

Zur Pathologie des akuten Herztodes beim Asthma bronchiale*

H. Lücktrath

Pathologisches Institut, Städtisches Krankenhaus Kemperhof,
Koblenzer Straße 115–155, D-5400 Koblenz 1, Bundesrepublik Deutschland

On the Pathology of Acute Heart Failure in Bronchial Asthma

Summary. In cases dying with asthma, heart muscle stained by the Haematoxylin-basic-Fuchsin-Pikric acid- method showed multiple areas of focal ischaemic injury of single or small groups of muscle fibres. The localisation of these changes in the inner layers of the wall and septum of the ventricle and the pattern of the changes produced, suggest poor coronary perfusion. The changes are explained as the result of combined damage due to hypoxic circulatory disturbances of the heart muscle and the effects of catecholamines.

The appearances may provide the morphological basis for accurate diagnosis.

Key words: Bronchial asthma – Heart failure – Catecholamine – Necrosis of cardiac muscle.

Einleitung

Klinik und Pathologie haben immer wieder Anlaß, sich mit dem akuten Tod beim Bronchialasthma zu befassen. Jedem Pathologen sind Fälle geläufig, bei denen autopsische Untersuchungen keine greifbaren Hinweise auf die eigentliche Todesursache erbringen konnten. Diese Patienten sind zum Teil im Status asthmaticus, gelegentlich auch im Beginn eines Anfalles verstorben. Manchmal trat ein plötzlicher Tod auch im Verlauf eines milden Anfalles ein. Die Lehrbücher der Pathologie geben keine Hilfe zu diesem Problem. So schreibt Doerr (1974), daß ein synkopaler Reflextod im Anfange des Asthmaanfalles selten sei. Seifert (1975) meint, daß ein Tod im Status asthmaticus auf akuter Erstickung infolge Bronchiolenverschluß beruhe. Kettler (1970) hält ebenfalls ein respiratorisches Versagen für entscheidend, desgleichen Anderson (1971). Büchner (1959) spricht von einer Insuffizienz der inneren Atmung. Alle Autoren räumen einem Versagen

* Herrn Prof. Dr. H. Friebe zum 65. Geburtstag

des rechten Herzventrikels eine wichtige Rolle als Todesursache ein. Dennoch ist es augenscheinlich, daß diese Erklärungen nicht für alle Fälle zutreffen. Zu oft lassen sie sich mit den klinischen Feststellungen nicht in Einklang bringen.

Aus klinischer Sicht wird eine ständig zunehmende Zahl von Todesfällen auf den Gebrauch oder Mißbrauch von Sprays mit Adrenalin oder Adrenalinderivaten zurückgeführt. Diese Sprays werden heute in Spraydosen mit Treibgas verwendet. Letztere bergen noch mehr die Gefahr der Überdosierung, und tatsächlich sind in einigen Ländern seit ihrem Einsatz die Todesfälle sprunghaft angestiegen. In England erhöhte sich ihre Zahl mit der Einführung der Isoprenaline-Sprays auf das Dreifache und in den jüngeren Jahrgängen auf das Siebenfache (Doll, 1970). In zahlreichen Fällen wurde ein Exzeß im Gebrauch der Sprays nachgewiesen mit 5-40facher überhöhter Dosierung (Svanborg, 1970). Speizer et al. (1968) berichteten, daß die meisten Asthmatiker mit der Spraydose in der Hand starben. Dennoch haben die Obduktionen dieser Fälle keine einwandfreie Aufklärung der Todesursache ergeben (Doll, 1970; Dodds et al., 1975). Eigene Beobachtungen an einigen Sektionsfällen von plötzlichem Tod an Asthma scheinen geeignet, mehr Licht in die Zusammenhänge zu bringen.

Material und Methode

Zur Untersuchung gelangten 6 Obduktionsfälle, die an ihrem Asthma verstorben sind. Zum Vergleich wurden Sektionsfälle mit anderen zum Tode führenden Leiden herangezogen. Hierunter befanden sich auch einige Verkehrsunfälle, zum Teil mit einer Contusio cordis. Neben den üblichen Untersuchungen wurden aus den Wänden beider Kammern zahlreiche Abschnitte entnommen, besonders vom Kammerseptum links. Es wurden Fettschnitte mit Sudan III angefertigt, und das gesamte Material wurde in Paraffin eingebettet. Die Paraffinschnitte wurde mit Hämatoxylin-Eosin, Weigert-van Gieson, PAS und nach Masson-Goldner gefärbt. In allen Fällen wurde die Hämatoxylin-basische Fuchsin-Pikrinsäure-Methode nach Lie u. Mitarb. (1971) in der Modifikation von Tausch (1974) angewandt. Der letztgenannte Autor konnte mit diesem Verfahren nicht nur ganz frische Nekrosen der Herzmuskelfasern frühzeitig nachweisen, sondern auch ischämische Schädigungen tierexperimentell bereits nach 5 min färberisch erfassen und darstellen.

