichen. Dabei kann folgendes festgestellt werden:

1. Das Schädigungsmuster der Epinephrin-Cardiomyopathie ist am tierischen und menschlichen Herzen licht- und elektronenmikroskopisch in Intensität und Lokalisation identisch.
2. Die Ausprägung der Nekrosen ist in unseren Versuchen am Rattenherzen unabhängig von der Dosishöhe, von der Wirkungsdauer zwischen Injektion und Tötung und unabhängig von Art und Kombination der gewählten Katecholamine.
3. Bei — meist durch Myokardinfarkte — vorgeschädigten menschlichen Herzen stellt sich das Vollbild der Cardiomyopathie nicht ein.
4. Die Pathogenese der sogenannten Epinephrin-Cardiomyopathie wird diskutiert.

Die ersten Untersuchungen über experimentell-induzierte Katecholaminschäden am Herzen und den großen Arterien wurden Anfang dieses Jahrhunderts durchgeführt (Josué, 1903, 1904; Erb, 1905; Ziegler, 1905; Pearce, 1906; Fleisher u. Loeb, 1909; Anitschkow, 1913). Die nekrogene Wirkung der Katecholamine am Herzen, insbesondere die des Isoproterenol (Aludrin), wurde in der Folgezeit tierexperimentell bevorzugt am Rattenherzen untersucht. Nach dem Vollbild der disseminierten Myokardnekrosen wurde der Begriff der sogenannten Epinephrin-

* Herrn Prof. Dr. med. C. H. Velten in Verehrung zum 65. Geburtstage (9.4.1973) gewidmet.

** Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft SFB 90.

*** Ein Teil der Ergebnisse wurde auf der 56. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vom 15.—20. 5. 1972 in Graz vorgetragen.

Myokarditis geprägt (Szakacs u. Cannon, 1958; Szakacs u. Mehlmann, 1960; Rona u. Kahn, 1967; Selye, 1970; Hecht, 1970; — dort Literatur).

Beim Menschen wurde die sogenannte Epinephrin-Myokarditis nur in Einzelfällen beschrieben. Dabei erklärte man die Katecholaminbedingte Cardiomyopathie entweder durch ein Phäochromocytom (Hausmann u. Getzowa, 1922; Kline, 1961; van Vliet *et al.*, 1966) oder seltener über eine Katecholaminmedikation (Franz, 1937; Szakacs u. Cannon, 1958; Szakacs u. Mehlmann, 1960; Doerr, 1971). Die Katecholaminmedikation als Ursache der — wenn auch vielleicht nur als pathophysiologischer Nebenbefund bestehenden — Cardiomyopathie beim Menschen hat im Rahmen der intensiven klinischen Therapie inzwischen bei entsprechender Beachtung eine gewisse Bedeutung erlangt (Bersch u. Bühler, 1972).

Durch zusammenfassende licht- und elektronenmikroskopische Vergleichsuntersuchungen zur Epinephrin-Cardiomyopathie bei Mensch und Tier unter der Medikation von derzeit in der Klinik gebräuchlichen Katecholaminen [Arterenol (Noradrenalin); Alupent (Orciprenalin)] sollten nach Möglichkeit folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist das licht- und elektronenmikroskopische kardiale Schädigungsmuster durch Katecholamine in Intensität und Lokalisation bei Tier und Mensch beschaffen?

2. Ist das Schädigungsmuster beim tierischen und menschlichen Herzen identisch?

3. Besteht eine Abhängigkeit des Schweregrades des cardialen Schädigungsmusters beim Tier von der Dosis, der Applikationszeit, der Art der Katecholamine und von der Katecholaminkombination?

4. Beeinflussen myokardiale Vorschäden das Auftreten des kardialen Schädigungsmusters beim Menschen in Abhängigkeit von Dosis, Applikationszeit, Kombination der Katecholamine und besteht eine Interferenz der Katecholamine mit Begleitpharmaka?

Untersuchungsgut und Methode

Die Tierversuche wurden an männlichen Wistaratten mit einem Gewicht zwischen 180 und 200 g durchgeführt. Die Tiere erhielten in insgesamt 17 Vierergruppen, bezogen auf das Körpergewicht, wechselweise eine niedrige und eine hohe Dosis von Arterenol (1,25 mg/kg—2,5 mg/kg) und Alupent (25 mg/kg—50 mg/kg) halb subcutan, halb intraperitoneal injiziert. Daneben wurden Arterenol und Alupent kombiniert in angegebener niedriger und hoher Dosierung und Applikationsform gegeben. Den Kontrollgruppen wurde Aqua destillata in gleicher Weise appliziert. Die Tötung der Tiere erfolgte gruppenweise jeweils 12, 24 und 36 Std nach der Injektion in leichter Äthernarkose. Die formalinfixierten Herzen wurden in üblicher Weise zu histologischen Schnitten aufgearbeitet und mit HE, PAS sowie nach Masson Goldner und Cason's Trichrome gefärbt. Ein Tier jeder Gruppe wurde dabei gleichzeitig für die elektronenmikroskopische Untersuchung unter Thiogenalnarkose bei schlagendem Herzen nach der Forssmannschen Methode perfundiert. Dabei wurde die Aorta retrograd mit einem Druck von 70 mm Hg zunächst mit Ringerlösung, der 5% Procain-HCL zugesetzt ist, 3 Minuten lang gespült. Die

Abb. 1a Mensch: Arterenol und Alupent; linke Herzkammerspitze. Ausgeprägte Kontraktionsbänder mit fleckförmiger Fuchsinophilie der Herzmuskelzellen. Interstitielles Ödem. (SN 1402/71 Path. Inst. Univ. Heidelberg Vergr.: 60fach, verkleinert auf 19/20; Färbung: M. G.). b Ratte: Arterenol; linke Herzkammerinnenschicht. Fleckförmige Fuchsinophilie, interstitielles Ödem. (Vergr.: 300fach, verkleinert auf 19/20; Färbung: M. G.)

