

## Zur Pathomorphologie der sogenannten Epinephrin-Myokarditis nach Gabe von Hypertensin\* \*\* \*\*\*

### Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen

F. Bühler, W. Bersch und U. Kreinsen

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

Eingegangen am 15. Mai 1974

#### Induction of "Epinephrine Myocarditis" by Hypertensin Light- and Electron-Microscopic Studies

*Summary.* Pathomorphological comparative studies on structural damage to rat cardiac muscle following administration of hypertensin and arterenol, with and without pretreatment with reserpine to empty the catecholamine reserves were performed. The question is whether and to what degree angiotensin induced cardiac damage, which is viewed microscopically as the so-called epinephrine myocarditis, can be regarded as an indirect catecholamine effect. The following could be deduced:

1. Hypertensin causes a damage pattern similar to that of arterenol as seen under the light microscope and corresponds to the so-called epinephrine myocarditis.
2. The electron microscope demonstrates definite differences in the pattern of damage to the myocardium: hypertensin affects primarily the mitochondria, while arterenol affects the myofibrils.
3. Hypertensin and arterenol damage mainly the subendocardial tissue of the left heart: hypertensin affects more the region of the base of the left ventricle, arterenol more the region of the left ventricle apex.
4. Pretreatment with reserpine blocks the damaging effects of hypertensin in the rat heart for 12 hours. After 24 hours the full picture of the damage pattern has reappeared. Arterenol is lethal to animals pretreated with reserpine.
5. The pathogenesis of the damaging effects of hypertensin on rat cardiac muscle is discussed.

*Key words:* Hypertensin (Angiotensin) — Catecholamins — So-Called Epinephrine Myocarditis — Rat Heart — Optical Microscopy — Electron Microscopy.

### Einleitung

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die durch Katecholamine induzierten Herzmuskelschädigungen an menschlichen und tierischen Herzen (Bersch u. Bühler, 1972; Bersch *et al.*, 1973) fanden wir 3 menschliche Herzen, die lichtmikroskopisch ein morphologisches Bild zeigten, das an eine mögliche Einwirkung von Brenzkatechinderivaten denken ließ (Abb. 1). Katecholamine wurden jedoch in keinem Falle gegeben, sondern es war ausschließlich eine Therapie mit Hypertensin in höchster Dosierung erfolgt.

\* Herrn Professor Doerr zum 60. Geburtstag gewidmet.

\*\* Auszugsweise vorgetragen auf der 3. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vom 16.—17. 9. 1972 in München.

\*\*\*Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft SFB 90.

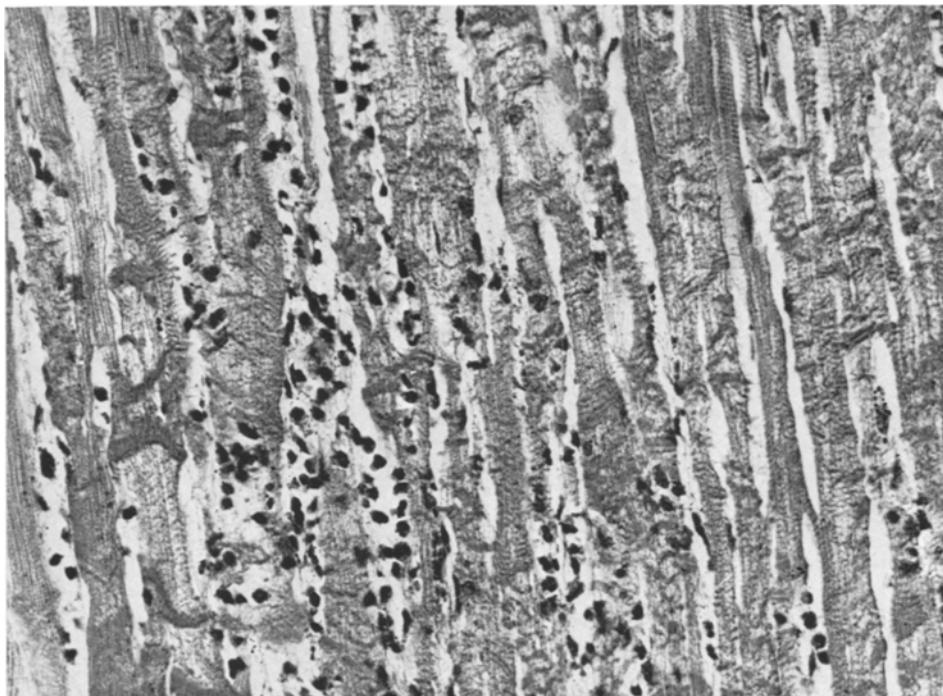


Abb. 1. Linksventrikuläres Myokard des Menschen; Hypertensin-Gabe. Disseminierte Herzmuskelfasernekrosen mit „entzündlicher“ Abräumreaktion. Daneben sog. hyaline Querbänder. (SN 347/72, Path. Inst. Univ. Heidelberg, Vergr. 250fach, Färbung: HE)

