

## Der Einfluß von $\beta$ -Sympathomimetika und sog. $\text{Ca}^{++}$ -antagonistischer Hemmstoffe auf den menschlichen Herzmuskel in vitro

W. Hofmann<sup>1</sup>, A. Schleich<sup>2</sup>, D. Schroeter<sup>2</sup>, H. Weidinger<sup>3</sup> und W. Wiest<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pathologisches Institut der Universität Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 220/221, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Zellforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg,

Kirschnerstr. 6, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

<sup>3</sup> Universitätsfrauenklinik Mannheim, D-6800 Mannheim, Bundesrepublik Deutschland

### The Influence of $\beta$ -Sympathomimetics and So-Called $\text{Ca}^{++}$ -Antagonistic Inhibitors on Human Heart Muscle in vitro

**Summary.** In an in vitro assay on fetal human heart muscle it was demonstrated for the first time that overstimulation by  $\beta$ -sympathomimetics could cause elective parenchymal necrosis. Fenoterolhydrobromide, which is used for tocolysis on a longterm scale, induces in vitro necroses of individual heart muscle fibers according to a pathogenetic principle postulated by Fleckenstein. The combination of Fenoterolhydrobromide with a  $\text{Ca}^{++}$ -antagonist prevents elective parenchymal necroses by reducing the  $\text{Ca}^{++}$ -influx into the heart muscle fibers. These results suggest that elective necroses of heart muscle fibers may be not only of coronarogenic but also of metabolic origin.

**Key words:** Gewebekultur — Fetales Myokard — Elektive Parenchymnekrosen- $\beta$ -Sympathomimetika

**Zusammenfassung.** Es wird erstmals im überlebenden fetalen Herzmuskel in der Gewebekultur über elektive Parenchymnekrosen durch Überstimulation mit  $\beta$ -Sympathomimetika berichtet. Das zur Langzeittokolyse verwendete Fenoterolhydrobromid induziert über ein von Fleckenstein beschriebenes pathogenetisches Prinzip Nekrosen einzelner Herzmuskelfasern in vitro. Fenoterolhydrobromid in Kombination mit einem  $\text{Ca}^{++}$ -Antagonisten verhindert über eine Verringerung des  $\text{Ca}^{++}$ -Einstroms in die Herzmuskelfaser sog. elektive Parenchymnekrosen. Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, daß elektive Herzmuskelfasernekrosen nicht nur coronarogen, sondern auch metabolisch in Szene gehen können.

### Einleitung

Die wissenschaftliche Debatte um die causale Pathogenese der Entstehung von Herzmuskelnekrosen ist nicht beendet. Zweifelsfrei spielt die eingeschränkte

Funktionsfähigkeit der Coronararterien – also die kritische Verengung der lichten Weite – für eine „territoriale Mangelversorgung“ durch O<sub>2</sub>- oder Substratmangel eine entscheidende Rolle.

Neben zirkulatorischen Phänomenen, deren Folgen sich als transmurale, banale und Mikroinfarkte manifestieren, kennen wir als Bindeglied zwischen den Innenschichtschäden die sog. elektiven Parenchymnekrosen, die sowohl coronarogen als aber auch auf anderem Wege, nämlich über ein metabolisches Geschehen in Szene gehen können (Doerr, 1975).

Spätestens seit den Untersuchungen von Rona u. Mitarb. (1959) ist bekannt, daß Gaben von Isoproterenol ( $\beta$ -Sympathomimetikum) am Rattenmyokard „Infarct like lesions“ im linken Ventrikel auszulösen vermögen. Das morphologische Substrat, das sich in Form von Kontraktionsbändern, Nekrosen und leukohistiozytären Abräumreaktionen präsentiert, führte zu dem Begriff der „Epinephrin-Myokarditis“ (Szakács and Cannon, 1958; Handforth, 1962; Bersch et al., 1973; Bühl et al., 1974; Kreinsen et al., 1975; Raute-Kreinsen, 1976). Auch beim Phäochromozytom kann es zur Ausbildung von elektiven Herzmuskelnekrosen kommen (Hausmann und Getzowa, 1922; Szakács and Cannon, 1958; Sierra-Callejas, 1974).

Es zeigt sich, daß sowohl beim Phäochromozytom des Menschen als auch im Tierexperiment ein durchgehendes pathogenetisches Prinzip Gültigkeit besitzt.

Die heutige breite Anwendung von Catecholaminen, insbesondere Langzeitgaben von  $\beta$ -Sympathomimetika, für eine über Wochen oder Monate wirksame „Tokolyse“ bei drohendem Abort, brachte die Frage mit sich, ob durch Dauerstimulation auch im *fetalen* Myokard Parenchymnekrosen entstehen können, und wenn ja, wie man diese vermeiden kann!

Zur Klärung dieser Fragen bedienten wir uns fetaler überlebender Herzmuskelgewebe in der Gewebekultur, deren Medien  $\beta$ -Sympathomimetika allein und in Kombination sog. Ca<sup>++</sup>-Antagonisten zugefügt wurden.

Es sei uns erlaubt, dieses biologische Modell darzustellen.

## Material und Methoden

Insgesamt wurden Versuchsreihen an 21 fetalen, menschlichen Herzen (12.–20. Schwangerschaftswoche von legalen Interruptionen) durchgeführt.

Inkubationsmedium: 80% Eagle's Basal Medium<sup>1</sup> + 1% L-Glutamin; 20% fötales Kälberserum<sup>1</sup>.

Antibiotika pro ml Nährmedium: 100 E Penizillin; 100 E Streptomycin; 100 µg Kanamycin.