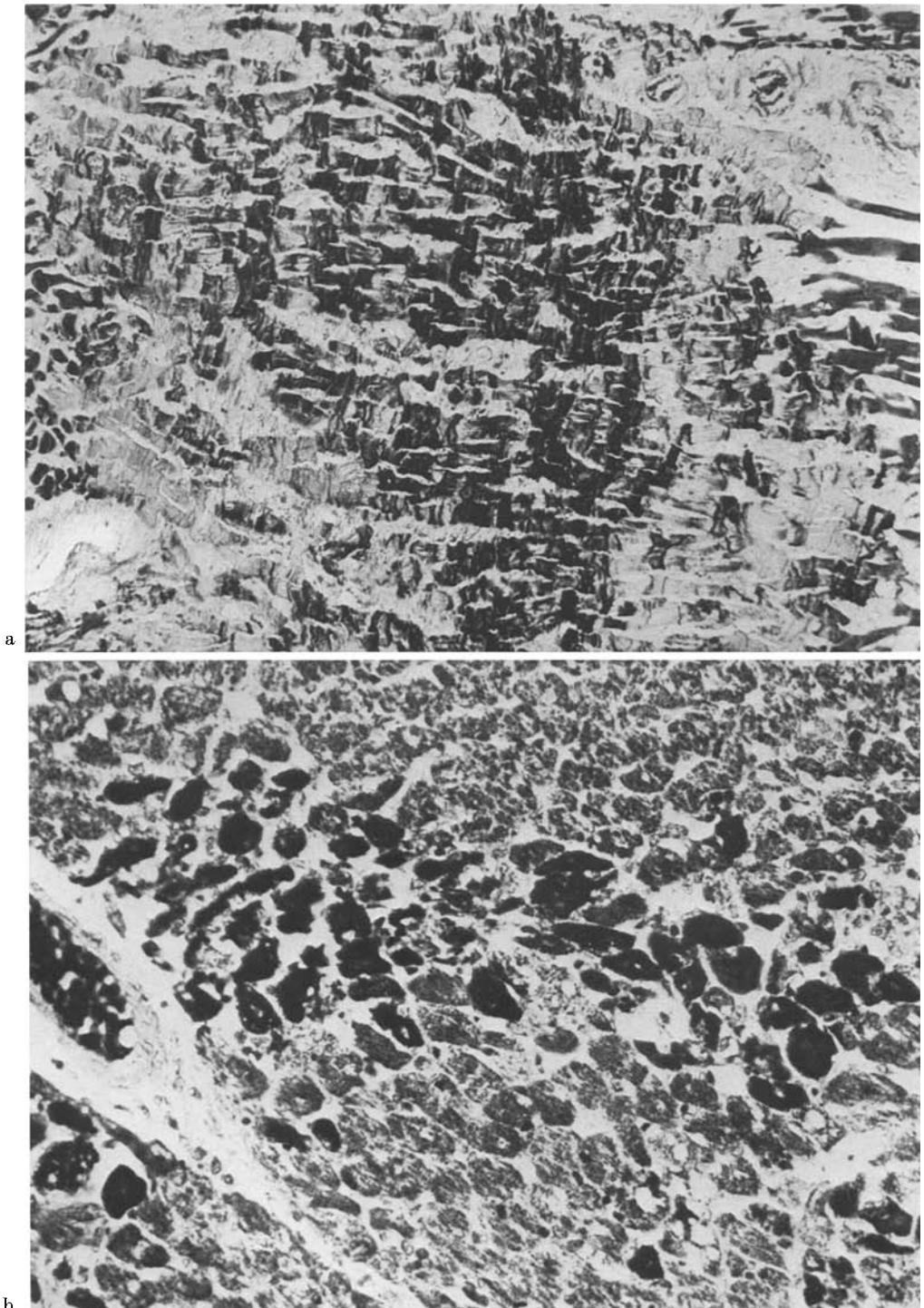


Abb. 1 a u. b

Fixation erfolgte mit einem Gemisch aus Sörensen-Puffer, 3% Glutaraldehyd und einem Zusatz von 2% Saccharose, das durchperlt wurde von CO_2 und O_2 . Die Lösungen hatten eine Temperatur zwischen 4 und 8°C. Es wurden Gewebeproben vom linken Papillarmuskel und der linken Herzspitze entnommen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte in Sörensen-Puffer mit Saccharosezusatz, in 1% gepufferter Osmiumtetroxydlösung und die Dehydrierung in aufsteigender Alkoholreihe. Die Gewebestücke wurden in Araldit eingebettet und mit einem Ultramikrotom Reichert OMU 2 semidünn geschnitten. Beurteilt wurden die mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastierten Ultradünnabschnitte im EM 9 der Firma Zeiss.