Dies legte die Vermutung nahe, daß Hypertensin — ein synthetisches Angiotensin — am menschlichen Herzen ähnliche pathomorphologische Veränderungen verursacht, wie die Katecholamine Arterenol (Noradrenalin) und Alupent (Orciprenalin).

Diese lichtmikroskopisch ähnlichen Befunde — nach Gabe von Katecholaminen und Hypertensin — erklärten wir in Anlehnung an Krasney *et al.* (1965, 1966) und Schümann (1970) im wesentlichen als indirekten Katecholamineffekt des Hypertensin, da Angiotensin durch oder bei Sympathikusstimulation Noradrenalin aus seinen Speichern freisetzen und die Noradrenalin synthese stimulieren kann (Côté *et al.*, 1971). Von dieser Überlegung ausgehend kann man annehmen, daß Hypertensin nach vorheriger Entleerung der Katecholaminspeicher durch das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin keine oder eine nur geringe Wirkung zeigt.

Experimentelle pathomorphologische Untersuchungen am Herzmuskel der Ratte nach Hypertensin- und Arterenolgabe, ohne und mit vorheriger Applikation von Reserpin, sollten demnach zur Beantwortung folgender Fragen beitragen:

1. Gibt es tierexperimentell licht- oder elektronenmikroskopische Unterschiede zwischen dem durch Katecholamine und dem durch Hypertensin induzierten Schädigungsmuster am Herzmuskel der Ratte?

2. Bestehen dabei Unterschiede in der Lokalisation oder dem Schweregrad der Herzmuskelveränderungen nach 12 und nach 24 Std?
3. Läßt sich der Hypertensineffekt am Rattenherzen durch die vorherige Gabe von Reserpin verhindern oder verändern?
4. Welches Schädigungsmuster entsteht durch Arterenol nach Reserpinvorbehandlung?

### Untersuchungsgut und Methode

Die Tierexperimente wurden nach Vorversuchen mit langsam steigender Dosierung der Pharmaka an männlichen Wistar-Ratten mit einem Gewicht zwischen 230 und 240 g durchgeführt. In 6 Gruppen zu je 12 Tieren erhielten sie folgende Medikamente: Der 1. Gruppe wurden 75 mg/kg Hypertensin, je zur Hälfte ip. und sc. injiziert. Die 2. Gruppe erhielt 2 mg/kg Arterenol sc. Der 3. und 4. Tiergruppe wurde zur Katecholaminspeicherung über 4 Tage 1 mg Reserpin/die ip. injiziert und anschließend Hypertensin bzw. Arterenol in gleicher Dosis wie Gruppe 1 und 2. Außerdem untersuchten wir 2 Kontrollgruppen nach Applikation von Reserpin und Aqua destillata bzw. Aqua destillata ohne Vorbehandlung.

8 Tiere jeder Gruppe wurden jeweils 12 und 24 Std nach der letzten Injektion in Äthernarkose getötet. Längsschnitte durch die in 5%igem Formalin fixierten Herzen wurden in üblicher Weise zu histologischen Schnitten aufgearbeitet und mit HE bzw. nach Masson-Goldner und Casons Trichrome gefärbt. 4 Tiere jeder Gruppe wurden zu gleichen Zeitpunkten für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen unter leichter Thiogenalnarkose bei schlagentem Herzen nach der Methode von Forssmann perfundiert. Dabei wurde die Aorta retrograd mit einem Druck von 70 mmHg zunächst mit Ringerlösung und einem Zusatz von 5%igem Procain-HCL 3 min lang gespült und anschließend mit einem Gemisch aus Sörensen-Puffer, 3%igem Glutaraldehyd und 2%iger Saccharose — durchperlt von CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> — fixiert. Die Temperatur der Lösungen schwankte zwischen 5 und 10° C. Es wurden Gewebe-proben vom linken Papillarmuskel und der linken Herzspitze entnommen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte in Sörensen-Puffer mit Saccharosezusatz, in 1%iger gepufferter Osmium-tetroxydösung, und die Dehydratation in aufsteigender Alkoholreihe. Die Gewebestücke wurden in Araldit eingebettet und semidünn mit einem Ultramikrotom Reichert OMU 2 geschnitten. Beurteilt wurden die mit Uranylacetat und Bleizitrat kontrastierten Ultradünn-schnitte im EM 9 der Firma Zeiss.

