

Die allgemeine submikroskopische Pathologie der Endothelzellen und ihre Bedeutung für die Mikrozirkulation

REINHARD POCHE

Mit 25 Abbildungen

A. Einleitung

Unter Mikrozirkulation in parenchymatösen Organen verstehen wir die Bewegung des Blutes in den kleinsten Blutgefäßen, den Blutkapillaren, einschließlich des dabei stattfindenden Stoffaustausches zwischen Blut und Parenchymzellen. Pathologische Veränderungen der Blutkapillaren können die Mikrozirkulation beeinträchtigen. Wird die Mikrozirkulation dadurch unterbrochen, so kann dieses zu Störungen der Versorgung mit Sauerstoff, Substraten und Mineralien sowie zu Störungen des Abtransportes der Stoffwechselschlacken und dadurch zur Hypoxidose und Azidose und schließlich zur Nekrose einzelner Parenchymzellen führen. Sind die Veränderungen dagegen gering oder nur auf einige wenige Blutkapillaren beschränkt, dann sind auch die Auswirkungen auf das betreffende parenchymatöse Organ insgesamt gering und werden deshalb nicht selten übersehen. Dazu kommt, daß Veränderungen an den Kapillarendothelien mit dem Lichtmikroskop oft nur schwer oder gar nicht zu erkennen sind. Beispielsweise erscheint eine durch ein hochgradiges Endothelzellödem vollständig verschlossene Blutkapillare bei herkömmlicher lichtmikroskopischer Untersuchung optisch leer, so daß sich der wirkliche Sachverhalt nur an Semidünnschnitten oder mit dem Elektronenmikroskop erfassen läßt. So erklärt es sich vielleicht, daß die Blutkapillaren lange Zeit zu den vernachlässigten Gegenständen der klinischen und experimentellen Pathologie gehörten (vgl. NORDMANN, 1955), und daß bis in die jüngste Zeit hinein Störungen der Mikrozirkulation in ihrer Bedeutung für die allgemeine Pathologie der parenchymatösen Organe nicht ausreichend berücksichtigt oder gar als bedeutungslos angesehen werden (vgl. Diskussion bei MEESEN, 1967a und b; POCHE, 1965b, 1969; HUTH, 1969b; POCHE *et al.*, 1969). Demgegenüber hat die moderne Schockforschung die Bedeutung der Mikrozirkulation in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Im folgenden sollen diejenigen Störungen der Mikrozirkulation abgehandelt werden, die mit pathologischen Veränderungen der Endothelzellen in Zusammenhang stehen. Da die Blutkapillaren aber in zahlreichen Publikationen, die die submikroskopische Pathologie von parenchymatösen Organen, wie Herzmuskel, Skelettmuskel, Zentralnervensystem, Lungen und Nieren, zum Gegenstand haben, entweder

überhaupt nicht oder aber nur am Rande erwähnt werden, läßt sich das Gebiet zur Zeit noch nicht abschließend, sondern nur in Form einer Bestandsaufnahme, darstellen.

B. Bemerkungen zur Ultrastruktur der Blutkapillaren

Die Blutkapillaren bestehen aus einer einfachen Schicht von Endothelzellen, einer Basalmembran und Perizyten. Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels (KISCH, 1957; MOORE und RUSKA, 1957; POCHE, 1958; BATTIG und LOW, 1961), des Gehirns (HAGER, 1961, 1964; WOLFF, 1963), der Lungen (BARGMANN und KNOOP, 1956; KARRER, 1956; SCHULZ, 1956, 1959; MEESSEN, 1960) und der Nieren (HALL und ANDRATH, 1953; BARGMANN *et al.*, 1955; YAMADA, 1955b; SIADAT-POUR, 1959) ergaben jedoch Unterschiede in der Ultrastruktur der Blutkapillaren. So können die Basalmembranen das Endothelrohr vollständig oder aber auch unvollständig umhüllen. Die kernfreien Areale der Endothelzellen (sog. Ausläufer oder Fortsätze) können kontinuierlich sein oder aber Poren oder Fenster enthalten. Die einzelnen Endothelzellen können sehr dicht beieinanderliegen oder aber weite Spalträume und größere Lücken freilassen. Die Bekleidung der Blutkapillaren mit perikapillären Zellen kann komplett oder aber sporadisch sein oder weitgehend fehlen. BENNETT *et al.* (1959) erarbeiteten nach diesen Kriterien eine differenzierte Typisierung und Klassifizierung der Blutkapillaren der einzelnen Organe bei verschiedenen Tierarten. Diese Klassifizierung wurde von DAVID (1967) übernommen und weiterentwickelt. MAJNO (1965) hat drei verschiedene Typen von Blutkapillaren unterschieden: 1. Kontinuierliche Blutkapillaren mit kontinuierlicher Endothelauskleidung. Dieser Typ ist der häufigste und kommt z.B. im Herzmuskel, im Skelettmuskel, in den Lungen und im Gehirn vor. 2. Gefensterete Blutkapillaren mit fensterartigen Poren in den Endothelzellen, aber kontinuierlicher Basalmembran. Dieser Typ findet sich z.B. in den Nieren. 3. Diskontinuierliche Blutkapillaren mit Lücken zwischen den Endothelzellen und/oder diskontinuierlicher oder fehlender Basalmembran. Dieser Typ ist vorwiegend in der Milz und im Knochenmark vertreten; völliges Fehlen der Basalmembran kennen wir an den Sinusoiden der Leber. Diese einfache Einteilung der Blutkapillaren hat sich für die Erfordernisse der Praxis als völlig ausreichend erwiesen (CAESAR, 1969) und läßt sich für spezielle Untersuchungen zwanglos erweitern (SIMON, 1966). Bemerkenswert ist, daß veränderte funktionelle Bedingungen unter Umständen zu einem Wandel im Typ der Blutkapillaren führen können (CARSTEN und MERKER, 1965). Im Herzmuskel der Ratte und des Hundes münden die Blutkapillaren teilweise in weitlumige, etwa 50–80 μ breite Sinusoide, die von einer einfachen Endothelzellschicht ausgekleidet werden und eine kontinuierliche Basalmembran besitzen, aber keine Perizyten aufweisen. Diese Sinusoide kommen in der Wand des linken Ventrikels häufiger vor als in der des rechten, sind in den basalen Anteilen des Herzens zahlreicher als in den apikalen, und fehlen gewöhnlich in den Papillarmuskeln. Sie finden sich überwiegend an Stellen, an denen sich die Verlaufsrichtung der Herzmuskelfasern ändert, und werden als Speichergefäße im Verlauf der diskontinuierlichen Blutströmung des Herzens angesehen, die gleichzeitig Scherkräfte an den intramuralen Kapillarnetzen abfangen (NOACK *et al.*, 1973; LUNKENHEIMER und MERKER, 1973, 1974). In einigen Geweben und Organen sind am Übergang von den präkapillären Arteriolen zu den Blutkapillaren in diesen glatte Muskelfasern nachgewiesen worden, die die Kapillarlichtung konzentrisch umgeben, und die als „präkapilläre Sphinkter“ bezeichnet worden sind (FULTON und LUTZ, 1940; WEIDEMAN, 1963; RHODIN, 1967). Diese muskulären Sphinkter können sich unabhängig von der Muskulatur der präkapillären Arteriolen kontrahieren (LUTZ und FULTON, 1958). Während ihnen einige Autoren für die Regulation der Mikrozirkulation eine wesentliche Bedeutung beimessen (ALTURA, 1971; HARRIS und LONGNECKER, 1971), wird von anderen Autoren eine solche Funktion abgelehnt (IBERALL, 1974) oder eine weitere Untersuchung des Problems auf breiterer Basis für erforderlich angesehen (MCCUSKEY, 1971).

C. Allgemeine submikroskopische Pathologie des Kapillarendothels

I. Vorbemerkung

Die Endothelzellen sind diejenigen Elemente der Gefäßwand, die unmittelbar mit dem Blut in Berührung kommen. Es ist deshalb anzunehmen, daß sie auf Noxen, die vom strömenden Blut aus auf die Gefäßwand einwirken, am ehesten reagieren. Darüber hinaus dürften die Endothelzellen der Blutkapillaren aber auch sehr schnell auf Veränderungen im perikapillären Raum reagieren, weil hier die Diffusionswege nur kurz sind. Die Endothelzellen der Blutkapillaren sind also aktiv in den Stoffaustausch zwischen strömendem Blut und Parenchym eingeschaltet. Pathologische Veränderungen dieses Stoffaustausches im weitesten Sinne können mit pathomorphologischen Veränderungen der Endothelzellen einhergehen, andererseits können sie aber auch durch solche bedingt sein. Nachstehend sollen die pathologischen Veränderungen der Ultrastruktur des Kapillarendothels, die sich am Zellkern, am Zelleib mit seinen Zellorganellen, an der Zellmembran, an den Zellgrenzen und an der Basalmembran manifestieren können, systematisch dargestellt werden.

II. Der Zellkern

Der Kern der Endothelzellen (Abb. 12a) ist langgestreckt und flach-ovoid. Er besitzt gewöhnlich ein kleines Kernkörperchen und wird von einer doppelten Membran umgeben. Die Kernmembran kann gelegentlich tiefe Einfaltungen aufweisen (Abb. 5b). Form und Orientierung sowie die Frequenz der Endothelzellkerne sind weitgehend von der Hämodynamik abhängig. So haben Untersuchungen am Arterienstamm des Hundes (FLAHERTY *et al.*, 1972) gezeigt, daß die Endothelzellkerne in Gefäßabschnitten mit glatter, turbulenzfreier Strömung schmal und parallel zur Gefäßachse orientiert sind, wobei das Verhältnis Längsachse:Querachse sehr groß ist. Demgegenüber sind die Endothelzellkerne in Bereichen mit turbulenter Strömung (Gefäßgabeln etc.) nicht immer axial orientiert und zeigen darüber hinaus eine deutliche Abnahme des Verhältnisses Längsachse:Querachse. Nach Exzision und um 90° verdrehter Reimplantation von Gefäßwandstücken kam es innerhalb von 10 Tagen zu einer Umorientierung der Endothelzellkerne, so daß diese im Reimplantat wieder parallel zur Längsachse des Gefäßes angeordnet waren. Die höchste Endothelkerndichte wurde am Abgang der A. coeliaca aus der Aorta, die geringste am Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie festgestellt. Am Endothel der großen Hohlvenen zeigt ein Vergleich von Gefäßwandstücken vor und nach Anlagen einer experimentellen aorto-kavalen Fistel, daß ein hämodynamischer Stress an bestimmten Stellen zum Verlust von Endothelzellen führen kann, im übrigen aber eine erhöhte mitotische Aktivität des Endothels, u.U. mit Bildung von mehrkernigen Endothelzellen, zur Folge hat (FALLON und STEHBENS, 1972). An der Bildung arteriosklerotischer Plaques, wie sie experimentell nach Querritzung (transversal

injury) — nicht aber nach Längsritzung — der Aortenintima entstehen (BJÖRKE-RUD, 1968, 1969), sind Endothelzellen nicht beteiligt (KNIERIEM *et al.*, 1973).

In den Blutkapillaren sind die Kerne der Endothelzellen parallel zur Längsachse angeordnet (Abb. 12a). Innerhalb der ersten Tage nach hochdosierter Röntgenbestrahlung können die Endothelzellkerne anschwellen und sich abrunden oder palisadenförmig stellen (ZOLLINGER, 1960). Schon 1 Std nach der Bestrahlung zeigen sie eine leichte Kernwandhyperchromasie und Fragmentierung der Nucleoli (FRANKE und LIERSE, 1965), und nach 3 Std eine Erweiterung der perinukleären Zisterne (MAISIN, 1974). Ein leichtes Kernödem mit Margination des Karyoplasmas tritt auch bei protrahierter Thioazetamidintoxikation auf (WALDMANN und BADER, 1968). Nach Intoxikationen mit Monocrotalin und aktiven Pyrrolderivaten kommt es zu Kernvergrößerungen mit bizarren Kernformen in den Endothelzellen der Blutkapillaren der Lungen (BUTLER, 1970). Im Zentrum von Herzinfarkten zeigen die Kapillarendothelzellen zunächst eine Erweiterung der perinukleären Zisterne, danach eine Kernschwellung mit Margination des Karyoplasmas und schließlich eine Kernschrumpfung mit zunehmender Osmiophilie (DAVID und HECHT, 1961).

III. Die Zellmembran

Die Zellmembran der Endothelzelle entspricht einer „unit membrane“ (ROBERTSON, 1959, 1960) oder Plasmamembran (FISHMAN, 1962). Diese setzt sich aus einem jeweils 20 Å breiten, osmiophilen äußeren und inneren Blatt und einem 35 Å breiten osmiophoben mittleren Blatt zusammen und besteht nach der Theorie von DAVSON und DANIELLI (1952) aus einer bimolekularen Lipoidlage und zwei angrenzenden Proteinschichten. Jedoch kann die Dicke der Membran schwanken (YAMAMOTO, 1963), und die beiden osmiophilen Blätter der Membran sind nicht immer äquivalent (SJÖSTRAND, 1963; FARQUHAR und PALADE, 1963). Beiderseits der Lipoidlage können, außer Proteinen, auch Anlagerungen von Polysacchariden vorhanden sein (STOECKENIUS, 1962; FINEAN, 1962). Am äußeren Blatt der Endothelzellmembran finden sich — ähnlich wie am äußeren Blatt der Zellmembran von Epithelzellen, besonders im Bereich von Mikrovilli — kleine klumpige und filamentöse Verdickungen, die als „fuzz“ (Flaum) bezeichnet worden sind (LUFT, 1965). Das äußere Blatt der Membran erscheint dadurch ungleichmäßig dick und stellenweise sogar diskontinuierlich. An der dem Kapillarlumen zugewandten Zellseite ist der „fuzz“ besonders breit und grobkörnig und tritt hier in engen Kontakt mit der filmartigen endokapillären Schicht (endocapillary layer, endoendothelial layer), die bereits von CHAMBERS und ZWEIFACH (1947) postuliert und später mit der Rutheniumrot-Methode als endokapillärer Fibrinfilament identifiziert wurde (LUFT, 1964b, 1965; COPLEY und SCHEINTHAL, 1970). An der dem Interstitium zugewandten Zellseite erscheint der „fuzz“ weniger stark ausgeprägt und läßt sich von den Filamenten der Basalmembran nicht immer sicher abgrenzen. Im Gegensatz zu dem äußeren Blatt der endothelialen Zellmembran erscheint das innere Blatt im allgemeinen wesentlich dichter, gleich breit und kontinuierlich. Die Poren oder Fenster in den Endothelzellen von sog. gefensterten Kapillaren sind etwa 500–800 Å groß

(YAMADA, 1955b). Sie werden meistens von einer diaphragmaartigen Membran verschlossen (RHODIN, 1962), die von dem äußeren Blatt der „unit“-Membran ausgeht (LUFT, 1964a). Dementsprechend wird das Diaphragma auch nur als halb so dick beschrieben wie die „unit“-Membran (FARQUHAR, 1961; FAWCETT, 1963); lediglich RHODIN (1962) gibt für das Diaphragma die gleiche Breite an, wie für die Plasmamembran der Endothelzelle. In der Mitte des Diaphragmas findet sich eine knopfartige Verdickung (RHODIN, 1962), die als „Nabel“ bezeichnet worden ist, und die der Abrißstelle des äußeren Blattes vom inneren Blatt der Zellmembran entsprechen soll (LUFT, 1964a).

Die Zellmembranen der Endothelzellen zeigen das Phänomen der Membranvesikulation (PALADE, 1953; BENNETT, 1956; LINDNER, 1957; POCHE, 1958; vgl. Abb. 1, 17, 19, 21). Dabei finden sich zahlreiche etwa 500 Å im Durchmesser große, gegen das Zytoplasma gerichtete Einstülpungen oder Invaginationen der Zellmembran, die auch als „caveolae intracellulares“ (YAMADA, 1955b) bezeichnet worden sind. Diese Einstülpungen der Zellmembran können sich abschnüren und etwa 500 Å große Bläschen bilden, die sich dann von der Membran ablösen und frei im Zytoplasma liegen (PALADE, 1953; MOORE und RUSKA, 1957). Die Membranvesikulationen sind an der dem Interstitium zugewandten Zellmembran doppelt so zahlreich wie an der dem Gefäßlumen zugewandten Zellmembran (CAESAR, 1969). Ihre Häufigkeit scheint u.a. von dem jeweiligen Aktivitätszustand der Endothelzellen abzuhängen. Bei gesunden jungen erwachsenen Ratten wird die Dichte der Vesikelöffnungen an der luminalen Zellmembran der Kapillarendothelien, ausgedrückt in Zahl pro μ^2 Membranfläche, wie folgt angegeben: Im Herzmuskel 89, im Zwerchfell 78, im Pankreas 25, in der Jejunalschleimhaut 10 (SIMIONESCU *et al.*, 1974).

Eine der wichtigsten Aufgaben des Kapillarendothels ist der gerichtete Stofftransport (REALE und RUSKA, 1965), für den die Membranvesikulationen ein morphologisches Äquivalent darstellen. Das Phänomen der Membranvesikulation ist aber nicht für die Endothelzellen spezifisch, vielmehr kommt es überall dort vor, wo Substanzen resorbiert oder transportiert werden. Es ist deshalb in Anlehnung an den Begriff der Pinozytose (LEWIS, 1931) als „Mikropinozytose“ (Abb. 1) bezeichnet worden (ODOR, 1956; PALADE, 1956). Wenn man Ferritin, kolloidales Gold, Thoriumdioxid oder andere Schwermetallverbindungen intravasal oder subkutan injiziert, so kommt es zu einem erhöhten Transport dieser Substanzen durch die Kapillarwand (DE GROODT *et al.*, 1958; WISSIG, 1958; ALKSNE, 1959; PALADE, 1960; MAJNO und PALADE, 1961; PETERSON, 1961; WELLENSIEK, 1961; BRANDT, 1962; COLLET und POLICARD, 1962; JENNINGS *et al.*, 1962; PAPPAS und TENNYSON, 1962; PETERSON und GOOD, 1962; RAIMONDI *et al.*, 1962; SUWA, 1962; WOLFF, 1962; NAGANO, 1963; FLOREY, 1964; MAJNO, 1965; BRUNS und PALADE, 1968b; FOROGLOU-KERAMEOS, 1969; OŠTÁDAL und SCHIEBLER, 1971, u.a.). Dabei legen sich die kleinen Partikel zunächst an die luminale Membran der Endothelzelle an; diese stülpt sich an dieser Stelle ein und bildet ein Bläschen, das die partikulären Substanzen durch den Zelleib hindurch bis zu der basalen Zellmembran transportiert; dort treten die Bläschen wieder in Kontakt mit der Zellmembran, öffnen sich und entleeren die transportierten Substanzen nach außen. Der Vorgang der „Mikropinozytose“ kann auch in umgekehrter Richtung ablaufen. Nach Untersuchungen von CASLEY-SMITH

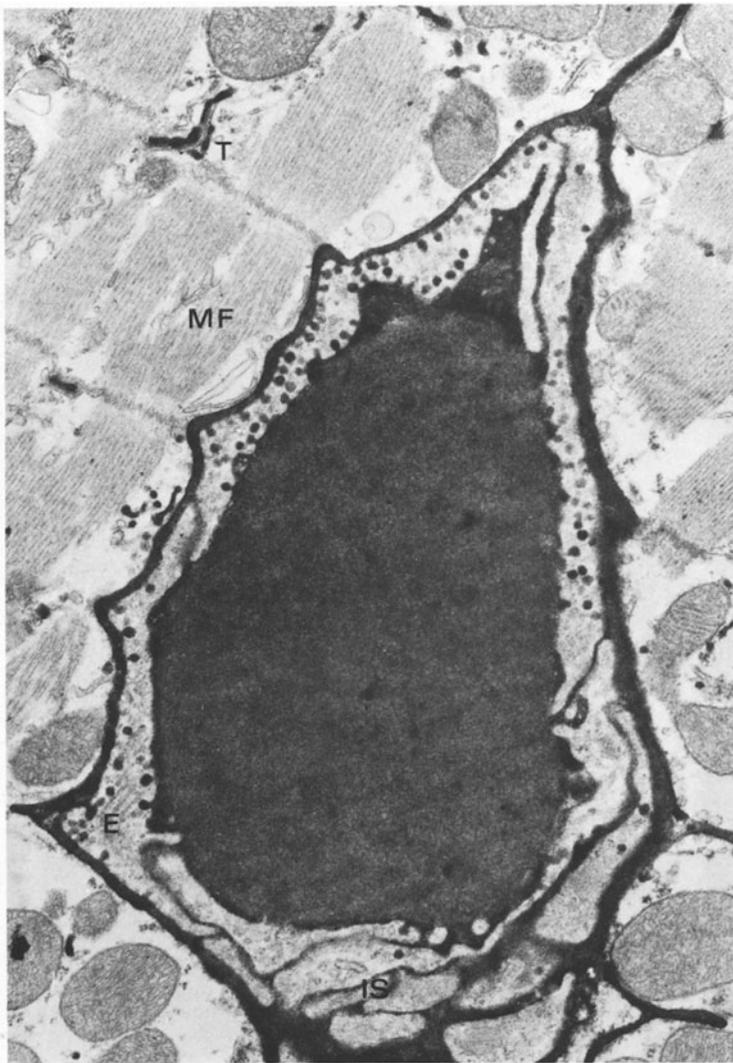


Abb. 1. Nachweis der Mikropinozytose bzw. Zytopenpsis in den Kapillarendothelzellen mit Meerrettichperoxidase als Markierungssubstanz. Herzmuskel der Maus, 5 min nach Injektion von Peroxidase in die V. cava caudalis. Das Kapillarlumen von einem Erythrozyten ausgefüllt. *E* Endothel, *V* Mikropinozytosebläschen, *IS* Interzellulärspalten, *T* transversale Tubuli, *M* Mitochondrien, *Mf* Myofibrillen der Herzmuskelzellen. Vergr. 20200:1. [Aus: MÖNNINGHOFF, W., THEMANN, H., WESTPHAL, U.: Res. exp. Med. **157**, 123–135 (1972), Abb. 2 (Ausschnitt), S. 127]

(1969) bleiben die Mikropinozytosebläschen zunächst durch einen kleinen, bis zu 30 nm langen Stiel mit der Zellmembran verbunden, bevor sie sich ablösen. Zur Ablösung und zur intrazellulären Bewegung der Bläschen reicht allein die Brownsche Molekularbewegung aus. Die „freie Lebenszeit“ der Bläschen von der Ablösung von der einen Zellmembran bis zur Verbindung mit der gegenüber-

liegenden Zellmembran wird mit $1\frac{1}{2}$ s, der Vorgang der Ablösung bzw. der Verbindung selbst mit jeweils $2\frac{1}{2}$ s angegeben (CASLEY-SMITH, 1969).

Die kleinemolekulare Substanz Meerrettich-Peroxydase wird teilweise über Mikropinozytosebläschen (Abb. 1) durch die Endothelzellen transportiert, teilweise dringt sie in die Interzellularspalten zwischen den Endothelzellen ein (THEMANN *et al.*, 1971; OŠTÁDAL und SCHIEBLER, 1971; Abb. 1). Beide Transportwege können durch Vorbehandlung mit Magnesium- und Kalzium-Chelaten blockiert werden (MÖNNINGHOFF *et al.*, 1972). Gelegentlich können die transportierten Substanzen vorübergehend in Form von größeren Aggregaten oder Phagosomen in der Endothelzelle gespeichert werden. Vereinzelt kann man Partikel, z.T. Ferritin, auch frei im Zytoplasma der Endothelzellen wiederfinden. Die Regel ist aber offenbar nicht die Aufnahme von Substanzen in die Endothelzelle hinein, sondern der Transport durch die Endothelzelle hindurch, der auch als transzellulärer Transport oder „Zytopempsis“ (MOORE und RUSKA, 1957) bezeichnet worden ist. Trotzdem hat sich die Bezeichnung „Mikropinozytose“ heute allgemein durchgesetzt. Ob den Mikropinozytosebläschen eine ähnliche Funktion wie beim Transport kolloidaler Substanzen auch beim Transport von Flüssigkeiten zukommt, wird allgemein angenommen, konnte aber bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen werden (WISSIG, 1958; MOORE, 1959; ALKSNE, 1959; MAJNO und PALADE, 1961; JENNINGS *et al.*, 1962; FLOREY, 1964). MARQUART und CAESAR (1970) heben hervor, daß die Mikropinozytosebläschen von Blutkapillaren auch unter pathologischen Bedingungen auffallend stabile Strukturen sind. Sie konnten nach einer arteriellen Ischämie bis zu 40 min Dauer in den Endothelzellen der Blutkapillaren der Skelettmuskulatur keine Veränderungen in Zahl und Größe der Membranvesikulationen feststellen. Auch nach einer Venenligatur von 20 min Dauer blieben die Werte zunächst konstant; erst nach einer Venenligatur von 40 min Dauer kam es bei einer ödematösen Schwellung der Endothelzellen zu einer signifikanten Abnahme der Vesikulationen auf 32% des Ausgangswertes, bezogen auf die Endothelzelloberfläche.

Eine geringe Vermehrung der Vesikulationsvorgänge an den Endothelzellmembranen der Blutkapillaren ist im Herzmuskel nach wiederholter kurzfristiger exogener Hypoxie (HASPER, 1964), nach einer Ischämie bis zu 30 min (LÖHR *et al.*, 1960; POCHE und OHM, 1963; POCHE *et al.*, 1969; DE GASPERIS *et al.*, 1971/72) und nach Aderlaß (ONISHI, 1967), und im Skelettmuskel nach einer mehr als 2stündigen Ischämie (HAMMERSEN, 1965a und b) beschrieben worden. Bei Stickstoffatmung nehmen die Membranvesikulationen in den Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels mit sinkendem Sauerstoffgehalt der Atemluft zu (BÜCHNER und ONISHI, 1967a und b, 1968), und am überlebenden, perfundierten isolierten Rattenherzen sind die Membranvesikulationen an den Endothelzellmembranen der Blutkapillaren nach einer anoxischen Perfusion von 90 min Dauer vermehrt (POCHE *et al.*, 1967). Beim idiopathischen Atemnotsyndrom sind die Membranvesikulationen an den Endothelzellen der Lungenkapillaren gesteigert (GIESEKING, 1971). In den Blutkapillaren des Gehirns findet sich eine Vermehrung der Membranvesikulationen und Mikropinozytosebläschen nach reiner Stickstoffatmung (CHEN *et al.*, 1967) und beim experimentellen Bluthochdruck (ETO *et al.*, 1971). Eine Stunde nach niedrigdosierter Röntgenbestrahlung

des Kopfes mit 100–500 R (FRANKE und LIERSE, 1965) kommt es zu einer Vermehrung, 6–12 Monate nach hochdosierter Bestrahlung des Kopfes mit Röntgenstrahlen von 1500–2500 R (CERVÓS-NAVARRO, 1964, 1965) oder mit Protonen in Dosen von 2000–20000 R (MCDONALD und WELCH, 1965; MCDONALD und HAYES, 1967) zu einer Vermehrung und Vergrößerung der Mikropinozytosebläschen in den Kapillarendothelzellen des Gehirns. Eine Vermehrung der Mikropinozytose in den Kapillarendothelzellen des Herzmuskels ist auch nach Überdosierung von Cortisol und Aldosteron (NIENHAUS *et al.*, 1963), Adrenalin (WENZEL *et al.*, 1969), Aludrin (KORB, 1965), Alupent (HAUSAMEN und POCHE, 1965b), Persantin (POCHE und HAUSAMEN, 1965) und Novocamid (BREITFELLNER *et al.*, 1966b) sowie bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung (BÜCHNER *et al.*, 1959) beschrieben worden. Die stärkste Vermehrung sowohl der Membranvesikulationen als auch der Mikropinozytosebläschen im Zytoplasma der Endothelzellen fand sich bei der Ajmalin-Vergiftung (BREITFELLNER *et al.*, 1966a). Eine Vermehrung der Mikropinozytosebläschen in den Kapillarendothelzellen des Herzmuskels wurde auch bei der Inanitionsatrophie des Herzens beobachtet (POCHE, 1958), während im Winterschlaf nur die Membranvesikulationen vermehrt sind, nicht aber die frei im Zytoplasma liegenden Mikropinozytosebläschen (POCHE, 1959). Eine Verminderung der Membranvesikulationen in den Endothelzellen der Herzmuskelkapillaren findet sich bei der protrahierten Thioacetamidintoxikation (WALDMANN und BADER, 1968). In den Anfangsstadien eines toxischen Ödems der Skelettmuskulatur sind die Mikropinozytosebläschen in den Kapillarendothelzellen auf 42% des Ausgangswerts vermindert, wobei aber die Größe der Einzelbläschen um 18% zunimmt (FUCHS *et al.*, 1965). Beim experimentellen chronischen Lungenödem ist die Mikropinozytose in den Endothelzellen der Lungenkapillaren gering vermindert (ORTEGA *et al.*, 1970). Wenn die Endothelzellen selbst ödematös anschwellen, nehmen die Mikropinozytosebläschen in dem Maße ab, wie das Ödem zunimmt (POCHE und OHM, 1963; WALDMANN, 1965; MARQUART und CAESAR, 1970; BACKWINKEL *et al.*, 1971). Im II. Stadium des experimentellen Herzinfarkts sind die Mikropinozytosebläschen der Endothelzellen im Infarktgebiet weitgehend geschwunden (DAVID und HECHT, 1961).

Die Resistenz des Endothels gegen die verschiedensten, von der Gefäßlichtung aus einwirkenden Schädigungen ist an in vivo perfundierten Arteriensegmenten bei der Ratte geprüft worden (CONSTANTINIDES und ROBINSON, 1969a). Dabei ergab sich, daß die luminale Zellmembran der Endothelzellen einer zunehmenden Alkalizität bis zu pH 11,1 sowie wachsender Osmolarität von 0–3000 mOsm der Perfusionsflüssigkeit, einer 16 min dauernden Abklemmung sowie der Einwirkung von Zyaniden widerstanden, dagegen aber von Perfusionsflüssigkeiten mit einem pH-Wert von 4,2 oder weniger zerstört wurden. Von den gefäßaktiven Aminen zerstörten Tyramin, Chlorisondamin und Allylamin die Zellmembran (CONSTANTINIDES und ROBINSON, 1969b). Weiterhin wurde die Zellmembran durch die lokale Einwirkung von proteolytischen und kohlenhydratpaltenden Fermenten sowie von oberflächenaktiven Substanzen zerstört, während lipolytische Fermente die Zellmembran intakt ließen (CONSTANTINIDES und ROBINSON, 1969c). Bei Hunden, die eine bis zur energetisch-hypodynamen Herzinsuffizienz führende, einmalige Infusion von 30%iger NaCl-Lösung oder

Infusion von 60%iger Glukoselösung erhalten hatten, blieben die Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels unverändert (KNIERIEM *et al.*, 1970). Anders verhält es sich nach längerdauernder Belastung mit hypertonischen Salzlösungen. Wenn man Ratten 16–19 Tage lang täglich 1,0 ml einer 25%igen primären Natriumphosphatlösung (NaH_2PO_4) i.p. injiziert, dann kommt es unter starken Elektrolytverschiebungen im Organismus zu einem allgemeinen Gewichtsverlust und einer leichten Atrophie des Herzens. Dabei zeigen die Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels eine Vermehrung der Membranvesikulationen (NIENHAUS *et al.*, 1963).

Zu umschriebenen Unterbrechungen der Zellmembranen der Lungenkapillaren kommt es nach Atmung von reinem normobarem Sauerstoff (COALSON *et al.*, 1971). Rupturen der Zellmembranen von Kapillarendothelzellen sind in den Lungen beim experimentellen Lungenödem durch i.v. Injektionen von Adrenalin (LAZAROW und BELAK, 1959), im Herzmuskel bei Chagas-Myokarditis (MACCLURE und POCHE, 1960) und im Skelettmuskel nach Gefrierung und Wiederauftauung (BOWERS *et al.*, 1973) beschrieben worden.

IV. Das Zytoplasma

Der Zelleib ist im Vergleich zum Kern sehr ausgedehnt. Die kernfreien Ausläufer des Zelleibes der Endothelzellen sind flach und schmal, so daß sie das Kapillarrohr flächenhaft auskleiden können. Ihre Dicke ist verschieden; sie beträgt in den Kapillaren des Herzmuskels etwa $0,1-0,3 \mu$, stellenweise aber auch nur $0,03 \mu$ (POCHE, 1958); extrem dünne Endothelzellen finden sich in den Blutkapillaren der Lungen (KARRER, 1956; SCHULZ, 1959).

Das Grundzytoplasma der Endothelzellen besitzt normalerweise nur wenige Glykogengranula und wenige freie Ribosomen (vgl. BERTINI *et al.*, 1972). Beide Arten von Zytogranula können bei einer Hypertrophie der Endothelzellen vermehrt sein. Eine Vermehrung der freien Ribosomen ohne Verbreiterung der Endothelzellen ist in den Lungenkapillaren bei Mitralstenose beschrieben worden (SCHULZ, 1956b, 1959). Zu einer Vermehrung der Ribosomen im Kapillarendothel kommt es auch nach Virus-Inokulation (SOHAL *et al.*, 1968). Das Grundzytoplasma der Endothelzellen enthält außerdem feinste Filamente (HAMA, 1961; BENSCH *et al.*, 1964; SIMON, 1965). Ob diesen intrazytoplasmatischen Filamenten kontraktile Eigenschaften oder Funktionen zukommen, ist noch nicht entschieden; jedoch dürften sie der Endothelzelle die notwendige Elastizität gegenüber mechanischer Beanspruchung verleihen (FOROGLU-KERAMEOUS, 1969). Mit Hilfe der direkten und indirekten Immunfluoreszenz konnten im Gefäßendothel kontraktile Proteine nachgewiesen werden, und zwar in den Endothelzellen der Venolen stärker als in denen der Kapillaren (BECKER und NACHMAN, 1973). In den Frühstadien einer renalen Hypertonie sind die Filamente im Endothel der peripheren Arterien vermehrt (SUZUKI *et al.*, 1971). Während der Entwicklung eines DOCA-Hochdruckes bei Ratten wurde eine Konstriktion der Venolen und der Blutkapillaren beobachtet, bei der die lichte Weite der Blutkapillaren bis auf $3,3 \mu$ zurückgehen kann (SUZUKI *et al.*, 1973).

Die Zellorganellen der Endothelzellen sind im allgemeinen wenig zahlreich

und konzentrieren sich darüber hinaus häufig weitgehend auf die perinukleären Anteile des Zytoplasmas. Die Mitochondrien sind spärlich und klein und enthalten nur wenige Cristae und wenige Mitochondriengranula (vgl. Abb. 12a). In den ausgedehnten kernfreien Zellausläufern sind über weite Strecken überhaupt keine Mitochondrien zu erkennen. Endothelzellen von Blutgefäßen, die sauerstoffarmes Blut führen, enthalten mehr Mitochondrien als solche, die sauerstoffreiches Blut führen. An fetalen und adulten Schweinen konnte gezeigt werden, daß in der A. pulmonalis die Zahl der Mitochondrien in den Endothelzellen dem Sauerstoffpartialdruck des vorbeiströmenden Bluts umgekehrt proportional ist (HACKENSELLNER und MEYER, 1970). Eine Hypoxidose führt zur Schwellung der Mitochondrien mit Aufhellung der Matrix und Kristolyse. Die Mitochondrienschwellung tritt aber erstaunlich spät auf, wenn die Hypoxidose durch eine reine Hypoxie oder Anoxie bedingt ist. So führen reine Stickstoffatmung und einseitige Karotisunterbindung bei der adulten Ratte erst nach 5 Std zu einer Schwellung der Mitochondrien in den Kapillarendothelzellen des Gehirns (HILLS, 1964). Bei neugeborenen Kaninchen dagegen führt reine Stickstoffatmung schon nach 30 min zur Mitochondrienschwellung in den Endothelzellen der Gehirnkapillaren (CHEN *et al.*, 1967). Nach einer Blutstauung durch Venenligatur kommt es in den Kapillarendothelzellen des Skelettmuskels schon nach 20–40 min zur Mitochondrienschwellung (MARQUARDT und CAESAR, 1970). Beim experimentellen Herzinfarkt zeigen die Kapillarendothelien im Infarktzentrum bereits im I. Stadium starke globuläre Schwellungen der Mitochondrien (DAVID und HECHT, 1961). Eine Schwellung der Mitochondrien in den Kapillarendothelien des Herzmuskels findet man auch nach emotionalem Streß (JÖNSSON und JOHANSSON, 1974), nach Gaben von Streptolysin O (WALDMANN, 1965) und – besonders stark – bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung (BÜCHNER *et al.*, 1959).