Außerdem wurden die Herzen von 39 verstorbenen Menschen — 24 Männern zwischen 14 und 83 Jahren sowie 14 Frauen zwischen 19 und 72 Jahren —, die aus kardialer oder extrakardialer Ursache mit Alupent oder Arterenol bzw. mit einer Kombination beider Pharmaka in verschiedenen hoher Dosierung behandelt worden waren, an folgenden 10 definierten Teststellen untersucht: Basis und Spitze der linken Herzkammerhinterwand; linker hinterer und vorderer Papillarmuskel; Basis des Kammerseptum in der Gegend des HISschen Bündels und Spitze des Kammerseptum; Basis der rechten Herzkammerhinterwand in der Region des Atrioventrikularknotens und Spitze der rechten Herzkammer; rechten Vorhof im Bereich des Sinusknotens und linke Vorhofhinterwand. Von diesen Teststellen der formalinfixierten Herzen wurden in üblicher Weise histologische Stufenschnitte angefertigt und mit HE, PAS, Sudan II sowie nach Masson Goldner und Cason's Trichrome gefärbt. Von ausgewählten Fällen dieser menschlichen Herzen wurden Anteile des vorderen und hinteren linken Papillarmuskels elektronenmikroskopisch aufgearbeitet.

Bei der lichtmikroskopischen Beurteilung der katecholamininduzierten Herzmuskelveränderungen im Bereich der Innen-, Mittel- und Außenschicht des Myokards wurden *reversible*, nicht epinephrinspezifische und *irreversible*, für die Epinephrin-Cardiomyopathie hingänglich typische Herzmuskelschädigungen unterschieden.

Befunde

Als reversible, nicht epinephrinspezifische Myokardschädigungen finden sich bei Mensch und Tier gleichermaßen sogenannte hyaline Querbänder, ein bisweilen zellreiches interstitielles Ödem und eine fleckförmige Eosino- und Fuchsinophilie (Abb. 1a u. b). Diese reversiblen Myokardveränderungen sind zwar nahezu immer nach Katecholaminapplikation anzutreffen, sie sind aber nicht epinephrinspezifisch, da z. B. Degenerationsformen der Myofibrillen in Form sogenannter Kontraktionsbänder nach Herzoperationen (Poche u. Ohm, 1963; Henson *et al.*, 1969); in Randzonen von Infarkten (Caulfield u. Klionsky, 1959; Korb u. Totovic, 1967) und auch bei Subarachnoidalblutungen (Reichenbach u. Benditt, 1970) auftreten. Ebenso gilt auch das Myokardödem als nicht katecholamintypisch, obwohl die Katecholamine für seine Entstehung von Bedeutung sein sollen (Eichbaum, 1967).

Bei irreversiblen, in ihrem Vollbild epinephrinspezifischen Myokardveränderungen finden sich überwiegend kleinherdige, disseminierte, aber stellenweise auch ausgedehntere Herzmuskelfasernekrosen, sogenannte "Infarkt-like-lesions" (Rona *et al.*, 1959; Kahn *et al.*, 1970) mit einer diffus ausgebreiteten, interstitiellen, lympho-histiocytären und teilweise auch granulocytären Infiltration (Abb. 2a u. b). Diese reaktiv-„entzündliche“ Komponente als konkomitantes Phänomen (Doerr, 1967, 1970) hat zu der Bezeichnung Epinephrin-Myokarditis (Szakacs u. Cannon,

Abb. 2a Mensch: Arterenol und Alupent; vorderer linker Papillarmuskel. Disseminierte Myokardnekrosen mit ausgedehnter cellulärer Abräumreaktion. (SN 1291/71 Path. Inst. Univ. Heidelberg Vergr.: 120fach, verkleinert auf 19/20; Färbung: HE). b Ratte: Alupent; linke Herzkammerinnenschicht. Reaktives zellreiches interstitielles Ödem bei Herzmuskelnekrosen. (Vergr.: 100fach, verkleinert auf 19/20; Färbung: HE)