### Befunde

*Lichtmikroskopisch* finden sich unabhängig von der Überlebenszeit nach der Gabe von Hypertensin, welches in der angegebenen hohen Dosierung von allen Tieren toleriert wurde, im Prinzip die gleichen morphologischen Herzmuskelveränderungen wie nach Arterenol-Gabe. Es imponiert ein interstitielles Ödem, eine mesenchymale Zellaktivierung und eine fleckförmige Eosinophilie der Muskelfasern. Es kommt zu disseminierten Herzmuskelfasernekrosen mit einer teils lympho-histiozytären, teils aber auch granulocytären Abräumreaktion, deren reaktiv-„entzündlicher“ Charakter als konkomitantes Phänomen (Doerr, 1967, 1970) zu der Bezeichnung Epinephrin-Myokarditis geführt hat (Szakacs and Cannon, 1968). Daneben finden sich in größeren Abschnitten auch sog. hyaline Querbänder, die bereits von Korb (1964, 1965), Hausamen und Poche (1965) sowie von David *et al.* (1968) nach Gabe von Katecholaminen beschrieben wurden (Abb. 2). Diese Bänderung ist bei den mit Arterenol behandelten Tieren häufiger.

*Elektronenmikroskopisch* ist das morphologische Bild dagegen anders. Hier zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den durch Arterenol und Hypertensin bedingten Myokardveränderungen. Bei den *Arterenol-Tieren* sieht man im Ultradünnsschnitt, daß die Kontraktionsbänder breite Stränge verdichteter Z-Streifen sind. Die Myofibrillen haben ihre Struktur verloren, wir finden Myofibrillenabrisse



Abb. 2. Linksventrikuläres Rattenmyokard; Hypertensin-Gabe. Ausgeprägte Kontraktionsbänder; interstitielles Ödem; geringe Mesenchymaktivierung. (Vergr. 250fach, Färbung: Casons Trichrome)

sowie inter- und intracelluläre Ödemseen, Veränderungen, die Korb (1964) als „nekrotisches Ödem mit beginnender Myocytolyse“ bezeichnete (Lit.: Bersch u. Bühler, 1972). Wichtig ist, daß die Lipidtropfen in der Nachbarschaft der Z-Streifen liegen, dicht bei den Mitochondrien, ohne deren Grenzmembranen zu zerstören (Abb. 3). In der überwiegenden Mehrzahl sind also die Mitochondrien gut erhalten und gehen erst bei ausgedehnter Myocytolyse zugrunde (Ferrans *et al.*, 1964; Korb, 1965; David *et al.*, 1968).

Im Gegensatz dazu steht bei den *Hypertensin-Tieren* bei stärkerer Auflösung die weitgehende Unversehrtheit der muskulären Strukturen im Vordergrund. Auffallend sind ausgedehnte Veränderungen der Mitochondrien. Man findet eine Homogenisierung der Mitochondrien und ihrer Cristae neben einer deutlichen Kristolyse (Abb. 4). Eine lamelläre Umgestaltung der Cristae ist auffällig. Ähnliche Veränderungen der Mitochondrien haben Büchner u. Onishi (1967, 1968); Hecht (1970) und andere Autoren bei hypoxischer Myokardschädigung beschrieben. Die Capillarendothelien sind nicht oder nur wenig verändert, zeigen also keine ödematöse Schwellung bis zur Capillarlumeneinengung oder -verlegung, wie sie Poche (1965) bei Hypoxie beschreibt.

Diese eben für Hypertensin typischen Veränderungen finden sich genau wie die für Arterenol typischen Veränderungen mit nur geringen Schwankungen der Intensität bevorzugt im Bereich der gesamten Innenschicht und der Papillar-