Eigene Beobachtungen

Fall 1: (S 141/76), Sch., Ch., 43jährige Frau.

Seit 30 Jahren Asthmaanfälle. Einweisung ins Krankenhaus wegen nächtlicher Anfälle mit schweren Angstzuständen.

Klinisch: Verlauf unauffällig. Keine ausgeprägten Luftnotzustände. Unkontrollierter Gebrauch von Adrenalinpräparaten. Am Abend ganz akuter Herz- und Kreislaufstillstand.

Klinische Todesursache: Verdacht auf „Asystolie sutrenale“.

Fall 2: (S 59/73), K., E., 36jährige Frau.

Seit 15 Jahren Bronchialasthma. Laufend behandelt mit Cortocosteroiden und Sympathicomimetica. Der Tod trat plötzlich ohne Status asthmaticus ein. Klinisch wurde eine Überdosierung von Aludrin angenommen.

Fall 3: (S 171/77), J., A., 53jähriger Mann.

Seit 20 Jahren Asthma. Vor 5 Jahren stationäre Behandlung wegen eines ungewöhnlich starken Status asthmaticus. Behandlung mit Hydrocortison und Alupent. Einweisung ins Krankenhaus wegen zunehmender Atemnot. Dort bronchiale Spastik, Tachycardie, Blutdruck 180/105 mmHg.

Im EKG schwere Rechtsherzbelastung. Zwei Tage vor dem Tode ein Frequenzanstieg des Herzens auf 200/min. Verstärkter Bronchospasmus, mit Hydrocortison-Infusion nicht zu beeinflussen. Blutdruckabfall, Kollaps und Koma mit acetotischer Stoffwechsellaage. Tod an Asystolie im Rechtsherzversagen.

Fall 4: (S 169/77), St., 20jähriger Mann.

Seit Jahren Asthma. Schwere Anfälle mit extremer Luftnot und Todesangst, die Krankenhausaufnahme notwendig machten. Im EKG Rechtsherzbelastung, inkompletter Rechtsschenkelblock. Unerwartet und plötzlich verstarb St. zuhause.

Fall 5: (91/73), K., A., 60jährige Frau.

Seit 6 Jahren Beschwerden im Sinne eines Asthma bronchiale. Unkontrolliert reichlich Corticosteroide. Klinikaufnahme zur Klärung eines cerebralen Prozesses mit Schwäche der Beine und Gangunsicherheit.

Blutdruck 150/80 mmHg. Leber um 1 Querfinger vergrößert. Im EKG Rechtsherzbelastung. Myocardhypoxämie bei Coronarsklerose über Anterolateralwand. Die asthmatischen Beschwerden anfänglich im Hintergrund, nahmen aber nach Absetzen der Corticosteroide rasch bis zu einem schweren Status asthmaticus zu. Beim Absaugen von Sekret Herzstillstand.

Fall 6: (S 109/75) P., B., 20jähriges Mädchen.

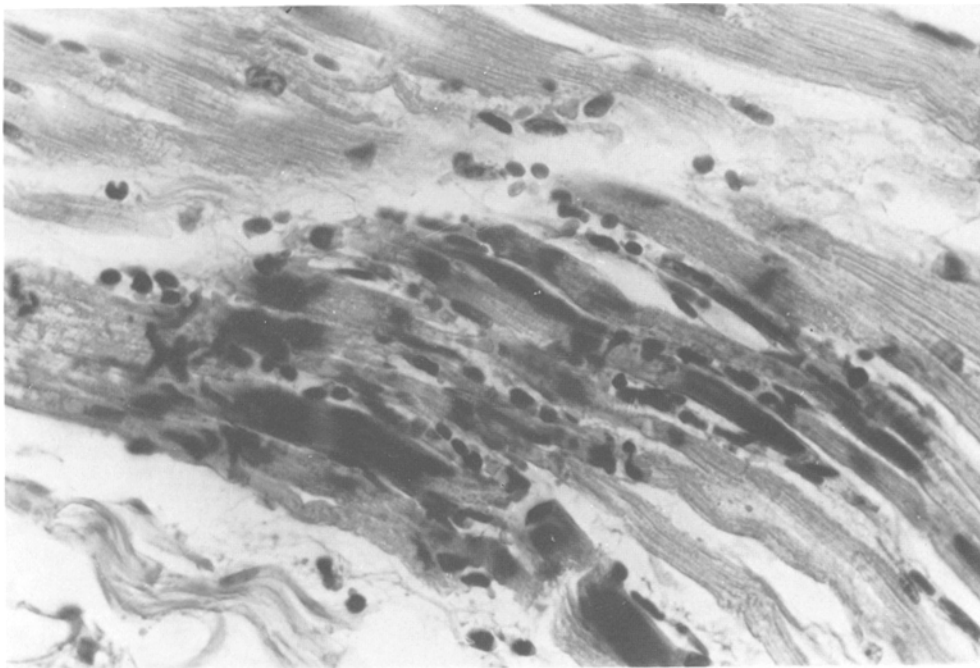
Vater und Mutter Asthmatiker. Im 3. Lebensjahr erstmals Asthmaanfälle. Seit Jahren fortwährend Atemnot. Vor 1 Jahr Einlieferung wegen Status asthmaticus mit Bewußtlosigkeit und Tachycardie. Nach Abklingen des Anfalles normale Befunde. Behandlung mit Theo-Heptylon, regelmäßige Inhalation mit Intal (Sympathicomimeticum aus der Reihe der aliphatischen Amine). Jetzt Asystolie im Status asthmaticus.