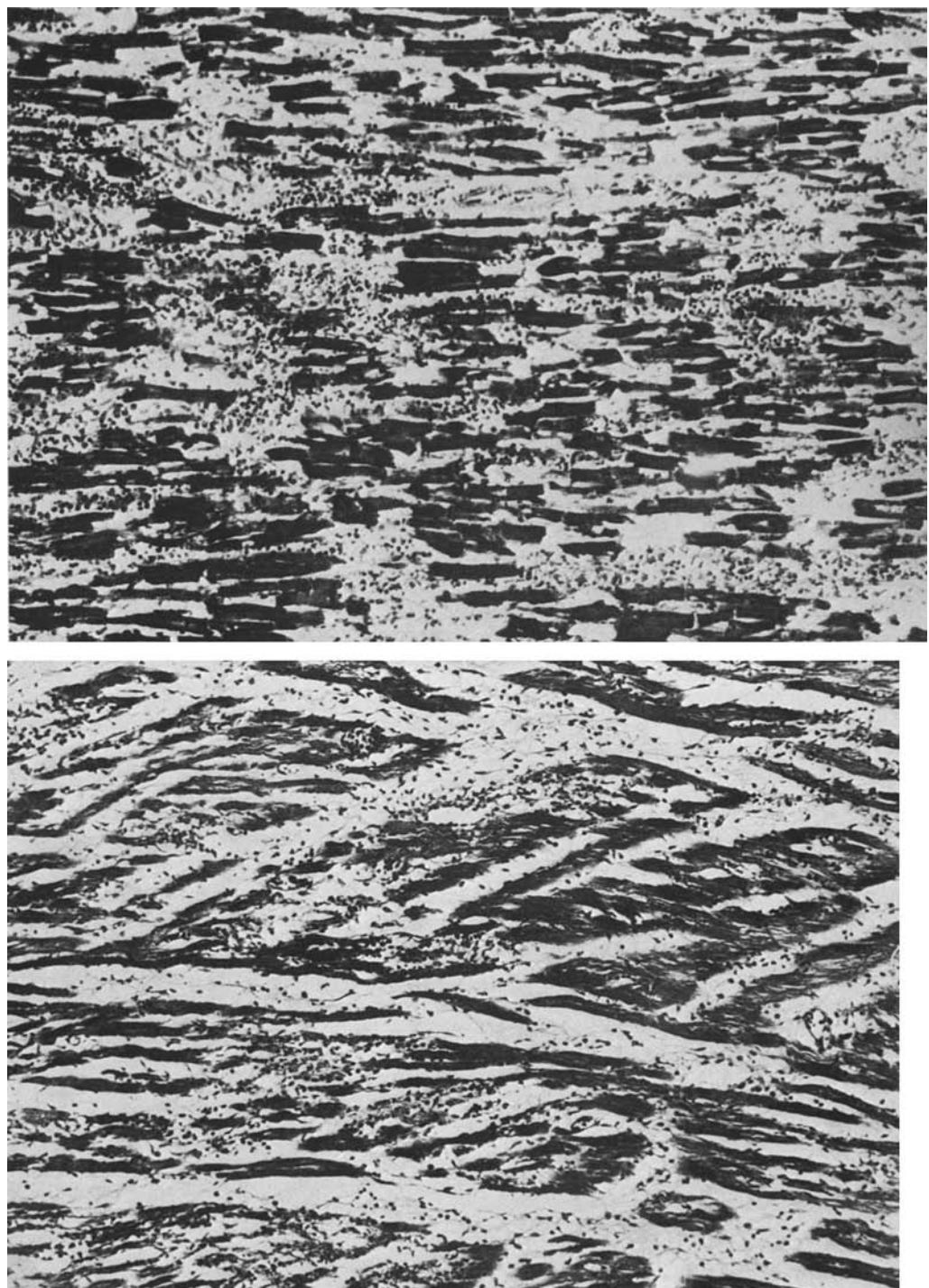


Abb. 2 a u. b

1958) geführt. In ihrem Gesamtbild sind diese Herzmuskelveränderungen nach Katecholaminmedikation für die Epinephrin-Cardiomyopathie typisch und von Herzmuskelnekrosen als Einzelerscheinungen abzugrenzen, wie sie bei der Angina pectoris und Coronarinsuffizienz (Büchner, 1933/34, 1970), beim Kollaps (Meessen, 1937; Taterka, 1939), beim ischämischen Herzstillstand (Baghirzade *et al.*, 1970) und beim Schock (Martin *et al.*, 1964; Sandritter u. Lasch, 1967) zu sehen sind.

Beide Katecholamine, Arterenol und Alupent, verursachen lichtmikroskopisch, einzeln und kombiniert appliziert, bei der Ratte und beim Menschen in identischer Weise das für die sogenannte Epinephrin-Myokarditis typische Schädigungsmuster mit fließendem Übergang zwischen reversiblen und irreversiblen Veränderungen.

Das elektronenmikroskopische Schädigungsmuster des Herzens durch Katecholamine ist bei der Ratte und beim Menschen ebenso weitgehend identisch, selbst wenn man berücksichtigt, daß bei diesen Untersuchungen die Rattenherzen schlagend perfundiert und sofort aufgearbeitet werden konnten, während es sich bei den menschlichen Herzen naturgemäß um formalinfixiertes Material handelte, das durch Sektion gewonnen und bearbeitet wurde. Die Herzmuskelfasern zeigen bei der Ratte und beim Menschen gleichermaßen elektronenmikroskopisch rhythmische Abschnitte vermehrter Kontraktion, wie sie aus Tierexperimenten nach Katecholamingabe bekannt sind (Ferrans *et al.*, 1964; Korb, 1964, 1965; Hausamen u. Poche, 1965; Maruffo, 1967; David *et al.*, 1968; Wenzel *et al.*, 1969; Pfitzer *et al.*, 1972). Dieselben Phänomene sind nach temporärer Ischämie in Herzmuskelbiopsien (Poche u. Ohm, 1963) und in operativ entfernten Papillarmuskeln beschrieben (Hauschild *et al.*, 1970) worden. Die Myofibrillen sind homogenisiert mit Verlust der myofilamentären Struktur. Die Zellkerne sind geschwollen (Pfitzer *et al.*, 1972). Breite Stränge verdichteter Z-Streifen imponieren als sogenannte Kontraktionsbänder, zwischen denen dünne, teilweise abgerissene Myofilamente zu erkennen sind. Neben diesen „Abrissen“ der Myofilamente sind inter- und intracelluläre Ödemseen deutlich (Abb. 3a u. b). Diese Veränderungen wurden von Korb (1964) bei Ratten nach Aludrininjektion als „nekrotisches Ödem mit beginnender Myocytolyse“ beschrieben. Die Mitochondrien sind beim Ratten- wie beim Menschenherzen zwar mäßig geschwollen, aber wenig alteriert und verhältnismäßig gut erhalten (Ferrans *et al.*, 1964; Korb, 1964, 1965; David *et al.*, 1968).