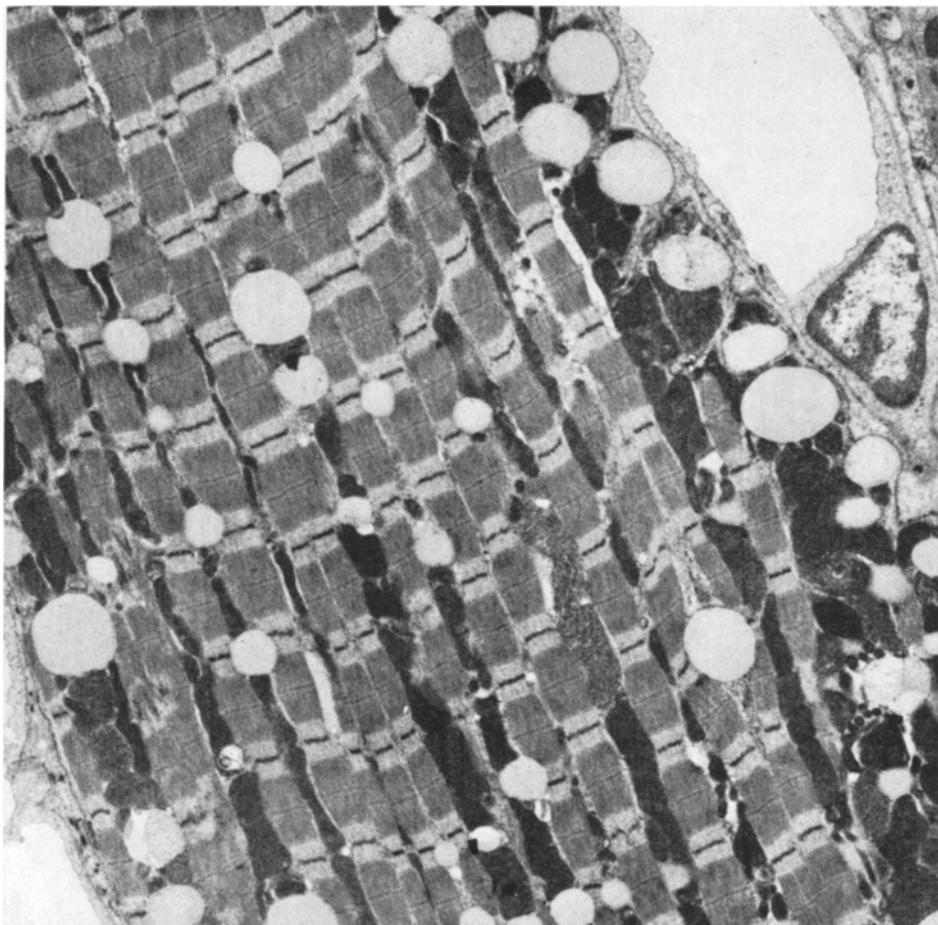


Abb. 3. Rattenmyokard; Arterenol-Gabe. Linksventrikuläre Innenschicht. Lipidtropfen in der Nachbarschaft von Z-Streifen und Mitochondrien. (Vergr. 1700fach, Nachvergr. 3×.)  
Photo: Derk

muskeln der linken Herzkammer, seltener im rechtskammerigen Myokard und in den Vorhöfen. Die Myokardveränderungen sind jedoch bei Hypertensin bevorzugt im Bereich der Herzkammerbasis, bei Arterenol eher im Bereich der Herzkamerspitze lokalisiert. Eine Abhängigkeit dieser Befunde von der Zeit zwischen Injektion und Tötung der Tiere ist dabei nicht zu beobachten.

Die mit Reserpin vorbehandelten Tiere zeigen nach der Applikation von Hypertensin nach 12 Std nur ganz diskrete Herzmuskelveränderungen gegenüber den Kontrolltieren. Nach 24 Std jedoch ist beinahe das Vollbild der Myokardschädigung wieder erreicht (Abb. 5). Interessant ist, daß es hierbei häufig zu einer Thrombenbildung im Bereich des linken Vorhofes kommt, und daß das Vorhofmyokard neben der Herzkammerbasis bevorzugt geschädigt wird. Dieser Befund steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Topik der Katecholaminspeicher im