Einige Versuchsreihen wurden unter O<sub>2</sub>-Begasung durchgeführt, ergaben jedoch keine von den Routineuntersuchungen differierenden Resultate. Die Herzen wurden unter sterilen Kautelen entnommen und rechter und linker Ventrikel, nach sorgfältigem Waschen mit Hanks' Salzlösung, getrennt kultiviert.

Im New Brunswick Shaker rotierten 6 je 1 mm<sup>3</sup> große Myokardwürfel in 8 ml Nährmedium bei 37° C und 70 R/min.

Versuchsgruppen:

1. Kontrolle Nährmedium.

2. Fenoterolhydrobromid 0,5 ng/ml, bzw. 5 ng/ml.

<sup>1</sup> LS-Labor-Service, München

3. Verapamil 20 ng/ml bzw. 200 ng/ml.
4. Fenoterolhydrobromid 0,5 ng/ml plus Verapamil 20 ng/ml bzw. Fenoterolhydrobromid 5 ng/ml plus Verapamil 200 ng/ml.

Die Fixierungen erfolgten nach 48 h und 96 h in Bouinscher Lösung. Nach Einbettung in Paraffin wurden die 5  $\mu\text{m}$  Serienschnitte mit Hämalaun-Eosin und nach Lie (1971) gefärbt.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Gewebestücke von etwa 1 mm Kantenlänge herangezogen. Nach gründlichem, dreimaligem Auswaschen des Kulturmediums mit auf 37° C vorgewärmer Hanks'scher Lösung konnten die Proben mit 2,5%igem veronalgepuffertem Glutaraldehyd, pH 7,2 bei 4° C für 30 min fixiert werden. Daran schloß sich ein dreimaliges Auswaschen des Fixans mit Pufferlösung und eine 30minütige Nachfixierung mit gepufferter 1% Osmiumsäure an. Die Einbettung erfolgte über eine stufenweise Entwässerung in steigenden Acetonkonzentrationen nach Spurr (1969). Ultradünnschnitte aus dem tieferen Bereich der Gewebestücke wurden mit einem Reichert Mikrotom OM U3 hergestellt, mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert und an einem Siemens Elmiskop 102 ausgewertet.

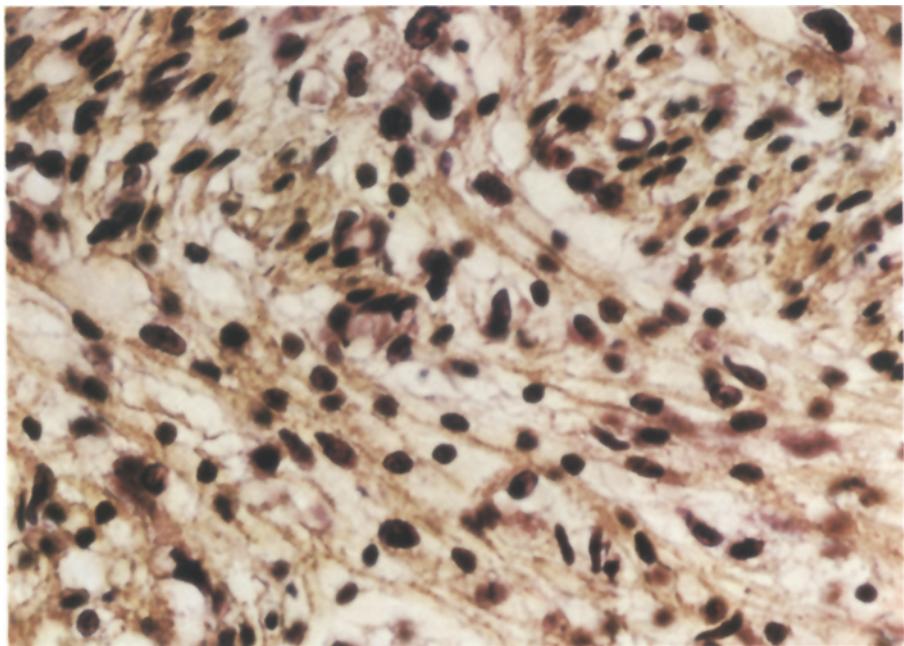
## Ergebnisse

Lichtmikroskopisch zeigen die 4 Tage in Kontrollmedien gehaltenen Herzmuskelfasern menschlicher Feten intakte Verhältnisse. Mit der Lieschen Färbung sind die Herzmuskelkerne von violetter Farbe; sie sind teils rund, teils queroval. Die Querstreifung der Muskulatur ist gut darstellbar. Die Grundfarbe des Sarkoplasma ist gelb-braun (Abb. 1).