Das Verteilungsmuster der sogenannten Epinephrin-Myokarditis am Ratten- und Menschenherzen zeigt weitgehend dieselbe Lokalisation. Die irreversiblen katecholamintypischen Herzmuskelveränderungen sind in den Innenschichten und weniger in den Mittel- und Außenschichten des linksventrikulären Myokards lokalisiert mit deutlicher Prädisposition der beiden Papillarmuskeln und der linken Herzkammerspitze (Rona u. Kahn, 1967; Hecht, 1970; Eichbaum *et al.*, 1970). Die Herzmuskelveränderungen am Rattenherzen zeigen daneben einen weiteren

Abb. 3a Mensch: Arterenol und Alupent; linker hinterer Papillarmuskel. Kontraktionsbänder mit myofilamentären Abrissen und interstitiellem Ödem. (SN 1318/71 Path. Inst. Univ. Heidelberg. Vergr.: 1700fach; Nachvergr.: 3,4mal, verkleinert auf 4/5). Foto: Derks. b Ratte: Arterenol; linke Herzkammerinnenschicht. Disseminierte Lipoidtropfen, Auflockerung der Myofilamente und Kontraktionsbänder. (Vergr.: 1700fach; Nachvergr.: 3mal, verkleinert auf 4/5).

Foto: Derks

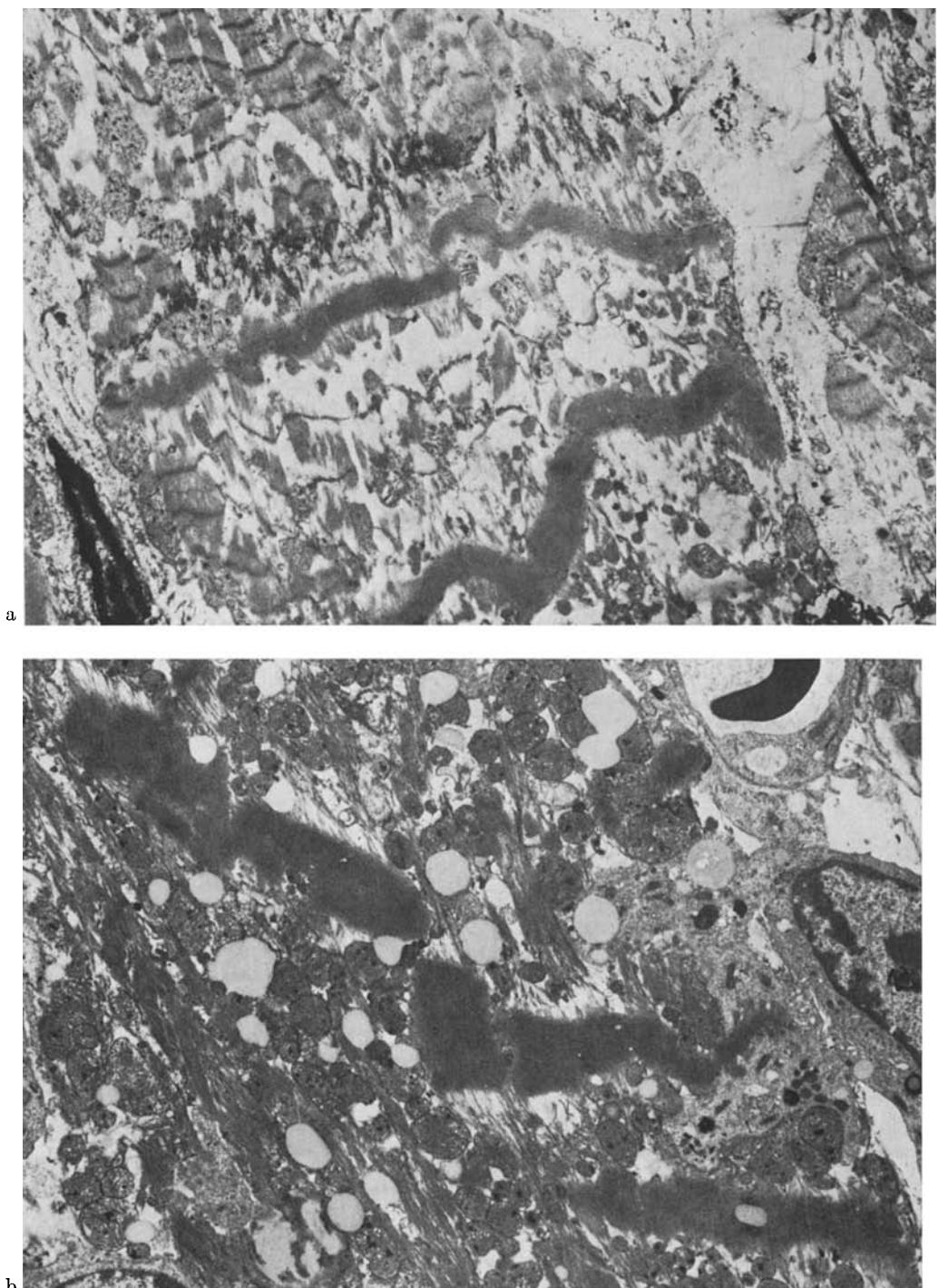


Abb. 3a u. b

Schwerpunkt im Bereich der linken Herzkammerbasis. Die linksventrikulären Außenschichten und die rechtsventrikulären Kammerwandanteile, insbesondere Septum und Spitze, zeigen selten die typischen Herzmuskelveränderungen. Vereinzelt sind sie dagegen im Bereich des linken Vorhofes zu sehen.