Die *Obduktionsbefunde* ergaben in allen Fällen die Zeichen des chronischen, vesikulären, manchmal auch interstitiellen Lungenemphysems. Auch eine zäh-schleimige Bronchitis mit oder ohne Bronchiektasen war allen gemeinsam. Es bestand immer eine Hypertrophie des rechten Herzventrikels. Eine Dilatation dieser Kammer war in den Fällen 2 und 6 nachweisbar. Als Todesursache ließ sich autoptisch dreimal ein Versagen des rechten Herzens (Fall 2, 4 und 6) feststellen, zweimal wurde ein synkopaler Herztod angenommen und im Fall 3 fand sich ein perforiertes Magenulcus mit beginnenden subphrenischen Abszessen beiderseits.

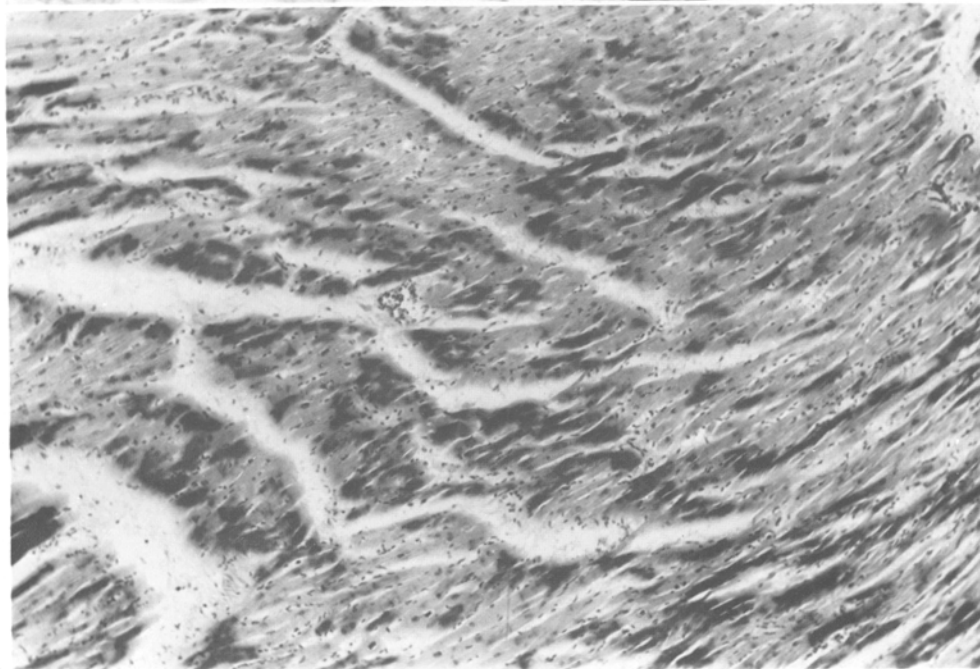
Bei den *histologischen Untersuchungen* fanden sich die üblichen Zeichen des Asthmas mit Emphysem, chronischer Bronchitis und Eosinophilie mit Hypertrophie der bronchialen Wandmuskulatur, teilweise auch mit Curschmannspiralen.

Die wichtigsten Befunde am Herzmuskel seien kurz zusammengefaßt. Bei den Routinefärbungen fanden sich nur in wenigen Fällen sichtbare Veränderungen. Im Falle 1 bestanden Fasernekrosen mit Verlust der Querstreifung und eosinophiler Verfärbung. Einzelne Fasern erschienen wie aufgelöst, so daß nur die leeren Sarkolemmschläuche übriggeblieben waren. Im ödematösen Zwischengewebe ließen sich Leukocyten feststellen. Im Kammerseptum lag eine diffuse Bindegewebsvermehrung ohne eigentliche Narben vor. Eine interstitielle Fibrose, die perivascular verdichtet war, konnte auch in 2 weiteren Fällen beobachtet werden.