Charakteristisch für die Endothelzellen sind kleine Bläschen oder Vesikeln mit einem Durchmesser von 300–1000 Å (POCHE, 1958), die von der Zellmembran bis zum Kern überall im Zytoplasma verbreitet sind. Im peripheren Zytoplasma sind diese Vesikeln von den Mikropinozytosebläschen (s. S. 636 „Die Zellmembran“) nicht eindeutig abzugrenzen (MOORE und RUSKA, 1957). Die größeren Bläschen entsprechen wahrscheinlich dem glatten endoplasmatischen Retikulum. Im zentralen Zytoplasma können sie mit der perinukleären Zisterne in Verbindung stehen (WATSON, 1955). Eine leichte Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums in einigen Kapillarendothelien des Herzmuskels ist nach Überdosierung von Cortisol beobachtet worden (NIENHAUS *et al.*, 1963). Zu einer Schwellung des endoplasmatischen Retikulums in den Kapillarendothelien des Gehirns kommt es nach reiner Stickstoffatmung und Karotisunterbindung (HILLS, 1964a; CHEN *et al.*, 1967). Große Vakuolen, bis zu 1 µ Durchmesser, in den Kapillarendothelzellen sind ein wichtiges Indiz für einen Sauerstoffmangel (POCHE *et al.*, 1967, 1969; Abb. 2a, 3). Derartige Vakuolen finden sich an überlebenden, perfundierten isolierten Herzen nach Anoxie und Ischämie (POCHE *et al.*, 1967, 1969), beim experimentellen Herzinfarkt (DAVID und HECHT, 1961), aber auch nach 1–4stündiger Venenunterbindung (DAVID und UERLINGS, 1963) und nach 12stündigem atmosphärischem Unterdruck (HEATH *et al.*, 1973). Große Vakuolen mit Bildung intraluminaler Endothelblasen sieht man in den Blutkapil-

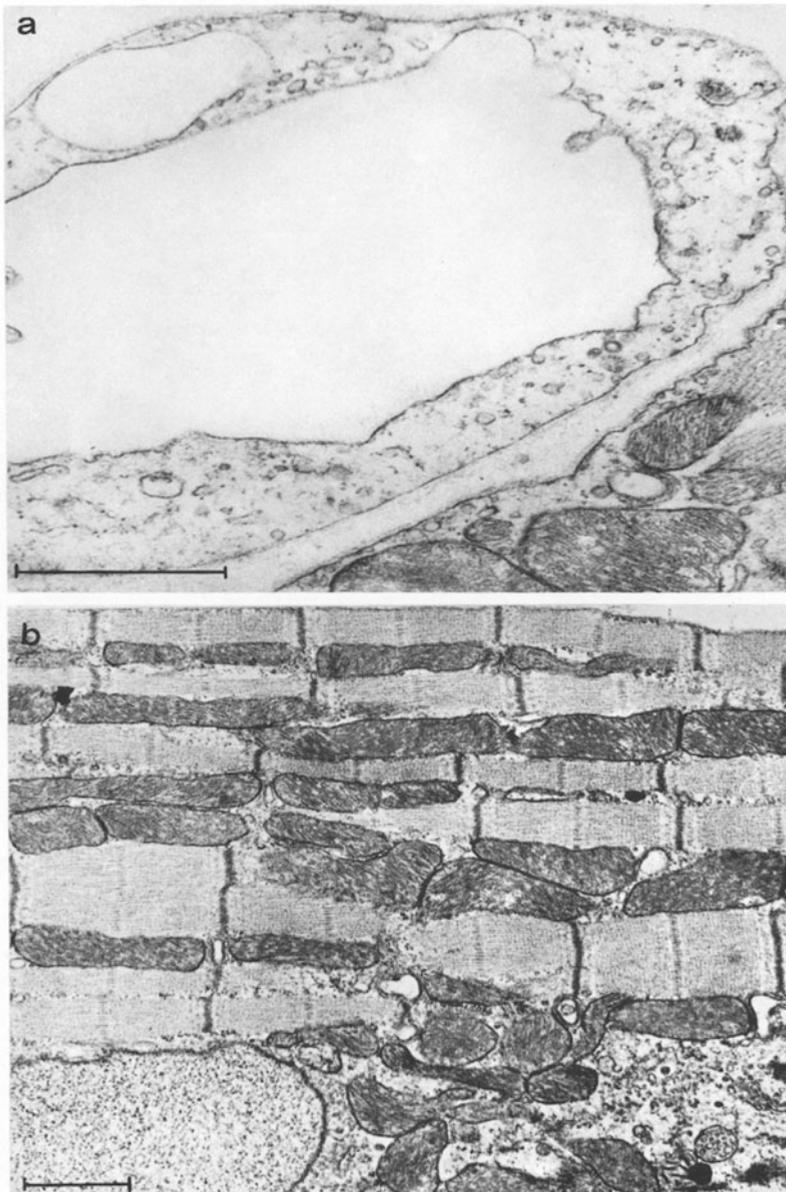


Abb. 2a u. b. Blutkapillare und Herzmuskelgewebe des überlebenden, perfundierten, leerschlagenden isolierten Rattenherzens nach 30 min anoxischer Perfusion in reiner Stickstoffatmosphäre bei intakter Mikrozirkulation. (a) Gut entfaltete, perfundierte Blutkapillare. Nur geringgradiges, nicht stenosierendes Zellödem der Endothelien mit geringer Verminderung der Mikropinozytose. Große Vakuolen im Kapillarendothel. Vergr. 27900:1. (b) Weitgehend intakte Herzmuskelzelle. Einzige anoxische Veränderung: Verlust der Mitochondriengranula. Vergr. 14000:1. [Aus: POCHE, R., ARNOLD, G., REMBARZ, H.-W., NIER, H.: Beitr. path. Anat. **136**, 58–95 (1967), Abb. 7, S. 78]

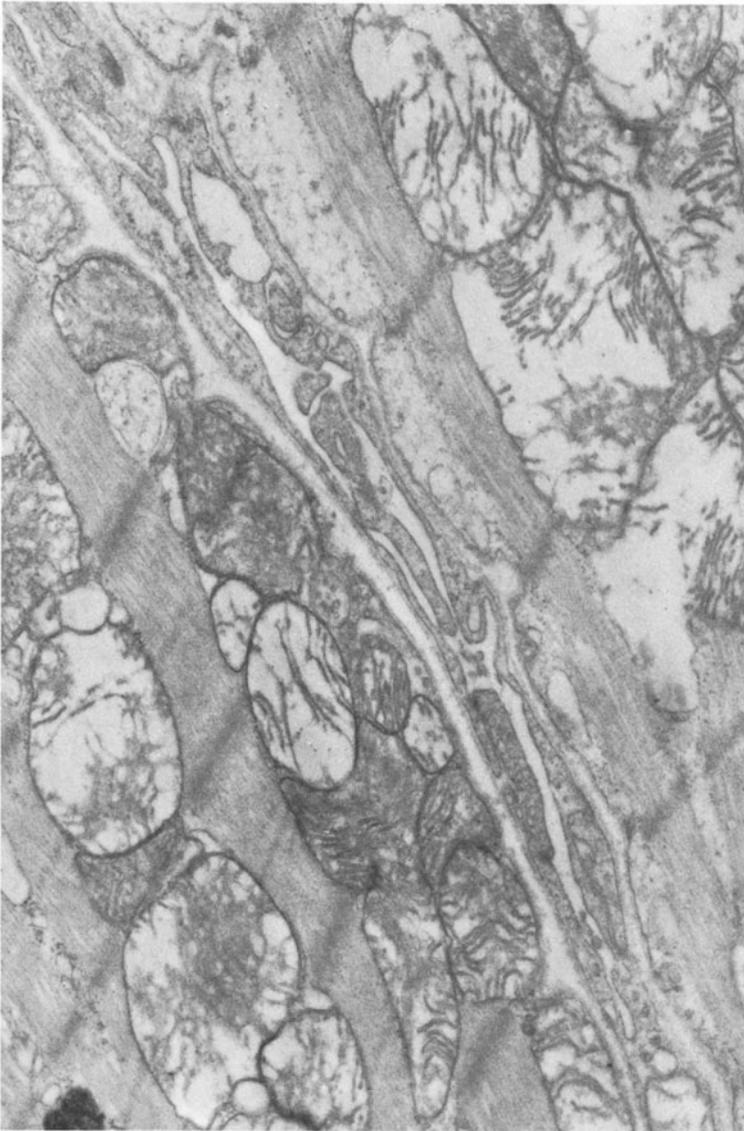


Abb. 3. Blutkapillare und Herzmuskelgewebe des überlebenden, perfundierten, leerschlagenden isolierten Rattenherzens nach 30 min anoxischer Perfusion in reiner Stickstoffatmosphäre bei gestörter Mikrozirkulation (sekundäre oder assoziierte kapillarobstruktive mikrozirkulatorische Koronarsuffizienz). Die Blutkapillare kollabiert. Das Endothel verdichtet. Darin große Vakuolen, wie in Abb. 2a. In den Herzmuskelzellen Verlust der vitalen Mitochondriengranula und zahlreiche z.T. stärker geschwollene Mitochondrien mit Matrixverlust und Kristolyse als Ausdruck einer Hypoxidose. Vergr. 24 200:1 [Originalabbildung]

laren des Gehirns nach Strangulation (CHIANG *et al.*, 1968). Große Vakuolen in Kapillarendothelien sind auch in den Lungen bei Mitralstenose (SCHULZ, 1956b, 1959; KAY und EDWARDS, 1973), im Gehirn bei experimentellem Bluthochdruck (ETO *et al.*, 1971), ferner im Herzmuskel nach Gaben von Streptolysin O

(WALDMANN, 1965), im Gehirn nach Dehydratation mit Harnstoff (NEMETSCHKEGANSLER *et al.*, 1964), in den Nieren nach Sublimatvergiftung (SCHÖRCHER und LÖBLICH, 1960), in den Lungen beim experimentellen und neurogenen Lungenödem (GIESEKING, 1964; MORGENROTH *et al.*, 1969) sowie schließlich auch in der Frühphase nach niedrigdosierter (NOVI, 1969) und in der Spätphase nach hochdosierter (PHILLIPS, 1966; MAISIN, 1974) Bestrahlung beschrieben worden.

Ergastoplasma oder rauhes endoplasmatisches Retikulum findet sich in adulten Endothelzellen nur selten. In den Endothelzellen des Herzmuskels ist es vermehrt und teilweise auch vakuolisiert nach Überdosierung von Persantin (POCHE und HAUSAMEN, 1965).

In vielen Endothelzellen finden sich homogene, granuläre oder auch angedeutet lamelläre, stark osmiophile Zytosomen (LINDNER, 1957; POCHE, 1958; CAESAR, 1969), die an Lipofuszin oder dichte Körper (dense bodies) erinnern. Diese sind manchmal von einer dünnen Membran umgeben, so daß sie auch Lysosomen entsprechen könnten. Eine Vermehrung von granulären Zytosomen in den Kapillarendothelzellen des Herzmuskels ist bei der Inanitions-Atrophie beobachtet worden (POCHE, 1958). Gelegentlich kommen in Endothelzellen auch multivesikuläre Körper vor (SOTELO und PORTER, 1959). Eine Vermehrung von multivesikulären Körpern in den Kapillarendothelzellen des Gehirns ist als Spätveränderung nach hochdosierter Bestrahlung gesehen worden (CERVÓS-NAVARRO, 1964, 1965; McDONALD und WELCH, 1965; McDONALD und HAYES, 1967). Fetttropfen können in Endothelzellen vorkommen, sind aber im allgemeinen nur selten anzutreffen. In der Nähe der Kernpole liegt gewöhnlich ein kleiner Golgi-Apparat, und auch Zentrosomen gehören zu den regelmäßigen Bestandteilen einer Endothelzelle.

Behandlung mit dem Coumarinderivat Warfarin führt in den Endothelzellen der Blutkapillaren zu einem Verlust von Grundzytoplasma und zu einer Verminderung aller Zellorganellen (KAHN *et al.*, 1971).

V. Die Zellgrenzen

Die Zellgrenzen zwischen den Endothelzellen sind im allgemeinen wenig spezialisiert. Die Zellmembranen benachbarter Endothelzellen liegen dicht beieinander und lassen lediglich einen 30–60 Å (POCHE, 1958) bzw. einen 100–150 Å (CAESAR, 1969) breiten, hellen Spaltraum frei, wobei sich die Zellen häufig dachziegelartig überlappen. Eine früher angenommene Kittsubstanz bzw. interzellulärer Zement zwischen den einzelnen Endothelzellen konnte elektronenmikroskopisch nicht nachgewiesen werden (POCHE, 1958; FAWCETT, 1963). Typische Desmosomen kommen nur in Blutkapillaren niederer Tiere vor und spielen beim Menschen und bei Säugetieren keine Rolle (FAWCETT, 1963; LUFT, 1965). Nach geeigneter Vorbehandlung des Gewebes mit Kaliumpermanganat gelingt es jedoch, an umschriebenen Stellen besondere Junktionen nachzuweisen. Im Bereich dieser „quintuple-layered unit“ (MUIR und PETERS, 1962) ist der Interzellulärspalt obliteriert und die äußeren Blätter der Zellmembran der beiden aneinandergrenzenden Endothelzellen sind miteinander verschmolzen, so daß sich die Gesamtdicke der beiden aneinandergrenzenden Zellmembranen auf 150 Å bzw. der

Abstand der Zentren der inneren osmiophilen Blätter beider Zellmembranen auf 120 Å reduziert. Die zuletzt genannte Distanz kann aber auch 200–250 Å messen. Die Länge dieser Junktionen beträgt etwa 500–600 Å (LUFT, 1965). Das umgebende Zytoplasma ist deutlich verdichtet. Diese Junktionen dürften den „Nexus“ (DEWEY und BARR, 1962) bzw. „tight junctions“ oder „zonulae occludentes“ (FARQUHAR und PALADE, 1963) anderer Zellen bzw. den lichtmikroskopischen „terminalen Barrieren“ (DAHL, 1963) entsprechen. Der enge Kontakt zwischen den Endothelzellen der Blutkapillaren untereinander mit Interzellularspalten von nur 30–150 Å Breite ist die Regel. Abweichungen hiervon zeigen im allgemeinen nur die diskontinuierlichen Blutkapillaren der Milz und des Knochenmarkes, bei denen zwischen den einzelnen Endothelzellen größere Lücken freibleiben können. Andererseits sind aber auch Blutkapillaren mit nahtlosem Endothel beschrieben worden (WOLFF, 1964a). Intravasal injizierte Meerrettich-Peroxydase wird teils durch Mikropinozytose durch die Endothelzellen hindurch transportiert, dringt normalerweise aber zu einem großen Teil auch ungehindert bis zu den Junktionen in die Interzellularspalten zwischen den Endothelzellen ein (THEMANN *et al.*, 1971; OŠTÁDAL und SCHIEBLER, 1971; Abb. 1). Beide Wege können durch Magnesium- und Kalziumchelate gehemmt werden (MÖNNINGHOFF *et al.*, 1972), während bei Hypokaliämie die Kapillardurchlässigkeit erhöht erscheint (SHIMAMURA und MORRISON, 1973). Nach Injektion von Histamin und Serotonin können sich auch in kontinuierlichen Blutkapillaren die schmalen Spalträume zwischen den einzelnen Endothelzellen stärker erweitern, so daß breite Lücken im Endothel auftreten (MAJNO und PALADE, 1961; MAJNO *et al.*, 1961; COTRAN und MAJNO, 1964). Es reagieren jedoch nicht alle Blutkapillaren gleichartig auf eine Histaminstimulation. So erfolgt der nach Histamin erhöhte Transport von kolloidalem Quecksilbersulfid durch die Wand der Blutkapillaren der Haut mehr transendothelial über eine erhöhte Zytopenmpsis als durch Endothellücken direkt (ALKSNE, 1959). Man sollte deshalb nicht unbedingt von einem „Histamintyp“ der kapillären Permeabilitätsstörung sprechen, zumal Lücken im Endothel auch nach anderen Einwirkungen — so etwa beim anaphylaktoiden Ödem (FUCHS und CLAUS, 1967) — auftreten können. Auch beim idiopathischen Atemnotsyndrom kommen Lücken im Endothel der Lungenkapillaren vor (GIESEKING, 1971). Beim experimentellen Bluthochdruck sind von einigen Autoren breite Lücken im Kapillarendothel (SCHÜTTE *et al.*, 1968; GLACOMELLI *et al.*, 1969), von anderen dagegen ein lückenloses Kapillarendothel (ETO *et al.*, 1971) beschrieben worden.

Im Endothel von Arterien kommt es während der Entwicklung eines DOCA-Hochdruckes zu einer Zunahme der Zellverbindungen (TODD und FRIEDMAN, 1972). Im arteriellen Endothel der Ratte öffnen sich die Junktionen bei stark erhöhter Alkalität oder stark erhöhter Azidität sowie bei extrem erniedrigter Osmolarität der Perfusionsflüssigkeit, nach Zusatz von Zyaniden zur Perfusionsflüssigkeit oder nach einer Abklemmung des Gefäßes von 16 min Dauer. Dabei soll der Aufbruch der Junktionen durch eine Kontraktion der Endothelzellen zustande kommen. Extrem erhöhte Osmolarität dagegen läßt die Junktionen unbeeinflusst (CONSTANTINIDES und ROBINSON, 1969a). Auch nach Einwirkung von Angiotensin, Serotonin und Bradykinin von der Gefäßlichtung her kommt es zu einem Aufbruch der Junktionen, während Tyramin, Chlorisondamin und Allylamin die Junktionen nicht eröffnen (CONSTANINIDES und ROBINSON, 1969b).

Unvollständig gebildete Junctionen können im regenerierten Endothel nach mechanischer Denudation des Endothels der Aortenintima bei der Ratte auftreten (SCHWARTZ *et al.*, 1975). Im Aortenendothel von Kaninchen und Ratten sind kleinste interzelluläre Kanälchen beschrieben worden, die den sog. Stigmata entsprechen; diese können durch kleinste Mikroklappen, die von umgebenden Endothelzellen ausgehen, verschlossen werden (BJÖRKERUD *et al.*, 1972).

Gelegentlich ragen von der Umgebung der Kontaktstellen zwischen zwei benachbarten Endothelzellen kleine, zungenförmige, villöse oder pseudopodienartige Fortsätze, sog. Endothelzotten, Tentakeln oder Mikrovilli, in die Lichtung der Blutkapillaren vor (KISCH, 1957; MOORE und RUSKA, 1957; POCHE, 1958; FAWCETT, 1963). Diese Endothelzotten sind in den Kapillaren des Herzmuskels bei experimenteller Hypertonie und chronisch-rezidivierender mäßiger Hypoxie vermehrt und können dann bizarre Formen annehmen (BACKWINKEL *et al.*, 1971). Eine leichte Vermehrung der Endothelzotten bei gleichzeitigem geringgradigem polsterförmigem Endothelzellödem in den Kapillaren des Herzmuskels ist beim Kaliumzitratstillstand des Herzens nachgewiesen worden (LÖHR *et al.*, 1960). Nach einmaliger hochdosierter Röntgenbestrahlung des Herzens sind die Endothelzotten in den myokardialen Blutkapillaren vom 26. Tage ab vermehrt (MORGENROTH *et al.*, 1964).

Endothelzotten kommen auch im Endothel der Arterien vor (BUCK, 1958). Sie sind hier während der Entwicklung eines DOCA-Hochdruckes stärker (TODD und FRIEDMAN, 1972) und auch in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen viel zahlreicher (STILL und O'NEAL, 1962) als unter normalen Bedingungen; allerdings sollten Fixierungsartefakte eindeutig auszuschließen sein (vgl. FOROGLOU-KERAMEOS, 1969). Im Endothel von Venen kommt es nach Einwirkung von Venenverödungsmitteln zu unregelmäßigen Fältelungen der Zellmembranen (BERNHARDT *et al.*, 1976), die im Schnittpräparat als Vermehrung der Endothelzotten angesehen werden können (vgl. Abb. 9). Über Befunde, die mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskopes und Endothelien von Lymphgefäßen erhoben wurden, haben MORI *et al.* (1976) berichtet.

VI. Die Basalmembran

Die Basalmembran umhüllt die Endothelzellen der Blutkapillaren — mit Ausnahme der diskontinuierlichen Kapillaren — kontinuierlich und stellt eine morphologisch und funktionell wichtige Komponente der Kapillarwand dar (PALADE, 1953; BRUNS und PALADE, 1968a), die mit dem Endothel eine funktionelle Einheit bildet. Die Ultrastruktur der kapillären Basalmembran variiert in Abhängigkeit vom präparatorischen Vorgehen, wie Fixierung und Kontrastierung, und erscheint allgemein als graue Zone, in der sich eine Filz von 40–120 Å dicken Mikrofilbrillen nachweisen läßt. Die Breite der Basalmembran schwankt zwischen 200 und 5000 Å; in den Blutkapillaren des menschlichen Skelettmuskels beträgt sie durchschnittlich etwa 2200 Å (VICK, 1970, 1971). Die breitesten Basalmembranen besitzen die Kapillaren der Nierenglomerula (LUFT, 1965; CAESAR, 1969). In embryonalen Blutkapillaren kann die Basalmembran vorhanden sein (OŠTÁDAL und SCHIEBLER, 1971) oder fehlen (DONAHUE, 1962; WOLFF, 1962). Im postnatalen Leben werden die Basalmembranen mit der Zeit dicker und können sich mit zunehmendem Alter auf das 3–5fache verbreitern, so beispielsweise im Gehirn von 200 Å auf 1200 Å (DONAHUE und PAPPAS, 1961). Auch in den Nieren nimmt die Breite der kapillären Basalmembranen im Lauf des Lebens um das 3–5fache zu (KREBS und DAVID, 1965). In Fällen von Diabetes mellitus kann sich die Dicke der Basalmembranen der Blutkapillaren in den Nieren und auch in anderen Organen stellenweise auf das 5–10fache erhöhen (HOLLE, 1960; AAGENAES und MOE, 1961; ZACKS *et al.*, 1962; BLOODWORTH, 1963; ORMOS

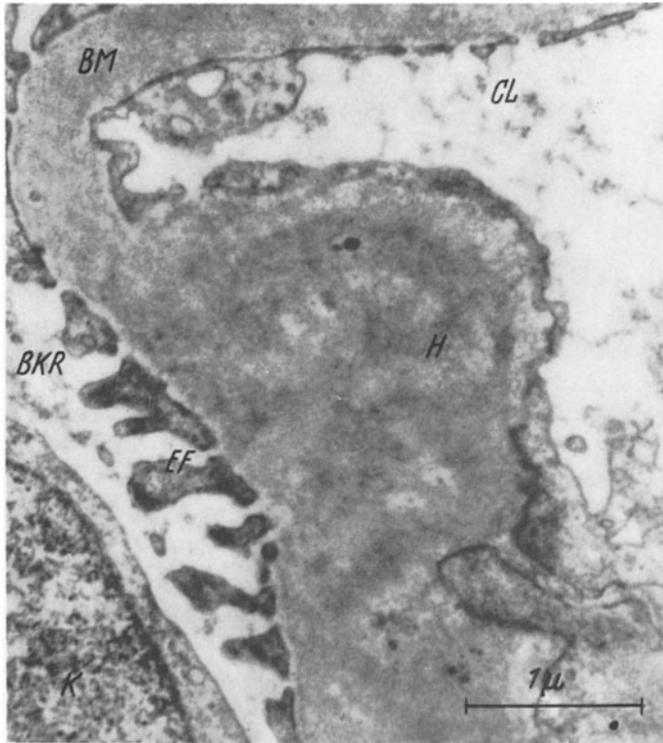


Abb. 4. Verbreiterung der Basalmembran einer glomerulären Blutkapillare bei Diabetes mellitus. Menschliche Niere. *CL* Kapillarlumen, *BM* Basalmembran, *H* hügelartige Verbreiterung der Basalmembran, *EF* Fußfortsätze des Epithels, *BKR* Bowmanscher Kapselraum. Vergr. 23000:1. [Aus: ORMOS, J., SOLBACH, H.-G.: *Frankf. Z. Path.* **72**, 379–418 (1963), Abb. 4, S. 384]

und SOLBACH, 1963a und b; FUCHS, 1964; THEMANN und KIENECKER, 1970 u.a.; Abb. 4). Auch in der menschlichen Skelettmuskulatur kommt es sowohl im Alter als insbesondere beim Diabetes mellitus zu einer Verdickung der Basalmembranen der Blutkapillaren (FUCHS und SCHARNWEBER, 1968; JORDAN und PERLEY, 1972); jedoch ist eine diagnostische Auswertung dieser Befunde nicht möglich, weil die Veränderung nicht spezifisch ist und die Einzelwerte zu stark streuen. Nach Untersuchungen an radiothyreoidektomierten Hunden kommt es zu einer unregelmäßigen Verdickung der kapillären Basalmembranen auf das 2–3fache der normalen Breite, wenn sich die klinischen Zeichen des Myxödems entwickeln (MCFADDEN und BERENSON, 1972).

Eine Aufquellung der kapillären Basalmembranen bis auf 126% des Kontrollwertes findet man beim toxischen Lungenödem nach Gaben von Paraphenylendiamin (FUCHS *et al.*, 1965), eine geringe Verdickung und Fragmentierung der kapillären Basalmembranen beim experimentellen chronischen Lungenödem (ORTEGA *et al.*, 1970) und eine Verdoppelung der Breite der Basalmembranen in den zerebralen Blutkapillaren beim kollateralen Hirnödem (STRUCK und UMBACH, 1964). Eine hochdosierte Röntgenbestrahlung der Nieren führt vom 25. Tage an zu einer zunehmenden Verbreiterung der Basalmembranen der Glomerulumkapillaren (MOHR und MORGENROTH, 1965) und eine hochdosierte Bestrahlung des Gehirns, als Spätfolge nach 6–12 Monaten, zu einer Verbreiterung der Basalmembranen der Gehirnkapillaren (CERVÓS-NAVARRO, 1964, 1965; McDONALD und WELCH, 1965; McDONALD und HAYES, 1967).

Nach einstündiger temporärer Ischämie einer ganzen Niere kommt es zu einer vorübergehenden Verbreiterung der Basalmembranen der Glomerulumkapillaren auf das Doppelte (THOENES, 1962, 1964). An den Blutkapillaren des Gehirns führt eine langfristige Hypoxie zu mäßiger Verdickung der Basalmembranen (YU *et al.*, 1972). Exogene respiratorische Hypoxie führt zu einer Aufquellung

und ödematösen Auftreibung der Basalmembranen der Lungenkapillaren (LÖBLICH, 1962). Beim experimentellen Herzinfarkt zeigen die kapillären Basalmembranen im Infarktbereich im I. Stadium eine leichte Auflockerung und Verbreiterung, im II. Stadium eine starke Auflockerung und Verbreiterung und im III. Stadium fetzige Ablösungen von den Endothelzellen (DAVID und HECHT, 1961). In chronischen Stauungslungen wird die Basalmembran der Blutkapillaren um ein Vielfaches verbreitert gefunden (HATT und ROULLER, 1958; SCHULZ, 1959; GIESEKING, 1960; MEESSEN, 1960; POLICARD *et al.*, 1957, 1961; KAY und EDWARDS, 1973).

VII. Veränderungen der Endothelzellen als Ganzes

1. Die osmiophile Verdichtung

Unter den verschiedensten Bedingungen finden sich in den Blutkapillaren gelegentlich sehr schmale Endothelzellen mit einem dunklen, osmiophilen Zytoplasma. Eine derartige osmiophile Verdichtung der Endothelzellen (Abb. 3, 5) kommt u.a. in den Blutkapillaren des Herzmuskels bei der Maus, bei der Ratte, beim Meerschweinchen und auch beim Menschen (BULLÓN, 1971) vor. Diese Zellen fallen dann besonders auf, wenn sie neben hochgradig ödematös geschwollenen Endothelzellen liegen, so wie wir es bei der Chagas-Myokarditis (MACCLURE und POCHE, 1960), nach atmosphärischem Unterdruck (HAUSAMEN und POCHE, 1965a) oder am isolierten Herzen (POCHE *et al.*, 1967, 1969, 1971) und MARQUART und CAESAR (1970) nach Venenunterbindung in den Blutkapillaren der Skelettmuskulatur gesehen haben. Diese verdichteten Zellen sind als abgestorbene Zellen gedeutet worden (MAJNO, 1965). Gegen eine solche Deutung spricht aber, daß diese Zellen in der Regel vermehrt Ribosomen und zahlreiche kleine Mikropinozytosebläschen enthalten, und daß sie auch Membranvesikulationen aufweisen. Beim experimentellen nephrogenen Bluthochdruck der Ratte kommt es in den normalerweise klaren Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels zu einer zunehmenden Vermehrung der Ribosomen und damit zu einer Zunahme der Osmiophilie (Abb. 5), so daß sich schließlich die Unterschiede zwischen den klaren und den dunklen, osmiophilen Endothelzellen mehr und mehr verwischen können (BULLÓN, 1971). Im Hungerzustand und bei Siebenschläfern (*Myoxus glis*, *Glis glis glis* L.) während des Winterschlafs sind die flachen, dunklen, verdichteten Endothelzellen in den Blutkapillaren des Herzmuskels stark vermehrt (POCHE, 1958, 1959). Wir deuten diese Zellen — analog den verdichteten Mitochondrien — als „ruhende“ Zellen mit hochgradig reduziertem Stoffwechsel, die ihr Zellwasser weitgehend abgegeben haben, die aber ihre volle Funktion jederzeit wieder aufnehmen können.

2. Die Hypertrophie

Eine Hypertrophie von Kapillarendothelzellen (Abb. 6) mit Vermehrung der Ribosomen, Neubildung von glattem und rauhem endoplasmatischem Retikulum, Vergrößerung des Golgi-Apparates und allgemeiner Massenzunahme, die bis zur Einengung oder zum weitgehenden Verschluß des Lumens führen kann, entwickelt sich in erhaltenen Blutkapillaren am Rande von traumatischen Hirnrindennekrosen schon 48 Std nach dem Trauma (HAGER, 1964). Eine Hypertro-

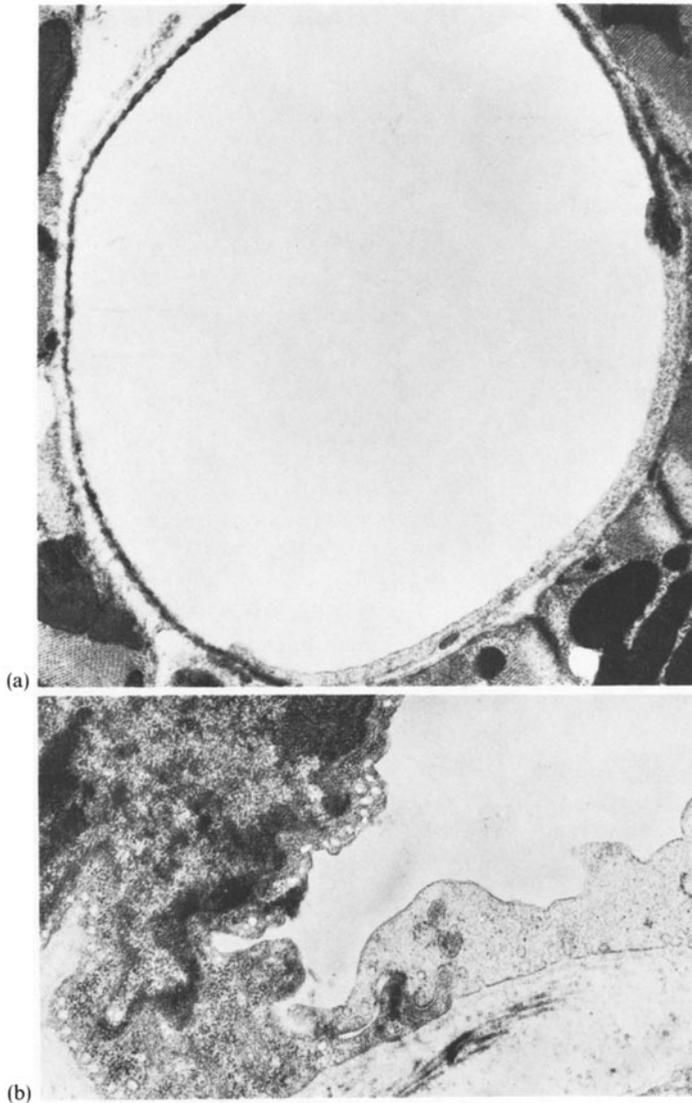


Abb. 5a u. b. Osmiophile Verdichtung der Kapillarendothelzellen im Herzmuskel der Ratte bei nephrogenem Bluthochdruck. (a) Die Blutkapillare ist links oben, rechts oben und links unten von osmiophil verdichteten Endothelzellen und nur rechts unten von einer klaren Endothelzelle ausgekleidet. (b) Eine osmiophil verdichtete Endothelzelle mit Kern neben einer klaren Endothelzelle. [Aus einem Vortrag von A. BULLÓN JR.: Beitrag zur Ultrastruktur der Kapillaren des Herzmuskels der Ratte. Ref. in Zbl. allg. Path. path. Anat. **114**, 603 (1971)]

phie von Endothelzellen der Blutkapillaren des Gehirns findet man auch nach Anoxie durch reine Stickstoffatmung und Karotisligatur von 48–96 Std Dauer (HILLS, 1964a) und nach langfristiger Hypoxie (YU *et al.*, 1972). Eine Hypertrophie und verstärkte Osmiophilie von Endothelzellen zeigen die Blutkapillaren von Kollapslungen (BASSERMANN, 1958; SCHULZ, 1959). Zu einer Hypertrophie

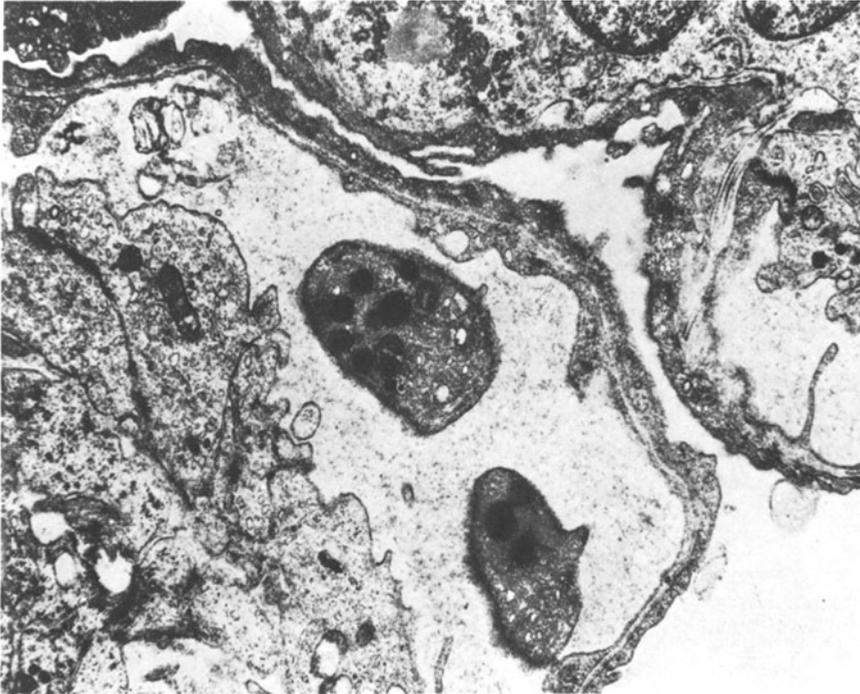


Abb. 6. Hypertrophie von Kapillarendothelzellen in der Lunge der Maus. 6 Tage nach Inokulation von BeAn 67949-Virus. Vergr. 12200:1. [Aus: DE ARAUJO, R., BULLÓN JR., A.: *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* 355, 238–252 (1972), Abb. 4, S. 243]

von Endothelzellen in den Blutkapillaren des Herzmuskels sowie auch zur Kapillarneubildung kommt es bei der Herzhypertrophie nach chronischem Schwimmtraining, nicht aber bei der Herzhypertrophie nach Aortenstenose (MANDACHE *et al.*, 1972). In den Blutkapillaren der Lungen findet sich eine Hypertrophie von Endothelzellen beim experimentellen chronischen Lungenödem (ORTEGA *et al.*, 1970), nach s.c. Injektion von Monocrotalin (CHESNEY und ALLEN, 1973) sowie auch nach i.v. Injektion von aktiven Pyrrolderivaten aus Monocrotalin und Retrosin (BUTLER, 1970). Beim experimentellen Lathyrismus zeigen die Kapillarendothelzellen im Herzmuskel eine Hypertrophie mit Vermehrung der Mikropinozytosebläschen und Vermehrung der Endothelzotten bei gleichzeitigem Verlust der ATPase-Aktivität. Die Veränderungen sind bei gleichzeitiger Behandlung mit Flavoniden weniger stark ausgeprägt und normalisieren sich schneller (GERZELI und CUCCHI, 1975). Eine Schwellung und Proliferation lassen auch die Endothelzellen der Aorta beim experimentellen Lathyrismus erkennen (KEECH, 1960; SIMPSON *et al.*, 1962).