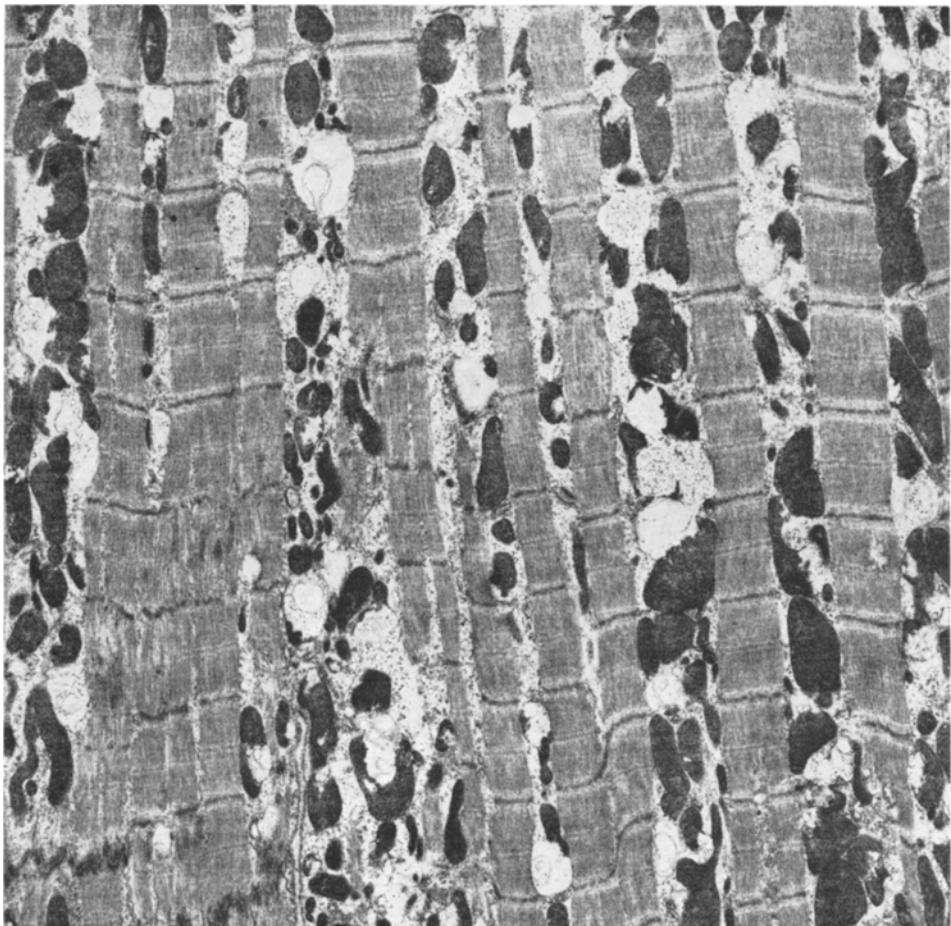


Abb. 4. Rattenmyokard; Hypertensin-Gabe. Linksventrikuläre Innenschicht. Kristolyse und Vacuolisierung der Mitochondrien; Myofibrillen weitgehend erhalten. (Vergr. 1700fach, Nachvergr. 3×.) Photo: Derks

Rattenherzen. So stellten Muscholl (1959) und Angelakos *et al.* (1969) fest, daß die Noradrenalkonzentration in den Herzvorhöfen höher ist als in den Ventrikeln, wobei Muscholl (1959) glaubt, dies auf eine stärkere sympathische Innervation zurückführen zu können. Durch eine Inkubation isolierter Kaninchenherzvorphe mit Angiotensin konnten Côté *et al.* (1971) nachweisen, daß Angiotensin die Zahl der Noradrenalindepot in den sympathischen Nervenendigungen steigert.

Die Tiere der Kontrollgruppe, die 4 Tage lang mit Reserpin behandelt wurden, zeigen weder licht- noch elektronenmikroskopisch Herzmuskelveränderungen. Wir finden keine Mitochondrienschädigungen wie sie Wilcken *et al.* (1967) und auch keine Verfettung der Muskelfasern wie sie Hagopian *et al.* (1972) als für Reserpin charakteristisch beschrieben haben.

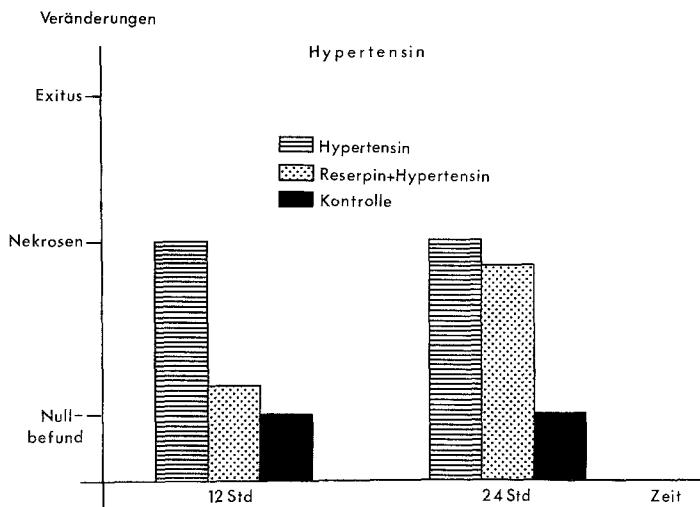


Abb. 5. Schematische Darstellung des Schweregrades der Herzmuskelveränderungen nach Hypertensingabe im Vergleich zu Tiergruppen, die nach Reserpinvorbehandlung Hypertensin erhielten und zu Kontrolltieren in Abhängigkeit von der Zeit (12 und 24 Std)