Viel eindrucksvoller waren die Befunde bei der Lie-Färbung. Die geschädigten Muskelfasern waren ganz oder teilweise rot gefärbt (Abb. 1), bei ganz geringen Veränderungen beschränkt sich die Verfärbung auf die Myofibrillen. Meist bestanden kleinherdige, fleckförmige Bezirke, wobei zuweilen die rotverfärbten Partien



1



2

Abb. 1. Herdförmige Herzmuskelnekrosen (dunkle Fasern, im Original rot) mit leukocytärer Reaktion. (Fall 1). Lie-Färbung. Vergr.: 400fach

Abb. 2. Rhythmische, bandförmige Anordnung der geschädigten Muskelpartien (dunkler getönt, im Original rot). (Fall 1). Lie-Färbung. Vergr.: 80fach

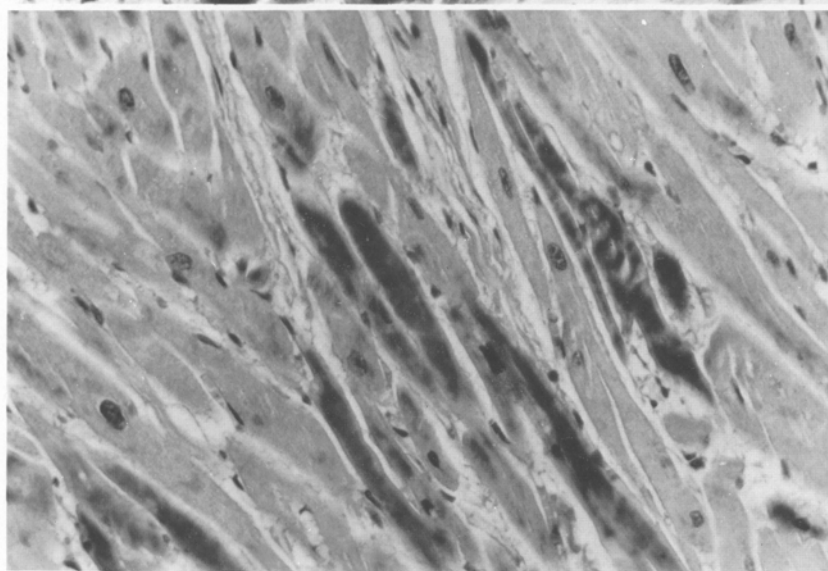
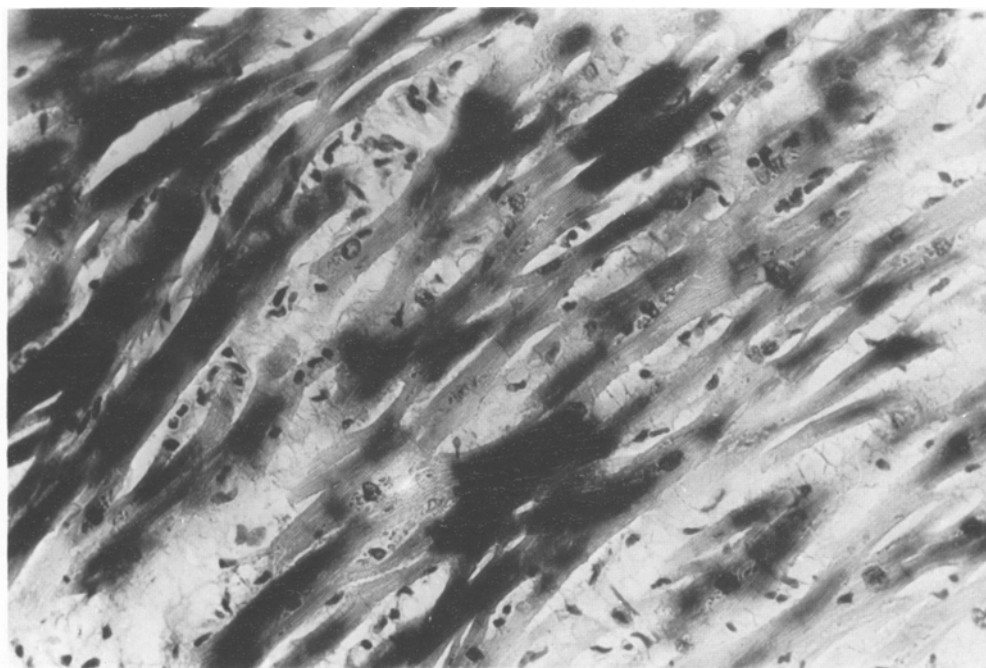
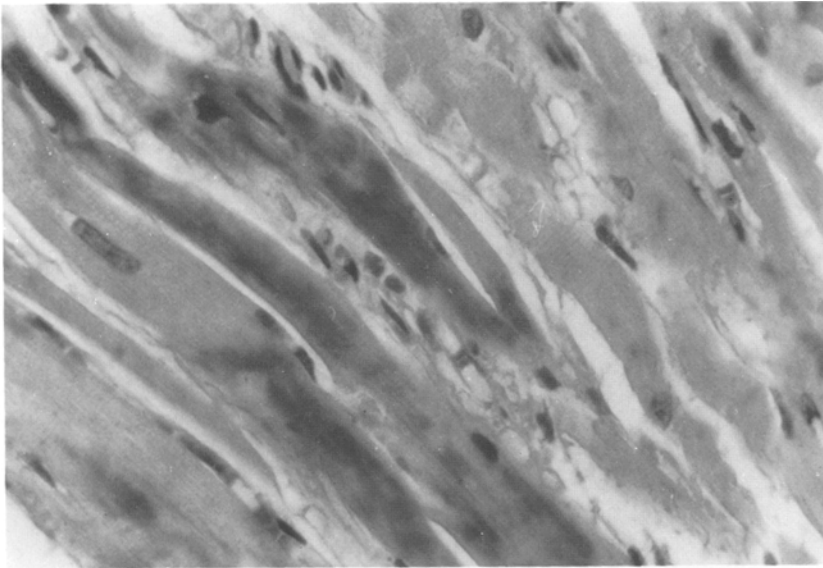
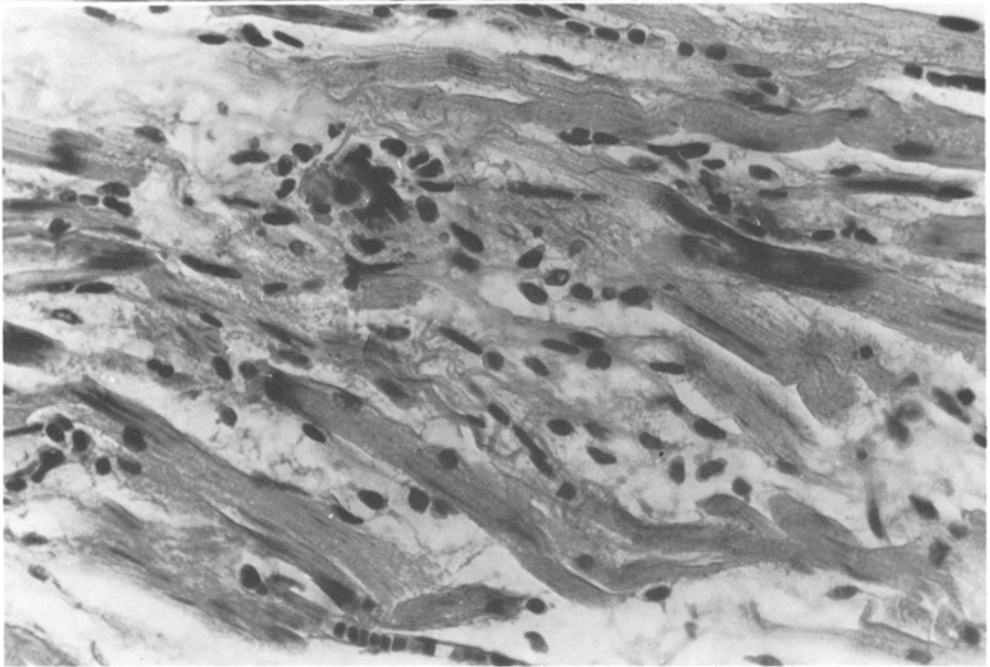