Bei neugeborenen Mäusen führt die Inokulation von Arbovirus zu einer Hypertrophie der Kapillarendothelzellen der Lungen (DE ARAUJO und BULLÓN, 1972; Abb. 6) und die Inokulation von Coxsackie-Virus B₄ zu einer Hypertrophie der Kapillarendothelien im Herzmuskel (SOHAL *et al.*, 1968). Eine Hypertrophie von Kapillarendothelien in den Lungen wird auch nach wiederholter s.c.

Injektion von komplettem Freundschem Adjuvans (MORGENROTH, 1970), bei allergischer pulmonaler Granulomatose, pulmonaler Sarkoidose und Histiozytosis X (BASSET *et al.*, 1970) sowie im Entzündungsfeld der Tuberkulose (POLICARD *et al.*, 1957a; SCHULZ, 1959) beobachtet.

3. Das Zellödem und die Schwellung

Eine Zunahme der Zellflüssigkeit führt zu einer Volumenzunahme, d.h. zu einer ödematösen Schwellung der Endothelzellen (Abb. 7). Dabei kommt es, unter Aufhellung des Zelleibes, zu einer zunächst relativen und später absoluten Abnahme der kleinen Zytogranula und Filamente des Grundzytoplasmas und der Mikropinozytosebläschen, die schließlich weitgehend verschwinden. Im allgemeinen verschwinden bei starken Graden des Endothelzellödems auch die Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum. Nur unter den Bedingungen des Sauerstoffmangels treten in den Endothelzellen große Vakuolen (Abb. 2a, 3) und Blasen auf, die auch bei einem später hinzutretenden Endothelzellödem bestehen bleiben können. Das Zellödem kann entweder nur einen Teil der Endothelzelle oder aber auch die ganze Endothelzelle betreffen. Da das Endothel einer Basalmembran aufsitzt, die die Weite der Blutkapillaren im wesentlichen bestimmt, wirkt sich die Volumenzunahme bei einem umschriebenen oder diffusen Zellödem als polsterförmige oder diffuse Vorwölbung der Endothelzelle gegen das Kapillarlumen aus. Das Lumen kann dadurch eingeengt und schließlich weitgehend verlegt werden. Zu einem Endothelzellödem kommt es in den Blutkapillaren der einzelnen Organe unter den verschiedensten Bedingungen:

In den Blutkapillaren des Herzmuskels führt eine reine Anoxie bei erhaltener Mikrozirkulation zu einem nur geringen Endothelzellödem (POCHE *et al.*, 1967). Nach massivem Aderlaß entwickelt sich ein stärkeres Endothelzellödem im Herzmuskel erst nach 3–25 Tagen (ONISHI, 1967). Ein geringes bis mäßiges Endothelzellödem der Herzmuskelkapillaren ist nach rezidivierender kurzfristiger exogener Hypoxie (HASPER, 1964), nach emotionalem Streß (JÖNSSON und JOHANSSON, 1974), bei Hyperkapnie (HINKE, 1964; POCHE *et al.*, 1967), im Spätstadium der Hypertrophie (NOVI, 1968; ONISHI *et al.*, 1969), nach Überdosierung von Cortisol und Aldosteron (NIENHAUS *et al.*, 1963), nach Überdosierung von Persantin (POCHE und HAUSAMEN, 1965), nach Überdosierung von Chinidin (BREITFELLNER, 1969), bei protrahierter Thioazetamidintoxikation (WALDMANN und BADER, 1968), bei Phosphorvergiftung (POCHE, 1958), bei Zyanidvergiftung (SUZUKI, 1968) sowie nach kompetitivem Kalziumersatz durch Kobalt (KNIERIEM und HERBERTZ, 1969) beschrieben worden. Nach exogener Hypoxie mit 5% O₂ in der Atemluft kommt es in den Herzmuskelkapillaren zu einem etwas stärker ausgeprägten Endothelzellödem, das sich quantitativ verdoppelt, wenn eine Wiederatmung von Luft mit normalem O₂-Gehalt angeschlossen wird (BÜCHNER und ONISHI, 1967a und b, 1968). Stärker und herdförmig stenosierend oder obturierend ist das Endothelzellödem der Herzmuskelkapillaren nach atmosphärischem Unterdruck (POCHE, 1965a; HAUSAMEN und POCHE, 1965a; Abb. 7), bei der Höhenkrankheit (EPLING, 1968; BISCHOFF *et al.*, 1969) und — langanhaltend

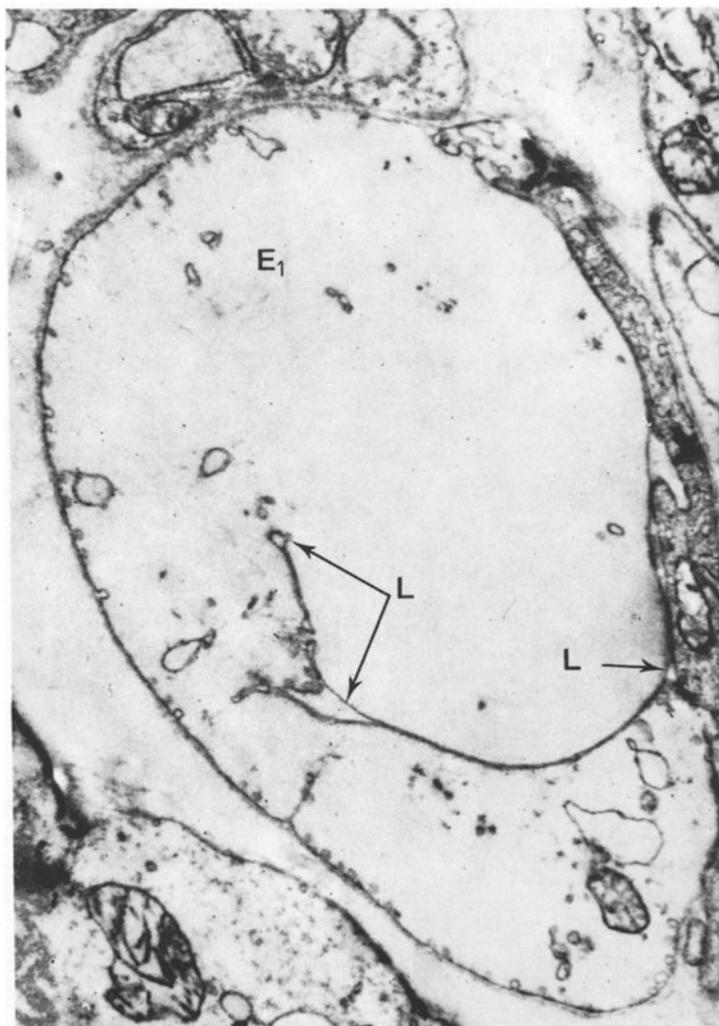


Abb. 7. Blutkapillare mit hochgradigem, obturierendem Zellödem einer Endothelzelle im Herzmuskel der Ratte. 30 min nach temporärem atmosphärischem Unterdruck von 60 min Dauer, entsprechend einer Höhe von 10000 m. *E*₁ hochgradig ödematös geschwollene Endothelzelle, *E*₂ nicht ödematöse Endothelzelle mit deutlicher Mikropinozytose, *L* Kapillarlumen, in einen engen Spalt umgewandelt. Vergr. 19300:1. [Aus: HAUSAMEN, T.-U., POCHÉ, R.: Virchows Arch. path. Anat. **339**, 212–224 (1965), Abb. 4, S. 218]

tend — nach hochdosierter Bestrahlung des Herzens (MORGENROTH *et al.*, 1967; FAJARDO und STEWART, 1971; PHILLIPS *et al.*, 1972). Eine hochgradige ödematöse Endothelzellschwellung bis zum Verschuß des Lumens in einzelnen myokardialen Blutkapillaren findet sich bei der Chagas-Myokarditis (MACCLURE und POCHÉ, 1960; Abb. 11), nach Inokulation von Coxsackie-Virus B₄ (SOHAL *et al.*, 1968) und nach Gaben von Streptolysin O (WALDMANN, 1965). Das stärkste Endothelzellödem mit Verschuß sehr zahlreicher Blutkapillaren im Herzmuskel

findet sich nach Vergiftung mit dem Pilzgift Amanitin (MELDOLESI *et al.*, 1967; Abb. 19), nach CO-Vergiftung (MEESSEN, 1966) und nach Abfall des koronaren Perfusionsdruckes (POCHE *et al.*, 1971). Daß es nach orthostatischem Kollaps, Histaminkollaps, anaphylaktischem Schock, Insulinschock und Kardiakzollkrampf zu kleinen Herzmuskelzellnekrosen kommt, ist schon seit langem bekannt (MEESSEN, 1937a und b, 1938a und b, 1940).

In den Blutkapillaren des Skelettmuskels führt eine Blutstauung durch Venenligatur zu einem polsterförmigen Endothelzellödem, eine Arterienligatur dagegen nicht (MARQUART und CAESAR, 1970; Abb. 21).

In den Blutkapillaren der Lungen kommt es zu einem Zellödem mit Schwellung der Endothelzellen nach Atmung von normobarem reinem Sauerstoff (NASSERI *et al.*, 1967; COALSON *et al.*, 1971; GOULD *et al.*, 1972; KAPANCI, 1972), nach Atmung von hyperbarem reinem Sauerstoff (NASSERI *et al.*, 1967) und nach Einatmung von Ozon (PLOPPER *et al.*, 1973). Bei Kindern mit Atemnotsyndrom führt eine länger dauernde Sauerstofftherapie zu beträchtlichen ödematösen Schwellungen von Kapillarendothelzellen mit Vakuolenbildung und Einengung des Kapillarlumens (ANDERSON *et al.*, 1973). Eine chronische Hypoxie der Atemluft führt dagegen nur vorübergehend zu einer ödematösen Endothelzellschwellung der Lungenkapillaren; offenbar tritt hier eine Gewöhnung ein (LÖBLICH, 1962). Ein diffuses Zellödem mit Vakuolisierung der Endothelzellen entwickelt sich beim akuten Lungenemphysem nach Ertrinken (KRÄSTEW und DAVID, 1967) sowie auch nach Injektion des antineoplastischen Agens Bleomycin (MATSUMOTO *et al.*, 1972). Eine schnell eintretende, stärkere ödematöse Endothelzellschwellung der Lungenkapillaren ist beim akuten hämorrhagischen Schock (RATLIFF *et al.*, 1970) sowie beim Histaminschock (NIKULIN und LAPP, 1965) beschrieben worden. Zu einem hochgradigen Endothelzellödem der Lungenkapillaren kommt es bei der perakuten, mit Sauerstoff behandelten Parquat-Vergiftung (NIENHAUS und EHRENFELD, 1971; MODÉE *et al.*, 1972; POCHE, 1974). Bei subakutem Verlauf der Vergiftung ist dagegen kein Endothelzellödem nachzuweisen (BORCHARD, 1974).

Im Gehirn findet sich ein Zellödem der Kapillarendothelien mit Verbreiterung der Endothelzellen auf das Vierfache der Norm beim kollateralen Hirnödem (STRUCK und UMBACH, 1964).

In den Nieren kommt es nach 1–3stündiger temporärer Ischämie morphologisch zu einer ödematösen Schwellung der Kapillarendothelzellen und funktionell zum sog. „no-reflow“-Phänomen, d.h. zum Ausbleiben der Rezirkulation nach Beseitigung der Ischämie (FLORES *et al.*, 1972). Bis zur Lumenverlegung gehende ödematöse Endothelzellschwellungen der glomerulären und extraglomerulären Blutkapillaren, Arteriolen und Venolen der Nieren, z.T. mit Herniation hydropischer Mesangiumzellfortsätze in das Kapillarlumen, sieht man in der akuten Phase des hämorrhagischen Schocks (BEN ISHAY, 1967), nach experimenteller Absenkung des Blutdruckes und beim Histaminschock (MEESSEN, 1967c; HUTH und LACERDA, 1968; HUTH, 1969a und b; HUTH *et al.*, 1969a und b). Ein Zellödem mit Schwellung und Vakuolisierung der Endothelzellen der glomerulären und intertubulären Blutkapillaren der Nieren ist auch bei Sublimatvergiftung beschrieben worden (SCHÖRCHER und LÖBLICH, 1960).

Eine räumliche Vorstellung von Endothelzellschwellungen kann durch das

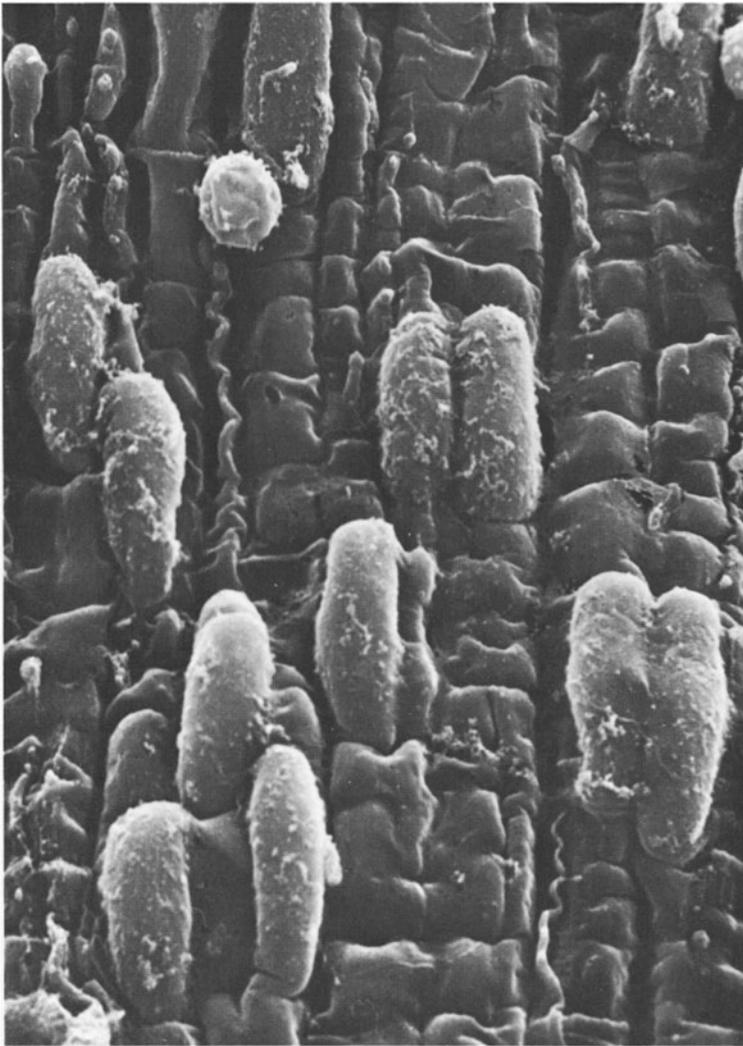


Abb. 8. Ballonierende Schwellungen von Endothelzellen der Vena cava des Kaninchens, 10 min nach Einwirkung von 8%igem Varigloban auf die blutfrei gespülte Intima. Vergr. 2500:1. [Aus: BERNHARDT, D., RASCHE, N., LENZ, W., HUTH, F., Verh. Dtsch. Ges. Path. **60**, im Druck, Abb. 2 (1976)]

Rasterelektronenmikroskop vermittelt werden – aus methodischen Gründen allerdings weniger gut von Blutkapillaren als von Gefäßen mit größerer innerer Oberfläche (vgl. BERNHARDT *et al.*, 1976; SCHAPER *et al.*, 1976). Unter der Einwirkung von Venenverödungsmitteln (Äthoxysklerol, Varigloban, Scleremo) auf die eröffnete und blutfrei gespülte Intima der Vena cava des Kaninchens kommt es zu eindrucksvollen Veränderungen der Endothelzellen (BERNHARDT *et al.*, 1976). So erkennt man 10 min nach der Einwirkung von 8%igem Varigloban Schwellungen und Ballonierungen, daneben aber auch Schrumpfungen von Endothelzellen (Abb.

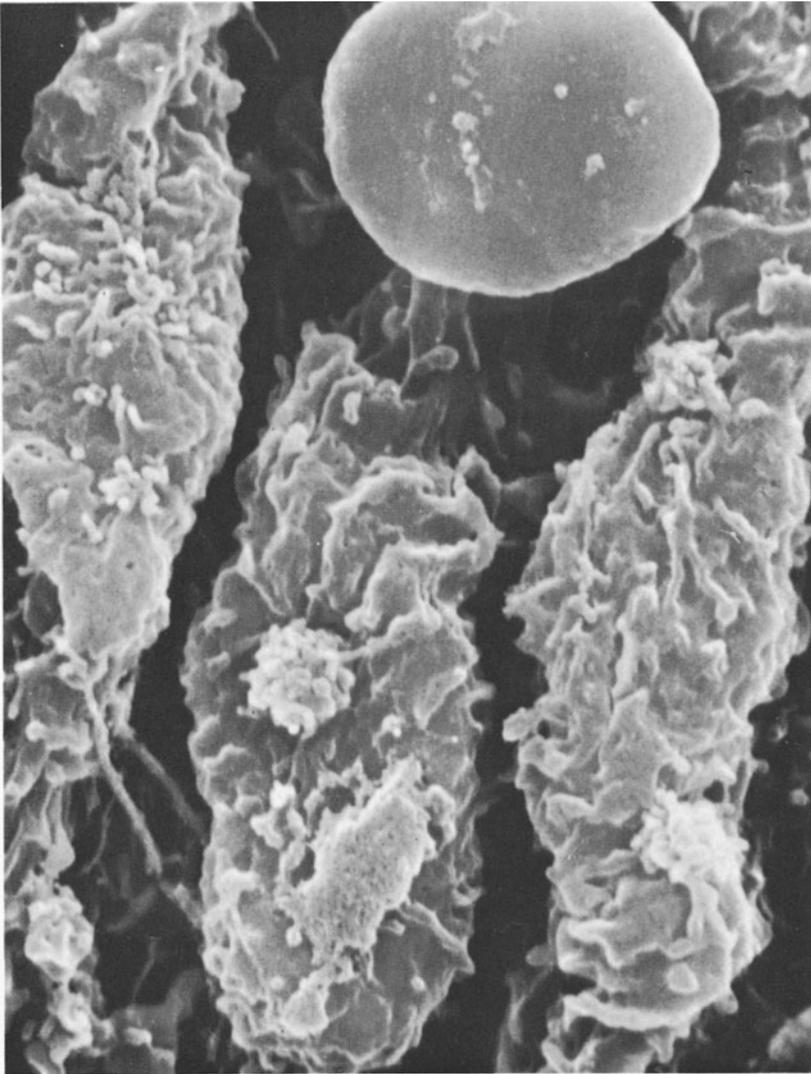


Abb. 9. Schwellung der Endothelzellen mit unregelmäßiger Fältelung der Zellmembran (entsprechend einer Vermehrung der Endothelzotten im Schnittpräparat) und Klaffen der Interzellularspalten. Vena cava des Kaninchens 10 min nach Einwirkung von 8%igem Äthoxysklerol auf die blutfrei gespülte Intima. Oben im Bild ein Monocyt. Vergr. 10200:1. [Aus: BERNHARDT, D., RASCHE, N., LENZ, W., HUTH, F.: Verh. Dtsch. Ges. Path. **60**, im Druck, Abb. 3 (1976)]

8). 10 min nach Einwirkung von 8%igem Äthoxysklerol finden sich bei klaffenden Interzellularspalten Schwellungen der Endothelzellen mit groben Fältelungen der Zellmembranen, die im Schnittpräparat als Zunahme der Endothelzotten angesehen werden können (Abb. 9). Bei paravenöser Anwendung bildet sich innerhalb von 5 Std über den geschwollenen Endothelzellen ein netzartiger Fibrinschleier (Abb. 10).

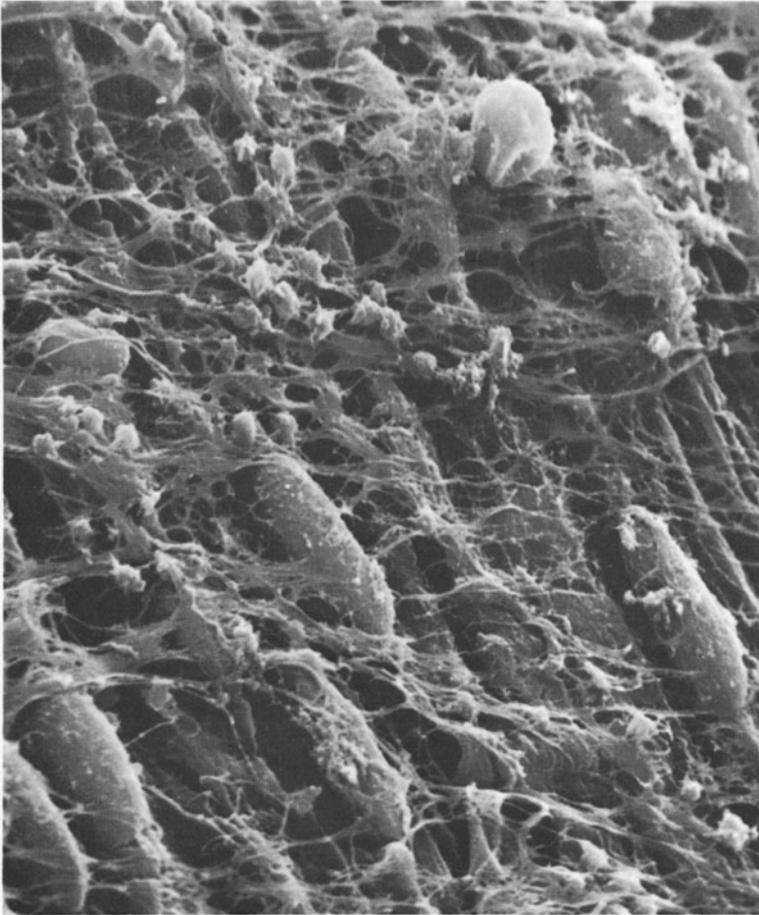


Abb. 10. Schwellung der Endothelzellen und netzartiger Fibrinschleier mit Thrombocyten über der Endothelzellschicht. Vena cava des Kaninchens, 5 Std nach paracavaler Injektion von 8%igem Varigloban. Vergr. 2500:1. [Aus: BERNHARDT, D., RASCHE, N., LENZ, W., HUTH, F.: Verh. Dtsch. Ges. Path. **60**, im Druck, Abb. 4 (1976)]

4. Die Nekrose

Besonders schwere Schädigungen der Kapillarendothelzellen können zur Zellnekrose und zur Denudation der Basalmembran führen. In experimentellen Herzinfarkten kommt es frühestens nach 20–30 min zu ersten ödematösen Endothelzellschwellungen, und der nekrotische Zerfall von Endothelzellen setzt frühestens nach 5 Std ein (FERRANS und ROBERTS, 1971/72). Später kommt es zum vollkommenen Zerfall der Blutkapillaren in undefinierbare Bruchstücke (DAVID und HECHT, 1961). Nekrosen einzelner Endothelzellen von Herzmuskelkapillaren sind nach Inokulation von Coxsackie-Virus B₄ (SOHAL *et al.*, 1968) und Rupturen von Endothelzellen (Abb. 11) bei der Chagas-Myokarditis (MACCLURE und POCHE, 1960) beschrieben worden. Gefrieren und Wiederauftauen von Skelett-

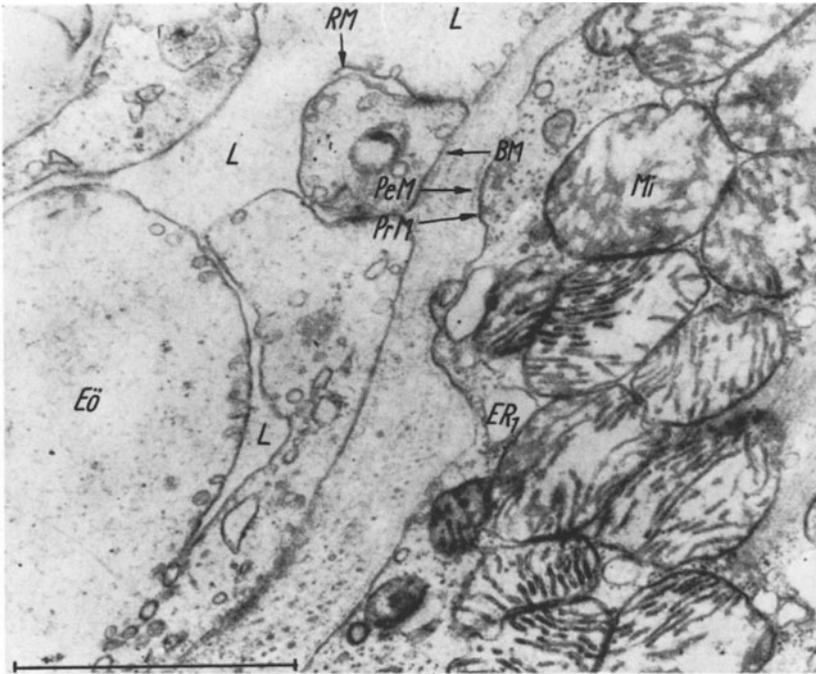


Abb. 11. Ruptur einer hochgradig ödematös geschwollenen Kapillarendothelzelle im Herzmuskel der Maus bei experimenteller Chagas-Myokarditis. Unspezifische hypoxidotische Veränderungen der zugeordneten Herzmuskelzelle. *Eö* hochgradiges, obturierendes Endothellödem; *RM* Reste der Zellmembran einer rupturierten, ödematös aufgetriebenen Endothelzelle; *L* Kapillarlumen; *BM* Basalmembran der Blutkapillare; *PeM* Perimembran; *PrM* Protomembran; *Mi* geschwollene Mitochondrien; *ER₁* erweitertes endosarkoplasmatisches Retikulum der angrenzenden Herzmuskelzelle. Vergr. 37000:1. [Aus: MACCLURE, E., POCHE, R.: *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 405–420 (1960), Abb. 8 b, S. 414]

muskulatur *in vivo* führt zu Verlust der zellulären Integrität und zum nekrotischen Zerfall von Kapillarendothelzellen (BOWERS *et al.*, 1973). In den Blutkapillaren des Rückenmarkes treten 4 Std nach Injektion des Röntgenkontrastmittels Natriumacetricoat Nekrosen von Endothelzellen auf (SCHNEIDER *et al.*, 1974). Die meisten Berichte über Nekrosen von Kapillarendothelzellen liegen aus dem Bereich der Lungen vor. Hier treten Nekrosen einzelner Kapillarendothelzellen nach Atmung von normobarem reinem Sauerstoff auf (COALSON *et al.*, 1971), aber auch schon nach Atmung von Luft mit einem O₂-Gehalt von mehr als 40% bzw. mehr als 70% (GOULD *et al.*, 1972; bzw. KAMPANCI, 1972). Bei Hyperventilation und akuter Überblähung bzw. beim akuten Emphysem der Lungen (SCHULZ, 1959; BOATMAN und MARTIN, 1965; KRÄSTEW und DAVID, 1967), aber auch beim chronischen Lungenemphysem (MARTIN und BOATMAN, 1965) kommt es zu einer Streckung der Blutkapillaren, die zur Ablösung von Endothelzellen von der Basalmembran, zur Vakuolisierung und schließlich zum schollig-körnigen Zerfall und zur Nekrose einzelner Endothelzellen führt. Weiterhin sind Nekrosen von Endothelzellen der Lungenkapillaren nach direkter Einwir-

kung von Süßwasser, nicht aber nach Einwirkung von salzhaltigem Seewasser (REIBORD und SPITZ, 1966) sowie nach Verfütterung von Monocrotalin (ALLEN und CARSTENS, 1970) und bei der Paraquatvergiftung (NIENHAUS und EHRENFELD, 1971; POCHE, 1974) bekannt. Nach Injektion von Antilungenserum lassen sich alle Stufen der Nekrobiose vom leichten Zellödem über eine zunehmende Vakuolisierung bis zur Nekrose und völligen Auflösung der Endothelzellen mit Ruptur der Kapillaren und Hämorrhagien verfolgen (BÖHM *et al.*, 1973). In den intertubulären Blutkapillaren der Nieren kommt es zu Endothelzellnekrosen mit Denuation der Basalmembran nach 1–4stündiger Venenabklemmung (DAVID und UERLINGS, 1965) sowie nach Vergiftung mit Bromäthylaminhydrobromid (HILL *et al.*, 1972; SHIMAMURA, 1972).

D. Die Bedeutung der submikroskopischen Pathologie der Kapillarendothelien für die Mikrozirkulation der Organe

I. Herzmuskel

1. Ischämie und Herzinfarkt

Beim ischämischen Herzstillstand des Hundes enthalten die Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels nach 10–42 min reichlich Mikropinozytosebläschen und zeigen noch keine wesentlichen pathologischen Veränderungen (LÖHR *et al.*, 1960). Das gleiche gilt für die Kapillarendothelzellen im Herzmuskel des Hundes nach einer akuten Asphyxie von 3 min Dauer (BAHR und JENNINGS, 1961). Auch beim ischämischen Herzstillstand des Menschen bleiben die Kapillarendothelzellen zunächst unverändert; nach 10 min erscheinen die Membranvesikulationen gering vermehrt (POCHE und OHM, 1963). Bis zu 30 min nach Beginn der Ischämie kommt es an einigen Endothelzellen zu einer Vermehrung der Mikropinozytosebläschen und/oder zum Auftreten kleiner Vakuolen im Zytoplasma, die schnell reversibel sind (DE GASPERIS *et al.*, 1971/72). Erst nach 43–45 min zeigen einige Endothelzellen ein Zellödem mit umschriebener, polsterförmiger Schwellung von Endothelzellen; dabei nehmen die Mikropinozytosebläschen in dem Maße ab, wie das Endothelzellödem zunimmt (POCHE und OHM, 1963). Nach 45–55 min Ischämie finden sich dann verschieden starke Grade von Zellödem der Kapillarendothelien mit Vakuolen im Zytoplasma und Vermehrung von irregulären Endothelzotten (DE GASPERIS *et al.*, 1971/72). Intermittierende kurzfristige Freigabe der Koronarzirkulation führt zu keiner Änderung der Befunde (POCHE und OHM, 1963; DE GASPERIS *et al.*, 1971/72). Dagegen ist das interstitielle Ödem des Herzmuskels nach Ischämie mit intermittierender Koronarperfusion stärker als nach gleich langer, nicht unterbrochener Ischämie (DE GASPERIS, 1971/72).

Entsprechende Befunde konnten auch am Modell des überlebenden, leerschlagenden, perfundierten isolierten Herzens der Ratte (POCHE *et al.*, 1969) erhoben werden. Hier kommt es nach einer Ischämie von 30 min Dauer zu

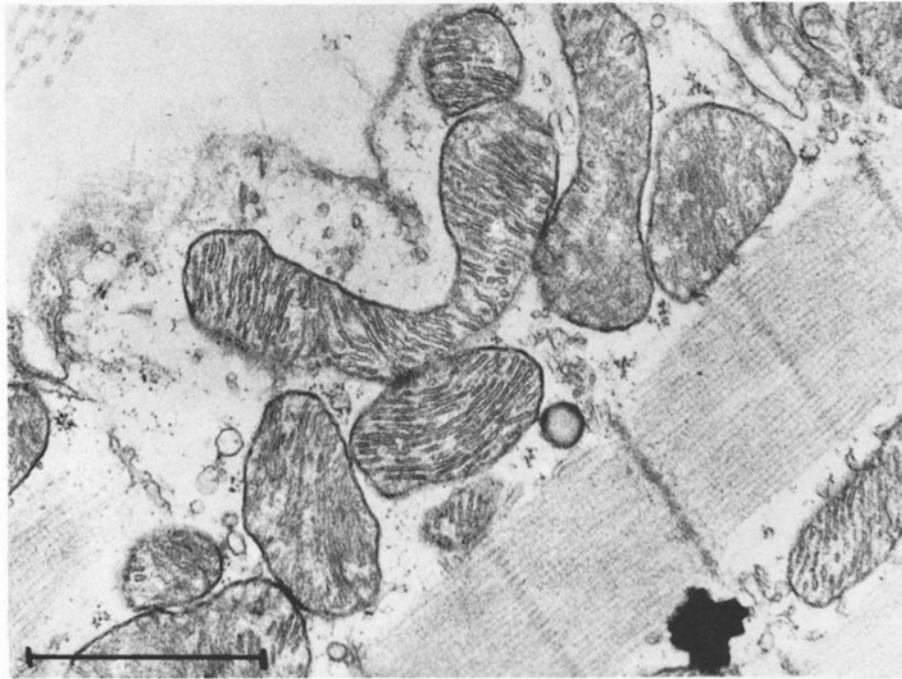


Abb. 12

einer geringen Vermehrung der Membranvesikulationen und stellenweise zum Auftreten von kleinen Vakuolen in den Endothelzellen (Abb. 12a). Nur vereinzelt finden sich Blutkapillaren mit geringer nichtstenosierender ödematöser Auftreibung der Endothelzellen. Nach einer Reperfusion mit O₂-haltiger Perfusionslösung von 30 min Dauer erscheinen die Endothelzellen der Kapillaren wieder völlig regelrecht (POCHE *et al.*, 1969). Im totenstarrten Herzmuskel des Hundes sind die Blutkapillaren zum großen Teil kollabiert (LÖHR *et al.*, 1960). Bei Meerschweinchenherzen, die nach einer 45, 60 oder 75 min dauernden Unterbindung beider Hohlvenen aus dem Organismus entnommen und mit Meerschweinchenblut reperfundiert wurden, sowie bei isolierten Meerschweinchenherzen, die bis zum Eintritt der Totenstarre anoxisch perfundiert wurden, kam es zu einer Erhöhung des Koronarwiderstandes. Lichtmikroskopisch waren die Blutkapillaren dieser Herzen in großen Abschnitten der Kammermuskulatur nicht entfaltet (BAGHIRZADE *et al.*, 1970). In menschlichen Papillarmuskeln, die normotherm in nicht oxygenierter Ringer- oder Periston-Lösung inkubiert waren, und in totenstarrten Papillarmuskeln von Meerschweinchen kam es zu einer zunehmenden Kapillarkompression ohne elektronenmikroskopisch nachweisbare Endothelzellschwellungen (HAUSCHILD *et al.*, 1970).