Die Ausprägung des Schädigungsmusters am Rattenherzen ist bei der von uns gewählten Dosierung und Applikationszeit der Katecholamine unabhängig von der Dosishöhe, von der Wirkungsdauer zwischen Injektion und Tötung und auch unabhängig von Art und Kombination der gewählten Katecholamine. Bei Gabe von Arterenol und Alupent allein in niedriger und hoher Dosierung ist nach 12 Std das Vollbild der Epinephrin-Cardiomyopathie vorhanden und in den nächsten 12 bzw. 24 Std gleichbleibend. Das gleiche gilt für die kombinierte Applikation von Arterenol und Alupent.

Beim Menschen ist eine solche Korrelation zwischen Dosis und Dauer der Katecholaminapplikation und dem Schädigungsmuster am Herzen nicht zu erstellen, da in den untersuchten Fällen bei hoher und höchster Katecholaminmedikation der cardiale Zustand geschlechtsunabhängig die Ausbildung der Epinephrin-Cardiomyopathie wesentlich zu beeinflussen scheint. So zeigen — meist durch Myokardinfarkte — vorgeschädigte Herzen älterer Menschen trotz Katecholaminmedikation in höchsten Dosen keine oder nur geringe Veränderungen im Sinne der Epinephrin-Myokarditis. Bei nicht vorgeschädigten Herzen jüngerer Menschen dagegen ist bei vergleichsweise niedrigem, wenn auch bei endogener Ausschüttung und exogener Zufuhr dann doch hohem Katecholaminspiegel das Vollbild des kardialen Schädigungsmusters zu sehen, welches mit dem tierexperimentell erzeugten identisch ist.

Diskussion

Das Schädigungsmuster der Epinephrin-Cardiomyopathie ist am tierischen und menschlichen Herzen licht- und elektronenmikroskopisch in Intensität und Lokalisation identisch, so daß auch eine vergleichbare Pathogenese dieser Herzmuskelveränderungen angenommen werden darf. Ursächlich für die Entstehung der typischen Herzmuskelnekrosen nach Katecholamingaben, die auf das Herz im wesentlichen positiv inotrop und chronotrop unter allgemeiner Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs einwirken, wurde eine relative Coronarinsuffizienz angenommen. Bei gesteigerter Herzarbeit soll der coronarielle Durchfluß vermindert sein, zumal dann, wenn die Dilatationsfähigkeit der Coronararterien gemindert ist und eine Erweiterung über Adrenalinreize nicht eintreten kann (Rona *et al.*, 1959; Raab, 1963). Fleckenstein *et al.*, (1971) haben demgegenüber die intracelluläre Calciumüberladung als wesentliche Ursache bei der Entstehung der Katecholaminnekrosen am Herzen herausgestellt. Unter hohen Dosen von Katecholaminen kommt es zu einem exzessiven transmembranalen Calciumeinstrom und zur Überschwemmung des Myokard durch Calciumionen mit nachfolgender Akzentuierung des elektromechanischen Kopplungsprozesses. Die Calciumionen ihrerseits führen über eine Aktivierung der Myofibrillen-Adenosin-Triphosphatase zu einer exzessiven Steigerung des ATP-Verbrauchs und damit zu einem schweren Energiedefizit (Fleckenstein, 1971; Fleckenstein *et al.*, 1971; Bloom u. Davis, 1972). Die Folge sind die beschriebenen Herzmuskelfasernekrosen.

Prinzipiell können aber auch die myokardialen Katecholaminnekrosen in der Bedeutung der relativen Coronarinsuffizienz als die Folge eines schweren Energiedefizites erklärt werden. Hierbei ist die Erschöpfung der energiereichen Phosphate jedoch über eine *Hemmung* der ATP-Synthese infolge der Ischämie zu erklären (Fleckenstein *et al.*, 1971). In jedem Falle also sind die Myokardfasernekrosen Folge eines schweren Energiedefizites.

Die katecholamininduzierten Herzmuskelnekrosen lassen sich auf verschiedene Weise verhindern, so z. B. durch spezifische Beta-Rezeptorenblocker, durch calciumantagonistische Hemmstoffe, wie Iosoptin und Segontin sowie durch Kalium und Magnesiumsalze (Fleckenstein *et al.*, 1971; Eichbaum *et al.*, 1970). Sie lassen sich aber auch potenzieren bei gleichzeitiger Zugabe z. B. von Corticoiden sowie Hydrotachysterol und Vitamin D (Selye, 1970).

Wahrscheinlich ist über diese mögliche Beeinflussung der kardialen Katecholaminnekrosen durch andere Pharmaka im Sinne einer Hemmung oder Potenzierung zu erklären, daß wir in den durchgeföhrten Untersuchungen die menschlichen Herzmuselschäden nicht mit der Dosis und Applikationsdauer der Katecholamine korrelieren konnten.