Abb. 3. Einzelne geschädigte Herzmuskelfasern mit beginnender leukocytärer Reaktion. Lie-Färbung. Verg.: 480fach

Abb. 4. Fleckförmige frische Nekrosen der Herzmuskelfasern noch ohne entzündliche Reaktion. Lie-Färbung. Vergr.: 240fach



5



6

Abb. 5. Zerfall einzelner Muskelfasern mit Ansammlung von Leukocyten. Lie-Färbung. Vergr.: 400fach

Abb. 6. Kleinherdige Nekrosen – „Epinephrin-Myocarditis“ – mit leukocytärem Abbau. (Fall 1). HE-Färbung. Vergr.: 480fach

Tabelle 1

Fall	1	2	3	4	5	6
Rechter Ventrikel	+	+		+		+
Septum	+	+		+		
Linker Ventrikel	+	+	+	+	+	+

in rhythmisch angeordneten Bändern auftraten (Abb. 2). Das histologische Bild erinnerte dann an die Tigerfellzeichnung bei der Verfettung; solche Bezirke ergaben auch eine positive Sudanfärbung. Derartige schwere Befunde waren in den Fällen 1 und 4 vorhanden. Die übrigen zeigten mehr einzelne Fasernekrosen mit Zerfall, wobei oft die Kerne pyknotisch waren oder in Auflösung standen (Abb. 3 und 4). Hin und wieder (Fall 1 und 2) waren die Muskelfasern zerrissen, so daß lokal das Gefüge zerstört war. Als Zeichen einer vitalen Reaktion ließen sich hier – meist spärliche – Leukocyten finden, die auch gelegentlich in die Muskelfasern eindringen, z.T. auch eine Randstellung in den benachbarten Blutgefäßen einnahmen (Abb. 5). Nur im Fall 4 traten neben Granulocyten auch einige mononucleäre Zellen auf.