Aus den angeführten Untersuchungen geht hervor, daß bei einem von hämodynamischer Arbeit entlasteten Herzen (isoliertes Herz, offene Herzoperation) oder bei isoliertem Herzmuskelgewebe *in vitro* eine Ischämie die Kapillarendothelien des Herzmuskels zunächst weitgehend unbeeinflusst läßt. Anders ist dieses beim ischämischen Herzinfarkt, bei dem das Herz hämodynamisch voll belastet bleibt. Beim experimentellen Herzinfarkt des Kaninchens lassen die Kapillarendothelzellen hypoxidotische Veränderungen am Grundzytoplasma, an den Mitochondrien und an den Kernen erkennen; die hypoxidotischen Veränderungen treten jedoch an Endothelzellen erst später und langsamer in Erscheinung als an Herzmuskelzellen (CAULFIELD und KLIONSKY, 1959). Beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte dagegen gehen die hypoxidotischen Veränderungen der Blutkapillaren denen an den Herzmuskelzellen parallel (DAVID und HECHT, 1961). Dabei lassen die Kapillarveränderungen im Infarktgebiet einen fast gesetzmäßigen Ablauf erkennen (Abb. 13). Im I. Stadium kommt es zu einer leichten Auflockerung und Verbreiterung der Basalmembran, zum Auftreten von größeren Blasen und Vakuolen im Zytoplasma bei zunächst noch erhaltenen Mikropinozytosebläschen, zu einer Schwellung der Mitochondrien mit Matrixverlust, Reduktion der Cristae und zunehmender Abrundung, zu einem Ödem des perinukleären Zytoplasmas mit Erweiterung der perinukleären Zisterne und zur Margination des Karyoplasmas. Im II. Stadium nehmen Auflockerung und Verbreiterung der Basalmembran weiter zu. Die dem Interstitium zugewandte Zell-



Abb. 12a u. b. Blutkapillare und Herzmuskelgewebe des von hämodynamischer Arbeit entlasteten Herzens nach 30 min Ischämie. Überlebendes, perfundiertes, leerschlagendes isoliertes Rattenherz. (a) Gut entfaltete Blutkapillare. Nur geringgradiges, nicht stenosierendes Zellödem der Endothelien. Einzelne große Vakuolen im Kapillarendothel. Vergr. 15500:1. (b) Weitgehend intakte Herzmuskelzelle. Einzige hypoxidotische Veränderung: Verlust der Mitochondriengranula und geringe Aufhellung des Grundzytoplasma. Vergr. 31000:1. [Aus: POCHE, R., ARNOLD, G., NIER, H.: Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **346**, 239–268 (1969), Abb. 2a und b, S. 248]

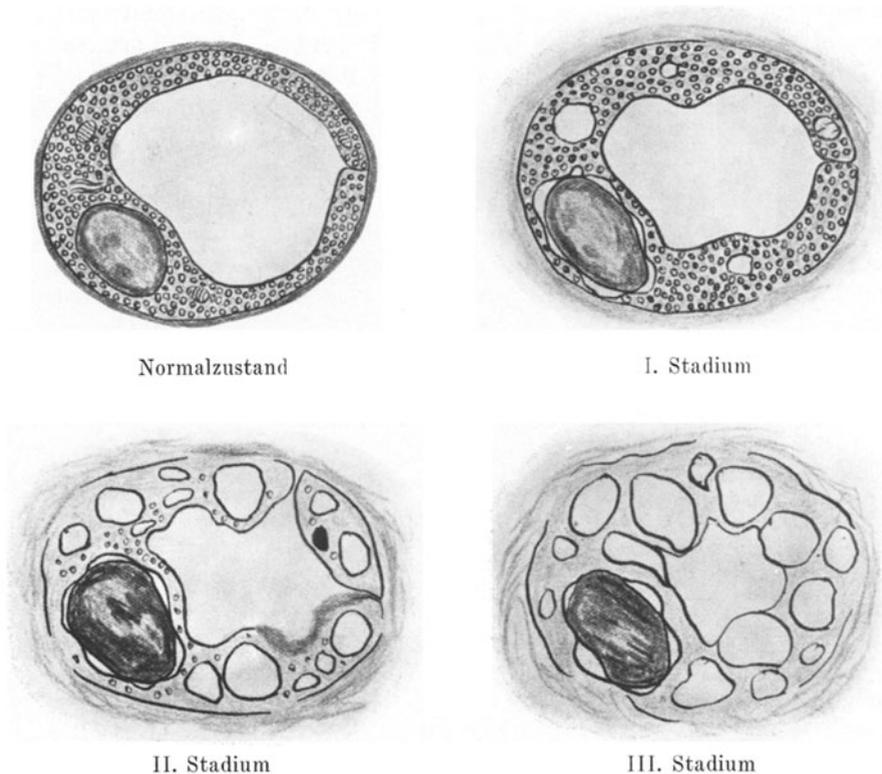


Abb. 13. Schematische Übersicht über die Stadien der hypoxidotisch-nekrobiotischen Veränderungen der Blutkapillaren des Herzmuskels im Infarktgebiet beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte. [Aus: DAVID, H., HECHT, A.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **103**, 68–73 (1961), Abb. 5, S. 72]

membran löst sich über weite Strecken auf. Die dem Lumen zugewandte Zellmembran ist teils verdickt, teils nur noch schattenhaft sichtbar. Die Mikropinozytosebläschen sind weitgehend geschwunden. Das Zytoplasma ist von zahlreichen großen Vakuolen angefüllt und enthält daneben nur noch einzelne Mitochondrien, die stark geschwollen sind und teilweise eine sphärische Transformation aufweisen. Der Kern zeigt eine stärkere Schwellung mit zunehmender Margination des Karyoplasmas. Im III. Stadium ist die Kapillare weitgehend zusammengefallen. Die Basalmembran ist fetzig abgelöst. Die äußere Zellmembran ist weitgehend aufgelöst, während die dem Lumen zugewandte Zellmembran noch bruchstückhaft erhalten ist. Mikropinozytosebläschen sind nicht mehr nachweisbar. Im Zytoplasma finden sich nur noch große Vakuolen und einzelne globulär geschwollene Mitochondrien. Der zunächst geschwollene Kern schrumpft und zeigt eine zunehmende Osmiophilie im Sinne einer Pyknose. Schließlich kommt es zum vollkommenen Zerfall der Kapillaren in undefinierbare Bruchstücke. Entsprechende Befunde an den Blutkapillaren im Zentrum und in der Peripherie von experimentellen Herzinfarkten konnten auch an Katzen erhoben werden; die Kapillarendothelzellen in der weiteren Umgebung des Herzinfarktes blieben dabei jedoch unverändert (KORB und TOTVIĆ, 1967).

Die beschriebenen hypoxidotischen Veränderungen beim experimentellen Herzinfarkt treten nicht an allen Blutkapillaren gleichzeitig auf, so daß der Schweregrad der Veränderungen einer einzelnen Blutkapillare nicht immer der Dauer des Infarktes parallel gehen muß (DAVID und HECHT, 1961). Im allgemeinen läßt sich aber sagen, daß beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte (BRYANT *et al.*, 1958; DAVID und HECHT, 1961; HECHT *et al.*, 1961), des Kaninchens (CAULFIELD und KLIONSKY, 1959), der Katze (KORB und TOTOVIC, 1967, 1969) und des Hundes (JENNINGS *et al.*, 1965; GROSGOGHEAT *et al.*, 1966; DENKER *et al.*, 1969) die ersten ödematösen Endothelzellschwellungen der Blutkapillaren des Herzmuskels erst nach 20–30 min auftreten, und daß der Zerfall der Endothelzellen frühestens nach 5 Std einsetzt (FERRANS und ROBERTS, 1971/72).

2. Hypoxidosen

a) Vorbemerkung

Unter einer Hypoxidose (vgl. BÜCHNER, F.: dieses Handbuch IV/2, S. 569) verstehen wir eine Störung der Oxydationsprozesse in der Zelle (STRUGHOLD, 1938, 1944; HAYMAKER und STRUGHOLD, 1957). Diese kann bedingt sein durch einen Sauerstoffmangel (Hypoxie, Anoxie), durch einen Mangel an Substraten (im Herzmuskel: Kohlenhydrate und unveresterte Fettsäuren) oder durch einen Mangel (Aktivitätsverlust, Hemmung) der an den biologischen Oxydationen beteiligten Fermente. Dementsprechend unterscheiden wir drei Formen der Hypoxidose: eine Hypoxidose durch Hypoxie, eine Hypoxidose durch Substratmangel oder eine Hypoxidose durch Enzymdefekt (vgl. BÜCHNER, 1957; HAYMAKER und STRUGHOLD, 1957; POCHE, 1969). Aus der Kombination dieser drei Formen und ihrer verschiedenen Ursachen ergeben sich vielfältige Möglichkeiten für eine Hypoxidose des Herzmuskels. Die dadurch hervorgerufenen Veränderungen der Zellstruktur können zwar hinsichtlich ihres Schweregrades und der Beteiligung der einzelnen Zellorganellen etwas differieren, sind jedoch grundsätzlich von gleicher Qualität. Man findet eine Aufhellung und Schwellung des Grundzytoplasmas, eine Schwellung der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums sowie eine Margination des Karyoplasmas und eine Schwellung der Kerne. Da die Hypoxidose durch Hypoxie nur eine — wenn auch eine sehr wichtige — der möglichen Formen einer Hypoxidose darstellt, sollten die genannten Veränderungen nicht generell als „hypoxisch“, sondern nichtpräjudizierend als „hypoxidotisch“ bezeichnet werden (POCHE, 1969).

b) Atmosphärischer Unterdruck

Atmosphärischer Unterdruck führt nach lichtmikroskopischen Untersuchungen am Herzen zu kleinen Herzmuskelzellnekrosen (LUFT, 1937; SCHIRRMEISTER, 1939; BÜCHNER, 1940). Elektronenmikroskopisch zeigen die Herzmuskelzellen nach atmosphärischem Unterdruck Veränderungen, die durch ein Zellödem, eine Schwellung des endosarkoplasmatischen Retikulums und Schwellungen der Mitochondrien mit Cristolyse gekennzeichnet sind (MÖLBERT, 1957, 1958; HAUSAMEN und POCHE, 1965a; POCHE, 1965a).

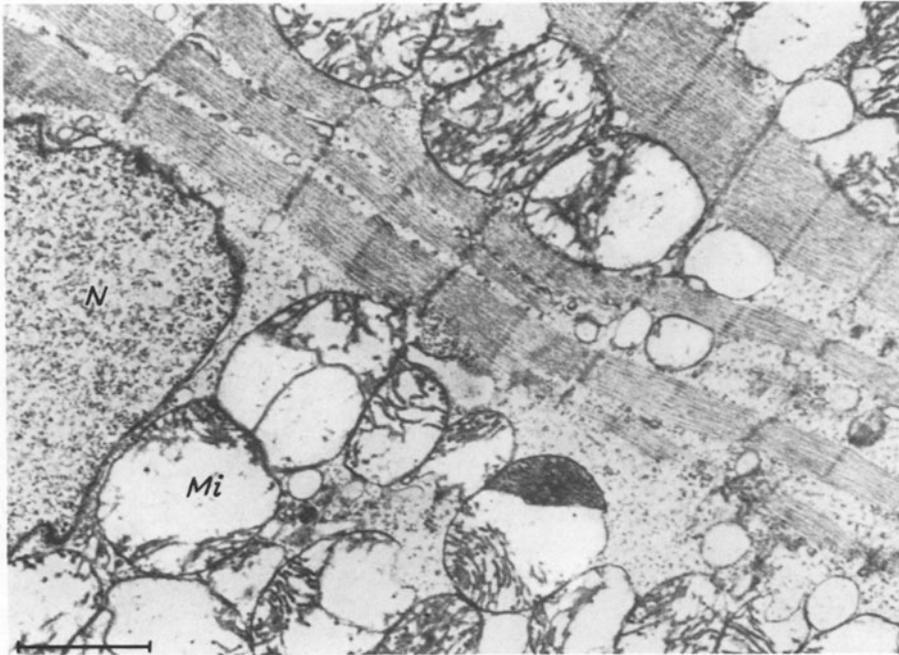


Abb. 14. Hypoxidotische Veränderungen des Herzmuskels der Ratte 30 min nach temporärem atmosphärischem Unterdruck von 30 min Dauer, entsprechend einer Höhe von 10000 m. *Mi* Schwellung der Mitochondrien mit Matrixverlust und Kristolyse, *N* unveränderter Kern der Herzmuskelzelle. Vergr. 17300:1. [Aus: HAUSAMEN, T.-U., POCHE, R.: Virchows Arch. path. Anat. **339**, 212–224 (1965), Abb. 2, S. 216]

Setzt man Ratten 30–60 min lang einem Unterdruck, entsprechend einer Höhe von 10000 m, aus, dann kommt es in zahlreichen Blutkapillaren des Herzmuskels zu einer ödematösen Schwellung von Endothelzellen (Abb. 7). Dabei finden sich neben noch unveränderten Endothelzellen solche mit verschieden starker Aufhellung und Schwellung des Zytoplasmas, bis zur völligen Verlegung des Kapillarlumens (Abb. 7). Die zugeordneten Herzmuskelzellen zeigen schwere hypoxidotische Veränderungen (Abb. 14). Das Endothelzellödem geht nach Beendigung des Unterdruckes nicht sofort zurück; es ist an einigen Blutkapillaren nach 24 Std noch nachweisbar (POCHE, 1965a; HAUSAMEN und POCHE, 1965a). Diese Kapillarveränderungen und auch die davon abhängigen Herzmuskelveränderungen lassen sich weitgehend verhindern, wenn man vor Beginn des Unterdruckes Alupent in therapeutischer Dosis (0,1 mg/kg i.p.) verabreicht (POCHE, 1965a; HAUSAMEN und POCHE, 1965b; Abb. 15). Auch nach vorheriger Gabe von Persantin (0,8 bzw. 0,4 mg/kg i.p.) sind die Kapillarveränderungen geringer; jedoch ist hier der protektive Effekt nicht ganz so deutlich wie bei Alupent (POCHE, 1965a; POCHE und HAUSAMEN, 1965). Bei der Höhenkrankheit des Rindes — die durch eine Sauerstoffuntersättigung des Blutes, eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes mit pulmonaler Hypertension sowie eine Rechtsherzinsuffizienz charakterisiert ist — spielen Schäden an den Blutkapillaren des Herzmuskels eine große Rolle. Die Endothelzellen zeigen drei Arten

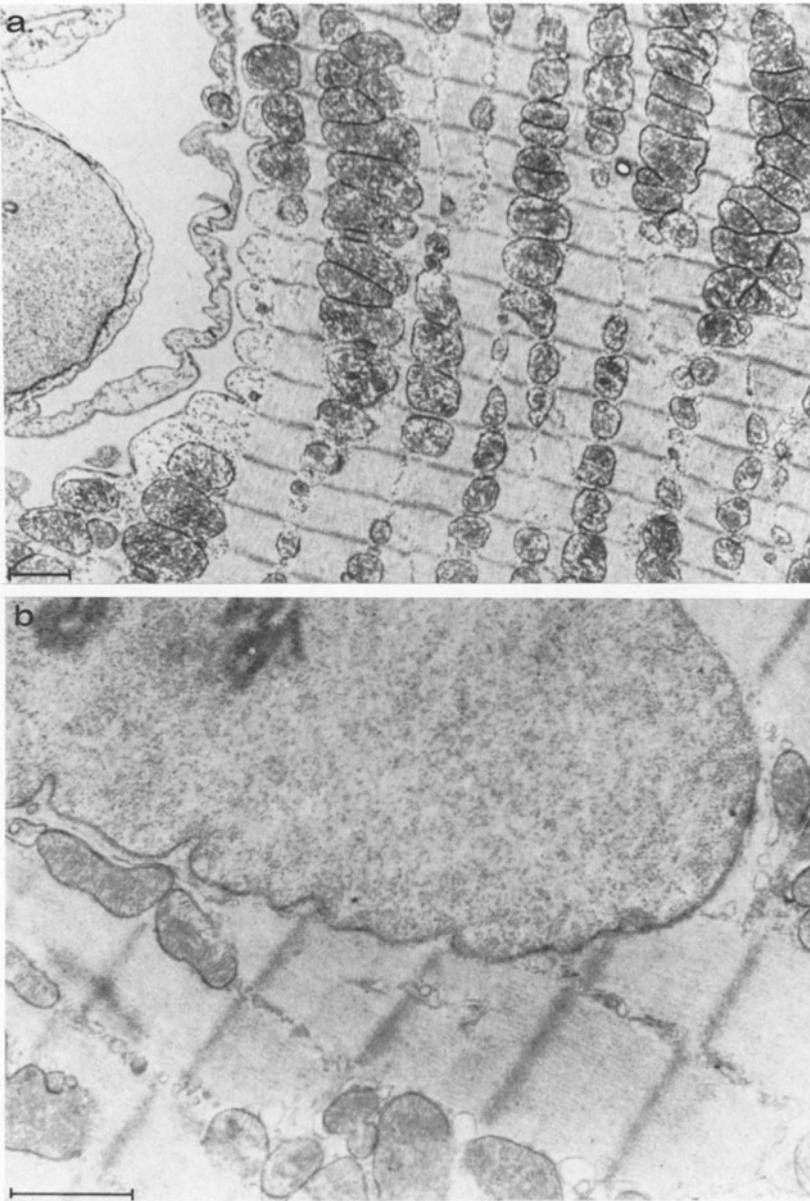


Abb. 15a u. b. Prävention des stenosierenden Endothelzellödems der Blutkapillaren und der hypoxidotischen Herzmuskelveränderungen nach temporärem atmosphärischem Unterdruck, entsprechend einer Höhe von 10000 m, durch Alupent in therapeutischer Dosis. (a) Die Blutkapillare gut entfaltet, das Endothel nicht geschwollen. Im Herzmuskel nur eine geringe kleinfleckige Aufhellung der Mitochondrienmatrix. Vergr. 7900:1. (b) Weitgehend intakte Herzmuskelzelle mit normalem Kern. Einzige Veränderung: Verlust der Mitochondriengranula. Vergr. 15900:1. [Aus: HAUSAMEN, T.-U., POCHE, R.: *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 225–233 (1965), Abb. 3a und b, S. 230]

von Veränderungen: Ödem, granuläre Degeneration und Hyalinisation (EPLING, 1968). Entsprechende Veränderungen zeigen die Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels von Ratten, Kaninchen und Hunden, die 5 Monate lang in einer Höhe von 4300 m gehalten wurden (EPLING, 1968; BISCHOFF *et al.*, 1969). Die Kapillarveränderungen beim Unterdruck sind bedeutungsvoll für die Entstehung der Herzmuskelveränderungen (EPLING, 1968) und sind als einer der lokalisierenden Faktoren für die Pathogenese disseminierter kleiner Herzmuskelnekrosen (POCHE, 1965b) anzusehen.

c) Hypoxie

Ein Sauerstoffmangel (Hypoxie, Anoxie) führt an den Herzmuskelzellen zu Veränderungen ihrer Ultrastruktur. Diese sind — ihrem zeitlichen Auftreten nach — durch Abnahme bzw. Verlust der vitalen Mitochondriengranula (LÖHR *et al.*, 1960; POCHE und OHM, 1963; HAUSAMEN und POCHE, 1965a; POCHE, 1965a, 1966, 1969a, 1973; POCHE *et al.*, 1967, 1969, 1971; HÜBNER *et al.*, 1968; PAULUSSEN *et al.*, 1968a und b; POCHE und NIENHAUS, 1971), sowie durch Glykogenschwund und ödematöse Aufhellung des Grund Sarkoplasmas, eine Schwellung des endosarkoplasmatischen Retikulums, eine Schwellung der Mitochondrien mit Zerstörung der Cristae oder aber auch eine Verdichtung der Mitochondrien, eine Auflockerung des Myofilamentmusters der Myofibrillen oder Auftreten von Kontrakturstreifen (Hyperkontraktionen) der Myofibrillen, und schließlich durch eine Schwellung der Kerne gekennzeichnet (MÖLBERT, 1957, 1958, 1968; BRYANT *et al.*, 1958; CAULFIELD und KLIONSKY, 1959; LÖHR *et al.*, 1960; BAHR und JENNINGS, 1961; HECHT *et al.*, 1961; HÖLSCHER *et al.*, 1961; HÖLSCHER, 1961; MEESEN und POCHE, 1963; POCHE und OHM, 1963; VOGELL *et al.*, 1964; BURDETTE und ASHFORD, 1965; HAUSAMEN und POCHE, 1965a; HERDSON *et al.*, 1965; JENNINGS *et al.*, 1965; MITIN, 1965; SULKIN und SULKIN, 1965; GRAYSON und LAPIN, 1966; BÜCHNER und ONISHI, 1967a und b, 1968; DAVID, 1969; KORB und TOTVIĆ, 1967, 1969; MEESEN, 1967; ONISHI, 1967; CAESAR, 1969; DENKER *et al.*, 1969; POCHE, 1969a—c; BÜCHNER, 1970, 1975; HECHT, 1970; POCHE und NIENHAUS, 1971). Da derartige „hypoxische Veränderungen“ grundsätzlich auch bei anderen Formen der Hypoxidose vorkommen, werden sie — zusammen mit diesen — nach einem Vorschlag von POCHE (1969b) heute unter der Bezeichnung „hypoxidotische Veränderungen“ zusammengefaßt.

Läßt man Ratten bis zu 30 min lang ein Stickstoff-Luft-Gemisch atmen, das 9, 7, 5 oder 3% O₂ enthält (BÜCHNER und ONISHI, 1967a), dann kommt es zu ödematösen Schwellungen von Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels. Diese beginnen bei Beatmung mit 7% O₂ und sind am stärksten bei 5% O₂. Hier waren 15% der Endothelzellen teils mäßig, teils deutlich geschwollen, und bei 3% der Endothelzellen bestand eine starke Stenosierung der Kapillarlichtung. Wurden die Tiere nach 30 min Sauerstoffmangelatmung von 5% weitere 20 min lang einer Atemluft mit normalem O₂-Gehalt ausgesetzt, dann stieg die Zahl der ödematös geschwollenen Endothelzellen von 15 auf 29% an. Die Membranvesikulationen der Endothelzellen nahmen mit sinkendem O₂-Gehalt der Atemluft zu. Die Autoren deuten diese teilweise recht erheblichen Kapillarveränderungen lediglich als reaktiv und betonen ausdrücklich, daß sie

ihnen, trotz der stellenweise sehr starken Stenosierung des Kapillarlumens, für die Pathogenese von hypoxidotischen Veränderungen der Herzmuskelzellen keinerlei Bedeutung zumessen (BÜCHNER und ONISHI, 1967a und b, 1968).

Eine in Intervallen von 3—12 Std bis zu 75mal wiederholte exogene Hypoxie durch kurzfristigen Aufenthalt in einer Stickstoffkammer (HASPER, 1964) führt im Herzmuskel der Maus zu Defekten an der dem Lumen zugewandten Zellmembran der Kapillarendothelien, z.T. mit umschriebenen Verbreiterungen und Auflockerungen der Basalmembran. Außerdem kommt es zu einem partiellen Endothelzellödem, z.T. mit Einengung der Kapillarlichtung. Die Mikropinozytosebläschen sind teilweise gering vermehrt und erscheinen manchmal perlschnurartig angeordnet; nur in ödematösen Endothelzellbezirken ist die Zahl der Mikropinozytosebläschen vermindert (HASPER, 1964).

d) Anoxie

Eine totale reine Anoxie des Herzens bei erhaltener koronarer Zirkulation läßt sich experimentell am überlebenden perfundierten isolierten Herzen darstellen, wenn man das Herz unmittelbar nach Kanülierung und Entnahme aus dem Organismus in eine reine Stickstoffatmosphäre verbringt und die Perfusionslösung vorher mit reinem N₂ äquilibriert (POCHE *et al.*, 1967). Unter diesen Bedingungen finden sich nach einer anoxischen Perfusion des überlebenden leerschlagenden isolierten Herzens der Ratte von 30 min Dauer in den Kapillarendothelzellen große Vakuolen, die von einer einfachen Membran umgeben sind und Durchmesser von 1 µ erreichen (Abb. 2a, 3). Diese Vakuolen sind ein *wichtiges Indiz* für einen Sauerstoffmangel der Endothelzelle. Im übrigen ist das Zytoplasma der Endothelzellen nur gering aufgehellt, die Kapillarlichtungen sind nicht wesentlich eingeengt. Die Herzmuskelzellen zeigen außer einem Verlust der Mitochondriengranula keine wesentlichen hypoxidotischen Veränderungen (Abb. 2b). Im Gegensatz dazu kommt es in Herzmuskelbezirken, die zu Beginn der anoxischen Perfusion durch einen Kollaps der Blutkapillaren aus der Mikrozirkulation ausgeschaltet waren, zu schweren hypoxidotischen Veränderungen der Herzmuskelzellen. Die kollabierten Blutkapillaren selbst zeigen ein schmales, leicht verdichtetes Endothel mit großen Vakuolen (Abb. 3). Wird das Herz vor Beginn der Anoxie durch Zusatz von KCl zur Perfusionslösung stillgestellt und/oder die Temperatur auf +4°C gesenkt, dann treten diese Vakuolen nicht auf. Nach 30 min Anoxie des leerschlagenden Herzens und 30 min Reperfusion mit O₂-haltiger Perfusionslösung zeigen die Kapillarendothelzellen ein geringgradiges Zellödem mit nur geringer Schwellung der Endothelzellen, die die Kapillarlichtung nicht wesentlich einengt. Dehnt man die anoxische Perfusion des leerschlagenden Herzens auf 90 min aus, dann zeigen die Endothelzellen eine vermehrte Mikropinozytose (POCHE *et al.*, 1967).

e) Aderlaß-Oligämie

Bei Ratten wurden 3 ml Blut aus der V. cava caudalis entnommen und der Herzmuskel 10 min bis 30 Tage nach diesem Aderlaß elektronenmikroskopisch untersucht (ONISHI, 1967). Die Kapillarendothelien zeigten nach dem Aderlaß

im allgemeinen ein mäßiges Zellödem, das die Endothelzellen höchstens flach vorwölbte. Bis zur 4. Std nach dem Aderlaß waren die Membranvesikulationen leicht, nach 1–2 Tagen dagegen deutlich vermehrt. Das Endothellödem war zwischen dem 3. und 25. Tag am stärksten, insgesamt aber nur mäßig ausgebildet. Am 30. Tag waren einige Blutkapillaren kollabiert und zeigten eine starke Einengung der Lichtung (ONISHI, 1967).

f) Abfall des koronaren Perfusionsdruckes

Daß es nach orthostatischem Kollaps zu kleinen Herzmuskelzellnekrosen kommt, ist seit den experimentellen Untersuchungen von MEESEN (1937a und b, 1939) zum Kollapsproblem bekannt. Beim Meerschweinchen beträgt der durchschnittliche Blutdruck 90–100 mm Hg (≈ 130 cm H₂O). Am teils leerschlagenden, teils durch KCl stillgestellten, aerob perfundierten, überlebenden isolierten Meerschweinchenherzen wurden die Perfusionsdrucke variiert (POCHE *et al.*, 1971). Dabei kam es zu verschiedenen starken Störungen der Mikrozirkulation, bei denen verschieden große Bezirke des Herzmuskels nicht mehr oder nicht mehr ausreichend durchströmt wurden (Abb. 16). In diesen praktisch aus der Mikrozirkulation ausgeschalteten Herzmuskelbezirken waren die Blutkapillaren teilweise kollabiert, größtenteils jedoch waren ihre Endothelzellen hochgradig ödematös geschwollen und ihre Lichtung dadurch weitgehend eingeengt oder verschlossen (Abb. 17). Die Herzmuskelzellen zeigten hier schwere hypoxidotische Veränderungen (Abb. 17). In den Herzmuskelbezirken mit intakter Mikrozirkulation waren Kapillarendothelzellen und Herzmuskelzellen intakt. Das Verhältnis der Herzmuskelbezirke mit intakter Mikrozirkulation zu denen mit praktisch aufgehobener Mikrozirkulation und schwerem Endothellödem betrug bei einem Perfusionsdruck von 120 cm H₂O etwa 3:1, bei einem Perfusionsdruck von 60 cm H₂O etwa 2:1 und bei einem Perfusionsdruck von 40 cm H₂O 1:1 bis 1:2 (Abb. 16). Bei 40 cm H₂O kann das Endothellödem so stark werden, daß es zur Ruptur einzelner Endothelzellen kommt. Ein Abfall des koronaren Perfusionsdruckes führt also zu einer zunehmenden Störung und schließlich zu einer Unterbrechung der Mikrozirkulation des Herzmuskels infolge eines hochgradig stenosierenden Endothellödems der Blutkapillaren (POCHE *et al.*, 1971).

g) Druck- und Volumenüberlastung des Herzens

Im Frühstadium einer experimentellen renalen Hypertonie beim Kaninchen finden sich in den Endothelzellen der Koronararterien eine Vermehrung der Mikropinozytose und eine Buchtung der Zellgrenzen. Außerdem treten im Zytoplasma der Endothelzellen Vakuolen auf, deren Durchmesser 1 μ erreichen kann (BACKWINKEL *et al.*, 1970). An den Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels sind im Frühstadium einer Hypertonie bisher keine besonderen Veränderungen beschrieben worden. Im Spätstadium einer experimentellen Herzhypertrophie der Ratte — mehr als 60 Tage nach Stenosierung der Aorta descendens — sind die Endothelzellen sehr häufig ödematös geschwollen. Die gleichfalls in diesem Stadium zu beobachtenden stark geschädigten Herzmuskelzellen sollen

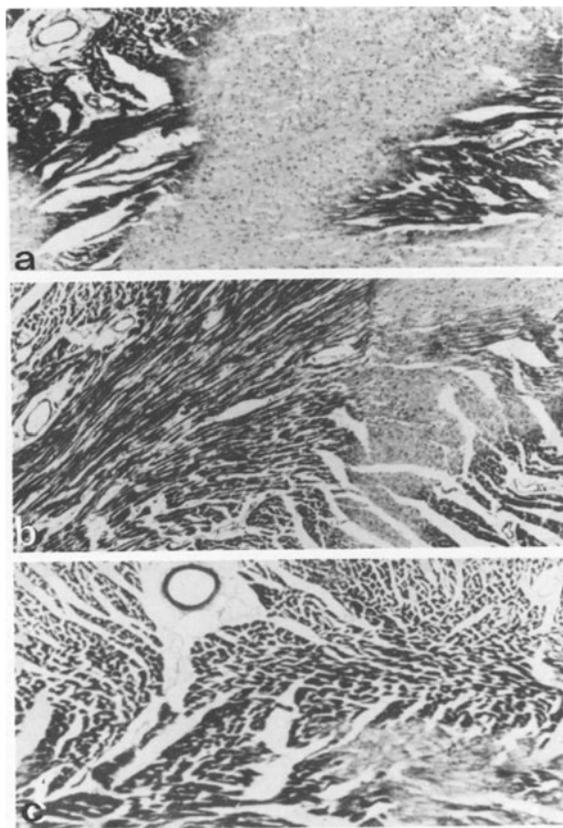


Abb. 16. Zusammenhänge zwischen koronarem Perfusionsdruck und Mikrozirkulation im überlebenden, perfundierten, leerschlagenden isolierten Meerschweinchenherzen. In den dunklen Herzmuskelbezirken sind die Blutkapillaren gut entfaltet und durchströmt, die Herzmuskelzellen sind intakt, es findet sich lediglich ein leichtes interstitielles Ödem. In den hellen Herzmuskelbezirken sind die Blutkapillaren durch Kollaps oder stenosierendes bzw. obturierendes Endothelzellödem verschlossen, die Herzmuskelzellen sind geschwollen und zeigen hochgradige hypoxidotische Veränderungen. Die Ausdehnung dieser hellen Herzmuskelbezirke ist abhängig vom koronaren Perfusionsdruck: *a* Perfusionsdruck 40 cm H₂O, *b* Perfusionsdruck 60 cm H₂O, *c* Perfusionsdruck 120 cm H₂O. Vergr. 40:1. [Aus: POCHE, R., ARNOLD, G., GAHLEN, D.: *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 8, 252–266 (1971), Abb. 1 a–c, S. 256]

keine besonderen räumlichen Beziehungen zu den veränderten Blutkapillaren erkennen lassen (NOVI, 1968). Auch bei Hunden mit experimenteller Herzhypertrophie, die 3–246 Tage nach experimenteller supravulvulärer Aortenstenose untersucht wurden, fand sich im Herzmuskel gelegentlich ein herdförmig umschriebenes, flaches Ödem der Kapillarendothelzellen mit vermehrten Membranvesikulationen (ONISHI *et al.*, 1969).

Beim drucküberlasteten Herzen treten stärkere pathologische Veränderungen an den Kapillarendothelzellen also offenbar erst im Spätstadium auf. Anders ist es, wenn zu dem Bluthochdruck noch ein weiterer pathogenetischer Faktor hinzutritt. Bei Kaninchen mit frischer experimenteller renaler Hypertonie, die

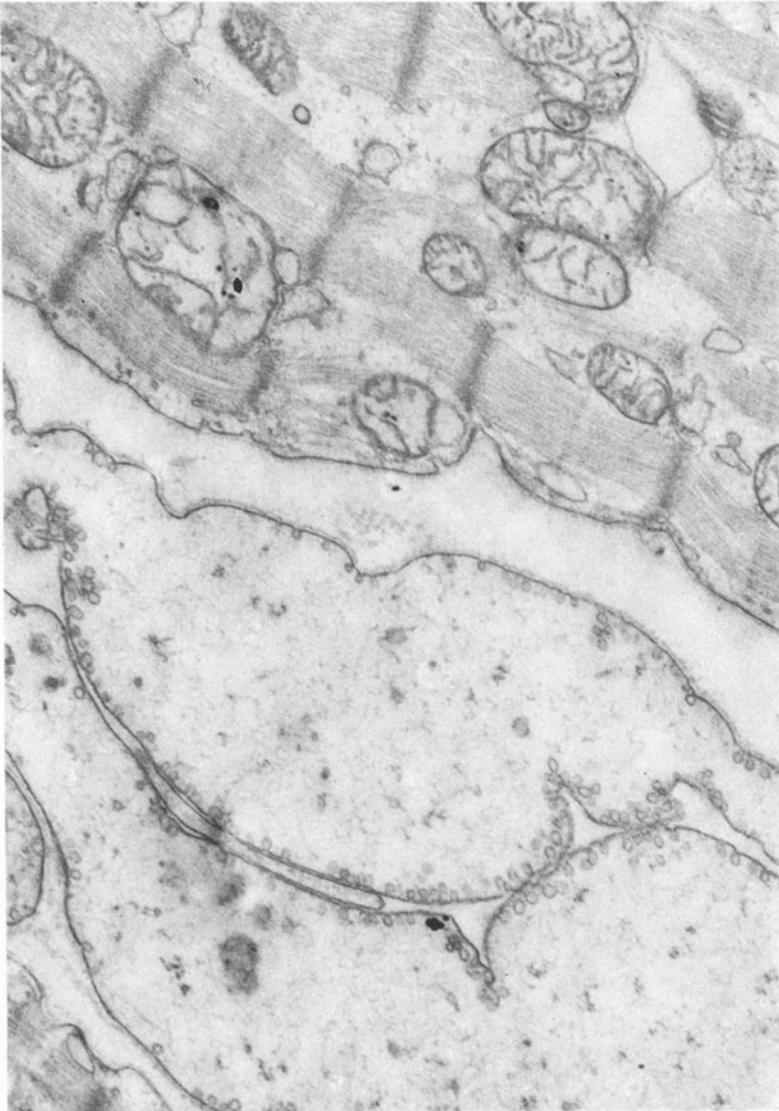


Abb. 17. Elektronenmikroskopisches Bild aus einem hellen Herzmuskelbezirk (vgl. Abb. 16) bei einem Perfusionsdruck von 60 cm H₂O: Schweres stenosierendes Endothelzellödem der Blutkapillare, schwere hypoxidotische Veränderungen der angrenzenden Herzmuskelzelle. Vergr. 22100:1 [Originalabbildung]

4 Wochen lang täglich für 1¹/₂ Std einem Unterdruck entsprechend einer Höhe von 5500 m ausgesetzt wurden (BACKWINKEL *et al.*, 1971), fanden sich im Herzmuskel zahlreiche Blutkapillaren mit einem polsterförmigen Ödem von Endothelzellen. Die Zahl der Mikropinozytosebläschen in den Endothelzellen hat mit zunehmender Stärke des Zellödems abgenommen. Teilweise ist die Lichtung der Blutkapillaren durch das Endothelzellödem hochgradig eingeengt. Außerdem

sind die in das Kapillarlumen hineinragenden Endothelzotten vermehrt und können bizarre Formen annehmen. In unmittelbarer Nachbarschaft der alterierten Blutkapillaren zeigen die Herzmuskelzellen z.T. mittelgradige hypoxidotische Veränderungen (BACKWINKEL *et al.*, 1971). Bei Kaninchen der gleichen Versuchsserie, denen während der Versuchszeit täglich zweimal 15 mg Prenylamin per os verabreicht wurde, treten weder ein Endothelzellödem noch hypoxidotische Herzmuskelzellveränderungen auf. Die Endothelzellen bleiben regelrecht und sind reich an Mikropinozytosebläschen (BACKWINKEL *et al.*, 1973).