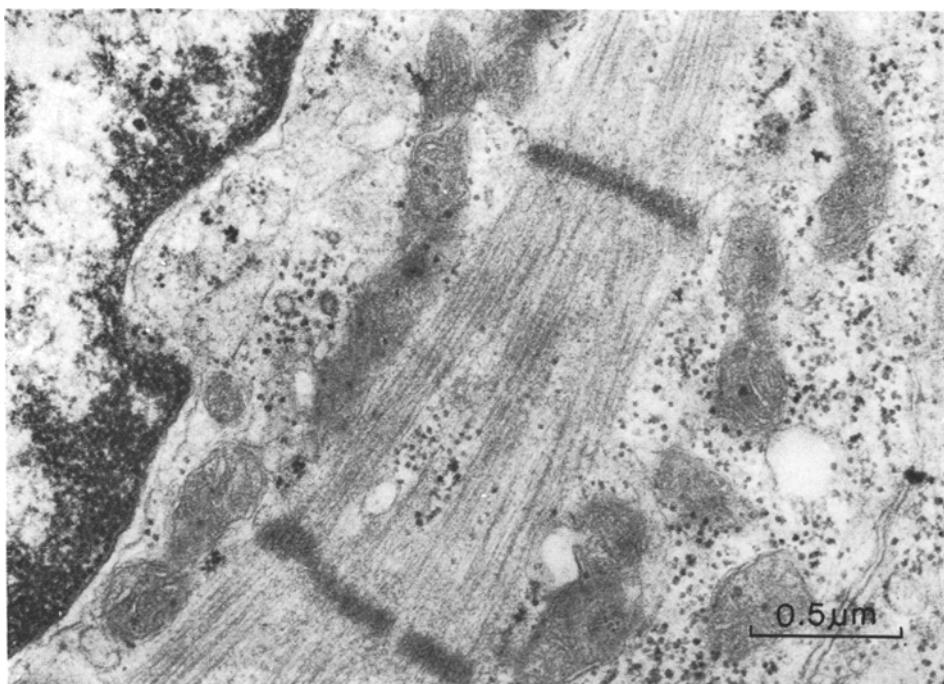
Auch ultrastrukturell beobachtet man intakte Myofibrillen mit gut markierten Z-Streifen. Die Mitochondrienmembranen, insbesondere die Cristae mitochondriales sind intakt. Im Sarkoplasma finden sich reichlich Glykogengranula (Abb. 2). Die Disci intercalares sind unauffällig. Die Kanälchen des endoplasmatischen Retikulum und die transversalen Tubuli zeigen keine Veränderungen ihrer Gestalt.

Völlig anders verhalten sich die Herzmuskelfasern in der Gewebekultur nach Zusatz von 5 ng Fenoterolhydrobromid zum Kulturmedium. Bereits nach 2 Tagen, stärker jedoch nach 4 Tagen, sieht man bei lichtmikroskopischer Betrachtung in der Färbung nach Lie das Phänomen der „Fuchsiorrhagie“, also eine karmoisinrote Farbe des Sarkoplasma einzelner Herzmuskelfasern (Abb. 3). Den Herzmuskelfasern interponiert – im Interstitium – finden sich große Vakuolen. Die Herzmuskelkerne sind vorwiegend klein und total pyknotisch.

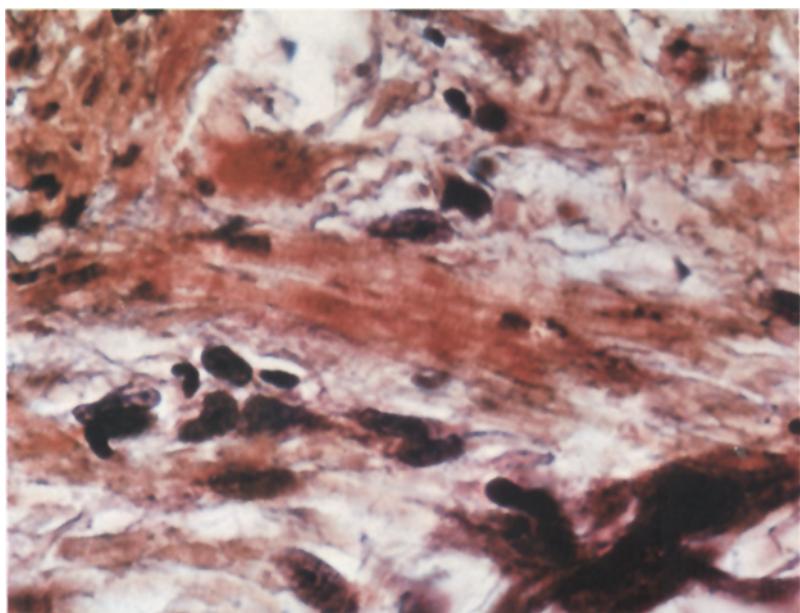
Im elektronenmikroskopischen Bild findet man neben einigermaßen intakten Fibrillen eine verwascene Zeichnung der Myofibrillen mit unscharfer Begrenzung der Z-Streifen und angedeutete Kontraktionsbänder (Abb. 4). Einzelne Bezirke zeigen eine totale Homogenisierung einzelner Myofibrillenbündel, also typische elektive Parenchymnekrosen (Abb. 5). Die Mitochondrien sind stark geschwollen, die Cristae mitochondriales abgeschmolzen, oder man findet granuläre elektronendichte Ablagerungen. Das endoplasmatische Retikulum ist dilatiert, ebenso ist das tubuläre transversale System stark erweitert. Die Kerne sind zusammengesintert, wobei das Chromatin sich mehr an der Kernmembran anzulagern scheint. Hin und wieder sind die Disci intercalares durch Spalträume voneinander getrennt. Auffällig ist ein Mangel an Glykogengranula. Bei einer kombinierten Beschickung des Kulturmediums mit Fenoterolhydrobromid und dem  $\text{Ca}^{++}$ -Antagonisten Verapamil bestehen lichtmikroskopisch in der Lie-