Es erscheint bemerkenswert, daß auch in größeren geschädigten Bezirken immer nur einzelne Muskelfasern im Zerfall standen. Das Zwischengewebe zeigte häufig ein Ödem bei Hyperämie der Capillaren. Nur selten (Fall 2 und 4) bestand eine feine, diffuse Fibrose mit zarten kollagenen Fasern, welche die Muskelfasern wie ein Gespinnst umgaben und einschnürten.

Wo waren die Herde im Herzen lokalisiert? In allen Fällen war die linke Kammerwand – meist die Vorderwand – betroffen. Dreimal waren fleckförmige Veränderungen auch im Kammerseptum links festzustellen, in 4 Fällen auch in der Wand des rechten Ventrikels (s. Tabelle 1).

Befallen waren stets die subendocardialen Abschnitte der Herzwände. In den Außenschichten waren keine Veränderungen nachzuweisen.

Diskussion

Bei allen Patienten handelte es sich um ein langjähriges Bronchialasthma, das medikamentös behandelt wurde. Auf unkontrollierte Dosierung wird in den Krankengeschichten wiederholt hingewiesen. Klinisch wurde zweimal ein Tod im Status asthmaticus registriert, in 4 weiteren Fällen trat der Tod plötzlich ohne schweren Anfall ein. Hier blieb die Ursache auch nach der Obduktion unklar.

Die üblichen histologischen Untersuchungen ergaben in aller Regel eine Muskelhypertrophie der rechten Kammerwand, zuweilen eine leichte diffuse oder lokalisierte Fibrose, aber sonst keine wesentlichen Befunde am Herzen. Nur im Falle 1 bestanden größere fleckförmige Faseruntergänge mit Eosinophilie, Auflösung und leukocytärem Abbau der Muskelzellen. Hier drängt sich die Vorstellung einer Epinephrinmyocarditis auf (Abb. 6), da die Befunde den Bildern, die kürzlich von Bersch et al. (1973) dargestellt wurden, entsprechen. Bei allen

anderen Patienten deckte erst die Lie-Färbung mehr oder weniger schwerwiegende Veränderungen auf. Zusammengefaßt bestanden diese in teils feinherdigen, teils großflächigen Verfärbungen der Muskulatur. Gelegentlich waren nur einzelne Fasern befallen. Nach Lie zeigt diese Färbung frühe nekrobiotische Vorgänge in den Herzmuskelfasern an, darüber hinaus nach Tausch (1974) auch ischämische Schädigungen. Man kann also in unseren Beispielen von beginnender Nekrotisierung sprechen. Tatsächlich gab es noch weitere Zeichen einer Schädigung wie Verlust der Querstreifung, Pyknose der Zellkerne, beginnende entzündliche Reaktionen mit Randstellung der Leukocyten in den benachbarten Blutgefäßen, Emigration einzelner derartiger Zellen und Ödem des Zwischengewebes. Gelegentlich konnte auch ein leukocytärer Abbau an einzelnen Fasern nachgewiesen werden. Insgesamt waren die entzündlichen Veränderungen gering.

Zwei Fragen stellen sich angesichts dieser Befunde:

1. Wie sind sie formalgenetisch zu deuten und
2. was ist ihre Ursache?

Die rhythmische Anordnung der geschädigten Bezirke im Herzmuskel spricht für eine Abhängigkeit von der Blutversorgung, wie die Tigerfellzeichnung bei der Verfettung der Herzmuskulatur. Wir müssen also annehmen, daß es sich hierbei um ganz frühe, ischämische Schädigungen oder Nekrosen handelt. Der Versuch, weitere Beweise hierfür zu erbringen, ist nicht gelungen. Zum Vergleich und zur Testung der Lie-Färbung wurden mehrere Fälle von schwerer Herzkonkussion mitbearbeitet unter der Überlegung, daß hier letztlich durch Gefäßschäden ähnliche Veränderungen zu erwarten seien. Sie waren sämtlich negativ. Wir neigen daher zu der Ansicht, daß in unseren Asthmafällen ein Kombinationsschaden vorliegt. Erst das Zusammenwirken von ventilationsbedingter Hypoxie und angewendeten Katecholaminen führt zu den beobachteten Schädigungen an den Herzmuskelfasern. Fall 3 scheint hierfür ein Beispiel. Trotz eines tödlichen Status asthmaticus waren die ischämischen Veränderungen am Herzmuskel ganz spärlich. Die Erklärung ist in der Art der klinischen Behandlung zu suchen, die Katecholamine vermied.