Bei der Druckhypertrophie und bei der Volumenhypertrophie des Herzens ist die Reaktion der Blutkapillaren unterschiedlich. Im Herzmuskel von Ratten, die 5 Tage bis 3 Monate lang an 6 Tagen in der Woche einem Schwimmtraining von 1 Std Dauer unterzogen wurden, läßt sich zunächst eine signifikante Verdickung der Kapillarendothelzellen mit Vermehrung der freien Ribosomen, der Mikrotubuli und des endoplasmatischen Retikulums und Vergrößerung des Golgi-Apparates nachweisen. Danach kommt es zu einer Kapillarneubildung. Es treten vermehrt perizytenartige Zellen auf, die auch Mitosen aufweisen können, und die dann später ein Lumen erhalten und Anschluß an den Blutstrom finden. Bei Ratten, bei denen die Herzhypertrophie durch eine experimentelle Aortenstenose hervorgerufen worden war, konnten dagegen weder die beschriebenen Veränderungen an den Kapillarendothelzellen noch eindeutige Zeichen einer Neubildung von Blutkapillaren festgestellt werden (MANDACHE *et al.*, 1972). Auch autoradiographische Untersuchungen haben ergeben, daß eine signifikante Neubildung von myokardialen Blutkapillaren bei der Ratte nur nach körperlichem Training (Schwimmen) eintritt, nicht aber nach arterieller Hypertonie oder experimenteller Aortenstenose (LJUNGQVIST und UNGE, 1973).

h) Emotionaler Stress

Wenn man bei Schweinen, deren Muskulatur durch Succinylcholin relaxiert ist, die hintere Extremität mehrfach durch elektrische Schläge reizt, sind nach 16–48 Std degenerative Veränderungen an den Herzmuskelzellen sowie kleine Herzmuskelnekrosen nachzuweisen. Die Veränderungen des Herzmuskels ähneln denen nach hohen Dosen von Katecholaminen. Die Blutkapillaren des Herzmuskels zeigen eine ödematöse Schwellung des Endothels. Das Zytoplasma der Endothelzellen ist aufgehellt und die Mitochondrien sind geschwollen und zeigen eine Aufhellung der Matrix und eine Fragmentation der Cristae (JÖNSSON und JOHANSSON, 1974).

i) Kortikosteroide

Wenn man Ratten 4 Tage lang täglich 0,1 mg/kg *Aldosteron* i.p. injiziert, dann zeigen die Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels eine Vermehrung der Membranvesikulationen und eine mehr oder weniger starke Schwellung. Stärker geschwollene Endothelzellen können eine deutliche Einengung der Kapillarlichtung bewirken (NIENHAUS *et al.*, 1963). Gibt man 16–23 Tage lang täglich 20–100 mg/kg *Cortisol* i.p., dann entwickelt sich eine mäßige Druckhypertrophie des Herzens (NIENHAUS *et al.*, 1963). Die Herzmuskelzellen zeigen alle Zeichen einer Hypertrophie. Die Endothelzellen der Blutkapillaren erscheinen

in großen Bezirken völlig unverändert. Ein Teil der Endothelzellen jedoch ist verschieden stark geschwollen und zeigt eine Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums und eine Vermehrung der Membranvesikulationen, und zwar sowohl an der dem Lumen als auch an der der Basalmembran zugewandten Seite. Stärker geschwollene Endothelzellen sind ödematös aufgehellt und engen die Lichtung der Blutkapillaren mehr oder weniger stark ein. Die den stenosierenden Blutkapillaren zugeordneten Herzmuskelzellen — insgesamt etwa 20% aller Herzmuskelzellen — zeigen unspezifische hypoxidotische Veränderungen (NIENHAUS *et al.*, 1963).

k) Katecholamine

Eine Stunde nach einer einmaligen Dosis von 5 mg/kg *Adrenalin* i.p. ist in den Kapillarendothelzellen des Herzmuskels der Ratte eine verstärkte Mikropinozytose beschrieben worden (WENZEL *et al.*, 1969). Eine einmalige Dosis von 75 mg/kg *Aludrin* s.c. bewirkt bei der Ratte schon nach 30 min eine Zunahme der Mikropinozytose im Bereich der Kapillarendothelzellen des Herzmuskels (KORB, 1965). Auch nach einer einmaligen i.p. Injektion von 2 bzw. 10 mg/kg *Alupent* findet sich in den Blutkapillaren des Herzmuskels der Ratte eine geringe Vermehrung der Mikropinozytose (HAUSAMEN und POCHE, 1965b). Danach scheinen sowohl die pressorischen als auch die depressorischen Katecholamine in toxischer Dosierung keine wesentliche unmittelbare pathogene Wirkung auf das Endothel der Blutkapillaren des Herzmuskels zu besitzen. Vielmehr zeigte das depressorisch wirkende *Alupent* in therapeutischer (!) Dosis sogar eine protektive Wirkung auf das Kapillarendothel (POCHE, 1965a; HAUSAMEN und POCHE, 1965b; Abb. 15). Wenn man Ratten unmittelbar vor Beginn eines Unterdruckversuches 0,1 mg/kg *Alupent* i.p. verabreicht, dann bleibt das sonst nach Unterdruckversuchen zu beobachtende stenosierende Endothellödem der Blutkapillaren des Herzmuskels aus (Abb. 15a). Auch die durch den atmosphärischen Unterdruck bedingten hypoxidotischen Veränderungen der Herzmuskelzellen lassen sich durch vorherige Gabe von 0,1 mg/kg *Alupent* weitgehend verhindern (POCHE, 1965a; HAUSAMEN und POCHE, 1965a und b; Abb. 15b).

l) Medikamentöse Einflüsse

Zu den heute in der Herztherapie gebräuchlichen koronarerweiternden Substanzen gehört das *Persantin*. Bei Überdosierungsversuchen (POCHE und HAUSAMEN, 1965) wurde 35 min nach einer einmaligen i.p. Injektion von 5 mg/kg *Persantin* in den Kapillarendothelzellen des Herzmuskels der Ratte eine Vermehrung der Mikropinozytose und eine gelegentliche leichte Schwellung einzelner Endothelzellen beobachtet. 2 Std nach einer einmaligen Injektion von 100 mg/kg *Persantin* i.p. zeigt das Endothel der Blutkapillaren des Herzmuskels eine stärker vermehrte Mikropinozytose und etwas häufiger leicht geschwollene Endothelzellen. Außerdem finden sich in einzelnen Endothelzellen vakuolig aufgetriebene Ergastoplasmamembranen (POCHE und HAUSAMEN, 1965). Bei Unterdruckversuchen zeigte *Persantin* in therapeutischer Dosierung eine leichte protektive Wirkung auf die Kapillarendothelzellen und die Herzmuskelzellen des Rattenherzens. Eine einmalige Gabe von 0,4 bzw. 0,8 mg/kg *Persantin* i.p. vor Beginn eines oder mehrerer

aufeinanderfolgender Unterdruckversuche führte dazu, daß sowohl das Endothelzellödem der Herzmuskelkapillaren als auch die hypoxidotischen Veränderungen der Herzmuskelzellen deutlich geringer ausfielen, als es ohne Vorbehandlung mit Persantin der Fall war (POCHE, 1965a; POCHE und HAUSAMEN, 1965).

m) Stoffwechseleinflüsse

Nach Überdosierung von 1-Trijodthyronin sowie nach Überdosierung von Thyroxin findet man im Herzmuskel der Ratte an den Zellmembranen der Kapillarendothelzellen sowie auch an den Protomembranen der Herzmuskelzellen keine Vermehrung der Membranvesikulationen (POCHE, 1957, 1962). Das gleiche gilt auch für den Herzmuskel der Ratte nach Dinitrophenolvergiftung (POCHE, 1962). Trotz der sehr starken Erhöhung des Gesamtstoffwechsels um 62–260% kommt es unter den genannten Bedingungen also nicht zu einer morphologisch faßbaren Vermehrung der Mikropinozytose. Demgegenüber sind bei der Inanitionsatrophie des Rattenherzens die Membranvesikulationen und die frei im Zytoplasma liegenden kleinen Mikropinozytosebläschen der Kapillarendothelzellen vermehrt. Außerdem finden sich im Zytoplasma der Endothelzellen stellenweise etwas vermehrt granuläre Zytosomen, sehr wahrscheinlich Lipofuszin (POCHE, 1958). Bei Siebenschläfern (*Myoxus glis*, *Glis glis glis* L.) findet man während des Winterschlafes an den Zellmembranen der Endothelzellen bei relativer Verminderung der frei im Zytoplasma liegenden Mikropinozytosebläschen eine deutliche Vermehrung der Membranvesikulationen, obwohl die Stoffwechselgröße des Herzmuskels auf etwa $\frac{1}{10}$ des Normalwertes herabgesetzt ist (POCHE, 1959). Bei der Bewertung von Membranvesikulationen muß also ein Zeitfaktor berücksichtigt werden: Wenn bei einer Änderung der Stoffwechselgröße des Herzmuskels die Geschwindigkeit der Bläschenbildung an der Zellmembran in dem gleichen Maße zunimmt oder abnimmt wie die Geschwindigkeit des Transportes der Mikropinozytosebläschen durch das Zytoplasma der Endothelzelle hindurch, dann muß eine Erhöhung oder Erniedrigung des Stoffwechsels nicht unbedingt immer in einer Vermehrung oder Verminderung der Membranvesikulationen bzw. der Mikropinozytosebläschen zum Ausdruck kommen.

3. Vergiftungen

a) Vorbemerkung

Die meisten Gifte wirken auf den Herzmuskel im Sinne einer Hypoxidose, sei es nun durch Hemmung oder Blockierung von Fermenten (Hypoxidose durch Enzymdefekt, histotoxische Hypoxidose), oder sei es durch einen sekundären Sauerstoffmangel (Hypoxidose durch Hypoxie) oder durch einen sekundären Substratmangel (Hypoxidose durch Substratmangel). Bei einigen Giften mit komplexer Wirkung kommt es auch zu einer Kombination der verschiedenen Formen der Hypoxidose.

b) Kohlenmonoxyd

Eine CO-Vergiftung führt zu einer Hypoxidose durch Hypoxie und durch Enzymdefekt (BÄNDER und KIESE, 1955). Am Herzmuskel finden sich schwere

hypoxidotische Veränderungen (KORB und DAVID, 1962; MEESSEN, 1966; SUZUKI, 1969). KORB und DAVID (1962) haben bei der experimentellen Leuchtgasvergiftung der Ratte an den Blutkapillaren des Herzmuskels keine Abweichungen vom normalen Bild gesehen. Bei SUZUKI (1969), der das Rattenherz nach CO-Inhalation untersuchte, werden die Blutkapillaren nicht besonders hervorgehoben. NIDEN und SCHULZ (1965), die die Lungen von Ratten nach CO-Inhalation untersucht haben, fanden dagegen auch in den Blutkapillaren des Herzmuskels ein z.T. hochgradig stenosierendes Ödem der Kapillarendothelzellen (MEESSEN, 1966).

c) Kohlendioxyd

Nach Einatmung eines Gasgemisches von 9% CO₂, 21% O₂ und 70% N₂ für die Dauer von 10¹/₂—42 Std kommt es bei der Ratte zu wechselnd stark ausgeprägten hypoxidotischen Veränderungen der Herzmuskelzellen. Die Blutkapillaren des Herzmuskels zeigen dabei ein ungleichmäßig stark ausgebildetes Endothelzellödem (HINKE, 1964). Am überlebenden, leerschlagenden, perfundierten isolierten Herzen der Ratte wurde das Koronarsystem 20 oder 30 min lang mit einer Krebs-Henseleit-Lösung perfundiert, die vorher mit einem aus 20% CO₂ und 80% O₂ bestehenden Gasgemisch äquilibriert worden war (POCHE *et al.*, 1969). Danach zeigten die Blutkapillaren in Herzmuskelbezirken mit intakter Mikrozirkulation eine Vermehrung der Membranvesikulationen und leichte ödematöse Schwellungen von Endothelzellen. Diese Veränderungen sind reversibel, sie verschwinden nach einer Reperfusion von 30 min Dauer mit der üblichen Perfusionslösung, die mit 5% CO₂ und 95% O₂ äquilibriert worden war. Perfundiert man die Herzen mit einer Lösung, die nur mit reinem CO₂ äquilibriert wurde (100% CO₂=mit Anoxie kombinierte Hyperkapnie), dann zeigen die Kapillarendothelien neben einer Vermehrung der Membranvesikulationen ein leichtes bis mittelgradiges Zellödem. Darüber hinaus enthalten die Endothelzellen große Vakuolen, wie sie nach reiner Anoxie (Abb. 2a, 3) beschrieben worden sind (POCHE *et al.*, 1967). In Herzmuskelbezirken mit primär gestörter Mikrozirkulation zeigten die Blutkapillaren nach Hyperkapnie (20% CO₂) ein hochgradig stenosierendes Ödem der Kapillarendothelzellen (Abb. 18) mit Vermehrung und blasiger Auftreibung der Endothelzotten, die z.T. als große intrakapilläre Blasen abgeschnürt waren. Diese Veränderungen sind auch nach Reperfusion nicht reversibel. Nach Perfusion mit 100% CO₂ (mit Anoxie kombinierte Hyperkapnie) finden sie ihre stärkste Ausprägung (POCHE *et al.*, 1969).

d) Oxydationshemmende Gifte

Bei der experimentellen *Phosphorvergiftung* der Ratte findet man 10 Std nach der Applikation des Giftes im Herzen eine mäßige ödematöse Schwellung einiger Kapillarendothelzellen. Im Vordergrund stehen jedoch schwere pathologische Veränderungen der Herzmuskelzellen, insbesondere hochgradige Mitochondrienschwellungen mit Konfluenzneigung der Mitochondrien, sowie eine Verfettung (POCHE, 1958).

10 Std nach einer experimentellen *Tetrachlorkohlenstoffvergiftung* der Ratte zeigen die Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels eine Vermehrung

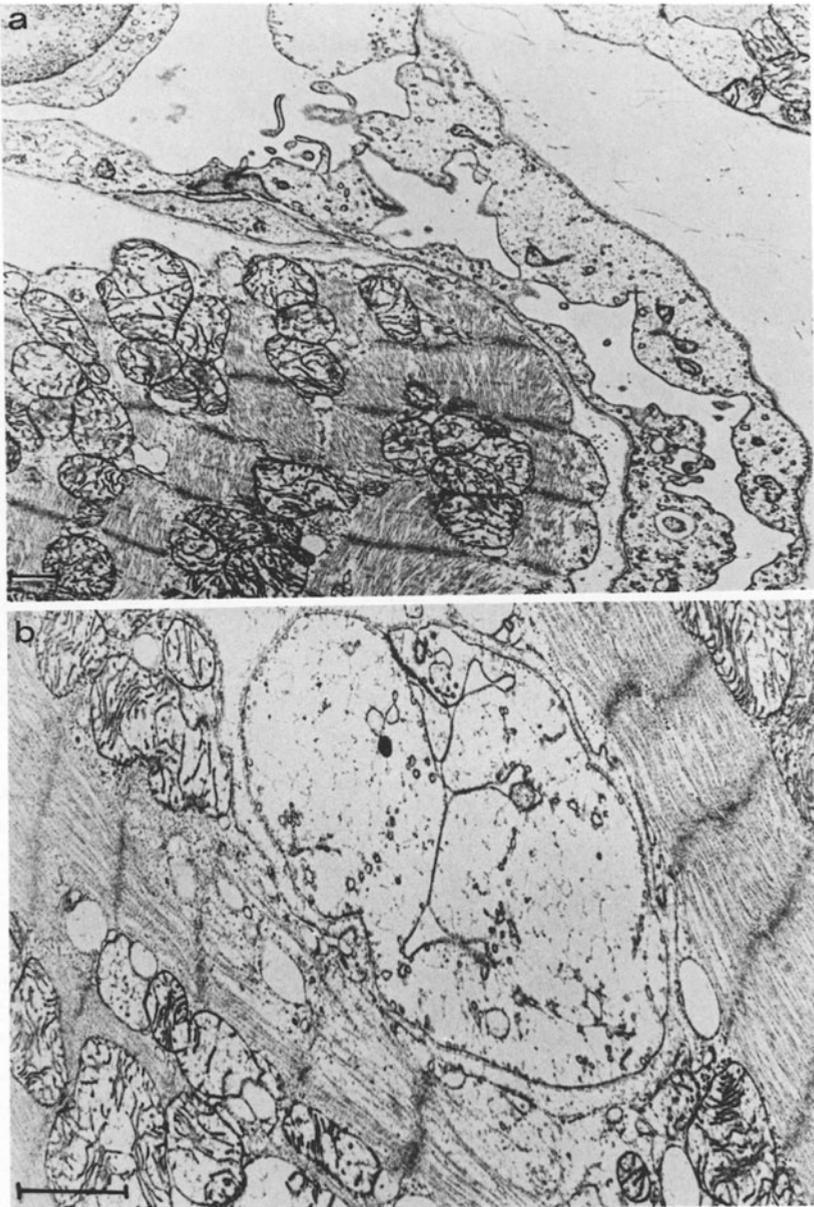


Abb. 18a u. b. Stenosierendes (a) und obturierendes (b) Endothelzellödem der Blutkapillaren in Herzmuskelbezirken mit primär gestörter Mikrozirkulation (helle Herzmuskelbezirke, vgl. Abb. 16) nach 30 min Hyperkapnie. Überlebendes, perfundiertes, leerschlagendes isoliertes Rattenherz, 20% CO₂ in der Perfusionsflüssigkeit. Vergr. 6300:1 (a); 14400:1 (b). [Aus: POCHE, R., ARNOLD, G., NIER, H.: Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. **346**, 239–268 (1969), Abb. 5a und b, S. 253]

der Membranvesikulationen und stark geschwollene Mitochondrien. Die Herzmuskelzellen lassen stärkere hypoxidotische Veränderungen erkennen, jedoch keine vermehrten Membranvesikulationen (BÜCHNER *et al.*, 1959).

Bei der experimentellen *Zyanidvergiftung* der Ratte wurde neben hypoxidotischen Herzmuskelveränderungen auch ein stenosierendes Ödem der Kapillarendothelzellen des Herzmuskels beobachtet (SUZUKI, 1968).

e) Kontraktionshemmende Substanzen

Bei induziertem Herzstillstand des Hundes durch *Kalziumzitrat* enthalten die Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels reichlich Mikropinozytosebläschen und zeigen gelegentlich ein ganz geringes polsterförmiges Zellödem. Außerdem erscheinen die Endothelzotten etwas vermehrt (LÖHR *et al.*, 1960). Beim durch *Kaliumchlorid* induzierten Stillstand des überlebenden perfundierten isolierten Herzens der Ratte zeigen die Endothelzellen lebhaftes Membranvesikulationen, sind aber nicht wesentlich geschwollen (POCHE *et al.*, 1967). Das gleiche gilt für das durch Kaliumchlorid stillgestellte, überlebende, perfundierte isolierte Herz des Meerschweinchens (POCHE *et al.*, 1971).

Durch erhöhte Zufuhr von *Kobaltchlorid* kann man das Kalzium im Herzmuskel kompetitiv durch Kobalt ersetzen und dadurch die Erscheinungen eines Kalziummangels mit Hemmung der Kontraktilität des Herzmuskels hervorrufen. Nach längerer i.p. Applikation von CoCl_2 entwickelt sich bei der Ratte eine Kobalt-Myokardiopathie mit Herzmuskelnekrosen und hypoxidotischen Veränderungen der Herzmuskelzellen. Dabei findet sich auch ein wechselnd stark ausgeprägtes Ödem der Kapillarendothelzellen, das aber niemals zu einem vollständigen Verschluss der Kapillarlichtungen führt (KNIERIEM und HERBERTZ, 1969).

f) Antifibrillatorische Substanzen

Nach toxischen Dosen von *Ajmalin* treten im Herzmuskel des Meerschweinchens hypoxidotische Veränderungen der Herzmuskelzellen auf. Gleichzeitig zeigen die Kapillarendothelzellen eine starke Vermehrung der Mikropinozytose (BREITFELLNER *et al.*, 1966a). Die gleichen Veränderungen finden sich am Herzen des Meerschweinchens sowohl nach toxischen als auch nach therapeutischen Dosen von *Novocamid* (BREITFELLNER *et al.*, 1966b). Nach Gaben von *Chinidin* in therapeutischer Dosis bleiben die Herzmuskelzellen sowie die Blutkapillaren des Herzens vom Meerschweinchen frei von pathologischen Veränderungen. Nach Überdosierung bzw. nach toxischen Dosen von Chinidin dagegen zeigen die Herzmuskelzellen mäßige hypoxidotische Veränderungen mit Neigung zur Konfluenz der Mitochondrien und Bildung von monströsen Mitochondrien mit wabiger Transformation. Die Blutkapillaren erscheinen teilweise kollabiert und das Zytoplasma der Endothelzellen manchmal stärker ödematös verbreitert (BREITFELLNER, 1969).

g) Sonstige Gifte

Nach protrahierter Intoxikation mit *Thioacetamid*, das in einigen Ländern zur Konservierung von Zitrusfrüchten gegen Pilze verwendet wird, und das biochemisch im Tierversuch Störungen im Eiweißstoffwechsel und Leberschäden hervorruft, finden sich im Herzmuskel der Ratte stärkere hypoxidotische Veränderungen. In etwas geringerem Maße sind hypoxidotische Veränderungen auch

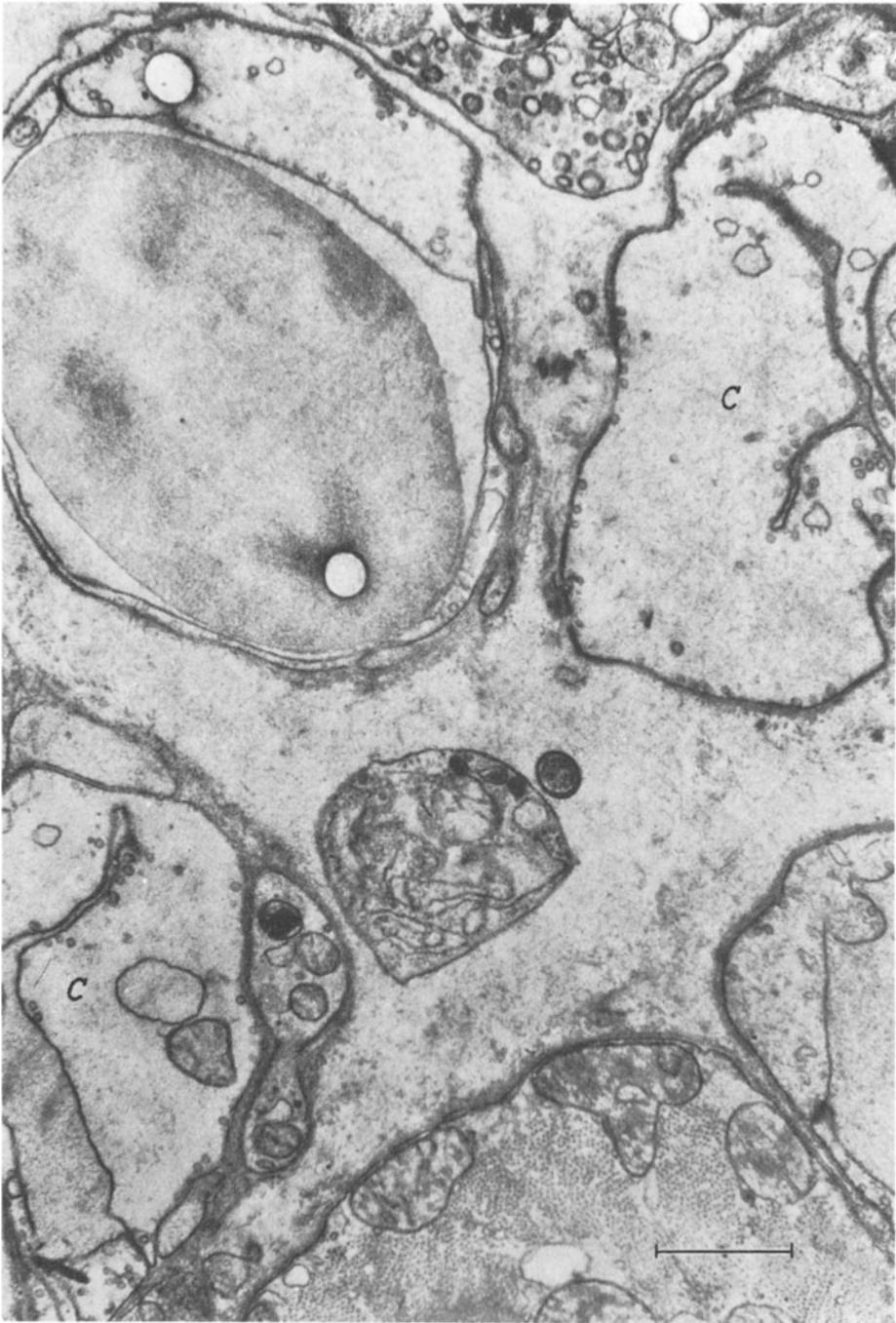


Abb. 19. Ausgedehntes stenosierendes und obturierendes Endothelzellödem der Blutkapillaren im Herzmuskel der Maus, 24 Std nach Injektion von 200 γ /kg des Pilzgiftes Amanitin. Vergr. 18000:1. [Aus: MELDOLESI, J., PELOSI, G., BRUNELLI, A., GENOVESE, E.: *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 221–235 (1967), Abb. 8, S. 228]

an den Kapillarendothelzellen festzustellen. Die Membranvesikulationen sind vermindert. Die Endothelzellen zeigen ein herdförmiges Ödem mit Schwellung des Zytoplasmas. Die Kerne der Endothelzellen lassen, wie die der Herzmuskelzellen, ein mäßiges Kernödem mit Margination des Karyoplasmas erkennen (WALDMANN und BADER, 1968).

Amanitin, das Gift des Pilzes *Amanita phalloides*, hat eine starke hepatotoxische und kardiotoxische Wirkung (MELDOLESI *et al.*, 1967). Bei Mäusen führt eine Amanitinvergiftung an der Leber zu Veränderungen der sinusoidalen Mikrovilli mit Bildung großer Vakuolen. Am Herzen sind die Frühveränderungen an den Blutkapillaren lokalisiert. Bereits 2 Std nach einer einmaligen i.p. Injektion des Giftes kommt es zu einem hochgradigen Endothelzellödem mit starker Verminderung oder Fehlen der Membranvesikulationen und der Mikropinozytosebläschen und teilweise völligem Verschuß des Lumens zahlreicher Blutkapillaren (Abb. 19). Die Herzmuskelzellen zeigen zunächst noch unveränderte oder nur ganz geringgradig geschwollene Mitochondrien und eine mäßige Dilatation des sarkoplasmatischen Retikulums. Später kommt es schrittweise zu einem zellulären Ödem, Ruptur der Membranen und Austritt von Zellorganellen (MELDOLESI *et al.*, 1967).

4. Bestrahlungsfolgen

Lichtmikroskopische Kapillarveränderungen nach Bestrahlung sind schon lange bekannt. Sie beginnen mit einer Erweiterung der Blutkapillaren. Danach kommt es zu einer Schwellung der Endothelzellen und der Kerne und zum Auftreten von perinukleären Vakuolen. Diese Veränderungen können monatelang bestehen bleiben (ZOLLINGER, 1960). Einer der frühesten Befunde bei histologischer Untersuchung ist eine Hemmung des Kapillarwachstums. Eine höher dosierte Bestrahlung führt zu einer „Sterilisierung von Endothelzellen“, die das weitere Kapillarwachstum zunächst verhindert (REINHOLD, 1974a und b). Der Einfluß einer einzelnen kleinen Strahlendosis von 500 R ^{60}Co auf die Ultrastruktur des Herzens wurde an Ratten untersucht (NOVI, 1969). 24 Std nach der Bestrahlung fanden sich in den Herzmuskelzellen geringe Mitochondrienschwellungen, die aber nach 10 Tagen fast, nach 30–120 Tagen vollständig wieder abgeklungen waren. Die Kerne der Herzmuskelzellen zeigten keine nennenswerten Veränderungen. Die Kapillarendothelzellen waren demgegenüber nach 12 Std noch unverändert, zeigten aber nach 24 Std herdförmig eine Vakuolisierung mit blasigen Protrusionen in die Kapillarlichtung (NOVI, 1969). Auch nach bis zu 10mal wiederholten kleinen Einzeldosen von 300 R auf das Herz des Meerschweinchens zeigten die Kapillarendothelzellen 48 Std nach der letzten Bestrahlung nur geringe Abweichungen (MORANO und BOCCARDI, 1964). Demgegenüber führt eine einmalige stärkere Röntgenbestrahlung des Herzens der Ratte mit einer Herddosis von 3000 R vorzugsweise zu langanhaltenden Kapillarveränderungen (MORGENROTH *et al.*, 1967). 16 Tage nach der Bestrahlung finden sich an den Blutkapillaren umschriebene Endothelzellschwellungen, während die Herzmuskelzellen noch keine Abweichungen von der Norm erkennen lassen. Nach 26 Tagen hat die Schwellung der Kapillarendothelzellen deutlich zugenommen, und einzelne Kapillaren zeigen eine Vermehrung der Endothelzotten mit deutlicher Sprossen- und Schlingenbildung (Abb. 20). Diese führt stellenweise zu einer stärkeren Ein-



Abb. 20. Schwellung und Hypertrophie der Kapillarendothelzellen des Herzmuskels der Ratte, 26 Tage nach einer Röntgenbestrahlung des Herzens mit einer Herddosis von 3000 R. Vakuolisierung der Endothelzellen und Vermehrung der Endothelzotten mit deutlicher Sprossen- und Schlingenbildung. *En* Kapillarendothel, *L* Kapillarlumen. Vergr. 20000:1. [Aus: MORGENROTH, K., JUNGE-HÜLSING, G., HAUSS, W.H.: *Strahlentherapie* 133, 610–620 (1967), Abb. 2 (Ausschnitt), S. 613]

engung des Kapillarlumens. Die Herzmuskelzellen weisen jetzt Mitochondrien mit zumeist zentral gelegenen Vakuolen auf, in deren Bereich die Cristae z.T. stummelförmig verkürzt sind. Darüber hinaus zeigen die Herzmuskelzellen subsarkolemmal große myofibrillen- und mitochondrienfreie Sarkoplasmaareale, die einen granulären Inhalt aufweisen. Alle Veränderungen haben nach 37 Tagen gering zugenommen. Nach 44 Tagen ist die Vakuolisierung der Herzmuskelzellen nicht mehr weiter fortgeschritten, die Kapillarendothelzellen sind jetzt aber so stark geschwollen, daß einige Kapillaren von einer geschwollenen Endothelzelle fast vollständig ausgefüllt und verschlossen werden. Bis zum 72. Tag ist eine weitere Steigerung der Veränderungen an den Kapillarendothelien dann nicht mehr zu verzeichnen. Die Autoren sehen die Kapillarveränderungen als primär und die Veränderungen an den Herzmuskelzellen als Folge der dadurch bedingten Störung der Mikrozirkulation an (MORGENROTH *et al.*, 1967).

Nach den bisher genannten Befunden scheint es also so zu sein, daß nach einer einmaligen Bestrahlung innerhalb der ersten beiden Tage geringe Veränderungen der Herzmuskelzellen mit kleinen Vakuolen in den Mitochondrien, geringen Schwellungen des sarkoplasmatischen Retikulums und geringe Veränderungen an den Myofibrillen auftreten, die aber reversibel und nach etwa 10 Tagen wieder vollständig abgeklungen sind. War die Strahlendosis nur gering, dann

kommt es zu keinen weiteren Folgerungen. War die Strahlendosis jedoch erheblich, dann treten später Endothelzellschwellungen der Blutkapillaren auf, die im Laufe des ersten Monats nach der Bestrahlung stark zunehmen und zum Verschuß zahlreicher Blutkapillaren führen. Die Kapillarveränderungen können monatelang bestehen bleiben. Sie führen zu mikrozirkulatorischen Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, als deren Folge sich erneut hypoxidotische Veränderungen der Herzmuskelzellen mit kleinvakuolärer Umwandlung von Mitochondrien und vakuolärer Umwandlung von Anteilen des sarkoplasmatischen Retikulums entwickeln. Nach MORGENROTH *et al.* (1967) kann es auf diese Weise auch zu Nekrosen von Herzmuskelzellen kommen.

Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt, daß es nach einer Bestrahlung des Thorax, bei der auch das Herz mitgetroffen wurde, zu perikardialen und myokardialen Spätkomplikationen kommt (FAJARDO *et al.*, 1968). Experimentell wurden entsprechende Veränderungen am Kaninchen 2 $\frac{1}{2}$ Monate nach einer einmaligen Bestrahlung des Herzens mit einer Herddosis von 2000 R oder 2 $\frac{1}{2}$ Monate nach Beendigung einer fraktionierten Bestrahlung des Herzens mit insgesamt 5400 R in 12 gleichen Einzeldosen innerhalb von 28 Tagen beobachtet (STEWART *et al.*, 1968; FAJARDO und STEWART, 1970). Dabei ergab sich lichtmikroskopisch folgender Stadienablauf: Im Frühstadium, d.i. während der ersten 24 Std nach einer Einzeldosis von 2000 R, läuft eine akute Pankarditis (FAJARDO und STEWART, 1970; REINHOLD, 1974b) an, bei der alle Teile des Herzens schütterere Leukozyteninfiltrate aufweisen, die aber klinisch stumm bleibt und schon nach 48 Std weitgehend wieder abgeklungen ist. In dem darauffolgenden sehr langen Latenzstadium, d.i. zwischen 2 und 70 Tagen nach der Bestrahlung, sind keine signifikanten Veränderungen des Herzmuskels zu erkennen (FAJARDO und STEWART, 1970). Im Spätstadium, d.i. mehr als 70 Tage nach der Bestrahlung, kommt es dann zu einer Myokardfibrose mit zunehmender Herzinsuffizienz (FAJARDO und STEWART, 1970). Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Kaninchenherzen während der Latenzperiode zwischen 2 und 70 Tagen nach einer einmaligen Strahlendosis von 2000 R (FAJARDO und STEWART, 1971) ließen an den Herzmuskelzellen nur minimale inkonstante Veränderungen erkennen. Im Interstitium des Herzmuskels fanden sich am Anfang des Latenzstadiums mit Fett beladene Makrophagen, gegen Ende des Latenzstadiums dagegen vermehrt Fibroblasten. Die schwersten und konstantesten Veränderungen zeigten die Blutkapillaren des Herzmuskels. Das Zytoplasma ihrer Endothelzellen ist aufgehellt und geschwollen. Diese ödematöse Endothelzellschwellung kann herdförmig nur einen Teil der Endothelauskleidung oder aber auch die ganze Zirkumferenz der Blutkapillaren betreffen. Die Lichtungen zahlreicher Kapillaren sind dadurch deutlich eingeengt. Darüber hinaus findet sich eine Vermehrung der Endothelzotten mit irregulären pseudopodienartigen Projektionen der Endothelzellen in das Kapillarlumen hinein. An mehreren Stellen ist eine Unterbrechung der Kapillarwand, und zwar sowohl des Endothels als auch der Basalmembran, mit Austritt von Erythrozyten zu sehen. Verschlussene Blutkapillaren enthalten Mikrothromben aus Fibrin und Thrombozyten. Alle beschriebenen Veränderungen sind ausschließlich an den Blutkapillaren nachzuweisen; die Arteriolen und Venolen des Herzmuskels sind nicht betroffen (FAJARDO und STEWART, 1971). Vom 39. Tage an, also noch während des Latenzstadiums, kommt es

auch zu Regenerationsvorgängen an den Blutkapillaren. Erhalten gebliebene Endothelzellen zeigen Mitosen. Nach i.v. Injektion von ^3H -Thymidin 4 Std vor der Tötung zeigten die zwischen dem 39. und 70. Tag nach der Bestrahlung untersuchten Tiere eine deutliche Zunahme markierter Zellen im Kapillarendothel. Markierte Herzmuskelzellen fanden sich dagegen nicht. Die Kapillarneubildung hält aber mit der fortschreitenden Zerstörung der Blutkapillaren nicht Schritt. So kommt es dann im Spätstadium zu einer zunehmenden Verödung von Blutkapillaren. 99–134 Tage nach der Bestrahlung durchgeführte Zählungen ergaben, daß das Verhältnis von Blutkapillaren zu Herzmuskelzellen gegenüber den Kontrolltieren von 0,64 auf 0,35, d.h. um 45%, abgenommen hatte. Im Spätstadium nach Röntgenbestrahlung des Herzens bestehen also schwerste Störungen der Mikrozirkulation, die eine ständig zunehmende Ischämie des Herzmuskels zur Folge haben, und so zur charakteristischen, irreversiblen, progredienten diffusen Fibrose des Myokards führen (FAJARDO und STEWART, 1971). Bei Experimenten an Ratten ergaben sich ganz ähnliche Befunde (PHILLIPS *et al.*, 1972). Allerdings wurden hier nach einer einzelnen Strahlendosis von 2000 R die ersten Kapillarschäden erst nach 2 Monaten beschrieben. Die Blutkapillaren des Herzens zeigten eine Schwellung des Zytoplasmas der Endothelzellen, einzelne Vakuolen und Schleifenbildung. Die Zahl der Blutkapillaren hatte abgenommen. Zwischen 4 und 8 Monaten nach der Bestrahlung breiteten sich diese Veränderungen im Herzen weiter aus, und erst jetzt fanden sich Anzeichen einer beginnenden Regeneration von Blutkapillaren (PHILLIPS *et al.*, 1972).