Nachdem die mit Arterenol und Hypertensin behandelten Tiere nach 12 und 24 Std Herzmuskelveränderungen im Sinne der sog. Epinephrin-Kardiomyopathie aufwiesen, ist es eindrucksvoll, daß alle 12 mit Reserpin vorbehandelten Tiere nach der Gabe von Arterenol, im Gegensatz zu den hochdosierten Hypertensin-Tieren, innerhalb kurzer Zeit verstarben und keines der Tiere die 12 Std-Grenze erreicht hat. Im Herzmuskel finden sich disseminierte Herzmuskelfasernekrosen.

### Diskussion

Das, ausgehend von lichtmikroskopischen Beobachtungen an *menschlichen* Herzen, untersuchte morphologische Schädigungsmuster des Rattenherzmuskels nach Gabe von Hypertensin beruht nach zusammenfassender Beurteilung aller Befunde auf einer komplexen Pathogenese. Hypertensin bewirkt peripher über eine direkte Erregung der glatten Muskulatur eine generelle Vasokonstriktion mit Blutdrucksteigerung ohne direkten Einfluß auf die Pressorezeptoren (Gross, 1963). Die pressorische Wirkung bleibt demnach nach Zerstörung des gesamten zentralen Nervensystems sowie nach vorheriger Gabe von Atropin, Ganglienblockern, Sympathicolytica oder Reserpin erhalten, wobei nicht ganz auszuschließen ist, daß eine pressorische Teilwirkung durch Freisetzung von Noradrenalin erfolgt (Fülgaff, 1969). Mittelbar wird eine Blutdrucksteigerung durch Hypertensin immer auf den Herzmuskel rückwirken.

Der eigentliche Wirkungsmechanismus von Hypertensin am Herzen ist noch nicht vollständig geklärt. Überwiegend wird angenommen, daß Hypertensin am Herzen indirekt über eine Noradrenalinfreisetzung aus peripheren Nervenendigungen wirke (Krasney *et al.*, 1965/1966; Schümann *et al.*, 1970; Schümann,

1970). Die Sympathicusinnervation des Herzens muß dabei erhalten sein, um Angiotensin über die Nervenendigungen einen adrenergen Angriffspunkt zu bieten (Starke *et al.*, 1969). Indirekte zentral-nervöse Einflüsse auf die Herzfunktion können im Sinne einer Erhöhung des Sympathicotonus bzw. Hemmung des Parasympathicotonus mitwirken (Ferrario *et al.*, 1972). Zusätzlich werden unter Hypertensin Katecholamine aus dem Nebennierenmark freigesetzt (Feldberg u. Lewis, 1964), die ihrerseits die Herzfunktion beeinflussen können.

So wirkt Hypertensin in kleinen Dosen am Herzen positiv inotrop und gering positiv chronotrop, in großen Dosen kommt es schließlich nach durch den Bluthochdruck bedingter Erregung der Pressorezeptoren über Vagusreflexe zu einer Abnahme der Herzfrequenz und des Schlagvolumens. Die positive Inotropie läßt sich durch Sympathicolytica hemmen (Kuschinski u. Lüllmann, 1959).

Fowler u. Holmes (1964) sowie Koch-Weser (1965) kommen in Experimenten mit Hunden bzw. Katzen jedoch zu dem Schluß, daß die positive Inotropie ein direkter und noradrenalinunabhängiger Angiotensineffekt sei.

Die Coronardurchblutung wird unter Hypertensin so deutlich vermindert, daß Zeichen der Coronarinsuffizienz im EKG sichtbar werden und schließlich Myokardinfarkte im Tierexperiment und beim Menschen zu beobachten sind (Gavras *et al.*, 1971; Brunner *et al.*, 1972). Die Minderung der Coronardurchblutung ist wahrscheinlich die Folge einer direkten Vasokonstriktion durch Hypertensin, wobei gleichzeitig — abhängig von der Hypertensinkonzentration — Noradrenalin vermehrt im Coronarvenenblut anfällt (Schümann, 1970).