Auch die Lokalisation der Nekrosen spricht für ischämische Schädigungen. Die Bevorzugung der Innenschichten der linken Kammer und des Septums sind nach Doerr (1970, 1977) hinweise auf eine Coronarinsuffizienz, deren anatomisches Äquivalent kleinherdige, primär multiple, polytope Nekrosen darstellen. Sie sind Ausdruck von Sauerstoffmangel (Büchner, 1933, 1968). Stärkere Umgebungsreaktionen sind im allgemeinen nicht nachweisbar (Doerr, 1970).

Damit komme ich zur 2. Frage, nämlich nach der Ursache der territorialen Mangelversorgung (Doerr, 1970) des Herzmuskels mit Sauerstoff. Drei Gründe bieten sich an. Im asthmatischen Anfall ist mit einer schlechten Oxydation des Blutes in den Lungen zu rechnen. Gleichzeitig besteht eine erhebliche Mehrbelastung des Herzens durch erhöhten Widerstand im kleinen Kreislauf und eine begleitende Tachycardie. Es liegt eine Stress-Situation vor, die durch schwere Angstzustände noch vermehrt wird. In dieser Lage wird das Herz dem Adrenalin oder seinen Derivaten ausgesetzt. Dessen Wirkungen auf das Myokard sind seit langem bekannt und im Tierversuch vielfältig erwiesen (Veith, 1940; Roma et al., 1959; Roma und Kahn, 1967; Korb und Totović, 1963; Korb, 1965). Es verursacht eine Weitstellung des arteriolen Schenkels, eine Senkung des

Coronarblutdruckes auf Werte unterhalb des ventriculären Belastungsdruckes der Kammerinnenschichten bei gleichzeitiger Steigerung der Tätigkeit der Einzelmuskelfaser (Roma und Kahn, 1967). Fleckenstein (1967, 1971, 1975) hat besondere Stoffwechselvorgänge dargelegt, die hier Platz greifen. Durch Sauerstoffmangel tritt eine Hemmung der ATP-Synthese ein, so daß ein Mangel an energiereichem Phosphat die Folge ist. In ähnlicher Weise wirke sich eine übermäßige Steigerung des ATP-Verbrauches aus. Diese könne z. B. durch Gabe von β -adrenergen Katecholaminen zustande kommen. Dabei trete ein starker Einstrom von Calciumionen auf, welche die Myofibrillen-ATPase extrem aktivierten und damit zu einem übermäßigen Verbrauch von ATP und Kreatinphosphat beitrügen. Wird die Grenze der Reaktionsfähigkeit überschritten, sind Schäden an der Struktur und Einschränkung der Funktion unvermeidlich (Doerr, 1977; Raute-Kreinsen et al., 1977). Doerr (1977b) weist in diesem Zusammenhang auf den morphologisch faßbaren Noradrenalineffekt der Fibrillenschädigung hin.

Das Zusammenspiel von ventilationsbedingter Hypoxie mit chemisch induzierter Mangeldurchblutung führt also zu ischämischen Schäden der Herzmuskulatur, deren Praedilektionsstellen die gleichen sind, wie sie Doerr (1970) beschrieben hat. Daß in einigen unserer Fälle auch die rechte Kammerwand betroffen ist, erklärt sich aus der starken Hypertrophie des rechten Ventrikels und dem daraus erwachsenden erhöhten Blut- und Sauerstoffbedarf. So kommt es zu einer metabolisch inszenierten myogenen Dilatation mit anschließendem Herzversagen (Büsing, 1978).

Was aber wird aus solchen ischämischen Nekrosen, wenn der Tod nicht eintritt? Hier kann in Analogie zu Tierversuchen mit Aludrin (Korb und Totović, 1963) vermutet werden, daß „die Beseitigung von Einzel- und Gruppenzellnekrosen ohne wesentliche Narbenbildung erfolgt“. Möglicherweise sind die Schäden z.T. reversibel und müssen nicht immer zum Zelluntergang führen. Reste der Schädigungen finden sich bei den Tieren in einer Fibrose, die den interstitiellen Räumen folgt. Auch in unseren Fällen waren solche Fibrosen nachzuweisen.

Sicher sind durch unsere Beobachtungen nicht alle Todesfälle an Asthma zu erklären. Sie bieten aber eine morphologische Grundlage für den klinisch wie autoptisch festgestellten und nicht erklärten Herztod.