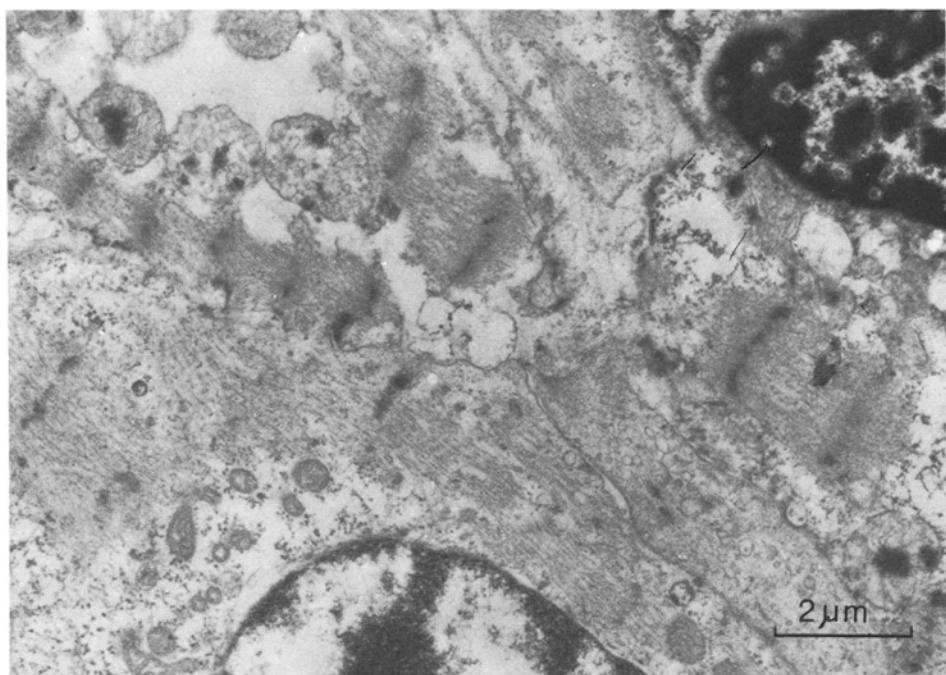
**Abb. 1.** Herzmuskelfasern 4 Tage in Kontrollmedium. Färbung nach Lie. Intakte Muskelfasern mit violetten Kernen und gelbbraunem Sarkoplasma. Vergr. 400fach



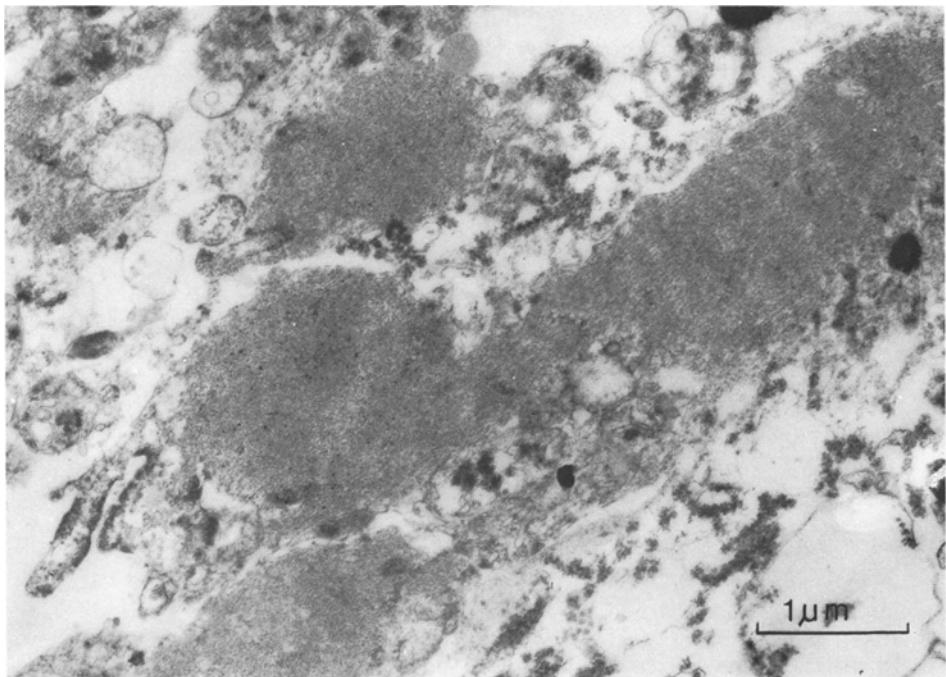
**Abb. 2.** Ausschnitt aus einer Herzmuskelfaser 4 Tage in Kontrollmedium. Intakte Aktomyosinfibrillen. Gut markierte Z-Streifen und Mitochondrien. Zahlreiche Glykogengranula im Sarkoplasma. Vergr. 40000fach



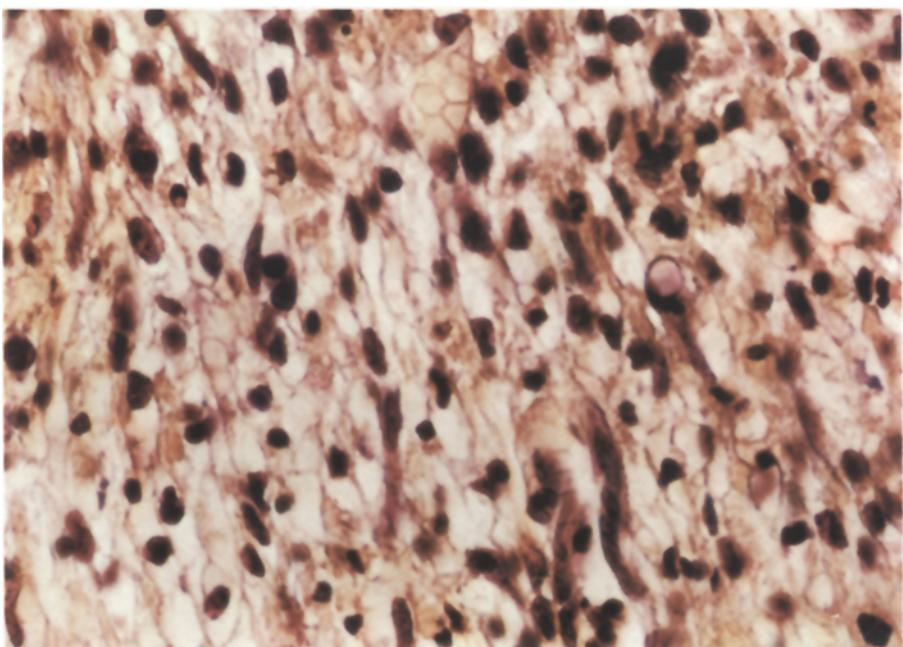
**Abb. 3.** Herzmuskelfasern 4 Tage nach Zusatz von 5 ng Fenoterolhydrobromid zum Kulturmedium. Färbung nach Lie. „Fuchsinorrhagie“ der Muskelfasern mit zahlreichen interponierten Vakuolen. Vergr. 400fach