5. Infektiöse Einflüsse und Entzündungen

Bei *Virusinfektionen* kommt das Virus im Stadium der Virämie mit den Kapillarendothelzellen des Herzmuskels in Berührung. Es ist anzunehmen, daß das Virus auch in diese Zellen eindringen kann. Tatsächlich sind bei der Myokarditis der Maus nach experimenteller Vakzinevirusinfektion außer in den Herzmuskelzellen auch in den Kapillarendothelzellen sowie in den interstitiellen Zellen des Herzmuskels Vakzineviruspartikel nachgewiesen worden (RABIN *et al.*, 1965). Auch im Herzen von Mäusen mit experimenteller Adenovirusmyokarditis gelang der Nachweis des Virus in den Kernen von Kapillarendothelzellen, von interstitiellen Zellen und von Herzmuskelzellen (BLAIBLOCK *et al.*, 1968). Bei der durch Coxsackievirus B₂ hervorgerufenen Myokarditis des Menschen wurden kristalline Virusaggregate im Zytoplasma der Kapillarendothelzellen gefunden. Es wird angenommen, daß die Vermehrung des Virus in den Endothelzellen erfolgt, und daß die Infektion des Endothels der des Myokards vorausgeht (HAAS und YUNIS, 1970). Das Maul- und Klauenseuchevirus dagegen soll sich vorwiegend in den Herzmuskelzellen vermehren (LÜBKE, 1959). Nach Untersuchungen an der Maus zeigen die Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels erst am 2. Tag nach der Infektion mit dem Maul- und Klauenseuchevirus eine leichte blasig-ödematöse Auftreibung, während die Herzmuskelzellen schon am 1. Tag leichte Veränderungen erkennen lassen (LÜBKE, 1960). Nach s.c. Inokulation der M-Variante des Enzephalomyokarditisvirus bei der Maus finden sich die ersten Herzmuskelzellveränderungen nicht vor Ablauf von 8 Std. Viruskristalle traten nach 32 Std in Herzmuskelzellen auf, während in Kapillarendothelzellen

kein Virusmaterial nachgewiesen werden konnte (MEESSEN *et al.*, 1975). Bei der experimentellen Coxsackievirus-B₄-Myokarditis der Maus findet sich außer einem interstitiellen Ödem des Herzmuskels auch ein teilweise stärkeres Zellödem sowohl der Kapillarendothelzellen als auch der Herzmuskelzellen und der interstitiellen Zellen (SOHAL und BURCH, 1969; NEMETSCHKEK-GANSLER *et al.*, 1973). 6 Tage nach der Inokulation des Virus sind herdförmig über das Herz verteilt schwere Veränderungen an zahlreichen Kapillarendothelzellen zu erkennen: Einige Endothelzellen zeigen eine Vermehrung der freien Ribosomen und eine Schwellung des rauhen endoplasmatischen Retikulums oder enthalten virusartige Körper. Zahlreiche Endothelzellen sind hochgradig ödematös geschwollen, einzelne Endothelzellen sind verschmälert und verdichtet, andere sind nekrotisch und wieder andere bleiben unverändert (SOHAL *et al.*, 1968).

Veränderungen an den Kapillarendothelzellen des Herzmuskels sind auch bei nichtvirusbedingten Myokarditiden beschrieben worden. So finden sich im Herzmuskel von Menschen mit *rheumatischer Mitralstenose* große Vesikeln in den Endothelzellen der Blutkapillaren. Die Herzmuskelzellen zeigen ein Zellödem mit Mitochondrienschwellungen, Störungen des Myofilamentmusters der Myofibrillen und Dehiszenzen der Glanzstreifen (MALINOVSKY *et al.*, 1972). Nach Gaben von *Streptolysin O* kommt es zu starken Veränderungen der Blutkapillaren des Herzmuskels. In den Endothelzellen treten zahlreiche große Vakuolen auf. Die Mitochondrien der Endothelzellen zeigen eine stärkere Schwellung, ihr Grundzytoplasma ist stark aufgehellt und ödematös verbreitert und die Mikropinozytosebläschen sind um so stärker vermindert, je schwerer das Zellödem ist. Einige Blutkapillaren sind durch das endotheliale Zellödem hochgradig eingengt oder ganz verschlossen (WALDMANN, 1965).

Besonders eindrucksvoll ist die Beteiligung der Blutkapillaren bei der experimentellen *Chagas-Myokarditis*. 14–20 Tage nach einer einmaligen Infektion der Maus mit *Trypanosoma Cruzi* zeigt der Herzmuskel lichtmikroskopisch das Bild einer herdförmigen Myokarditis. Elektronenmikroskopisch finden sich die Parasiten meistens in Makrophagen und nur vereinzelt in Herzmuskelzellen. Die befallenen Herzmuskelzellen lassen nur auffallend geringe Veränderungen erkennen. In der Umgebung von rupturierten parasitären Pseudozyten oder von interstitiellen Zellinfiltraten entwickeln die Herzmuskelzellen ein Zellödem mit Auflösungserscheinungen an den Myofibrillen und hochgradiger Schwellung des endosarkoplasmatischen Retikulums. Andere Herzmuskelzellen zeigen hypoxidotische Veränderungen mit hochgradig geschwollenen Mitochondrien. Die diesen Herzmuskelzellen zugeordneten Blutkapillaren lassen hochgradige Veränderungen erkennen. Ihre Endothelzellen sind verschieden stark ödematös aufgetrieben. Teilweise ist das Zellödem so stark, daß die Kapillarlichtung völlig verschlossen ist oder daß es zu Rupturen der Zellmembranen kommt (Abb. 11). Einzelne Blutkapillaren enthalten kleine Mikrothromben. Die zuerst beschriebenen Veränderungen der Herzmuskelzellen, wie Zellödem und Schwellung des endosarkoplasmatischen Retikulums, werden auf unmittelbare oder mittelbare Einwirkung der Parasiten zurückgeführt, die zuletzt genannten Veränderungen der Herzmuskelzellen mit hochgradigen Mitochondrienschwellungen werden dagegen als Folge der durch Endothelzellödem und Mikrothromben bedingten mikrozirkulatorischen Ischämie des Herzmuskels angesehen (MACCLURE und POCHE, 1960).

II. Skelettmuskel

1. Ischämie

Die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen des Skelettmuskels bei Ischämie betreffen die Hinterbeine der Maus nach Anlegen eines Tourniquet (MOORE *et al.*, 1956). Dabei werden im wesentlichen die an den Skelettmuskelfasern erhobenen Befunde mitgeteilt, und nur am Rande wird erwähnt, daß 16 Std nach einer zweistündigen Abschnürung der Extremitäten in der betroffenen Muskulatur neben intakten, degenerierenden und nekrotischen Muskelfasern Blutkapillaren gefunden werden, die prall mit Erythrozyten vollgestopft sind. Später hat einer der Autoren (MOORE, 1959) berichtet, daß im Skelettmuskel abgeschnürter Extremitäten der Maus in den Endothelzellen der Blutkapillaren die Mikropinozytosebläschen vermehrt sind.

Veränderungen an den Kapillarendothelzellen und auch an den Muskelfasern des Skelettmuskels nach Ischämie sind erst dann zu erkennen, wenn die Ischämie mindestens 2 Std bestanden hat. So konnten bei der Ratte nach Unterbindung der A. iliaca communis 20 min und 40 min später in der ischämischen Oberschenkelmuskulatur an den Blutkapillaren sowie auch an den Muskelfasern noch keine pathologischen Befunde erhoben werden (Abb. 21 a). Insbesondere waren die Mikropinozytosebläschen im Kapillarendothel hinsichtlich Zahl und Größe gegenüber den Kontrollen nicht verändert (MARQUART und CAESAR, 1970). Auch bei der Maus blieben die Ultrastruktur der Blutkapillaren und der Muskelfasern des M. soleus nach 30minütiger Abbindung des Hinterbeines unverändert (BOWERS *et al.*, 1973). In systematischen Untersuchungen der Extremitäten der Ratte (HAMMERSEN, 1965a und b) konnte gezeigt werden, daß auch eine einstündige Abbindung keine wesentlichen Veränderungen der Kapillarendothelzellen im Skelettmuskel zur Folge hat. Erst eine zweistündige Abbindung mit nachfolgender intraarterieller Injektion von Goldsol in physiologischen Lösungen führt zu einer Vermehrung der Membranvesikulationen und der kleinen Mikropinozytosebläschen mit vermehrtem Transport von kolloidalen Goldkörnchen. Dabei können auch größere Bläschen und Vakuolen auftreten, die reichlich Goldkörnchen enthalten. Die Befunde sprechen für eine Intensivierung der Zytopenmpsis, so daß mehr Goldpartikel pro Zeiteinheit transportiert werden als sonst. Gleichzeitig dringen die Goldpartikel auch vermehrt in morphologisch intakt erscheinende Interzellularspalten ein, werden hier aber an den Junctionen zurückgehalten. Außerdem bilden die Endothelzellen lumenwärts gerichtete, blasenförmige Vorwölbungen mit wasserhellem Inhalt, die manchmal durch eine Vesikelkette gegen das übrige Zytoplasma abgegrenzt sind und möglicherweise durch Konfluenz der Vesikel abgeschnürt und in die Lichtung abgestoßen werden können (HAMMERSEN, 1965a und b). Die unmittelbar nach einer 2¹/₂stündigen Abbindung der hinteren Extremität der Ratte sowie auch nach einer Wiederdurchblutungszeit von 10 oder 30 min beschriebenen Veränderungen am Gefäßendothel, am Gefäßinhalt, an den Muskelfasern und am Interzellularraum werden als „extrem fokal“ bezeichnet (STROCK, 1970).

2. Blutstauung, Stauungsödem

Stärkere Veränderungen als nach arterieller Ischämie zeigen die Blutkapillaren nach Blutstauung mit eiweißarmem Stauungsödem des Skelettmuskels. Bei der Ratte kommt es nach einer Ligatur der V. iliaca communis (MARQUART und CAESAR, 1970) in der von der Blutstauung betroffenen Muskulatur innerhalb von 20 min zu einem leichten polsterförmigen Endothellödem der Blutkapillaren. Dabei sind die Zentren der aufgetriebenen Endothellabschnitte vesikelfrei. 40 min nach der Venenligatur hat das Endothellödem sehr stark zugenommen (Abb. 21 b). Die Endothelzellen sind hochgradig verbreitert; nur im Bereich der Interzellularspalten behalten die Endothelzellen ihre gewöhnliche Dicke annähernd bei. Die Zellmembran und die Interzellularspalten bleiben trotz der exzessiven Endothellschwellung intakt. Das aufgetriebene Zytoplasma ist hell und weitgehend strukturlos. Die Zahl der Vesikel hat auf etwa $\frac{1}{3}$ des normalen Kontrollwertes abgenommen, die Größe der Vesikel bleibt aber konstant. Der äußere Umfang des Kapillarrohres ist meistens vergrößert, so daß das Lumen der Kapillaren trotz der starken Endothellschwellung nicht oder nur wenig eingeengt ist. Es fällt aber auf, daß das in der Kapillarlichtung befindliche Blutplasma auffallend stark kondensiert ist und sehr dunkel und elektronendicht erscheint. In dem Skelettmuskelgewebe, das die stark veränderten Blutkapillaren umgibt, finden sich stärkere hypoxidotische Veränderungen. Sowohl die Veränderungen an den Blutkapillaren als auch die an den Muskelfasern

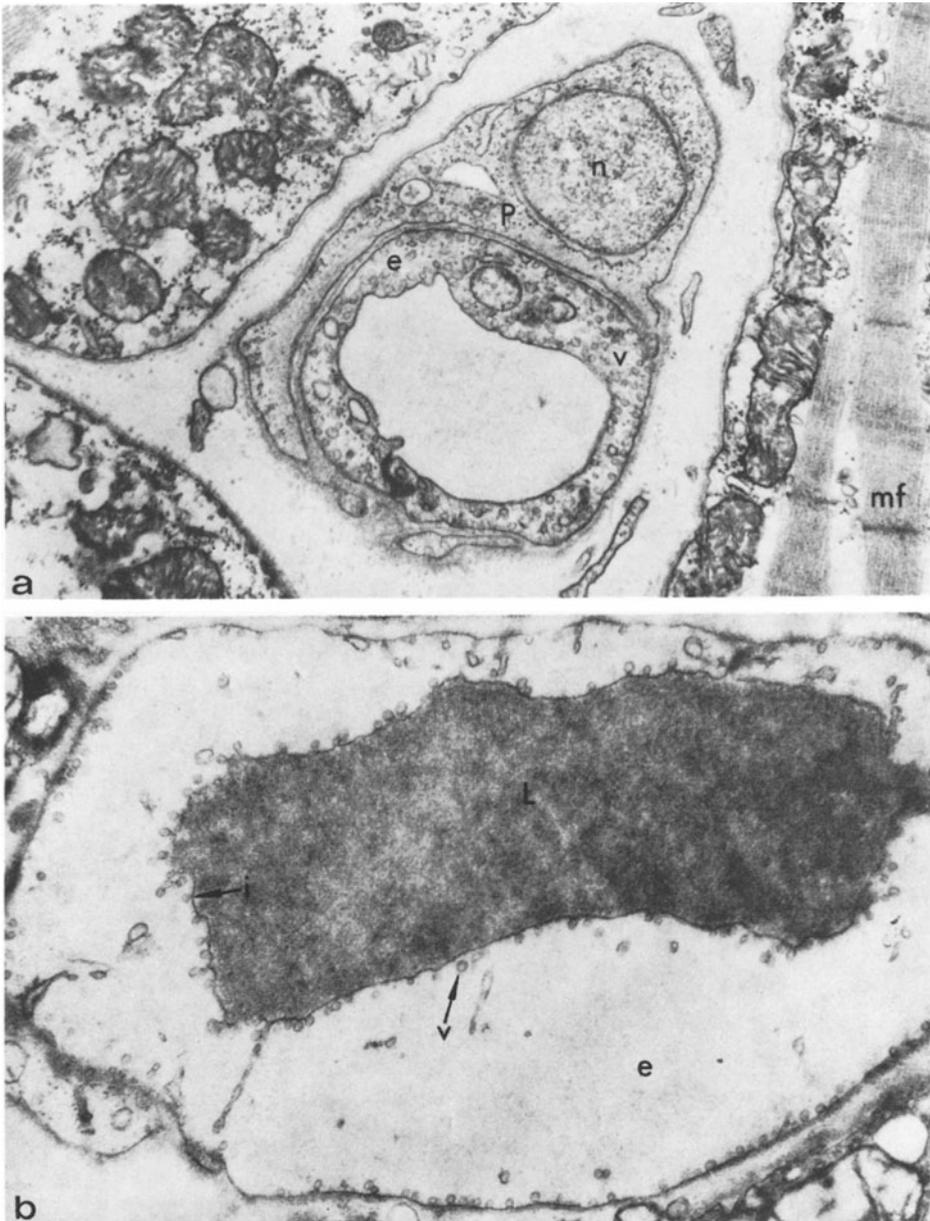


Abb. 21 a u. b. Die unterschiedliche Wirkung von Ischämie und venöser Blutstauung auf die Mikrozirkulation. (a) Blutkapillare und Muskelzellen im Skelettmuskel der Ratte nach Arterienligatur von 40 min Dauer: Leichte Vermehrung mittelgroßer Vakuolen, sonst keine wesentlichen Veränderungen des Kapillarendothels. (b) Blutkapillare im Skelettmuskel der Ratte nach Venenligatur von 40 min Dauer: Hochgradiges Endothelzellödem bei maximaler Erweiterung der Blutkapillare. Gleiche Vergrößerung wie (a). *e* Kapillarendothel, *v* Mikropinozytosebläschen, *P* Perizyt, *N* Zellkern des Perizyten, *mf* Myofibrille. Vergr. 20000:1. [Aus: MARQUART, K.-H., CAESAR, R.: Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 6, 220—233 (1970), Abb. 4 und 6, S. 226 und 227]

sind herdförmig betont. Überraschend fanden die Autoren (MARQUART und CAESAR, 1970) an den Blutkapillaren der Skelettmuskulatur der nicht unterbundenen Extremität der Gegenseite 40 min nach der Gefäßligatur eine Endothelzellschwellung, und zwar unabhängig davon, ob an dem anderen Bein die Arteria oder die Vena iliaca communis unterbunden worden war. Der Schweregrad dieser Endothelzellschwellung lag zwischen den Schwellungszuständen, wie sie in der unterbundenen Extremität nach einer Venenligatur von 20 min und von 40 min Dauer beobachtet worden sind. Dabei werden an den geschwellenen Endothelzellen große blasige Protrusionen der Zellmembran beobachtet, die sich aneurysmaartig in das Lumen vorwölben, ähnlich wie sie von HAMMERSEN (1965a und b) nach zweistündiger arterieller Ischämie beschrieben worden sind. Die Mitochondrien der ödematös aufgetriebenen Endothelzellen und auch die Mitochondrien der unmittelbar angrenzenden Skelettmuskelfasern sind leicht geschwollen. Dieses „konsensuelle“ Endothelzellödem der nicht abgebandenen Extremität tritt im Gegensatz zur unterbundenen Extremität nicht fokal, sondern diffus auf.

3. Toxisches Ödem

Beim eiweißreichen toxischen Ödem des Skelettmuskels sind — im Gegensatz zum eiweißarmen Stauungsödem — schwere Veränderungen an den Endothelzellen der Muskelkapillaren nicht nachzuweisen. Nach s.c. Injektion von Paraphenyldiamin (200 mg/kg) entwickelt sich beim Kaninchen ein Zungenödem. Dabei wird eine Endothelzellschwellung der Blutkapillaren nur selten beobachtet (FUCHS *et al.*, 1965). Es kommt aber hier im Kapillarendothel zu einer Verminderung der kleinen Mikropinozytosebläschen auf 42% des Kontrollwertes, wobei der Vesikeldurchmesser um 18% zunimmt. Dabei nimmt im Anfangsstadium der Ödementwicklung die von den Vesikeln im Zytoplasma eingenommene Fläche zunächst auf 114% zu, um dann später auf 61% des Kontrollwertes abzufallen. Die Vakuolen sind anfangs auf das 20fache, bei vollentwickeltem stärkergradigem Ödem nur auf das 9fache des Kontrollwertes vermehrt; ihr Durchmesser ist um 33% vergrößert. Bei stärkergradigem Zungenödem kann das Zytoplasma der Kapillarendothelzellen auf 69% des Kontrollwertes verschmälert sein. Danach nimmt die von den Vesikeln und Vakuolen im Zytoplasma der Kapillarendothelzellen eingenommene Fläche beim beginnenden eiweißreichen Zungenödem auf das Doppelte zu, um dann in späteren Stadien beim stärkergradigen Ödem wieder auf den Ausgangswert abzufallen (FUCHS *et al.*, 1965). Die Basalmembran der Blutkapillaren ist dabei aufgequollen und bis auf 126% des Kontrollwertes verbreitert (FUCHS *et al.*, 1965).

4. Anaphylaktoides Ödem

Ein anaphylaktoides Ödem an Pfoten, Schnauze, Ohren, Genital- und Analregion und Zunge, das 8–12 Std anhält, entwickelt sich bei der Ratte nach i.p. Injektion von 600 mg/kg Dextran. Das Ödem führt zu einer Verdickung der Pfoten auf 20–80% der Norm (FUCHS und CLAUS, 1967). Vor und während der Ausbildung des Ödems weichen die Endothelzellen der Blutkapillaren auseinander und lassen zuvor injizierte Tuscheteilchen aus der Blutbahn austreten. Die Lücken zwischen den Endothelzellen können bis zu 410 nm betragen. An ihren Rändern bilden die Endothelzellen verschieden große Zytoplasmafortsätze. Die Tuscheartikel und homogene osmiophile Substanzen (Fett?) sammeln sich zwischen Endothelzellen und Perizyten und Basalmembranen an und werden später sekundär von Phagozyten, aber z.T. auch von Endothelzellen, aufgenommen. Eine primäre Tuscheaufnahme durch die Endothelzellen, wie sie nach lichtmikroskopischen Untersuchungen vermutet worden ist (GÖZSY und KÁTÓ, 1959, 1960), findet also nicht statt (FUCHS und CLAUS, 1967). Veränderungen der Mikropinozytosebläschen und der Vakuolen, wie beim Paraphenyldiaminödem beschrieben, werden beim Dextranödem vermißt. Die Endothelzelllücken bilden und schließen sich offenbar sehr rasch; bei der Rückbildung des Ödems werden sie nur noch sehr selten gefunden (FUCHS und CLAUS, 1967).

5. Bestrahlungsfolgen

Die Strahlenschäden der Blutkapillaren des Skelettmuskels sind ganz ähnlich denen der Blutkapillaren des Herzmuskels. Das gilt nicht nur für die Qualität und Quantität der Veränderungen selbst in ihrem zeitlichen Ablauf, sondern auch für die zu ihrer Auslösung notwendige Strahlendosis (PHILLIPS *et al.*, 1972; MAISIN, 1974).

6. Kälteeinwirkung

Aus lichtmikroskopischen Untersuchungen ist bekannt, daß es nach starker Kälteeinwirkung, die bis zum Gefrieren des Gewebes führt, in den ersten Minuten nach der Wiederauftauung zu schweren obturierenden Mikrozirkulationsstörungen kommen kann (MUNDTH, 1964; ZACARIAN *et al.*, 1970). BOWERS *et al.* (1973) haben Muskulatur und Blutkapillaren des *M. soleus* der Maus nach Arterieligatur und nach verschiedenen Kälteeinwirkungen untersucht. Nach einer Abkühlung des Beines auf 2°C für 25 min oder auf -13°C waren noch keine submikroskopischen Veränderungen an Endothelzellen und Muskelfasern festzustellen. Wird der Muskel jedoch bei 1°C zum Gefrieren gebracht und anschließend wieder aufgetaut, dann kommt es zu schweren Läsionen. Die Permeabilität des Kapillarendothels für Meerrettichperoxydase, die noch vor dem Auftauen injiziert worden war, ist stark herabgesetzt. Die Blutkapillaren zeigen Rupturen der Zellmembranen, Fragmentation der Zellen in das Lumen und einen allgemeinen Verlust der zellulären Integrität. Daneben finden sich auch mit Thrombozyten vollgestopfte Gefäße. Die Muskelzellen zeigen starke Mitochondrienschwellungen und sind häufig rupturiert. Die Prognose der Muskelveränderungen hängt von Grad und Ausdehnung der Kapillarveränderungen ab (BOWERS *et al.*, 1973).

III. Nervensystem

1. Vorbemerkung

Das Großhirn, insbesondere die Großhirnrinde, unterscheidet sich hinsichtlich der topischen Beziehungen zwischen Blutkapillaren und Parenchym grundsätzlich von anderen Körperregionen und Organen. Normalerweise verlaufen die Blutkapillaren frei in einem mehr oder weniger ausgedehnten interstitiellen Bindegewebsraum und liegen den Parenchymzellen nicht oder, wie beispielsweise im Herzmuskel, nur teilweise mit einem kleinen Teil ihrer Zirkumferenz direkt an. Im Großhirn ist dagegen ein nennenswerter derartiger perikapillärer Raum nicht vorhanden (HAGER, 1961, 1964). Zwischen den Zellmembranen der Endothelzellen und den Zellmembranen der unmittelbar anliegenden perikapillären Hirngewebsbestandteile sind die Basalmembranen die einzigen trennenden Grenzstrukturen. Zwischen den Zellmembranen benachbarter Zellen sind lediglich Interzellularfugen von 150–200 Å Breite angeordnet. So inserieren die Astrozyten mit ihren protoplasmatischen Endfüßchen direkt an der Kapillarwand. Das Fehlen eines ausgedehnten perikapillären interstitiellen Raumes und der enge Kontakt zwischen Kapillarendothelzellen und Zellen des Hirngewebes stellt das wesentliche morphologische Substrat des Phänomens der Bluthirnschranke dar (HAGER, 1961, 1964). Wesentliche Strukturelemente für die Intaktheit der Bluthirnschranke sind nach lichtmikroskopischen Untersuchungen die Gliamembranen (KLATZO *et al.*, 1958) und nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen das Kapillarendothel (OLSSON *et al.*, 1971). Der Substanztransport für Wasser und die meisten Ionen erfolgt im Gehirn über die Ausläufer und Fortsätze der Gliazellen, größtenteils der Astrocyten, und nicht über den Interzellularraum. Wie wichtig der enge Kontakt zwischen Blutkapillaren und Zellen des Hirngewebes für den Funktionsstoffwechsel ist, erweisen Befunde am menschlichen Gehirn bei idiopathischem Parkinsonismus (ISSIDORIDES, 1971): Die melaninhaltigen Neurone der Zona compacta der Substantia nigra zeigen normalerweise einen engen räumlichen Kontakt zwischen dem Kapillarendothel und der Perikarya und den Fortsätzen des Neurons. Beim Parkinsonismus ist

dieser enge Kontakt durch Vordringen proliferierter Glia zwischen Zelloberfläche und Kapillarwand verlorengegangen. Diese Unterbrechung des engen neuronalen Gefäßkontaktes ist der einzige erkennbare pathomorphologische Befund in der Substantia nigra beim idiopathischen Parkinsonismus des Menschen (ISSIDORIDES, 1971).

Unter pathologischen Bedingungen können jedoch auch in der Großhirnrinde perikapillare Räume entstehen. Dieses ist beispielsweise in der Randzone traumatischer Hirnrindennekrosen mit stärkerer astrozytärer Faserbildung der Fall. Hier kommt es durch Aufspaltung der Basalmembranen — auch im Bereich der Großhirnrinde — zur Entstehung perikapillärer Räume, in denen auch Fibroblasten und kollagene Fibrillen auftreten, und die später fibrosieren können (HAGER, 1964).

In der Rinde des Kleinhirns besitzen über 90% der Blutkapillaren ebenfalls keinen perivaskulären Raum. Ein zweiter Typ von Blutkapillaren, dessen Durchmesser durchwegs größer als $10\ \mu$ ist, und der ausschließlich im Stratum moleculare anzutreffen ist, besitzt einen kleinen perivaskulären Raum mit Perizyten, Fibroblasten und zirkulär verlaufenden kollagenen Fibrillen (LANGE und HALATA, 1972). Im Rückenmark dagegen weisen alle Blutkapillaren kleine perivaskuläre Räume auf (FERSZT *et al.*, 1974).

Im Gegensatz zu den Blutkapillaren sind die Arterien und Venen in allen Anteilen des Zentralnervensystems von einem perivaskulären Raum umgeben (HAGER, 1964; DAVID, 1967), der neben Fibroblasten und kollagenen Fibrillen bei entzündlichen Vorgängen auch Leukozyten, Histiozyten, Makrophagen, Monozyten und Plasmazellen enthalten kann.

Die Blutkapillaren des normalen Säugergehirns besitzen keine Endothelporen oder gefensterte Endothelzellen und zeigen im Vergleich zu den Blutkapillaren in anderen Organen gewisse Besonderheiten: Die Endothelzellen sind verhältnismäßig sehr arm an Mikropinozytosebläschen. Ihre Zellverbindungen sind besonders fest und lassen beispielsweise Meerrettichperoxydase nur bis zu den „tight junctions“ penetrieren (REESE und KARNOVSKY, 1967). Darüber hinaus muß bei der Bewertung eventueller pathologischer Veränderungen der Kapillarendothelzellen im Zentralnervensystem berücksichtigt werden, daß es schon normalerweise hinsichtlich der Zahl und Form der Mikrovilli und der Zahl der Mikropinozytosebläschen und anderer Strukturelemente in den Blutkapillaren von verschiedenen Hirnregionen große Unterschiede gibt (ŠMIECHOWSKA *et al.*, 1971).

2. Hirnödem

Das Gehirn reagiert auf die verschiedensten Noxen mit der Ausbildung eines Hirnödems. Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen beruht das Ödem der Hirnrinde unabhängig von seiner Ursache immer auf einer intrazellulären Flüssigkeitseinlagerung in den Fortsätzen der Gliazellen, insbesondere in den protoplasmatischen Endfüßchen der Astrozyten, die den Basalmembranen der Blutkapillaren eng anliegen (Lit. bei NIESSING und VOGELL, 1960; STRUCK und KÜHN, 1963; HAGER, 1964; DAVID, 1967). Geschwollene Astrozytenfortsätze können die Blutkapillaren von außen einengen (WOLFF, 1964b). Bei stärkeren Graden des Ödems reißen die Zellmembranen der Gliafortsätze ein, so daß

sich seenartige perikapilläre Flüssigkeitsansammlungen ausbilden können. In Abhängigkeit von ihrer Ursache können die verschiedenen Formen des Hirnödems aber auch gewisse Unterschiede aufweisen. So ist beim kollateralen Hirnödem nur eine ödematöse Schwellung der perikapillären Astrozytenfortsätze zu beobachten, während die Blutkapillaren selbst keine wesentlichen pathologischen Veränderungen aufweisen (GRUNER, 1962). Beim traumatischen Ödem kommt es zusätzlich zur Zerreißen von Blutkapillaren und zum Austritt von Erythrozyten (GRUNER, 1962; DAVID *et al.*, 1965). Beim toxischen Ödem nach Gaben von Thiophen entstammt ein Teil des Ödemwassers den toxisch geschädigten Parenchymzellen. Dabei erstreckt sich die hydropische Zellveränderung auch auf die Perikarya dieser Zellen. Außerdem treten aus den Blutkapillaren Erythrozyten aus, die dann in den Gliafortsätzen festgehalten werden (ULE, 1962, 1963). Untersuchungen am Mark des Großhirns haben gezeigt, daß es hier zusätzlich zu der Flüssigkeitseinlagerung in die perikapillären Gliafortsätze schon frühzeitig auch zu einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität und zu einer Erweiterung und Flüssigkeitsauffüllung der Extrazellularräume kommt (HAGER, 1966). Beim kollateralen Hirnödem des Menschen sind die Basalmembranen der Blutkapillaren auf das Doppelte verbreitert. Die Endothelzellen sind teilweise bis auf das Vierfache der Norm verbreitert, aufgehellt und enthalten vermehrt kleine Vakuolen und winzige Fetttropfen (STRUCK und UMBACH, 1964). Nach Dehydrierung der Hirnrinde bleiben im Ödembereich ein leichtes Zellödem sowie die Vakuolisierung der Endothelzellen bestehen (STRUCK und UMBACH, 1964). Nach Dehydration des Gehirns mit Harnstoff treten in den Endothelzellen der Blutkapillaren reichlich Vesikeln und Vakuolen auf, die das Lumen verschließen können; zusätzlich können sich in den Kapillaren Plättchenthromben ausbilden (NEMETSCHKE-GANSLER *et al.*, 1964).

3. Hypoxie und Anoxie

Beim *M. caeruleus* des Menschen bleibt die Textur der Mikrozirkulation im Gehirn erhalten. Die Blutkapillaren sind erweitert, aber nicht vermehrt (MEESSEN und STOCHDORPH, 1952). Bei experimenteller langfristiger Hypoxie der Ratte kommt es in der 1. Woche zu einer leichten Hypertrophie der Endothelzellen der Gehirnkapillaren mit Vermehrung der Mitochondrien bei gleichzeitiger mäßiger Verdickung der Basalmembran. In der 2.–3. Woche tritt eine Vergrößerung der Perizyten mit osmiophilen Einschlüssen hinzu (YU *et al.*, 1972). Eine diffuse Hypoxie bzw. Anoxie in reiner Stickstoffatmosphäre führt beim neugeborenen Kaninchen nach 30 min zu einer Vermehrung der Mikropinozytosebläschen sowie zu einer Schwellung der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums in den Endothelzellen der Blutkapillaren des Gehirns (CHEN *et al.*, 1967).

4. Ischämie

Eine Strangulation führt zu einer akuten totalen Ischämie des Gehirns. 5 min nach experimenteller Strangulation finden sich im Gehirn des Kaninchens intra-

luminale Endothelblasen und ein Kollaps von Blutkapillaren, außerdem eine Astrozytenschwellung (CHIANG *et al.*, 1968). Hypoxie in reiner Stickstoffatmosphäre — allein oder in Kombination mit einer Karotisligatur — führt bei der Ratte auch zu Veränderungen an den Blutkapillaren des Gehirns. 5 Std nach der Gefäßunterbindung sind die Endothelzellen ödematös aufgetrieben und zeigen eine Schwellung der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums. Nach 48–96 Std sind die Endothelzellen hypertrophiert und weisen pseudopodienartige Fortsätze auf. Im Zytoplasma treten große Vakuolen auf, die teilweise Ribosomen angelagert haben, ferner multivesikuläre Körper, feine Filamente und kleine intrazytoplasmatische Kanälchen (HILLS, 1964a).

Bei totaler Ischämie einer oder beider Hirnhälften durch einseitige oder doppelseitige Unterbindung der A. carotis communis beim Kaninchen (PRATESI *et al.*, 1969) erkennt man nach 12 Std in der ischämischen Hirnrinde folgende Veränderungen: Eine Einengung des Lumens der Blutkapillaren bis zu einem engen Spalt, eine Verbreiterung und Verdichtung der Basalmembranen, und in den Endothelzellen eine Verdichtung der Matrix der Mitochondrien sowie eine Abnahme der Mikropinozytosebläschen, die um so deutlicher wird, je stärker die Kapillarlichtung reduziert ist. 36 Std nach der Ligatur waren diese Veränderungen wieder vollständig verschwunden, und die Befunde glichen denen bei den Kontrolltieren (PRATESI *et al.*, 1969). Eine komplette Ischämie des Gehirns wurde bei Katzen durch Abklemmung der Aa. innominatae et subclaviae und Herabsetzung des Blutdruckes erzeugt. Nach 30 min sind die Blutkapillaren noch intakt, während die Fortsätze der Gliazellen und das endoplasmatische Retikulum der Nervenzellen bereits geschwollen sind. 2¹/₂ Std nach Rezirkulation zeigen die Kapillarendothelzellen eine vermehrte Mikropinozytose sowie vermehrt intraluminale Ausstülpungen, während die Veränderungen der Gliazellfortsätze und der Nervenzellen deutlich zurückgegangen sind. Wenn die Dauer der Ischämie auf 90 min ausgedehnt wird, sind die Veränderungen an den Gliazellen und Nervenzellen stärker als nach 30 min, und nach der Rezirkulation finden sich schwere hypoxidotische Veränderungen sowohl an den Endothelzellen der Blutkapillaren sowie auch an sämtlichen Elementen des Neuropils (ARSÉNIO-NUNES *et al.*, 1973).