Das lichtmikroskopische Schädigungsmuster des Rattenherzmuskels nach der Gabe von Hypertensin, das der sog. Epinephrin-Myokarditis nach Arterenol-Gabe entspricht, kann nach diesen Ausführungen wesentlich als indirekter Katecholamineffekt verstanden werden. Die Annahme eines ausschließlich indirekten Katecholamineffektes ist jedoch aufgrund des verschiedenen elektronenmikroskopischen Schädigungsmusters nach Hypertensin- und Arterenol-Gabe nicht haltbar. Die hypoxisch zu deutenden Veränderungen der Mitochondrien nach Hypertensingabe sprechen dafür, daß unter der hohen Hypertensindosis über die Coronarkonstriktion die nachfolgende Coronarinsuffizienz die Ausbildung des Schädigungsmusters mitbestimmt. Die von uns gewählten, zweifelsohne sehr hohen, aber von den Tieren durchweg tolerierten Hypertensindosen wurden festgesetzt nach eingehenden Vorversuchen mit Ratten und in Anlehnung an die Dosierung bei den 3 beobachteten menschlichen Fällen, die aus *extrakardialer* Ursache auf der Intensivstation extreme Hypertensinmengen erhalten hatten. In den Rattenvorversuchen konnten prinzipiell mit deutlich niedriger Hypertensindosierung die gleichen Herzmuskelveränderungen erzeugt werden.

Neben dem besonders wichtigen vaspressorisch bedingten Blutdruckanstieg mit Rückwirkung auf das Herz müssen bei der Entstehung des kardialen Schädigungsmusters auch die Einflüsse von Hypertensin auf die Hämodynamik der Niere, auf die Sekretion von Aldosteron mit Störung der Elektrolyt-Flüssigkeitshomöostase sowie seine Einflüsse über den gestörten Zucker- und Fettstoffwechsel bedacht werden. Auch die Abbaurate von Angiotensin im Organismus durch spezifische Angiotensinase und andere Endopeptidasen muß berücksichtigt werden (Gross, 1963; Fülgraff, 1969).

Nach Vorbehandlung der Tiere mit Reserpin zur Entleerung der Katecholaminspeicher wird — wie die pathomorphologischen Untersuchungen ergeben haben — der Hypertensineffekt am Rattenherzen für 12 Std nahezu vollständig geblockt, während nach 24 Std die kardiale Schädigung in fast gleicher Stärke wieder vorhanden ist. Auch wenn der letztere Befund nicht schlüssig erklärt werden kann, ist die Möglichkeit der stundenlangen Blockade der kardialen Hypertensischädigung durch Entleerung der Katecholaminspeicher mittels Reserpin ein Hinweis dafür, daß die Myokardschädigung der Ratte durch Hypertensin zwar nicht ausschließlich, aber pathogenetisch relevant als indirekte Katecholaminschädigung verstanden werden kann.

### Literatur

- Angelakos, E. T., King, M. P., Millard, R. W.: Regional distribution of catecholamines in the hearts of various species. Ann. N.Y. Acad. Sci. **156**, 219—240 (1969)
- Bersch, W., Bühler, F.: Pathologische Anatomie der sogenannten Epinephrin-Myokarditis beim Menschen. Verh. dtsch. Ges. Path. **56**, 502—509 (1972)
- Bersch, W., Bühler, F., Kreinsen, U.: Ein pathomorphologischer Beitrag zur Kenntnis der sogen. Epinephrin-Myokarditis. Virchows Arch. Abt. A **360**, 45—55 (1973)
- Brunner, H. R., Laragh, J. H., Baer, L., Newton, M. A., Goodwin, F. T., Krakoff, L. R., Bard, R. H., Bühler, F. R.: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. New Engl. J. Med. **286**, 441—449 (1972)
- Büchner, F., Onishi, S.: Frühstadien der akuten hypoxischen Veränderungen des Herzmuskels im elektronenmikroskopischen Bild und ihre Bedeutung für die akute hypoxische Herzinsuffizienz. Beitr. path. Anat. **135**, 153—182 (1967)
- Büchner, F., Onishi, S.: Der Herzmuskel bei akuter Koronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968
- Côté, M. G., Panisset, J. C., Palaic, Dj.: Effects of angiotensin on vesicles of sympathetic nerve endings in rabbit atria. Rev. canad. Biol. **30**, 253—256 (1971)
- David, H., Hecht, A., Uerlings, I.: Noradrenalinbedingte Feinstrukturveränderungen des Herzmuskels 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/Coronarinsuffizienz“. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Band III, Teil 4. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Feldberg, W., Lewis, G. P.: The action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenaline by bradykinin and angiotensin. J. Physiol. (Lond.) **171**, 98—108 (1964)
- 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)
- Ferrario, C. M., Gildenberg, Ph. L., McCubbin, J. W.: Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. Circulat. Res. **30**, No 3, 257—263 (1972)
- Fowler, N. O., Holmes, J. C.: Coronary and myocardial action of angiotensin. Circulat. Res. **11**, 191—201 (1964)
- Fülgraff, G.: „Angiotensin“. Med. Welt **20**, 17, 1001—1006 (1969)
- Gavras, H., Lever, A. F., Brown, J. J., Macadam, R. F., Robertson, J. J. S.: Acute renal failure, tubular necrosis, and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous Angiotensin II. Lancet **1971** II, 19—22
- Gross, F.: „Angiotensin“. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **245**, 196—229 (1963)
- Hagopian, M., Gershon, M. D., Nunez, E. A.: An ultrastructural study of the effect of reserpine on ventricular cardiac muscle of active and hibernating rats. Lab. Invest. **27**, No 1, 99—107 (1972)