Allgemein ist anzunehmen, daß Katecholamine beim Menschen nicht in der Konzentration wirksam werden wie beim Tierexperiment (Hecht, 1970). Dennoch sind therapeutisch notwendigerweise applizierte Katecholamindosen — vielleicht im Zusammenhang mit gleichzeitiger endogener Katecholaminausschüttung bei Stress-Situation (Selye, 1960) — in der Lage, das Vollbild der Epinephrin-Cardiomyopathie am Menschenherzen auszubilden.

Dabei ist es — wie diese Untersuchungen gezeigt haben — von erheblicher Bedeutung, daß nicht nur myokardiale Vorschädigungen, wie vor allem Herzinfarkte, in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Befunden (Selye *et al.*, 1960, 1961; Dusek *et al.*, 1970), sondern vor allem auch die Interferenz der Katecholamine mit den gleichzeitig applizierten Begleitpharmaka wesentlich die Ausprägung der sogenannten Epinephrin-Myokarditis beeinflussen.

Literatur

Antischkow, N.: Über die Histogenese der Myokardveränderungen bei einigen Intoxikationen. *Virchows Arch. path. Anat.* **211**, 193—237 (1913).

Baghirzade, M. F., Kirsch, U., Hauschild, U.: Kapillareinengung bei anoxisch und ischämisch bedingtem Anstieg des Coronarwiderstandes im Meerschweinchenherzen. *Virchows Arch. Abt. A* **351**, 193—204 (1970).

Bersch, W., Bühler, F.: Pathologische Anatomie der sogenannten Epinephrin-Myokarditis beim Menschen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **56**, 502—509 (1972).

Bloom, Sh., Davis, D. L.: Calcium as mediator of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Amer. J. Path.* **69**, 459—470 (1972).

Büchner, F.: Das morphologische Substrat der Angina pectoris im Tierexperiment. *Beitr. path. Anat.* **92**, 311—328 (1933/34).

Büchner, F.: Die Coronarinsuffizienz in alter und neuer Sicht. *Studienreihe Boehringer*, Mannheim, 1970.

Caulfield, J., Klionsky, B.: Myocardial ischemia and early infarction: An electron microscopic study. *Amer. J. Path.* **35** (1), 489—523 (1959).

David, H., Hecht, A., Uerlings, I.: Noradrenalinbedingte Feinstrukturveränderungen des Herzmusels der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **137**, 1—18 (1968).

Doerr, W.: Entzündliche Erkrankungen des Myokard. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**, 67—99 (1967).

Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes; Kap. Myocard/Coronarin suffizienz. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III, Teil 4. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.

Doerr, W.: Morphologie der Myokarditis. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **77**, 301—335 (1971).

Dusek, J., Rona, G., Kahn, D. S.: Myocardial resistance. A study of its development against toxic dose of Isoproterenol. Arch. Path. **89**, 79—83 (1970).

Eichbaum, F. W.: Myokardödem und adrenergische Herzerkrankungen. Z. Kreisl.-Forsch. **56**, 325—334 (1967).

Eichbaum, F. W., Zyngier, S., Pimenta de Campos, E.: Inhibition of adrenergic cardiopathies by drugs. Arch. Kreisl.-Forsch. **62**, 56—64 (1970).

Erb, W.: Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalin-injektionen. Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **53**, 173 (1905).

Ferrans, J. V., Hibbs, R. G., Black, W. C., Weilbaecher, D. G.: Isoproterenol-induced myocardial necrosis. A histochemical and electron microscopic study. Amer. Heart. J. **68**, 71—90 (1964).

Fleckenstein, A.: Pathophysiologische Kausalfaktoren bei Myokardnekrose und Infarkt. Wien. Z. inn. Med. Heft 3, **52**, 133—143 (1971).

Fleckenstein, A., Janke, J., Döring, H. J., Leder, O.: Die intracelluläre Überladung mit Kalzium als entscheidender Kausalfaktor bei der Entstehung nichtcoronarogener Myokard-Nekrosen. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **37**, 345—353 (1971).

Fleisher, M. S., Loeb, L.: Über experimentelle Myocarditis. Zbl. allg. Path. path. Anat. **20**, 104—106 (1909).

Franz, G.: Eine seltene Form von toxischer Myokardschädigung. Virchows Arch. path. Anat. **298**, 743—752 (1937).

Hausamen, T.-U., Poche, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung von Alupent auf die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte. Virchows Arch. path. Anat. **339**, 225—233 (1965).

Hauschild, U., Baghirzade, M. F., Kirsch, U.: Capillarkompression als Ischämiefolge. Elektronenoptische Untersuchungen an Papillarmuskeln des Menschen und des Meerschweinchens. Virchows Arch. Abt. A **351**, 205—224 (1970).

Hausmann, M., Getzowa, S.: Ein Paragangliom des Zuckerkandlschen Organs mit gleichzeitiger Herz- und Nierenhypertrophie. II. Teil: Pathologisch-anatomische Untersuchungen. Epikrise. (Schluß). Von S. Getzowa. Schweiz. med. Wschr. **3**, 911—918 (1922).

Hecht, A.: Einführung in experimentelle Grundlagen moderner Herzmuskelpathologie. Jena: VEB Gustav Fischer 1970.

Henson, D. E., Najaffi, H., Callaghan, R., Coogan, P., Julian, O. C., Eisenstein, R.: Myocardial lesions following open heart surgery. Arch. Path. **88**, 423—430 (1969).