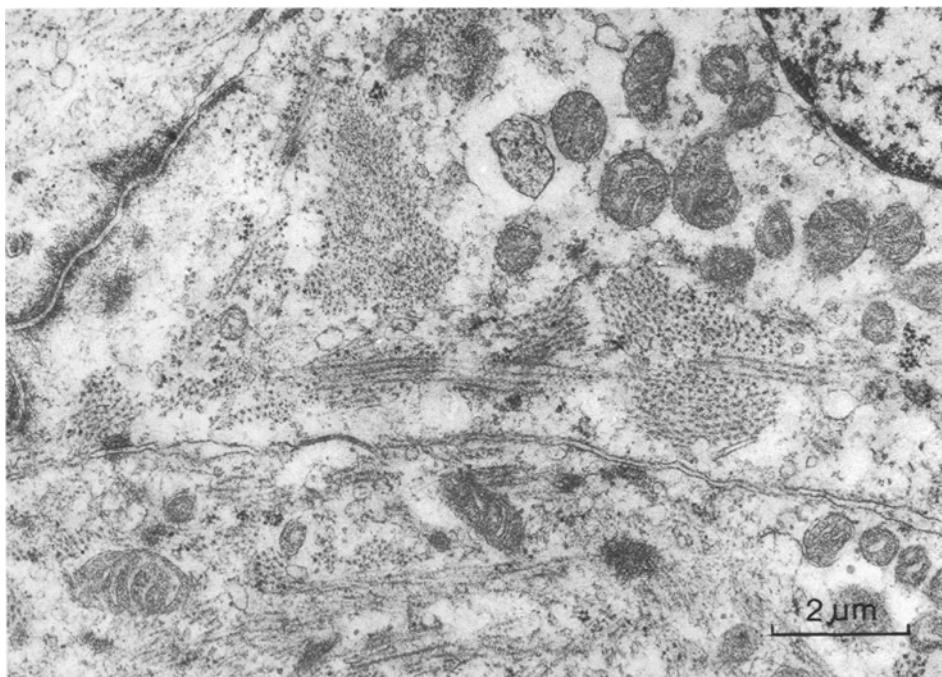
**Abb. 4.** Herzmuskelfasern 4 Tage nach Zusatz von 5 ng Fenoterolhydrobromid zum Kulturmedium. Angedeutete Kontraktionsbänder in Höhe der Z-Streifen. Dilatation des sarkoplasmatischen Retikulum. Mitochondrien mit partieller Cristolyse und elektronendichten Einlagerungen. Beginnende Pyknose eines Zellkernes. Vergr. 9000fach



**Abb. 5.** Herzmuskelfasern 4 Tage nach Zusatz von 5 ng Fenoterolhydrobromid zum Kulturmedium. Elektive Parenchymnekrosen. Totale Homogenisierung der Aktomyosinfibrillen. Starke Dilatation des sarkoplasmatischen Retikulum. Vergr. 20000fach



**Abb. 6.** Herzmuskelfasern 4 Tage nach Zusatz einer Kombination von 5 ng Fenoterolhydrobromid und 200 ng Verapamil zum Kulturmedium. Färbung nach Lie. Intakte Muskelfasern mit violetten Kernen und gelbbraunem Sarkoplasma. Vergr. 400fach



**Abb. 7.** Ausschnitt von Herzmuskelfasern 4 Tage nach Zusatz einer Kombination von 5 ng Fenoterolhydrobromid und 200 ng Verapamil zum Kulturmedium. Intakte quer- und längsgetroffene Aktomyosinfibrillen; Cristae mitochondriales mit ihren typischen Konturen. Reichlich Glykogengranula im sarkoplasmatischen Retikulum. Intakter Glanzstreifen. Vergr. 9000fach

schen-Färbung keine Unterschiede zu den Kontrollen sowohl strukturell als auch hinsichtlich der Farbqualitäten des Sarkoplasma (Abb. 6). Die Querstreifung der Muskelfasern ist völlig intakt. Die Kerne sind vorwiegend längsoval. Elektronenoptisch sind die Myofibrillen und auch die Z-Streifen gut konturiert. Die Mitochondrien sind intakt. Im Sarkoplasma liegen zahlreiche Glykogengranula. Das sarkoplasmatische Retikulum ist nur mäßig dilatiert (Abb. 7).

## Diskussion

Das Phänomen der „Fuchsinophilie“ bzw. „Fuchsinorrhagie“ an der Herzmuskelfaser wurde von Selye (1960), später von Lie (1971) als sogenannte Pränekrosen bzw. als nekrotische Faseruntergänge im Myokard beschrieben. Obwohl Selye (1960) sich eines 0,01%igen sauren Fuchsins bedient, kommt Lie (1971) zu ähnlichen Ergebnissen. Er stellt karmoisinrottingierte Fasernekrosen mit Hilfe eines 0,1%igen basischen Fuchsins dar. Diese Fuchsinorrhagie ist auch in unseren überlebenden menschlichen Herzmuskelzellen in der Zellkultur nachzuweisen, und zwar nicht in größerer Ausdehnung, sondern mehr auf einzelne Herzmuskelfasern beschränkt.