- Hausamen, T.-U., Poche, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung von Alupent auf die Ultrastruktur des Herzmuskel der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 225—233 (1965)
- Hecht, A.: Einführung in experimentelle Grundlagen moderner Herzmuskelpathologie. Jena: VEB Gustav Fischer 1970
- Koch-Weser, J.: Nature of the inotropic action of angiotensin on ventricular myocardium. *Circulat. Res.* **16**, 230—237 (1965)
- 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.* **339**, 136—150 (1965)
- Krasney, J. A., Hogan, P. M., Lowe, R. F., Youmans, W. B.: Peripheral adrenergic basis for cardioaccelerator action of angiotensin. *Amer. J. Physiol.* **211**, 1447—1450 (1966)
- Krasney, J. A., Paudler, F. T., Shmith, D. C., Davis, L. D., Youmans, W. B.: Mechanisms of cardioaccelerator action of angiotensin. *Amer. J. Physiol.* **209**, 539—544 (1965)
- Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Über die Wirkung von synthetischem Hypertensin auf Kammer- und Vorhofsmuskulatur der Katze. *Klin. Wschr.* **37**, 928—931 (1959)
- Muscholl, E.: Die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin in den einzelnen Abschnitten des Herzens. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **237**, 350—354 (1959)
- Poche, R.: Über die Bedeutung der Blutkapillaren für die herdförmige Anordnung von sog. hypoxischen Herzmuskelveränderungen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **49**, 219—223 (1965)
- Schümann, H. J.: Effect of angiotensin on noradrenaline release of the isolated rabbit heart. *Bayer-Symposium*, vol. II, p. 202—209 (1970). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Schümann, H. J., Starke, K., Werner, U., Hellerforth, R.: The influence of angiotensin on the uptake of noradrenaline by the isolated heart of the rabbit. *J. Pharm. Pharmacol.* **22**, 441—446 (1970)
- Starke, K., Werner, U., Schümann, H. J.: Wirkung von Angiotensin auf Funktion und Noradrenalinabgabe isolierter Kaninchenherzen in Ruhe und bei Sympathicusreizung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.* **265**, 170—186 (1969)
- Szakacs, J. W., Cannon, A.: 1-Norepinephrine myocarditis. *Amer. J. clin. Path.* **30**, 425—434 (1958)
- Wilcken, D. E. L., Brender, D., MacDonald, G. J., Shorey, C. D., Hinterberger, H.: Effect of reserpine on the structure of heart, mitochondria and the relation to catecholamine depletion. *Suppl. III to: Circulat. Res.* **20/21**, 203—211 (1967)

Dr. med. Fritz Bühler  
 I. Medizinische Klinik  
 Klinikum Mannheim  
 der Universität Heidelberg  
 D-6800 Mannheim 1  
 Theodor-Kutzer-Ufer  
 Bundesrepublik Deutschland

Dr. med. Wolf Bersch  
 Pathologisches Institut  
 der Städt. Krankenanstalten  
 D-6700 Ludwigshafen a. Rh.  
 Bremerstraße 79  
 Bundesrepublik Deutschland

Dr. med. Ute Kreinsen  
 Pathologisches Institut  
 der Universität  
 D-6900 Heidelberg 1  
 Im Neuenheimer Feld 220/221  
 Bundesrepublik Deutschland