Josué, O.: Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. Presse méd. **18**. **11**. S. 798 (1903).

Josué, O.: Athérome artérial et artériosclérose. Presse méd. **4**. **5**. (1904).

Kahn, D. S., Rona, G., Chappel, C. I.: Isoproterenol-induced cardiac necrosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. **156**, 285 (1970).

Kline, I. K.: Myocardial alterations associated with pheochromocytomas. Amer. J. Path. **38** (1). 539—551 (1961).

Korb, G.: Elektronenmikroskopische Befunde am Herzmuskel nach hoher Aludrininjektion. Verh. dtsch. Ges. Path. **48**, 245—250 (1964).

Korb, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Aludrin (Isoproterenolsulfat)-Schädigung des Herzmuskels. Virchows Arch. path.-Anat. **337**, 136—150 (1965).

Korb, G., Totovic, V.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte. Virchows Arch. path. Anat. **342**, 85—96 (1967).

Korb, G., Totovic, V.: Elektronenmikroskopische Veränderungen im Bereich sog. hyaliner Querbänder in Herzmuskelzellen. Verh. dtsch. Ges. Path. **51**, 145—146 (1967).

Martin, A. M. Jr., Hackel, D. B., Kurtz, S. M.: The ultrastructure of zonal lesions of the myocardium in hemorrhagic shock. Amer. J. Path. **44** (1), 127—140 (1964).

Maruffo, C. A.: Fine structural study of myocardial changes induced by isoproterenol in Rhesus monkeys (Macaca mulatta). Amer. J. Path. **50** (1), 27—38 (1967).

Meessen, H.: Über Coronarisuffizienz nach Histaminkollaps und nach orthostatischem Kollaps. *Beitr. path. Anat.* **99**, 328—350 (1937).

Pearce, R. M.: Experimental myocarditis; a study of the histological changes following intravenous injections of adrenalin. *J. exp. Med.* **8**, 400—409 (1906).

Pfizer, P., Knieriem, H.-J., Dietrich, H., Herbertz, G.: Hypertrophie des Rattenherzens nach Isoproterenol. (Morphometrische, elektronenmikroskopische, autoradiographische, cytophotometrische und biochemische Befunde). *Virchows Arch. Abt. B* **12**, 22—38 (1972).

Poche, R., Ohm, H. G.: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **41**, 86—135 (1963).

Raab, W.: The nonvascular metabolic myocardial vulnerability factor in "coronary heart disease". *Amer. Heart. J.* **66**, 685—706 (1963).

Reichenbach, D. D., Benditt, E. P.: Catecholamines and cardiomyopathie: the pathogenesis and potential importance of myofibrillar degeneration. *Hum. Path.* **1**, 125—150 (1970).

Rona, G., Chappel, C. I., Balazs, T., Gaudry, R.: An infarct-like myocardial lesions and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch. Path.* **67**, 443—455 (1959).

Rona, G., Kahn, D. S.: The healing of cardiac necrosis as reflected by experimental studies. In: E. Bajusz u. G. Jasmin, *Methods and achievements in experimental pathology*. vol. 3, p. 200—249. Basel-New York: S. Karger 1967.

Sandritter, W., Lasch, H. G.: Pathologic aspects of shock. In: E. Bajusz and G. Jasmin, *Methods and achievements in experimental pathology*. vol. 3, p. 86—121. Basel-New York: S. Karger 1967.

Selye, H.: Elektrolyte, Stress und Herznekrose. Basel: Benno Schwabe 1960.

Selye, H.: Experimental cardiovascular diseases. part 1/2 Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.

Selye, H., Mendell, P., Streb, R. R.: Verhütung der normalerweise durch Isopretorenol erzeugten Myocard-Nekrosen durch einseitige Coronarligatur. *Arzneimittel-Forsch.* **11**, 255—257 (1961).

Selye, H., Veilleux, R., Grasso, S.: Protection, by Coronary ligature, against isoproterenol-induced Myocardial necroses. *Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.)* **104**, 343—345 (1960).

Szakacs, J. E., Cannon, A.: 1-Norepinephrine myocarditis. *Amer. J. clin. Path.* **30**, 425—434 (1958).

Szakacs, J. E., Mehlmann, B.: Pathologic changes induced by 1-Norepinephrine. Quantitative aspects. *Amer. J. Cardiol.* **5**, 619—627 (1960).

Taterka, W.: Vergleichende histotopographische und elektrokardiographische Untersuchungen über linksbetonte und rechtsbetonte Coronarisuffizienz bei Collaps. *Beitr. path. Anat.* **102**, 287—315 (1939).

Vliet, P. D. van, Burchell, H. B., Titus, J. L.: Focalmyocarditis associated with pheochromocytoma. *New Engl. J. Med.* **274**, 1102—1108 (1966).

Wenzel, J., Uerlings, I., Hecht, A., David, H.: Enzymhistochemische und feinstrukturelle Veränderungen des Rattenherzmuskels nach Adrenalingaben. *Exp. Path.* **8**, 327—347 (1969).

Ziegler, K.: Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektion auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. *Beitr. path. Anat.* **38**, 229—254 (1905).

Dr. med. Wolf Bersch
Dr. med. Fritz Bühler
Dr. med. Ute Kreinsen
Pathologisches Institut der Universität
D-6900 Heidelberg, Berliner Straße 5
Bundesrepublik Deutschland