Eine regionale Ischämie des Gehirns, wie sie dem Herzinfarkt des Menschen ähnelt, wurde experimentell an Affen (*Saimiri sciureus*) durch Abklippen einer A. cerebri media auf dem Wege über ein operativ vergrößertes Foramen opticum erzeugt (GARCIA *et al.*, 1971). 2¹/₂ Std nach der Gefäßabklemmung waren in der grauen und weißen Substanz des Gehirns die Kapillarendothelzellen unverändert; es fand sich aber eine merkliche Schwellung der perikapillären Astrozytenfortsätze. Nach 4 Std erschien das Kapillarendothel immer noch unverändert, während die Perizyten geschwollen und aufgehellt waren und die Astrozytenschwellung weiter zugenommen hatte. Nach 12 Std zeigten die Blutkapillaren merkliche Endothelschwellungen und beginnende Nekrosen der Kapillarwände, aber ohne Endothellücken oder erkennbare perikapilläre Spalträume. In den Lichtungen der meisten Blutkapillaren fanden sich zahlreiche Leukozyten, die z.T. in das angrenzende Gewebe auszuwandern begannen. Im weiteren Verlauf zeigten die Blutkapillaren im Bereich der ischämischen Hirnnekrosen zunehmende hypoxidotische Veränderungen des Endothels, wie Schwellung der Mito-

chondrien, Verschwinden der Mikropinozytosebläschen und Margination des Karyoplasmas, bis zur Endothelzellnekrose. Demgegenüber ließen die Blutkapillaren am Rande der Nekrosen nur relativ geringe Veränderungen erkennen. Trotz schwerer Endothelzellveränderungen blieben die „tight junctions“ intakt, und es traten keine Endothellücken auf. Vom 3. Tag ab fanden sich zunehmend perivaskuläre Flüssigkeitsansammlungen, besonders in der weißen Substanz. Dabei waren aber auch in stärker ödematösen Gehirnabschnitten immer noch viele Blutkapillaren mit fast normaler Ultrastruktur der Endothelzellen zu erkennen. Nach 7 Tagen fanden sich Areale mit nekrotischen Blutkapillaren neben solchen, deren Blutkapillaren entweder eine noch erhaltene Ultrastruktur oder eine beginnende Restitution aufwiesen. In den letzteren erschien das Kapillarendothel gefenstert und ohne Basalmembranen. 16 Tage nach der Gefäßabklemmung zeigten die meisten Kapillaren im Infarktgebiet ein gefenstertes Endothel und ziemlich breite, aber wenig elektronendichte Basalmembranen (GARCIA *et al.*, 1971). Es kommt zur Extravasation von Flüssigkeit und Zellen, ohne daß Endothellücken auftreten. Der Stofftransport erfolgt also nach GARCIA *et al.* (1971) transendothelial, im Sinne einer sog. „Emperipolesis“ (HUMBLE *et al.*, 1956). Dieser Vorgang ist auch umkehrbar. Bei Ratten kommt es 2–4 Wochen nach einer durch Stickstoffbeatmung und Karotisligatur induzierten Gehirnnekrose zu einer erheblichen Verdickung der Kapillarwand durch Reduplikation der Basalmembran und adventitielle Fibrose. Die zu diesem Zeitpunkt in den enzephalomalazischen Gewebebezirken noch anzutreffenden Makrophagen kehren auf transendotheliale Wege in die Zirkulation zurück (CALHOUN und MOTTAZ, 1966). Die Befunde sprechen dafür, daß die permanente zerebrale Ischämie ein multifokaler dynamischer Prozeß ist. Dabei wird trotz Okklusion einer großen Arterie und Entwicklung einer Enzephalomalazie ein Mindestmaß an Mikrozirkulation aufrechterhalten. Andererseits kann es aber nach temporärer Ischämie — auch nach einer solchen von nur kurzer Dauer, wie z.B. bei Strangulation — zu einer schweren Beeinträchtigung der postischämischen Zirkulation im Sinne eines „no-reflow“-Phänomens kommen (HILLS, 1964a und b; AMES *et al.*, 1968; CHIANG *et al.*, 1968). Zwei wichtige Faktoren bei der Pathogenese dieses Phänomens sind ödematöse Schwellungen von Kapillarendothelzellen und Schwellungen der perikapillären Gliafortsätze (CHIANG *et al.*, 1968; HOSSMANN und OLSSON, 1971b). Dabei treten die Kapillarveränderungen früher auf als die Veränderungen des Nervengewebes (HOSSMANN und OLSSON, 1971a). Nach nur kurzfristiger Ischämie und gleichzeitiger Blutdrucksteigerung können Endothellücken auftreten, die den Durchtritt von Eiweißkörpern durch die Kapillarwand gestatten (HOSSMANN und OLSSON, 1971c).

5. Bluthochdruck

Bei Ratten mit einem experimentellen Bluthochdruck nach Abklemmung der linken A. renalis und Exstirpation der rechten Niere entwickelt sich innerhalb von 2–3 Wochen ein Hirnödem mit Schwellung der perikapillären Astrozytenfortsätze in der Rinde und Erweiterung der perivaskulären extrazellulären Räume im Mark. Dabei zeigen die Endothelzellen der Blutkapillaren und Venolen eine verstärkte Zytopenmpsis mit Vermehrung der Caveolae intracellulares

und der Mikropinozytosebläschen im Zytoplasma, sowie mit einigen dicht unter der luminalen Zellmembran der Endothelzellen liegenden größeren Vakuolen. Die Zellgrenzen und Zellverbindungen zwischen den Endothelzellen bleiben intakt (ETO *et al.*, 1971). Von anderen Autoren werden dagegen bei Hypertonie breite Endothellücken im Kapillarendothel beschrieben (SCHUTTE *et al.*, 1968; GLACOMELLI *et al.*, 1969). An den kleinen Arterien des Gehirns führt ein experimenteller Bluthochdruck zu einer leichten Hypertrophie der Endothelzellen mit geringer Vermehrung aller Zellorganellen (SUZUKI und OONEDA, 1972).

6. Bestrahlungsfolgen

a) *Direkte Strahlenschäden*

Bei den Strahlenschäden des Zentralnervensystems werden Frühveränderungen und Spätveränderungen unterschieden (SCHOLZ, 1934; SCHÜMMELFEDER, 1962). Die Frühveränderungen manifestieren sich 3–6 Wochen, die Spätveränderungen etwa 3–6 Monate nach der Bestrahlung. Mit dem Elektronenmikroskop kann man die ersten Veränderungen bereits einige Stunden nach der Bestrahlung erkennen (FRANKE und LIERSE, 1965). Beim Meerschweinchen ist 1 Std nach einer Bestrahlung des Kopfes mit 100 R bzw. 500 R die Zytopenmpsis in den Endothelzellen der Blutkapillaren gering bzw. deutlich gesteigert; sie nimmt in den folgenden Tagen weiter zu und ist vom 9. Tag ab auch in den Perizyten nachzuweisen. Bei 500 R finden sich außerdem nach 1 Std an den perikapillären Astrozyten eine Erweiterung der perinukleären Zisterne und eine Erweiterung des Ergastoplasmas mit Verlust von Ribosomen, nach 6 Tagen erste Veränderungen an den Ganglienzellen und nach 9 Tagen ein Zellödem der Astrozyten. 1 Std nach Bestrahlung mit einer Dosis von 1000 R bzw. 2000 R lassen Endothelzellen und Perizyten keine zytopenmpische Aktivität mehr erkennen. Die Kerne sowohl der Endothelzellen als auch der perikapillären Astrozyten zeigen eine leichte Kernwandhyperchromasie und Fragmentierung der Nukleoli, und die perikapillären Astrozyten sind stark geschwollen. 14 Tage nach der Bestrahlung zeigen die Ganglienzellen schwere Schädigungen, bei denen eine mehr oder weniger starke Karyolyse im Vordergrund steht (FRANKE und LIERSE, 1965). Bei Ratten wurden die Frühveränderungen des Gehirns nach einer Ganzkörperbestrahlung mit Kobalt-60 von 15000 R mit einer Dosisrate von 1000 R/min untersucht (PITCOCK, 1962). Die Blutkapillaren zeigen nach 24 Std und 48 Std gelegentliche Endothelzellschwellungen, während Basalmembranen und Perizyten unverändert erschienen. Dagegen waren die perikapillären Fortsätze der Gliazellen bereits nach 6 Std und die Gliazellen selbst nach 48 Std geschwollen (PITCOCK, 1962). Bei Applikation höherer Dosen von Röntgenstrahlen bis zu 45000 R auf den Kopf des Goldhamsters (HAGER *et al.*, 1962) findet sich 45 Std nach der Bestrahlung ein Exsudat in den perivaskulären Räumen. Dabei scheint es im Bereich der Kapillaren, die keine eigentlichen perivaskulären Räume besitzen, beim Austritt des Exsudates zu einer begrenzten Entblößung der Basalmembran von den Membranen angrenzender Gewebsbestandteile zu kommen. Außer-

dem findet sich eine Erythrodiapedese, bei der der Austritt der Erythrozyten durch eine noch weitgehend intakte Endothelauskleidung und intakte Basalmembran der Blutkapillaren erfolgt. Die Erythrozyten liegen dann zwischen den intakten Astrozytenfortsätzen oder in ödematösen Gehirnabschnitten zwischen den geschwollenen Astrozytenfortsätzen. Nach sehr hohen Strahlendosen kann es auch zu Nekrosen von Hirnkapillaren kommen. Dabei werden meistens nur die Endothelzellen nekrotisch, während die Basalmembran als leerer Schlauch erhalten bleibt (HAGER *et al.*, 1962).

Die Spätveränderungen der Blutkapillaren des Gehirns wurden an Kaninchen 6 Monate und 12 Monate nach Bestrahlung des Kopfes mit Telekobalt-60 in Dosen von 1500, 2000 und 2500 R untersucht (CERVÓS-NAVARRO, 1964, 1965). Die Kapillarendothelzellen der bestrahlten Tiere zeigen im Vergleich zu nicht bestrahlten Kontrollen eine Vermehrung und Vergrößerung der Mikropinozytosebläschen mit Durchmessern zwischen 50 und 200 μm sowie eine Vermehrung von multivesikulären Körpern in den Endothelzellen. Ihre Basalmembranen sind signifikant verbreitert (CERVÓS-NAVARRO, 1964, 1965). Wenn man die Gehirne von Kaninchen einer Bestrahlung mit Protonen oder Alpha-Strahlen mit Einzeldosen von 2000 R bis zu 20000 R aussetzt, kommt es als Spätveränderung ebenfalls zu einer Verdickung der kapillären Basalmembranen mit Exkreszenzen. Außerdem zeigen die Endothelzellen eine Vermehrung und Vergrößerung der Mikropinozytosebläschen, eine Vermehrung multivesikulärer Körper und eine Verminderung des eigentlichen endoplasmatischen Retikulums und der Ribosomen, sowie eine zunehmende Aufhellung des Grundzytoplasmas (MCDONALD und WELCH, 1965; MCDONALD und HAYES, 1967). Die Autoren schließen aus ihren Untersuchungen, daß die Kapillarveränderungen die Ursache von späten Radionekrosen des Gehirns sind.

Die Strahlenschäden der Blutkapillaren von Spinalganglien wurden bei Ratten untersucht (ANDRES, 1963 b). Die Bestrahlung erfolgte lokal mit 185-MeV-Protonen in einer Dosis von 20000 R. 18–42 Std nach der Bestrahlung kommt es zu einer allgemeinen Endothelzellschwellung mit Vermehrung der Vesikeln im Zytoplasma und Vermehrung der Endothelzotten sowie bis zu 20 μm großen lochartigen Aufhellungen in der Chromatinstruktur der Kerne. Innerhalb der folgenden 2–17 Tage bildet sich die Endothelzellschwellung weitgehend wieder zurück. Unter dem Bilde einer „Kapillaritis“ entwickeln sich aber kleine Kapillaraneurysmen sowie Extravasate und weiße Thromben. Vereinzelt kommt es zu Gefäßwandnekrosen (ANDRES, 1963 b).

b) Akzessorische Schäden durch Kontrastmittel

Akzessorische Schäden durch Kontrastmittel nach Strahlenuntersuchung des Rückenmarkes wurden an Hunden untersucht (SCHNEIDER *et al.*, 1974). Eine intraaortale Injektion von 1–2 cm^3/kg Na-Azetrisoat (Urokon) 70% in Höhe des 1. Lendenwirbels führt zu schweren toxischen Läsionen mit fokalen Nekrosen der lumbalen und sakralen grauen Substanz und Paresen der Hinterbeine. Elektronenmikroskopisch läßt sich innerhalb der ersten 4 Std nach der Injektion

die Entwicklung von Nekrosen der Endothelzellen in den Blutkapillaren und Venolen der grauen Substanz verfolgen. Im Bereich der Endothelzellnekrosen kommt es zum Austritt von Blutplasma. 6–24 Std nach der Injektion treten Mikrothrombosen und Blutungen im Bereich der betroffenen Kapillaren und Venolen auf. Diese haben eine persistierende Okklusion der Mikrozirkulation zur Folge und werden für die fokalen Nekrosen der grauen Substanz verantwortlich gemacht. Nach der Injektion eines anderen Kontrastmittels, des Methylglukamin-Diatrizoat (Hypaque, Renografin, Angiografin), wurden Endothelzellnekrosen und fokale Nekrosen der grauen Substanz des Rückenmarkes nicht beobachtet (SCHNEIDER *et al.*, 1974).

7. Traumatische Veränderungen

Nach experimentellen Kontusionen der Großhirnrinde des Goldhamsters bleiben die Blutkapillaren und kleinen Venen am Rande der traumatischen Nekrosen erhalten. Ihr Endothel zeigt schon 48 Std nach dem Trauma eine Hypertrophie mit Massenzunahme des Zytoplasmas, Zunahme der Ribosomen und Neubildung von glattem und rauhem endoplasmatischem Retikulum und Vergrößerung des Golgi-Apparates. Diese Endothelzellhypertrophie kann zu einer Lichtungseinengung der Blutkapillaren bis zum völligen Verschluss des Lumens führen. Die von Basalmembranen umschlossenen Perizyten sind ebenfalls hypertrophiert; dieses spricht für eine Beteiligung der Perizyten an Proliferationsvorgängen der Blutkapillaren (HAGER, 1964).

IV. Lungen

1. Vorbemerkung

Die von Endothel ausgekleidete Kapillaroberfläche der menschlichen Lungen beträgt 70 m^2 (WEIBEL, 1963). An den Lungenkapillaren ist der Besatz mit Perizyten häufig unterbrochen, und im Bereich des Blut-Luft-Weges der Lungenalveolen fehlen die Perizyten ganz (SCHULZ, 1959). Auch präkapilläre muskuläre Sphinkter sind normalerweise in den Lungen nicht vorhanden (NITTA *et al.*, 1969). GIESE (1957) unterscheidet in der Endstrombahn der Lungen Netzkapillaren, die $6\text{--}11 \mu$ weit sind, und Stromkapillaren, die eine Weite von $20\text{--}40 \mu$ besitzen. Die Netzkapillaren sollen als Arbeitskapillaren, je nach Bedarf, die vorwiegend an der Basis der Alveolen liegenden Stromkapillaren dagegen ständig durchströmt werden. Nicht durchströmte Lungenkapillaren ragen als polypenartige oder zottenartige Gebilde, die bis zu 5μ lang und bis zu $0,6 \mu$ breit sein können und ein spaltförmiges Lumen besitzen, in die Lichtung der Alveole vor (SCHULZ, 1959; Abb. 22). Als Besonderheit der pulmonalen Kapillarendothelzellen wird angeführt, daß sie relativ viele der von WEIBEL und PALADE (1964) beschriebenen, aus kleinen parallelen Tubuli zusammengesetzten stabförmigen Zellorganellen (Weibel-Palade-bodies) enthalten (MEYRICK und REID, 1970).

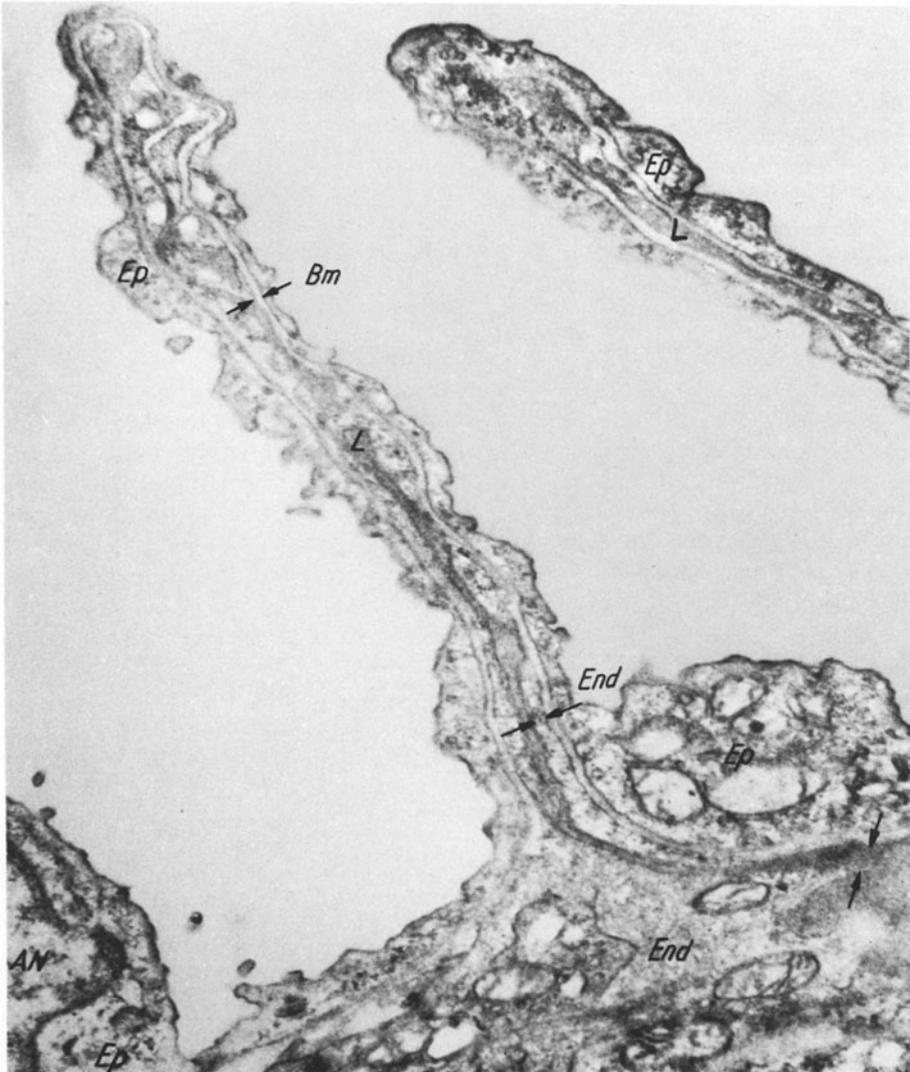


Abb. 22. Polypenartig in die Alveolarlichtung hineinragende, nicht durchströmte Blutkapillare in der Lunge eines neugeborenen Kaninchens. Das Kapillarlumen sehr eng und mit elektronendichtem Blutplasma angefüllt. *End* Endothelzelle, *L* Kapillarlumen, *Bm* Basalmembran, *Ep* Pneumozyten, *AN* Epithelzellkern, ↗ Übergang der nicht durchströmten Kapillare in eine solche mit normal weitem Lumen. Vergr. 30000:1. [Aus: SCHULZ, H.: Die submikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge, Springer 1959, Abb. 66 (Ausschnitt), S. 119]

2. Hyperventilation, Emphysem, Lungenkollaps

Experimentelle Hyperventilation von 3 Std Dauer führt in den Lungen des Hundes zur Entwicklung eines akuten Emphysems. Dabei kommt es zu einer Streckung der Blutkapillaren mit einer Verschmälerung der Basalmembran. Bei star-

ker Überblähung werden die Blutkapillaren durch Dehnung so stark eingeeengt, daß sie für Erythrozyten unpassierbar sind und nur noch von Plasma durchströmt werden können. Die fehlende Passage von Erythrozyten behindert den Gasaustausch. Dieses führt zuerst zum körnig-scholligen nekrotischen Zerfall einzelner Endothelzellen, dem dann eine Zerstörung auch von Alveolarepithelien folgt (SCHULZ, 1959). Ähnliche Befunde wurden auch in der Rattenlunge nach akuter Überblähung beim Ertrinkungstod erhoben (KRÄSTEW und DAVID, 1967). Hier kommt es in den von der osmotischen Einwirkung des Wassers noch unberührten, überblähten Lungenabschnitten zu einem diffusen Ödem und zu Vakuolisierungen der Kapillarendothelzellen und schließlich zu einer Ablösung der Endothelzellen von der Basalmembran, während die Alveolarepithelien zunächst nur geringe Veränderungen zeigen (KRÄSTEW und DAVID, 1967). Zu einer primären Schädigung und schließlich zum Verlust der Kapillarendothelzellen kommt es auch beim spontanen Lungenemphysem des Kaninchens (BOATMAN und MARTIN, 1965) sowie beim menschlichen Lungenemphysem (MARTIN und BOATMAN, 1965). Die Lumina der endothelfreien Kapillaren füllen sich mit kollagenen Fibrillen; dieses hat eine kapilläre Ischämie mit weiteren Zerstörungen im Bereich der Alveolarsepten zur Folge. Später tritt eine Rekapillarisation bzw. eine Rekanalisierung der Kapillarlichtungen ein (BOATMAN und MARTIN, 1965; MARTIN und BOATMAN, 1965).

Bei der Kollapslung kommt es durch Zusammenlagerung der Fasersysteme des Lungengerüsts zu einer Verbreiterung des Blut-Luft-Weges. Die Lymphzirkulation und die Mikrozirkulation in den Blutkapillaren sind herabgesetzt. Elektronenmikroskopisch zeigen die Kapillarendothelzellen eine stärkere Osmiophilie sowie eine Hypertrophie, die die Kapillarlichtung stellenweise hochgradig einengt oder völlig verlegt (BASSERMANN, 1958; SCHULZ, 1959).

3. Hyperoxie

a) Normobare Hyperoxie

Die Einatmung von reinem Sauerstoff unter normalem atmosphärischem Druck führt zu grober Vakuolenbildung im Alveolarepithel und in den Septumzellen, zu pulmonalen hyalinen Membranen, zu Atelektasen und disseminierten Mikrothromben in den Lungen (LIEBEGOTT, 1941; PICHOTKA, 1941; SCHULZ, 1959; BÜSING und BLEYL, 1974; u.a.). Bei Hunden, die einseitig oder doppelseitig mit reinem Sauerstoff beatmet wurden, sind bereits nach 15–30 min Veränderungen der Ultrastruktur in den Lungen festzustellen (COALSON *et al.*, 1971). Zuerst erkennt man ein herdförmiges Zellödem der Pneumozyten I. Nach 1 Std zeigen auch die Endothelzellen der Lungenkapillaren starke Schwellungen mit umschriebenen Unterbrechungen der Zellmembran und Auflösung des Zytoplasmas. In den Kapillarlichtungen treten vermehrt Leukozyten auf. Herdförmig ist eine Transsudation von Blutplasma in die Alveolen zu beobachten. Nach 4 Std sind die Kapillarendothelien stellenweise völlig zerstört, so daß die Kapillarwand nur noch aus der Basalmembran besteht. Daneben findet sich ein ausgeprägtes interstitielles Ödem der Alveolarsepten. Jetzt zeigen auch die Pneumozyten II ein intrazelluläres Ödem und degenerative Veränderungen. Wenn nur

eine Lunge mit reinem Sauerstoff beatmet wird, dann treten an der anderen, normal belüfteten Lunge konsensuell die gleichen Veränderungen auf. Daraus wird der Schluß gezogen, daß die beschriebenen Veränderungen hämatogen ausgelöst werden (COALSON *et al.*, 1971). Bei Menschen, die 14 Std bis 30 Tage lang mit Konzentrationen von 40–100% bzw. 70–100% O₂ beatmet worden waren, entwickelte sich eine Sauerstoffpneumonitis (GOULD *et al.*, 1972) bzw. eine Sauerstoffpneumopathie (KAPANCI, 1972). Dabei kommt es nach 14 Std zu einer Schwellung der Kapillarendothelzellen sowie auch der membranösen Pneumozyten (Pneumozyten I), die langsam an Stärke zunimmt. Etwa vom 3. Tage an können sich die geschwollenen Endothelzellen und Pneumozyten ablösen. In den endothelfreien Kapillaren können sich Fibrinthromben bilden, außerdem entwickeln sich pulmonale hyaline Membranen, und die granulären Pneumozyten (Pneumozyten II) beginnen zu proliferieren. Die Pneumozyten I werden allmählich destruiert und durch Pneumozyten II ersetzt. Vom 10. Tage an entwickelt sich eine zunehmende interstitielle Fibrose (GOULD *et al.*, 1972; KAPANCI, 1972). Die Kapillarveränderungen sind bei Menschen und Ratten stärker ausgeprägt als bei Affen (KAPANCI, 1972). Die durch reine O₂-Atmung hervorgerufenen Lungenveränderungen können zu einer so starken Behinderung des Gasaustausches führen, daß es zu hypoxidotischen Veränderungen des Herzmuskels kommen kann (BERFENSTAM und ZETTERGREN, 1959); man kann hier von einer „paradoxen Hypoxie“ des Herzmuskels nach O₂-Inhalation sprechen.

b) Hyperbare Hyperoxie

Unter der Einwirkung von hyperbarem Sauerstoff von 1–3 atü treten in den Lungen der Ratte Atektasen und ein interstitielles, später auch ein intraalveoläres Ödem auf (NASSERI *et al.*, 1967). Bei 1 atü Sauerstoff sind die Blutkapillaren nach 2 Std kollabiert, und nach 4 Std zeigen sie eine ödematöse Endothelzellschwellung, die das Lumen deutlich einengt. Nach 6 Std enthalten die Kapillaren viele Thrombozyten und eosinophile Leukozyten. Bei 2 atü Sauerstoff sind die Endothelzellschädigungen häufiger zu beobachten, und nach 4–6 Std sind fast alle Kapillarendothelzellen ödematös geschwollen. Bei 3 atü Sauerstoff sind die Veränderungen bereits nach 2 Std voll ausgebildet. Viele Kapillaren erscheinen mit Thrombozyten wie ausgemauert. Die Alveolarepithelzellen zeigen noch keine oder nur geringe Veränderungen. Nur wenige Tiere überlebten hier die 4-Std-Grenze (NASSERI *et al.*, 1967).

c) Ozon

Bei Ratten, deren Atemluft 3 ppm Ozon zugesetzt wurde, war nach 4 Std eine ödematöse Schwellung der Kapillarendothelzellen festzustellen. In den Lichtungen der Blutkapillaren fanden sich große ringartige Gebilde, die aus 2 Lagen trilaminärer Membranen bestehen, und die offenbar von den Membranen nicht geschwollener Endothelzellen gebildet werden. In den zentralen Anteilen der Lungenazini war es darüber hinaus zu einer Schwellung und Vakuolisierung sowie zum nekrotischen Zerfall von Pneumozyten I gekommen. Die peripheren Anteile der Azini zeigten auch ein geringes interstitielles und intraalveoläres Ödem (PLOPPER *et al.*, 1973).

4. Atemnotsyndrom

Beim idiopathischen Atemnotsyndrom des Neugeborenen mit Atelektasen, Hyperämie und pulmonalen hyalinen Membranen besteht eine Permeabilitätsstörung der alveolären Blutkapillaren. Dabei sind an den Kapillarendothelien der Lungen gesteigerte Vesikulationsvorgänge nachgewiesen worden. Zwischen den Endothelzellen klaffen oft weite Lücken, aus denen Bestandteile des Blutplasmas in die Umgebung strömen, so daß sich ein massives interstitielles Ödem mit Fibrinausfällung im Zwischengewebe entwickelt und sekundär schwere Schäden des Alveolarepithels auftreten (GIESEKING, 1971). Sauerstofftherapie in hoher Konzentration führt zu einer zusätzlichen Schädigung der Lungen, bei der drei verschiedene aufeinanderfolgende Stadien unterschieden werden können: Im Frühstadium, d.h. einige Stunden nach Einsetzen der Sauerstofftherapie, zeigten die Lungen typische pulmonale hyaline Membranen, jedoch noch keine stärkeren Schäden am Endothel der Lungenkapillaren. Nach etwas längerer Überlebenszeit und wenige Tage andauernder Sauerstofftherapie fanden sich beträchtliche ödematöse Schwellungen der Kapillarendothelzellen, z.T. mit Bildung großer Vakuolen und Einengung des Kapillarlumens. Darüber hinaus bestanden ein ausge dehntes interstitielles und intraalveoläres Ödem sowie ein Zellödem der Pneumozysten I. Bei den Kindern, die die hochkonzentrierte Sauerstofftherapie länger als 5 Tage überlebt hatten, standen fibrosierende und proliferative Veränderungen im Vordergrund (ANDERSON *et al.*, 1973).

5. Atmosphärischer Unterdruck

Bei atmosphärischem Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10000 m kommt es in den Lungen der Ratte zunächst zu einer Erweiterung der Blutkapillaren. Nach 8stündigem Unterdruck werden hypoxidotische Veränderungen an den Alveolarepithelzellen beobachtet, nicht aber an den Kapillarendothelzellen (SCHULZ, 1959). Dagegen treten bei der Ratte nach 12stündigem Unterdruck, entsprechend der Höhe des Mount Everest, in den Endothelzellen der Blutkapillaren zahlreiche Blasen auf, die sich in das Lumen vorwölben (HEATH *et al.*, 1973). Bei Mäusen entwickelt sich in großer Höhe ein Lungenödem. Dabei kann es zu degenerativen Veränderungen sowohl an den Kapillarendothelzellen als auch an den Alveolarepithelzellen kommen, so daß die alveolokapilläre Membran einreißt und Blutbestandteile in die Alveole austreten läßt (VISWANATHAN *et al.*, 1969).

6. Hypoxie

Eine bis zu 100 Tagen fortgesetzte Hypoxie durch täglichen 1–3stündigen Aufenthalt in einer Sauerstoffmangelatmosphäre von 12,5% O₂ – entsprechend einer Höhe von 4600 m – führt zu einer Verbreiterung der alveolokapillären Membranen. Diese ist bedingt durch eine Schwellung der Kapillarendothelzellen und der Alveolarepithelien sowie durch eine ödematöse Auftreibung der Basalmembranen. Am 21. Versuchstag hat sich die Breite der alveolokapillären Membran fast verdoppelt. Danach geht ihre Breite wieder zurück; es tritt also offenbar eine Gewöhnung ein (LÖBLICH, 1962).

7. Hämorrhagischer Schock, Histaminschock

Bei Katzen wurde durch Aderlaß der Blutdruck von 150 auf 60–70 mm Hg gesenkt. Lebendbeobachtungen der pulmonalen Mikrozirkulation zeigten, daß es im hämorrhagischen Schock frühzeitig zu einer Konstriktion der präkapillären Arteriolen und dadurch zu einer Verlangsamung oder nicht selten zu einer Umkehr des Blutstromes kommt (WILSON *et al.*, 1970). In den nach 2stündiger Hypotonie untersuchten Lungen zeigten die Kapillarendothelien eine ödematöse Schwellung. Dabei fanden sich geschwollene Mitochondrien mit Aufhellung der Matrix sowohl in ödematös aufgetriebenen als auch in nicht geschwollenen Endothelzellen. Häufig war nur eine Zelle im Bereich einer Blutkapillare sehr stark geschwollen, während die anderen Endothelzellen unverändert erschienen. Daneben zeigten auch die Pneumozyten I eine starke Schwellung (RATLIFF *et al.*, 1970).

Eine i.v. Injektion von Polymyxin oder Compound 48/80 führen beim Kaninchen durch akute Freisetzung von Histamin zu einem Schockzustand, dessen Stärke und Dauer dosisabhängig ist (NIKULIN und LAPP, 1965). Elektronenmikroskopisch finden sich die wichtigsten Veränderungen in den Lungen. In der ersten Phase des Schocks findet man in den kleinen Blutgefäßen überall Aggregate von Thrombozyten bzw. Plättchenthromben mit nachfolgender Degranulierung und akuter Serotoninausschüttung. Gleichzeitig kommt es zu einer starken ödematösen Schwellung des Kapillarendothels. Die obturierenden Plättchenthromben, die starke Viskositätserhöhung des Blutes sowie eine durch Serotonin bedingte Vasokonstriktion und das Endothelzellödem erklären das Phänomen der sog. „Lungensperre“. Wenn der Schockzustand länger als 10–15 min anhält, lösen sich die Plättchenthromben wieder, und die ödematöse Endothelzellschwellung geht wieder zurück, wobei zunehmend Mikropinozytosebläschen im Zytoplasma der Endothelzellen auftreten. Die gesteigerte Zytopenie weist darauf hin, daß das Kapillarendothel seine Fähigkeit zu kontrollierten und gesteuerten aktiven Transportvorgängen wiedergewonnen hat. Die Interzellularspalten und Junctionen des Kapillarendothels bleiben, selbst auf der Höhe der ödematösen Endothelzellschwellung, intakt (NIKULIN und LAPP, 1965).

8. Blutstauung

Bei der chronischen Blutstauung der Lungen bei Mitralstenose ist der erhöhte pulmonale Kapillardruck die Grundlage für die Entstehung des Ödems und für feine kapilläre Zerreißen mit Austritt von Erythrozyten (MEESSEN, 1956). Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen menschlichen Lungengewebes von Patienten mit Mitralstenose erscheint das Endothel der Blutkapillaren durch Vermehrung der Ribosomen insgesamt granuliert und stärker osmiophil, jedoch nicht wesentlich verbreitert. Es enthält 0,3–0,5 μ große, membranbegrenzte Vakuolen. Dagegen ist die Basalmembran der Lungenkapillaren von 1200 Å bis auf 5500 Å verbreitert, und der interzelluläre Raum enthält vermehrt kollagene Fibrillen, elastische Fasern und glatte Muskelzellen. Aus der Kapillare ausgetretene Erythrozyten werden innerhalb der Basalmembran festgehalten und zerkleinert (SCHULZ, 1956b, 1959). In einer anderen Untersuchungsserie von menschlichem Lungenbiopsiematerial, das von Patienten mit Mitralstenose stammt (KAY und EDWARDS, 1973), wurden eine ödematöse Schwellung der Kapillarendothelzellen, bis 0,4 μ große membranbegrenzte Vakuolen im Kapillarendothel und eine verschieden starke Verdickung der Basalmembranen der Blutkapillaren gefunden. In breiteren Abschnitten der Alveolarsepten, die auch kollagene Fibrillen enthielten, fand sich ein interstitielles Ödem, nicht aber in den dünnsten Abschnitten des Blut-Luft-Weges über den sich vorwölbenden Blutkapillaren. Einige Blutkapillaren der Alveolarsepten waren von dicht proliferiertem Bindegewebe umgeben und dadurch von der Alveolarlichtung abgedrängt. Schließlich fand sich eine Proliferation von Pneumozyten II, die stellenweise zum Bild einer Kuboidzellenmetaplasie der Lungenalveolen geführt hatte (KAY und EDWARDS, 1973).

9. Ödem

Die Entwicklungsstadien des Lungenödems sind experimentell an der Ratte untersucht worden (MEESSEN und SCHULZ, 1957; SCHULZ, 1959; MEESSEN, 1960). Dabei ergaben sich bei den verschiedenen Formen des Lungenödems gleiche Befunde, unabhängig davon, ob das Lungenödem durch akute Blutstauung nach operativer Abklemmung des Hauptstammes der V. pulmonalis eines Lungenlappens, durch i.p. Injektion von 50 mg/kg α -Naphthylthioharnstoff, durch i.p. Injektion von 30 mg/kg Thiosemikarbazid oder durch Einatmung eines Gasgemisches von 3% CO₂ mit Luft oder durch Einatmung von konzentriertem O₂ erzeugt wurde. Im Anfangsstadium zeigen die Alveolarepithelien eine beträchtliche ödematöse Schwellung. An der Zellbasis kommt es zu schleusenartigen Öffnungen, ohne daß das Epithel zunächst von der Basalmembran abgehoben würde. Die Endothelzellen dagegen zeigen ein mäßiges Zellödem und enthalten vermehrt 500—1000 Å große Vesikeln und Vakuolen, die sich z.T. blasig vergrößern und in die Kapillarlichtung vorwölben. Im Stadium des vollentwickelten Ödems hat die ödematöse Schwellung der Alveolarepithelien weiter zugenommen, bis die dem Lumen zugewandten Zellmembranen einreißen und die Ödemflüssigkeit sich in die Alveolarlichtung ergießt. Aber auch die Endothelzellen der Blutkapillaren sind stärker geschwollen und zeigen jetzt bis zu 2 μ große Vakuolen und Blasen, die sich in das Kapillarlumen vorwölben, sich aber auch abschnüren und frei in der Kapillarlichtung liegen können. Diese Blasen sind von einer doppelten Membran umgeben, deren äußeres Blatt von der luminalen Zellmembran der Endothelzelle stammt. An umschriebenen Stellen ist die Basalmembran der Endothelzellen, wie auch die der Epithelzellen, stark aufgequollen, und die angrenzenden Zellmembranen sind zerstört, so daß es hier zur Auflösung der alveolokapillären Membran kommt (MEESSEN und SCHULZ, 1957; SCHULZ, 1957, 1959; MEESSEN, 1960). Große Endothelzellblasen, die sich in das Kapillarlumen abschnüren, finden sich in der Rattenlunge auch 4 Std nach i.p. Injektion von 1000 mg/kg des Karboanhydrasehemmers Diamox sowie nach 8stündigem Aufenthalt in der Unterdruckkammer entsprechend einer Höhe von 5000 m (SCHULZ, 1959). Beim experimentellen Lungenödem der Ratte nach intratrachealer oder i.p. Injektion von Adrenalin und Histamin (GIESEKING, 1964) konnten keine Diskontinuitäten der Endothelzellschicht der Lungenkapillaren oder der epithelialen Auskleidung der Lungenalveolen nachgewiesen werden. Der Übertritt der Ödemflüssigkeit aus der Kapillarlichtung in den Alveolarraum erfolgt transzellulär. Die Vakuolen im Kapillarendothel erweitern sich zu großen blasigen Hohlräumen von mehr als 1 μ Größe, in denen das Transsudat als feinflockige graue Substanz nachweisbar ist. Mit zunehmender Vergrößerung dieser Blasen verschmälert sich das Zytoplasma basal von der Vakuole und wird zu einem hauchdünnen Film ausgewalzt. Schließlich zerreißt die basale Vakuolenwand und der Vakuoleninhalt fließt in den Interzellularraum des Alveolarseptums ab. Die schon frühzeitig eintretende hochgradige Schwellung der Fortsätze des Alveolarepithels zeigt, daß das Transsudat in das Alveolarepithel hinüberdiffundiert. Auch die weitere Transsudation in die Alveolarlichtung geschieht transzellulär und ohne Lückenbildung in der alveolokapillären Membran (GIESEKING, 1964). Entsprechende Befunde ergeben sich an der Rattenlunge auch beim induzierten urämischen Lungenödem nach doppelseitiger operativer Unterbindung

des Nierenstieles sowie beim neurogenen Lungenödem nach doppelseitiger operativer Vagotomie (MORGENROTH *et al.*, 1969). Der Übertritt der Ödemflüssigkeit erfolgt transzellulär über das Kapillarendothel in das Interstitium der Alveolarwand. Von hier gelangt die Ödemflüssigkeit transzellulär über die Alveolarepithelzellen sowie auch interzellulär durch Öffnen der Kontaktzonen zwischen den Alveolarepithelzellen in den Alveolarraum (MORGENROTH *et al.*, 1973). Beim Kaninchen tritt nach einer einmaligen i.v. Injektion von 0,6 mg/kg Adrenalin ein akutes Lungenödem auf. Dabei wurden Rupturen der Endothelzellmembranen, eine ödematöse „Aufblähung“ des Raumes zwischen endothelialer und epithelialer Basalmembran sowie ein intrazelluläres Ödem des Alveolarepithels beobachtet (LAZAROV und BELAK, 1969).