Läsionen des Herzmuskels in Form elektiver Parenchymnekrosen nach Gaben hoher Dosen von Isoproterenol wurden zuerst von Rona et al. (1959), später von Bersch (1973), Bühler (1974), Kreinsen (1975) und Raute-Kreinsen (1976) beschrieben. Ganz ähnliche Nekrosen sahen Hausman und Getzowa (1922) sowie Sierra-Callejas (1974) beim Phäochromozytom des Menschen. Diese Isoproterenol-induzierten Nekrosen waren bisher ätiologisch unklar. Diskutiert wurden: Blutdrucksenkung mit gleichzeitiger Steigerung der Herzarbeit und daraus folgender Sauerstoffmangelversorgung des Herzmuskels (Rona et al., 1959). Lokale Ischämie durch Öffnung präkapillärer Shunts mit konsekutiver Mangelversorgung des Myokard (Handforth, 1962). Nutzlose Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauches durch direkte metabolische Wirkung der Katecholamine auf den myokardialen Stoffwechsel (Raab, 1963). Änderung der Membranpermeabilität durch eine Hyperlipidämie (Rosenblum et al., 1965). Außerdem sollen lokale Kalium-Verluste zu Herzmuskelnekrosen führen (Rosenmann et al., 1964). Diese pathogenetischen Hypothesen dürften jedoch keine uneingeschränkte Gültigkeit besitzen, da Parameter wie Blutdrucksenkungen, Öffnungen präkapillärer Shunts, Hyperlipidämie und lokale Kaliumverluste mit Sicherheit aus unserem Versuchsmodell auszuschließen sind.

Es müssen also noch andere pathogenetische Mechanismen, besonders an der überlebenden Herzmuskelfaser gegeben sein.

Seit Anfang der 60iger Jahre hat Fleckenstein in zahlreichen Arbeiten (1963, 1964, 1968, 1969, 1970, 1971a, b, c, 1972, 1973, 1974, 1975, 1976) auf ein fundamentales Ereignis während der Überstimulation des Myokard mit  $\beta$ -Sympathomimetika aufmerksam gemacht.

Für gewöhnlich haben Katecholamine – also  $\beta$ -sympathomimetisch wirkende Überträgerstoffe – am schlagenden Herzen eine positive chronotrope, inotope und dromotrope Wirkung. Über eine Erregung der  $\beta_1$ -Rezeptoren am Myokard führen diese zu einer Steigerung der Kontraktionskraft und der Überleitungsgeschwindigkeit. Außerdem bewirken sie über eine  $\beta_2$ -Stimulation u.a. eine periphere Vasodilatation sowie eine Relaxation der glatten Uterusmuskulatur. Dies ist ein Wirkungsmechanismus, der z.B. in der Tokolyse Anwendung findet (Mosler, 1969, 1974; Boden und v.d. Crabben, 1970; Jung et al., 1971; Weidinger und Wiest, 1971, 1973a, b, c, d, e, 1976; Maiss und Legerlotz, 1972; Hüter et al., 1972; Künzel und Reinecke, 1973).

Überstimulation des Myokard mit  $\beta$ -Sympathomimetika hingegen führt im Tierexperiment zu Myokardläsionen in Form elektiver Parenchymnekrosen oder aber zu „Infarct-like-lesions“ (Rona et al., 1959).

Baroldi (1975) spricht in einer umfangreichen Untersuchungsserie bei 100 histologisch überprüften Herzinfarkten von einer „colliquativen Myozytolysē“ der Herzmuskelfasern, die er ursächlich auf eine sympathomimetische Stimulation zurückführt. Auch Doerr (1976) fand landkartenförmige nekrotische Areale mit elektiver Kalksalzimprägnation der Muskelfasern bei einem 51-jährigen Manne, bei dem sich nach einer Coeliakographie ein perpetuierter Schock mit Nierenversagen entwickelte und der nach intensiver Therapie im Kammerflimmern verstarb. Doerr subsummiert diese sog. metabolischen Nekrosen einem Therapieeffekt infolge Steroidhormon- und Isoproterenolmedikation.

Fleckenstein (Lit. s.o.) sieht den deletären Zusammenbruch in einer Spaltung

der ATP- und Kreatinphosphat-Fraktion durch eine exzessive Erhöhung der  $\text{Ca}^{++}$ -Einschleusung über das tubuläre transversale System. Die intrazellulären Reaktionsorte, an denen die Spaltung von ATP durch  $\text{Ca}^{++}$ -Anreicherung aktiviert wird, sind die Myofibrillen, das sarkoplasmatische Retikulum und auch die Mitochondrien. Diese werden mit steigender  $\text{Ca}^{++}$ -Beladung sowohl strukturell als auch in ihren biochemischen Funktionen schwer geschädigt und führen zu einer Hemmung der ATP-Synthese. Außerdem führt das erhöhte Angebot innerhalb der Faser an freien  $\text{Ca}^{++}$ -Ionen zu einer verstärkten Aktivierung der  $\text{Ca}^{++}$ -abhängigen Myofibrillen-ATPase, was eine Intensivierung von ATP-Verbrauch und mechanischer Spannungsentwicklung zur Folge hat. Der entscheidende Schritt bei der Katecholamin-induzierten Nekrosierung des Herzmuskels ist demnach die Überschwemmung der Herzmuskelzelle mit  $\text{Ca}^{++}$ -Ionen. Hierdurch entsteht ein Zustand einer „elektro-mechanischen Überkopplung“ mit Absfall von ATP- und Kreatinphosphat. Dies hat zur Folge, daß der „Ruhestoffwechsel“ einerseits, welcher der Erhaltung und Regeneration von Zellstrukturen dient, und der „Tätigkeitsstoffwechsel“ andererseits zusammenbrechen. Die daraus resultierenden morphologischen Substrate sind dann „elektive Parenchymnekrosen“ oder bei großer Ausdehnung sogenannte „Infarct-like-lesions“. Fleckenstein und seiner Schule ist es gelungen, das Myokard vor diesen kleinherdigen Nekrosen zu schützen, wenn der  $\text{Ca}^{++}$ -Überladung mittels  $\text{Ca}^{++}$ -antagonistischer Hemmstoffe Vorschub geleistet wird. Es handelt sich dabei um Stoffe, die den transmembranären  $\text{Ca}^{++}$ -Einstrom ins Innere der erregten Myokardfasern durch Blockierung der  $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle vermindern.