Für technische Assistenz sei Fräulein Ch. Deis sehr gedankt. Für die klinischen Daten danken wir Herrn Chefarzt Dr. R. Schaub, Kreiskrankenhaus Mayen, Herrn Chefarzt Dr. Huyeng, Krankenhaus Remagen, Herrn Chefarzt Dr. J. Weis, Krankenhaus Daun, Herrn Dr. Boeder, Koblenz.

Literatur

- Anderson, W.A.D.: Pathology, 6th edition. St. Louis: Mosby Company 1971
 Bersch, W., Bühler, F., Kreinsen, U.: Ein pathomorphologischer Beitrag zur Kenntnis der sog. Epinephrin-Myocarditis. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **360**, 45–55 (1973)
 Büchner, F.: Allgemeine Pathologie, 3. Auflage. München-Berlin: Urban und Schwarzenberg 1959
 Büchner, F.: Das morphologische Substrat der Angina pectoris im Tierversuch. Beitr. Path. Anat. **92**, 311–328 (1933)
 Büchner, F.: Die Coronarinsuffizienz. Dresden-Leipzig: Th. Steinkopff 1939
 Büchner, F., Onishi, S.: Der Herzmuskel bei akuter Coronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild. München: Urban und Schwarzenberg 1968

- Büsing, C.M.: Untersuchungen zur Frage des akuten Rechtsherzversagens. Habilitationsschrift der Universität Heidelberg, 1977
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes; Kap. Myocard/Coronarinsuffizienz. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III, Teil 4. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Doerr, W.: Organpathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1974
- Doerr, W.: The pathogenesis of cardiac infarction. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **373**, 177–190 (1977)
- Doerr, W.: Toxische Arzneiwirkungen am Herzmuskel. Sitzungsbericht d. Heidelberger Akad. d. Wissensch. Jahrgang 1977, 4. Abhandlung. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1977
- Doll, R.: The epidemic of asthma deaths and its relationship to drug therapy. Abstracts 12. Meeting European Society for the study of Drug Toxicity. Uppsala 22.–24.6.1970
- Dodds, W.N., Soler, N.G., Thompson, H.: Deaths in asthma. *Br. med. J.* **8**, 345 (1975)
- Fleckenstein, A.: Stoffwechselprobleme bei der Myocardinsuffizienz. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**, 15 (1967)
- Fleckenstein, A.: Pathophysiologische Kausalfaktoren bei Myokardnekrose und Infarkt. *Wiener Z. Inn. Med.* **52**, 133–137 (1971)
- Fleckenstein, A.: Matabolische Faktoren bei der Entstehung von Myokardnekrosen und Mikroinfarkten. *Triangel* **14**, 27–33 (1975)
- Kettler, L.H.: Lehrbuch der speziellen Pathologie. Jena: G. Fischer 1970
- Korb, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Aludrin-(Isoproterenolsulfat)-Schädigung des Herzens. *Virchows Arch. Path. Anat.* **339**, 136–150 (1965)
- Korb, G., Totović, V.: Über Spätveränderungen im Herzmuskel der Ratte nach experimenteller Coronarinsuffizienz. *Frankf. Z. Path.* **73**, 175–181 (1963)
- Lie, J.T., Holly, K.E., Kampa, W.R., Titus, J.L.: New histochemical methods for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia. *Mayo Clin. Proc.* **46**, 319–327 (1971)
- Raute-Kreinsen, U., Berlet, H., Bühler, F., Rixner, P.: Elektronenmikroskopische Befunde am Herzmuskel der Ratte bei experimentell induzierten Elektrolytveränderungen. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **375**, 331–344 (1977)
- Rona, G., Chappel, C.I., Balazs, T., Gaudry, R.: An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch. Path.* **67**, 443–455 (1959)
- Rona, G., Kahn, D.S., Chappel, C.I.: The healing of cardiac necrosis as reflected by experimental studies. *Meth. Achiev. Exp. Path.* **3**, 200–217 (1967)
- Seifert, G.: Atmungsorgane. In: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie u. der path. Anatomie. Eder, M., Gedigk, P., (Eds.). Berlin-Wien-New York: Springer 1975
- Spreizer, F.E., Doll, R., Heaf, P.: Investigations into use of drugs preceeding death from asthma. *Br. med. J.* **1**, 339–347 (1968)
- Svanborg, N.: Clinical experience of isoprenaline refractoriness. Abstracts: 12. Meeting European Society for the study of Drug Toxicity. Uppsala 22.–24.6.1970
- Tausch, D.: Experimentelle Untersuchungen über den histologischen Nachweis frischer ischämischer Herzmuskelschädigung mit der Methode nach Lie und Mitarbeiter. *Beitr. gerichtl. Medizin* **32**, 274–278 (1974)
- Veith, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Adrenalin auf den Herzmuskel. *Arch. Kreislaufforsch.* **6**, 335–351 (1940)

Eingegangen am 13. November 1978