Gehen wir zum Schluß nochmals auf unsere Versuchsergebnisse ein: Sie zeigen deutlich, daß das bei Langzeitalkoholyse verwendete Fenoterolhydrobromid in der Gewebekultur elektive Parenchymnekrosen am überlebenden menschlichen Myokard auszulösen vermag. Kombinierte Gaben von Fenoterolhydrobromid und des  $\text{Ca}^{++}$ -antagonistischen Hemmstoffs Verapamil verhindern mit Sicherheit kleinherdige Nekrosen, insbesondere elektive Parenchymnekrosen.

Diese Befunde lassen den Schluß zu, daß die Fleckensteinsche These sich als ein allgemeines Prinzip bei der Entstehung von Herzmuskelnekrosen sowohl im Tierexperiment als auch am überlebenden menschlichen Herzmuskel erweist, einerlei ob diese durch „coronare“ Insuffizienz oder „direktmetabolisch“ initiiert werden.

Für die ausgezeichnete technische Durchführung der Versuche danken wir M. Frick, E. Hufnagel (Gewebekultur), A. Tischendorf, S. Weisschedel, A. Mayer (Histologie und Foto), U.L. Kiesewetter (Elektronenmikroskopie)

## Literatur

- Baroldi, G.: Different types of myocardial necrosis in coronary heart disease: A pathophysiologic review of their functional significance. Amer. Heart J. **89**, 742–752 (1975)
- Bersch, W., Bühler, F., Kreinsen, U.: Ein pathomorphologischer Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Epinephrin-Myokarditis. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **360**, 45–55 (1973)
- Boden, W., Crabben, H.v.d.: Wehenhemmung mit einer neuen beta-adrenergen Substanz. Med. Welt **21/30**, 1342–1349 (1970)
- Böhler, F., Bersch, W., Kreinsen, U.: Zur Pathomorphologie der sogenannten Epinephrin-Myokarditis nach Gabe von Hypertensin. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **363**, 249–258 (1974)

- Doerr, W.: Pathogenese des Herzinfarktes, pathologisch-anatomisch gesehen. Vortrag Bad Oeynhausen, 1. Nov. 1975, im Druck 1976
- Doerr, W., Höpker, W.-W., Rossner, J.A.: Neues und Kritisches vom und zum Herzinfarkt. Sitzungsber. Heidelberger Akad. d. Wissenschaften, math.-naturw. Kl. Jg. 1974, 4. Abh. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Fleckenstein, A.: Physiologie und Pathophysiologie des Myokard-Stoffwechsels im Zusammenspiel mit den bioelektrischen und mechanischen Fundamentalprozessen. In: Handbuch „Das Herz des Menschen“, Hrsg. W. Bargmann und W. Doerr. Stuttgart: Thieme 1963
- Fleckenstein, A.: Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für Kontraktilität und Tonus des Myokards. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **70**, 81–99 (1964)
- Fleckenstein, A.: Neuere Ergebnisse zur Physiologie, Pharmakologie und Pathologie der elektromechanischen Koppelungsprozesse im Warmblütermyokard. Vortrag gehalten auf der Erlanger Physiologentagung 1970
- Fleckenstein, A.: Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. Calcium and the heart. London-New York: Acad. Press 1971c
- Fleckenstein, A.: Physiologie und Pharmakologie der transmembranären Natrium-, Kalium- und Calcium-Bewegungen. Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) **22**, 2019–2028 (1972)
- Fleckenstein, A.: Metabolische Faktoren bei der Entstehung von Myokardnekrosen und Mikroinfarkten. Triangel **14**, 27–37 (1975)
- Fleckenstein, A.: Experimentelle Untersuchungen zum intrazellulären Stoffwechsel nach  $\beta$ -Mimetika. Vortrag gehalten am 7.2.1976 in der Univ.-Frauenklinik, Freiburg
- Fleckenstein, A., Döring, H.J., Kammermeier, H.: Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energietstoffwechsel der Myokardfaser. Klin. Wschr. **46**, 343–351 (1968)
- Fleckenstein, A., Grün, G., Tritthart, H., Byon, K., Harding, P.: Uterus-Relaxation durch hochaktive  $\text{Ca}^{++}$ -antagonistische Hemmstoffe der elektromechanischen Koppelung wie Isoptin (Verapamil, Iproveratril), Substanz D600 und Segontin (Prenylamin). Klin. Wschr. **49**, 32–41 (1971a)
- Fleckenstein, A., Janke, J., Döring, H.J., Leder, O.: Die intracelluläre Überladung mit Kalzium als entscheidender Kausalfaktor bei der Entstehung nicht-coronarogener Myokard-Nekrosen. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **37**, 345–353 (1971b)
- Fleckenstein, A., Janke, J., Döring, H.J. und Leder, O.: Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload—a new principle in cardiac pathophysiology. In: Myocardial biology, Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism. Ed. N.S. Dhalla. Baltimore: Univ. Park Press 1974
- Fleckenstein, A., Janke, J., Döring, H.J., Pachinger, O.: Ca overload as the determinant factor in the production of catecholamine-induced myocardial lesions. In: Cardiomyopathies. Eds. E. Bajusz und G. Rona. Baltimore: Univ. Park Press 1973
- Fleckenstein, A., Tritthart, H., Fleckenstein, B., Herbst, A., Grün, G.: Eine neue Gruppe kompetitiver  $\text{Ca}^{++}$ -Antagonisten (Iproveratril, D600, Prenylamin) mit starken Hemmefekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmblütermyokard. Pflügers Arch. **307**, R 25 (1969)
- Handforth, C.P.: Isoproterenol-induced myocardial infarction in animals. Arch. Physiol. **73**, 161–165 (1962)
- Hausmann, M., Getzowa, S.: Ein Paragangliom des Zuckerkandl'schen Organs mit gleichzeitiger Herz- und Nierenhypertrophie. Schweiz. med. Wschr. **52**, 899 und 911 (1922)
- Hüter, J., Rippert, Ch., Meyer, C.: Wehenhemmung mit welchem Beta-Mimetikum (Berotec, Ritondringe, Dilatol)? Geburtsh. u. Frauenheilk. **32**, 97–103 (1972)
- Jung, H., Abramowski, P., Klöck, K., Schwennei, W.: Zur Wirkung  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenergischer Substanzen am menschlichen Uterus und Nebenwirkungen auf Mutter und Kind. Geburtsh. u. Frauenheilk. **31**, 11–27 (1971)
- Kreinsen, U., Büsing, C.M.: Experimentelle Herzmuskelnekrosen bei der Ratte nach Gabe von L-Noradrenalin und Strophantin. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **367**, 47–57 (1975)
- Künzel, W., Reinecke, J.: Der Einfluß von Th 1165\* auf die Gaspartialdrücke und auf kardiovaskuläre Parameter von Mutter und Fetus. Zugleich eine quantitative Analyse der Wehentätigkeit. Z. Geburtsh. Perinat. **177**, 81–90 (1973)
- Lie, J.T., Holley, K.E., Kampa, W.R., Titus, J.L.: New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia. Mayo Clin. Proc. **46**, 319–327 (1971)

- Maiss, Ch., Legerlotz, C.: Über die tokolytische Wirksamkeit der beta-adrenergen Substanz Th1165a. Therapiewoche, Heft 21, 1197–1805 (1972)
- Mosler, K.H.: Probleme der Wehenhemmung durch Pharmaka. Med. Klin. **64**, 133–139 (1969)
- Mosler, K.H., Linka, F., Dornhöfer, W., Ehrhart, J.: Tocolytic therapy in obstetrics. J. Perinat. Med. **2**, 3–16 (1974)
- Raab, W.: Neurogenic multifocal destruction of myocardial tissue. Can. Biol. **22**, 217–239 (1963)
- Raute-Kreinsen, U., Döhnert, G., Büsing, C.M.: Experimentell induzierte Herzmuskelfasernekrosen nach Praemedikation mit Strophantin. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **370**, 141–150 (1976)
- Rona, G., Chappel, C.I., Balazs, T., Gaudry, R.: An infarctlike myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. Arch. Path. **67**, 443–455 (1959)
- Rosenblum, I., Wohl, A., Stein, A.: Studies in cardiac necrosis. III. Metabolic effects of sympathomimetic amines producing cardiac lesions. Toxicol. appl. Pharmacol. **7**, 344–351 (1965)
- Rosenmann, E., Gazenfield, E., Laufer, A., Davies, A.M.: Isoproterenol induced myocardial lesions in the immunized and non-immunized rat. Path. Microbiol. **27**, 303–309 (1964)
- Selye, H.: Elektrolyte, Stress und Herznekrose. Basel-Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1960
- Sierra-Callejas, J.L.: Katecholamin-aktive Myokarditis bei Phäochromozytom. Dtsch. med. Wschr. **99**, 2405–2406 (1974)
- Spurr, A.R.: A low viscosity epoxy resin embedding medium for electron microscopy. J. Ultrastruct. Res. **26**, 31–43 (1969)
- Szakács, J.E., Cannon, A.: L-Norepinephrine myocarditis. Amer. J. clin. Path. **30**, 425–434 (1958)
- Weidinger, H., Mohr, D.: Blutglukose und immunreaktives Insulin unter dem Einfluß von Th 1165a und Isoptin bei Schwangeren mit und ohne tokolytische Therapie. Z. Geburtsh. Perinat. **177**, 244–251 (1973d)
- Weidinger, H., Wiest, W.: Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit mit einem neuen Tokolytikum und Isoptin. Fortschr. Med. **89**, 1380–1381 (1971)
- Weidinger, H., Wiest, W.: Modellvorstellung zur Wirkung betasympathikomimetischer Substanzen. Z. Geburtsh. Perinat. **177**, 223–232 (1973a)
- Weidinger, H., Wiest, W.: A) Die Behandlung des Spätabortes und der drohenden Frühgeburt mit Th 1165a\* in Kombination mit Isoptin. Z. Geburtsh. Perinat. **177**, 233–237 (1973b)
- Weidinger, H., Wiest, W.: B) Die Auswirkungen langdauernder Wehenhemmung mit Th 1165a und Isoptin auf Herz-, Kreislauf-, Organ- und Stoffwechselparameter der Mutter. Z. Geburtsh. Perinat. **177**, 238–244 (1973c)
- Weidinger, H., Wiest, W.: Aktuelle Probleme der Tokolyse. Vortrag gehalten am 7.2.1976 in der Universitäts-Frauenklinik, Freiburg
- Weidinger, H., Wiest, W., Dietze, S., Witzel, K.: C) Wirkungen der Wehenmittel mit Th 1165a und Isoptin auf den Fet, das Neugeborene und den Säugling. Z. Geburtsh. Perinat. **177**, 366–372 (1973e)

Eingegangen am 20. September 1976