Ein chronisches Lungenödem entwickelt sich bei Hunden innerhalb von 20–30 Tagen nach Anlegen einer aorto-kavalen Anastomose dicht unterhalb der Abgänge der Nierenarterien und gleichzeitiger Verabreichung von kochsalzreicher Nahrung sowie zusätzlicher Injektion von Percortin 2mal wöchentlich (ORTEGA *et al.*, 1970). Licht- und elektronenmikroskopisch bestand ein interstitielles Ödem mit Verbreiterung der Alveolarsepten und Kompression der alveolären Blutkapillaren sowie eine starke Proliferation der Alveolarepithelzellen. Elektronenmikroskopisch waren die Basalmembranen häufig verdickt und fragmentiert. Die Endothelzellen zeigten eine etwas vermehrte Mikropinocytose und stellenweise eine Hypertrophie mit Verbreiterung der Zellen ohne Aufhellung des Zytoplasmas. Im allgemeinen jedoch treten die Veränderungen der Endothelzellen gegenüber den Veränderungen des Interstitiums zurück (ORTEGA *et al.*, 1970). Ein interstitielles Lungenödem entwickelt sich bei Ratten auch innerhalb von 26 Tagen nach Unterbindung des großen gemeinsamen Gallenganges. Elektronenmikroskopisch sieht man häufig eine Schwellung und vermehrte Vakuolisierung der Kapillarendothelzellen sowie auch der Pneumozyten I, ein interstitielles Ödem mit Vermehrung von kollagenen Fibrillen und eine Proliferation der Pneumozyten II (POPOVIC und MULLANE, 1972).

10. Stoffwechseleinflüsse

Beim Siebenschläfer (*Myoxus glis*, *Glis glis glis* L.) sind — wie in den Endothelzellen der Blutkapillaren des Herzmuskels (vgl. POCHE, 1959) — auch in den Kapillarendothelzellen und in den Alveolarepithelzellen der Lungen die Membranvesikulationen vermehrt (SCHULZ, 1959). Dabei fällt auf, daß die Zellmembranen an den Stellen, an denen sich kleine Invaginationen in das Zytoplasma hinein abgeschnürt haben, noch entsprechend große Kontinuitätsunterbrechungen aufweisen. Dieses spricht u.E. dafür, daß der Vorgang der Mikropinozytose bzw. der Zytopenmpsis während des Winterschlafes mit seiner stark herabgesetzten Stoffwechselintensität zeitlich stark verlangsamt abläuft.

11. Vergiftungen

a) Paraquat

Vergiftungen mit dem Herbizid Paraquat (Gramoxone Merck) führen zu einer urämischen Pneumonitis mit Atelektasen, intraalveolärem Ödem, Hämorrha-

gien, pulmonalen hyalinen Membranen und fibrosierender interstitieller Pneumonie (BULLIVANT, 1966) und schließlich zu einer Lungenzirrhose oder Lungenadenomatose (HERCZEG und REIF, 1968). Die Pathogenese der Paraquat-Lunge konnte anhand von Semidünnschnitten des Lungengewebes eines akuten Vergiftungsfalles beim Menschen geklärt werden (NIENHAUS und EHRENFELD, 1971). Der Patient war 52 Std nach versehentlicher Aufnahme von 2 g Paraquat nach Intensivbehandlung mit Sauerstoffbeatmung an zunehmender Lungeninsuffizienz gestorben. Die Untersuchungen ergaben, daß die Alveolarwand schrittweise von der Luft- zur Blutseite hin zerstört wird. Die Alveolarepithelzellen sind anfangs geschwollen und stark vakuolisiert; gleichzeitig tritt ein eiweißarmes intraalveoläres Ödem auf. Danach kommt es zur Desquamation des Alveolarepithels und zum Austritt einweißreicher Flüssigkeit in die Alveolen mit Bildung hyaliner Membranen. Gleichzeitig entwickelt sich ein hochgradiges Endothelzellödem, das die Lumina der Blutkapillaren in großer Ausdehnung verlegt und für zelluläre Blutbestandteile unpassierbar macht. Teilweise kommt es auch zum Verlust von Endothelzellen, Dilatation der Blutkapillaren und Ausbildung von Kapillaraneurysmen und Rhexisblutungen. Schließlich resultiert eine Auflösung der Alveolarwand einschließlich des Fasergerüsts. Die übrigen Blutgefäße der Lungen, einschließlich der Arteriolen und Venolen, sowie die Bronchen bis zu den terminalen Bronchioli, das lymphatische System und das vegetative Nervensystem der Lungen bleiben erhalten. Die selektive zerstörende Wirkung des Paraquats auf die Lungenalveolen beruht darauf, daß die physiologischen Bedingungen des Alveolarraumes mit seinem hohen Sauerstoffpartialdruck gleichzeitig auch optimale Bedingungen für die chemische Wirkung des Paraquats mit fortgesetzter Bildung von Peroxyd und Abgabe von aktiviertem aggressivem Sauerstoff bieten (POCHE, 1974). Dabei wird die eigentliche Paraquatschädigung der Alveolarwand durch die schwere Störung der Mikrozirkulation mit obstruktivem Endothelzellödem und kapillarstenotischer Ischämie der Lungenalveole intensiviert und bis zur vollständigen Zerstörung der Alveolarwand fortgeführt (NIENHAUS und EHRENFELD, 1971; POCHE, 1974). Diese am Menschen erhobenen Befunde konnten im Tierexperiment an Ratten reproduziert werden (MODÉE *et al.*, 1972). 12–18 Std nach einer s.c. Injektion von 35 mg/kg Paraquat war in den Lungen eine beträchtliche kapilläre Hyperämie und ein herdförmiges interstitielles Ödem der Alveolarsepten festzustellen. Nach 24 Std zeigten die Kapillarendothelzellen eine starke Schwellung mit Vakuolisierung und Mitochondrienschwellung, und auch die granulären Pneumozyten (Pneumozyten II) und die membranösen Pneumozyten (Pneumozyten I) waren stark geschwollen. Nach 48 Std hatten die Endothelzellveränderungen weiter zugenommen und es kam zu einer Desquamation von nekrotischen Alveolarepithelzellen (MODÉE *et al.*, 1972). Im Gegensatz zu den Lungen fanden sich in den Nieren der Maus nach experimenteller Vergiftung mit Paraquat keine wesentlichen Veränderungen der Kapillarendothelzellen (FOWLER *et al.*, 1971).

b) Kohlenmonoxyd

Eine 13–137 min fortgesetzte Einatmung von Luft, die 0,5–1,0% CO enthält, führt bei der Ratte zu schweren Lungenveränderungen. Man findet ein hochgra-

diges Endothelzellödem mit starker Lichtungseinengung der Blutkapillaren und Mikrothromben aus Thrombozyten sowie auch ein Ödem der Alveolarepithelzellen und Schwellung der Mitochondrien. Für das Auftreten der Veränderungen ist die Konzentration von Kohlenmonoxyd in der Atemluft wichtiger als die Konzentration von CO-Hb im Blut (NIDEN und SCHULZ, 1965).

c) Kohlendioxyd

Einatmung von Luft mit erhöhtem CO₂-Gehalt führt in den Lungen von Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden zu einer extremen Erweiterung der Blutkapillaren, die sich dabei stark in die Alveolarlichtung vorwölben (MEESSEN, 1947, 1948). Dabei ist bei Katzen (VON EULER und LILJESTRAND, 1946) sowie an isolierten Lungen von Katzen und Hunden (NISSELL, 1948; DUKE, 1949) eine Druckerhöhung in der A. pulmonalis beschrieben worden. Auch elektronenmikroskopisch wurden die Blutkapillaren in den Lungen der Ratte nach 3stündiger Atmung von Luft mit 3% CO₂ stark erweitert und weit in die Alveolarlichtung vorgewölbt gefunden (SCHULZ, 1959). Das Endothel war dabei verschmälert, so wie es der Erweiterung der Kapillarlichtung entspricht; besondere Veränderungen an den Endothelzellen wurden jedoch nicht beschrieben. Dagegen fanden sich Veränderungen am Alveolarepithel. Aus den Befunden wurde der Schluß gezogen, daß von der Peripherie her eine chemische Steuerung des kapillären Abschnittes des Lungenkreislaufes erfolge, was reflektorische Veränderungen der Weite der vor- und nachgeschalteten Lungenstrombahn nicht ausschließt (SCHULZ, 1956a; MEESSEN, 1958; SCHULZ, 1959).

d) Monokrotalin

Durch Verfütterung der Samen von *Crotalaria spectabilis* gelingt es bei Ratten, experimentell eine pulmonale Hypertonie (KAY *et al.*, 1967; CARILLO und AVIADO, 1969), deren Schweregrad dosisabhängig ist (STÖTZER *et al.*, 1972), mit Cor pulmonale (TURNER und LALICH, 1965; KAY und HEATH, 1966; HEATH und KAY, 1967) zu erzeugen. Der toxische Wirkstoff ist das in den Samen enthaltene Pyrrolizidinalkaloid Monokrotalin. Eine einmalige s.c. Injektion von Monokrotalin in einer Dosis von 3 mg/kg führt bei der Ratte ebenfalls zur Entwicklung eines Cor pulmonale (HAYASHI und LALICH, 1967; KAJIHARA, 1970). Die Lungenveränderungen nach Verfütterung der *Crotalaria*-Samen wurden als Arteriitis pulmonalis bezeichnet (LALICH und MERKOW, 1961; LALICH 1964). Dabei sind sowohl nach Verfütterung (STÖTZER *et al.*, 1972) als auch nach Injektion von Monokrotalin (HAYASHI und LALICH, 1967) ausgedehnte Thrombosierungen der Lungenkapillaren beschrieben worden. Elektronenmikroskopisch wurden nach 8monatiger Verfütterung einer Diät, der 0,02–0,08% Monokrotalin zugesetzt war, zunächst eine starke Schwellung der Endothel- und Muskelzellen der Lungenarterien, und später auch Schwellungen, Dehiszenzen, Rupturen und Lysis der Endothelzellen aller anderen Lungengefäße, insbesondere auch der Kapillaren, beobachtet (ALLEN und CARSTENS, 1970). Affen, die im Alter von einem Monat 30 mg/kg und im zweiten, vierten und sechsten Monat jeweils 60 mg/kg Monokrotalin s.c. injiziert bekamen, hatten etwa 3 Monate später

eine pulmonale Hypertonie mit Anstieg des Pulmonalarteriendruckes auf das Dreifache der Norm, Absinken des arteriellen pO_2 auf die Hälfte und Anstieg des pCO_2 auf das Doppelte. Elektronenmikroskopisch fanden sich zahlreiche Fibrin- und Plättchenthromben in den Blutkapillaren der Lungen. Darüber hinaus zeigten – zum Unterschied von den kleinen Nagetieren – viele Blutkapillaren eine Hypertrophie der Endothelzellen mit Schwellung und Zunahme der Zellorganellen im Zytoplasma und Stenose oder Obturation des Lumens zahlreicher Blutkapillaren durch die hypertrophierten Endothelzellen (CHESNEY und ALLEN, 1973).

Monokrotalin und Retrosin werden in der Leber metabolisiert (MATCOCKS, 1969). Die dabei entstehenden aktiven Pyrrolderivate, die auch chemisch aus Monokrotalin und Retrosin hergestellt werden können, haben eine ähnliche Wirkung wie die Muttersubstanz (BUTLER *et al.*, 1970). Eine einmalige Injektion von 5 mg/kg der chemisch hergestellten Pyrrolderivate führt bei Ratten primär zu Veränderungen am Endothel der Lungenkapillaren (BUTLER, 1970). Nach 1 Woche zeigen die Kapillarendothelzellen eine Hypertrophie mit Vermehrung der Mitochondrien, Vermehrung der Ribosomen und Entwicklung von Ergastoplasma. Die Kerne der Endothelzellen sind vergrößert und bizarr. Die Hypertrophie kann zur Einengung des Kapillarlumens führen. Nach 2 Wochen sind die Lumina der Kapillaren stellenweise völlig verschlossen, und auch die interstitiellen Zellen haben an Größe und Zahl zugenommen. Nach 3–4 Wochen sind die Alveolarwände durch eine Vermehrung und Hypertrophie aller Zelltypen stark verdickt. Die Basalmembranen der Endothel- und Epithelzellen sind teilweise geschlängelt und verdickt. Die Veränderungen der Kapillarendothelzellen werden als primär, die der interstitiellen Zellen und der Epithelzellen als sekundär angesehen (BUTLER, 1970). Monokrotalin führt also bei Primaten zu Veränderungen des Kapillarendothels, die bei Nagern erst nach Injektion von Pyrrolderivaten auftreten.

e) *Bleomyzin*

Unter der Behandlung mit dem antineoplastischen Agens Bleomyzin entwickelt sich als unerwünschte Nebenwirkung eine Lungenfibrose. Mäusen wurde die Substanz an 10 aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosis von jeweils 10 mg/kg i.p. verabreicht (MATSUMOTO *et al.*, 1972). Bereits 3 Tage nach Versuchsbeginn entwickelte sich ein Zellödem mit Vakuolisierung der Kapillarendothelzellen, ferner ein interstitielles Ödem mit Zunahme der Fibroblasten in den Alveolarwänden. Auch das Alveolarepithel schwillt und wird vermehrt in die Alveolarlichtungen abgestoßen. Nach 3–5 Wochen finden sich Nekroseherde sowie Fibrin und eine Fibrose im Bereich der Pleura und subpleuralen Lungenabschnitte. Die Fibrose wird als Folge des primären Kapillarschadens angesehen (MATSUMOTO *et al.*, 1972).

12. Fettembolie

Beim Kaninchen führt eine experimentelle Fettembolie der Lungen mit homologem Fett zwar zu einem Verschuß der Kapillarlumina, jedoch nicht zu einer Endothelzellschädigung. Die Endothelzellen lassen sehr selten Pinozytosebläs-

chen mit aufgenommenen Fettsubstanzen erkennen. Im übrigen wird das Fett in Form großer Tropfen in den Makrophagen des Interstitiums gespeichert (DAVID, 1967). Dagegen führt beim Kaninchen eine experimentelle Embolie der Lungen mit Linolensäure, Ölsäure, Triolein und Olivenöl zu einer toxischen Schwellung der Kapillarendothelzellen mit einer deutlichen Zunahme der Vesikulationsvorgänge. Diese Veränderungen sind bei den ungesättigten Fettsäuren am stärksten ausgeprägt. Der Blut-Luft-Weg ist — vorwiegend bedingt durch die Endothelzellschwellung — auf das Zehn- bis Zwanzigfache des Normalwertes verbreitert. Durch Rupturen der Zellmembranen gelangen Fettsubstanzen in das Zytoplasma der Endothelzellen hinein. Ein Teil des Fettes tritt durch die Interzellularspalten bis an die Basalmembran und durch diese in die Alveolarsepten hinein, wo es in Makrophagen gespeichert wird (RUBIA und SCHULZ, 1963).

13. Immunologische Reaktionen

Durch wiederholte s.c. Injektion des kompletten Freundschens Adjuvans (FINGER, 1964) kann beim Meerschweinchen eine histioplasmozytäre interstitielle Pneumonie erzeugt werden, die in eine interstitielle Lungenfibrose übergeht (MORGENROTH, 1970). Die Tiere wurden nach 5maliger Injektion im Abstand von jeweils 24 Std in wöchentlichen Abständen bis zur 28. Woche untersucht. Dabei ließ sich aus den einzelnen elektronenmikroskopischen Befunden ein fortschreitender Verschluß der Lungenkapillaren rekonstruieren. Zunächst finden sich vermehrt schmale Endothelfortsätze (Mikrovilli, Endothelzotten), die sich paarig an den Kontaktstellen zwischen zwei Endothelzellen bilden und weit in das Kapillarlumen vorragen. Diese Fortsätze können so lang werden, daß sie sich aufrollen und im Querschnitt ein Netzwerk bilden. Schließlich verbreitern sich die paarigen Fortsätze von der Basis her und werden dabei wieder weitgehend in die Masse der hypertrophierten Endothelzelle einbezogen, bis das Kapillarlumen von den beiden hypertrophierten Endothelzellen, zu denen das Zottenpaar gehört, fast vollständig ausgefüllt ist und nur ein ganz schmales spaltenförmiges Restlumen freiläßt, das für korpuskuläre Blutbestandteile nicht mehr passierbar ist (MORGENROTH, 1970).

Ratten, Mäuse und Meerschweinchen, die 2—10 min nach Injektion einer letalen Dosis von Kaninchen-Antirattenlungen-Serum, Kaninchen-Antimäuselungen-Serum bzw. Kaninchen-Antimeerschweinchenlungen-Serum spontan sterben, und Meerschweinchen, denen eine letale Dosis von Anti-Forssman-Serum injiziert wurde, zeigen makroskopisch ein Lungenödem mit Hämorrhagien (BÖHM *et al.*, 1973). Elektronenmikroskopisch finden sich Blutgefäße mit schweren Veränderungen neben ganz normalen Blutgefäßen. Die veränderten Arteriolen, Venolen und Blutkapillaren zeigen geschwollene Endothelzellen und verschieden starke degenerative Veränderungen, angefangen von feiner Vakuolisierung, Schwellung und Schlängelung, bis zur völligen Auflösung der Endothelzellen und Denudation der Basalmembran. Die kleinen Blutgefäße sind durch Plättchenthromben verschlossen, die endothelialen Junctionen öffnen sich, und es kommt zu einem interstitiellen Ödem. Nicht selten sind die kleinen Blutgefäße

rupturiert und lassen Erythrozyten in die Alveolen austreten (BÖHM 1973; BÖHM *et al.*, 1973).

Vom Menschen wurden Lungenbiopsien bei allergischer pulmonaler Granulomatose (sog. Vogelzüchter-Krankheit), bei pulmonaler Sarkoidose und bei Histiozytosis X untersucht. Bei allen drei Krankheiten fanden sich übereinstimmend eine Hypertrophie der Kapillarendothelzellen, z.T. mit Einengung der Lichtung, eine blättrige Verdickung der Basalmembranen und eine Hypertrophie der Perizyten, daneben aber auch Destruktionen von Endothelzellen mit Denudation der Basalmembranen (BASSET *et al.*, 1970).

14. Idiopathische Lungenhämosiderose

Die idiopathische Lungenhämosiderose ist eine seltene, ätiologisch noch weitgehend ungeklärte, zum Tode führende Erkrankung (BÄSSLER, 1961). Bei einem Menschen mit idiopathischer Lungenhämosiderose deckte die elektronenmikroskopische Untersuchung von Lungenbiopsiematerial ausgedehnte Veränderungen an den Blutkapillaren auf (ELLIOT und KUHN, 1970). Das Endothel war geschwollen und an den Basalmembranen der Blutgefäße fanden sich dichte Proteinablagerungen. Die Blutkapillaren sind die Quelle von Lungenblutungen. Die morphologische Ähnlichkeit dieser Kapillarveränderungen mit den Proteinablagerungen bei der Immunkomplex-Nephritis sowie eine Verminderung des Serumkomplementes bei dem Patienten lassen die Autoren an einen immunologischen Mechanismus der intrapulmonalen Hämorrhagien — zumindest bei ihrem Fall — denken (ELLIOT und KUHN, 1970). In einem anderen Fall von idiopathischer Lungenhämosiderose wurden Antilungen-Antikörper gefunden (SOERGEL und SOMMERS, 1962). Die Kapillarveränderungen bei der idiopathischen Lungenhämosiderose lassen sich vom Goodpasture-Syndrom abgrenzen, bei dem die Basalmembranen der Lungenkapillaren diffus verdickt und irregulär rarefiziert sind (BOTTING *et al.*, 1964).

15. Direkte Wassereinwirkung auf die Lungen

Beim Ertrinken tritt nicht nur ein akutes Lungenemphysem auf, sondern es kommt stellenweise auch zu einem direkten Kontakt von aspiriertem Wasser mit dem Lungengewebe. Experimentell führt Süßwasser in der Rattenlunge zu Rupturen der Alveolarepithelzellen sowie zu Mitochondrienschwellungen und zur Zerstörung der Kapillarendothelzellen. Salzhaltiges Seewasser führt dagegen nur zur Schwellung und Vakuolenbildung der Epithelzellen, nicht aber zu Veränderungen der Endothelzellen (REIBORD und SPITZ, 1966).

16. Bestrahlungsfolgen

Die Veränderungen der Lungen nach Röntgenbestrahlung einer Thoraxhälfte oder des ganzen Thorax mit einer Dosis von 2000 R sind an Ratten (PHILLIPS,

1966) und an Mäusen (MAISIN, 1974) systematisch untersucht worden. Die frühesten pathologischen Veränderungen der Ultrastruktur im Bereich der Lungen finden sich am Kapillarendothel. Sie beschränken sich im allgemeinen zuerst auf nur wenige kleine Bezirke des Lungengewebes. 3 Std nach der Bestrahlung ist das endoplasmatische Retikulum der Endothelzellen der Blutkapillaren erweitert, und die Endothelzellen enthalten gelegentlich lysosomenartige Körper. Die Kerne einiger Endothelzellen zeigen eine diskrete Erweiterung der perinukleären Zisterne (MAISIN, 1974). 1–6 Tage nach der Bestrahlung sind die Endothelveränderungen stärker ausgeprägt. Die Endothelzellen sind vakuolisiert und von Bläschen durchsetzt und haben sich stellenweise von der Basalmembran abgelöst (PHILLIPS, 1966; MAISIN, 1974). Lichtmikroskopisch sind zu diesem Zeitpunkt nur eine Blutüberfüllung und ein fleckiges interstitielles Ödem zu erkennen (LEROY *et al.*, 1966a). 2–3 Monate nach der Bestrahlung sind die Kapillarveränderungen stärker und weiter ausgedehnt. Die Endothelzellen sind vakuolisiert und enthalten größere Blasen, osmiophile Körper, Myelinfiguren, lysosomale Vakuolen, ein stark dilatiertes agranuläres und granuläres endoplasmatisches Retikulum sowie stark vermehrt Ribosomen; Mitochondrien und Golgi-Apparat erscheinen normal. Die Endothelzellen sind teilweise weitgehend von der Basalmembran abgelöst und manchmal ganz verlorengegangen. In einigen Blutkapillaren finden sich Plättchenthromben. Wenn diese Phase überlebt wird, beginnen nach etwa 6 Monaten die Basalmembranen der Blutkapillaren sich aufzufalten, oder sie sind leicht verdickt oder ödematös aufgequollen. In den Alveolarsepten treten vermehrt Plasmazellen, Mastzellen und Fibroblasten auf. Die endothelfreien Blutkapillaren bzw. Basalmembranschläuche werden mit Kollagen ausgefüllt, und es entwickelt sich eine interstitielle Fibrose der Lungen. Schließlich kommt es zur Rekanalisation der verschlossenen Kapillarschläuche durch regenerierte Endothelzellen oder zur Neubildung von Blutkapillaren (PHILLIPS, 1966; MAISIN, 1974). Auch bei Hunden sind nach Bestrahlung des Thorax degenerative Veränderungen an den Endothelzellen der Blutkapillaren früher zu beobachten und stärker ausgeprägt als degenerative Veränderungen am Alveolarepithel (TURNER und JENNINGS, 1963; JENNINGS und TURNER, 1964; LEROY *et al.*, 1966b).

17. Infektiöse Einflüsse

Über die Ultrastruktur des Kapillarendothels der Lungen bei der Reaktion auf infektiöse Agentien ist bisher nur wenig bekannt. Bei der experimentellen *Lungentuberkulose* kommt es im tuberkulösen Entzündungsfeld zum Untergang der Blutkapillaren (POLICARD *et al.*, 1957a und b). Vorher werden die Lichtungen der Blutkapillaren von hypertrophierten Endothelzellen vollständig ausgefüllt (SCHULZ, 1959).

In Arbeiten über die Einwirkung und Entwicklung lungenpathogener *Viren* werden die Endothelzellen der Blutkapillaren im allgemeinen nur selten oder gar nicht erwähnt (vgl. SCHULZ, 1959; DAVID, 1967). Bei der experimentellen interstitiellen Pneumonie der Maus nach intrazerebraler Inokulation von Arbovirus BeAn 67949 sind auch die Lungenkapillaren verändert (DE ARAUJO und BULLÓN, 1972). 5–6 Tage nach der Inokulation zeigen die Kapillarendothelzel-

len eine zunehmende Hypertrophie mit Vermehrung von Lysosomen und multivesikulären Körpern. Die Endothelzellhypertrophie führt gelegentlich zur Einengung, jedoch nur selten zur völligen Verlegung des Kapillarlumens (DE ARAUJO und BULLÓN, 1972).

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung einer Lungenbiopsie von einem Fall von generalisiertem Lupus erythematoses mit begleitender diffuser interstitieller Fibrose der Lungen wurden im Zytoplasma der Kapillarendothelien multiple Aggregate tubulärer Strukturen nachgewiesen. Diese etwa 250 Å im Durchmesser großen, feinen Tubuli haben eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Myxovirus; es bleibt aber dahingestellt, ob es sich dabei um Viren handelt. Ähnliche tubuläre Zytoplasmastrukturen wurden bereits früher bei anderen Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen, wie Sklerodermie und Dermatomyositis, nachgewiesen (FRAIRE *et al.*, 1971).

Die Rolle der Mikrozirkulation der Lungen bei *Bakteriämie* ist an Kaninchen geprüft worden. Die Tiere wurden in Abständen von 5 min bis 5 Std nach Infusion einer Streptokokkenemulsion getötet und die Lungen elektronenmikroskopisch untersucht (STEBBENS *et al.*, 1969). 5–10 min nach der Infusion fanden sich in den kleinen Blutgefäßen und in den Blutkapillaren der Alveolarwände vermehrt Leukozyten, Thrombozyten und Monozyten, größtenteils mit den Zeichen der Phagozytose von Bakterien. Die Kapillarendothelien waren intakt und zeigten nur eine sehr geringe Phagozytoseaktivität. 30–45 min nach der Bakterieninfusion waren die meisten Bakterien phagozytiert und bereits weitgehend verdaut. Überall in den Gefäßen fanden sich Aggregate von Leukozyten und von Thrombozyten, die die Lichtung häufig verstopften, und die noch Fragmente der phagozytierten Bakterien erkennen ließen. Nach 45 min waren auch in phagozytotischen Vakuolen der Kapillarendothelzellen Bakterien nachzuweisen. An einigen Stellen war das Endothel der kleinen Lungengefäße von einer bis 500 Å breiten Schicht eines amorphen Materials überzogen, und ganz vereinzelt fanden sich verdichtete Endothelzellen. 1–5 Std nach Beginn der Bakteriämie waren nur noch wenige Kapillaren durch phagozytierende Leukozyten verstopft; es fanden sich aber noch Thromben aus dichtgepackten phagozytierenden Leukozyten und Thrombozyten in den größeren Gefäßen. Die Untersuchungen haben gezeigt, daß sich die Endothelzellen der Lungenkapillaren bei einer Bakteriämie zwar an der Phagozytose beteiligen, daß aber die wesentliche Phagozytoseaktivität im Bereich der pulmonalen Mikrozirkulation bei den Leukozyten liegt (STEBBENS *et al.*, 1969).

V. Nieren

1. Vorbemerkung

Entsprechend der besonderen Funktion der Nieren besitzen ihre Blutkapillaren ein porenhaltiges Endothel (BENNETT *et al.*, 1959; THOENES, 1964, 1965; MAJNO, 1965; SIMON, 1966; DAVID, 1967; CAESAR, 1969; u.a.). Dieses gilt nicht nur für die Kapillaren der Glomerula, sondern auch für die intertubulären Blutkapil-

laren. Lediglich die Kapillaren der inneren und äußeren Markzone (THOENES, 1964) bzw. die afferenten Kapillaren (DAVID, 1967) besitzen in beschränkter Zahl ein geschlossenes, porenloses Endothel. Die Oberfläche der Poren beträgt etwa 20–30% der Gesamtfläche des Endothels. Die Permeabilität der glomerulären Membran soll 25mal größer sein als die der von kontinuierlichen Blutkapillaren mit porenlosem, geschlossenem Endothel (STADHOUDERS, 1972).

2. Ischämie

Der Einfluß einer 1stündigen temporären Ischämie durch Abklemmung des gesamten Gefäßstieles der Niere wurde an der Ratte untersucht (THOENES, 1962, 1964). Die Basalmembranen der Glomerulumkapillaren und der intertubulären Blutkapillaren sind 2 Std nach Wiederdurchblutung auf mehr als das Doppelte verbreitert, erscheinen aber nach 4 Std wieder normal breit. Die glomerulären Endothelzellen zeigen in ihren porenhaltigen Anteilen keine größeren Alterationen. Die Poren behalten normale Form und Größe. Lediglich in der Peripherie der Glomerulumschlingen können dort vereinzelt auftretende, nichtporenhaltige Endothelzellausläufer eine leichte hydropische Auftreibung aufweisen. Die kernhaltigen Anteile der Endothelzellen zeigen keine oder nur geringe Veränderungen. Die Mitochondrien sind nur selten leicht geschwollen. Hin und wieder finden sich im Zytoplasma membranbegrenzte Vakuolen mit feinfleckigem Inhalt und in den Lichtungen der Kapillaren große membranumzogene Endothelblasen. Auch die peritubulären Blutkapillaren zeigen nur verhältnismäßig geringe Endothelveränderungen in Form von leichten Mitochondrienschwellungen. Hier und da kommt es in der Rinde und gelegentlich auch im Mark zu Kontinuitätstrennungen des Endothels, die wahrscheinlich innerhalb der Endothelzellausläufer und weniger an den Kontaktstellen zwischen zwei benachbarten Endothelzellen auftreten. Dabei löst sich das Endothel von der Basalmembran, die selbst aber erhalten bleibt, so daß Blutbestandteile zwischen Endothel und Basalmembran geraten können. Am stärksten geschädigt werden der proximale und distale Tubulus, deren Epithelzellen hydropische Schwellungen, Nekrosen und Ablösung von der Basalmembran erkennen lassen, und auch die glatten Muskelzellen der Arteriolen zeigen gelegentlich Nekrosen (THOENES, 1964). Dehnt man bei Ratten die einseitige temporäre Abklemmung des Nierenstieles auf 2–4 Std aus, so kommt es anschließend zu einer Obstruktion der renalen Mikrozirkulation, die hauptsächlich in den Vasa recta und in den peritubulären Blutkapillaren des Markes lokalisiert ist. Dieser mikrovaskuläre Block ist nach 2stündiger Ischämie noch reversibel, nach 4stündiger Ischämie dagegen nicht mehr (DIETHELM und WILSON, 1971). Nach 1–3stündiger temporärer Abklemmung beider Nierenarterien bei Ratten findet man im Elektronenmikroskop alle Zellenelemente etwa doppelt so breit wie gewöhnlich, und die Lichtungen, besonders der kleinen Blutgefäße, sind eingeeengt oder verschlossen, so daß keine Rezirkulation zustande kommt und der ischämische Schaden prolongiert wird, auch wenn die Ursache der Ischämie inzwischen beseitigt ist (sog. „no-reflow“-Phänomen; FLORES *et al.*, 1972). Durch eine i.a. Injektion von hypertoner Mannitlösung

(25%) oder hypertoner Natriumsulfatlösung (0,7 M) konnte die Zellschwellung beseitigt und die Rezirkulation wieder in Gang gesetzt werden (FLORES *et al.*, 1972).

3. Venöse Blutstauung

Die experimentelle Unterbindung einer Nierenvene beim Kaninchen führt innerhalb weniger Minuten zu einer blauroten Verfärbung und nach 4 Std zu einer Vervierfachung bis Verfünffachung des Gewichtes der betroffenen Niere (DAVID und UERLINGS, 1965). Nach 1–4stündiger Venenabklemmung finden sich in den Endothelzellen der Glomerulumkapillaren sowohl im perinukleären Bereich als auch in den kernfreien Ausläufern verschieden große Vakuolen, die sich in das Kapillarlumen vorwölben und teilweise ablösen. Auch die Mesangiumzellen entwickeln große Vakuolen, die sich durch Endothellücken ebenfalls bis in das Kapillarlumen vorstülpen können. In den intertubulären Blutkapillaren kommt es schon innerhalb von 10 min zur Ablösung einzelner Endothelzellen von der Basalmembran. Die Endothelzellen enthalten Vakuolen, die kernfreien Endothelzellausläufer sind z.T. geschwollen, lösen sich ab und gehen zugrunde, so daß die Kapillare nur noch von der Basalmembran begrenzt wird. Zusätzlich kommt es im Kapillarlumen zur Ansammlung von Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten oder Fibrinkonglomeraten (DAVID, 1965; DAVID und UERLINGS, 1965).

Bei chronischer Nierenvenenthrombose des Menschen sind die glomerulären Endothelzellen geschwollen und enthalten Vesikeln, Vakuolen und vermehrt multivesikuläre Körper. Die Zahl der Poren erscheint vermindert. Die Basalmembranen sind hochgradig verbreitert (MCCARTHEY *et al.*, 1963; PANNER, 1963; PIRANI *et al.*, 1963).

4. Schock

Die hervorstechenden, lichtmikroskopisch erfaßbaren Veränderungen bei der Schockniere sind das interstitielle Ödem und die tubulären Veränderungen (BOHLE, 1965; SANDRITTER, 1967; SCHUBERT, 1968; REMMELE und GILLE, 1968). Beim experimentellen Schock sind in den Blutkapillaren erhebliche Thrombozytenaggregate beschrieben worden (HARDAWAY, 1962; NIKULIN und LAPP, 1965; SCHNEIDER, 1967; GOODMAN *et al.*, 1968). In der akuten Phase des experimentellen Schocks durchgeführte elektronenmikroskopische Untersuchungen haben ergeben, daß es hier in glomerulären und extraglomerulären Blutkapillaren sowie in den Vasa afferentia und in anderen Arteriolen und Venolen der Nieren neben Thrombozytenaggregaten zu grobblasigen oder diffusen ödematösen Schwellungen der Endothelzellen kommt, die zur völligen Verlegung des Lumens führen können (Abb. 23). Zusätzlich wölben sich hydropische Fortsätze von Mesangiumzellen hernienartig in das Lumen vor. Endothelblasen und blasige Mesangiumzellfortsätze können abreißen und embolisch weiterverschleppt werden. Diese Endothelveränderungen sind bei Hunden im hämorrhagischen Schock (BEN ISHAY *et al.*, 1967) sowie bei Kaninchen nach Entblutungskollaps (MEESSEN, 1967c; HUTH und LACERDA, 1968; HUTH, 1969a und b), nach experimenteller Blutdrucksenkung (HUTH und LACERDA, 1968; HUTH, 1969a und b; Abb. 23) und beim Histamin-Schock durch Injektion von Histamin oder durch medikamentöse Histaminliberation (HUTH, 1969a und b; HUTH *et al.*, 1969a) beobachtet worden. Beim Histaminschock standen die Herniation hydropischer Fortsätze von Mesangiumzellen in die Glomerulumschlingen im Vordergrund, während bei den anderen Schockformen als erstes

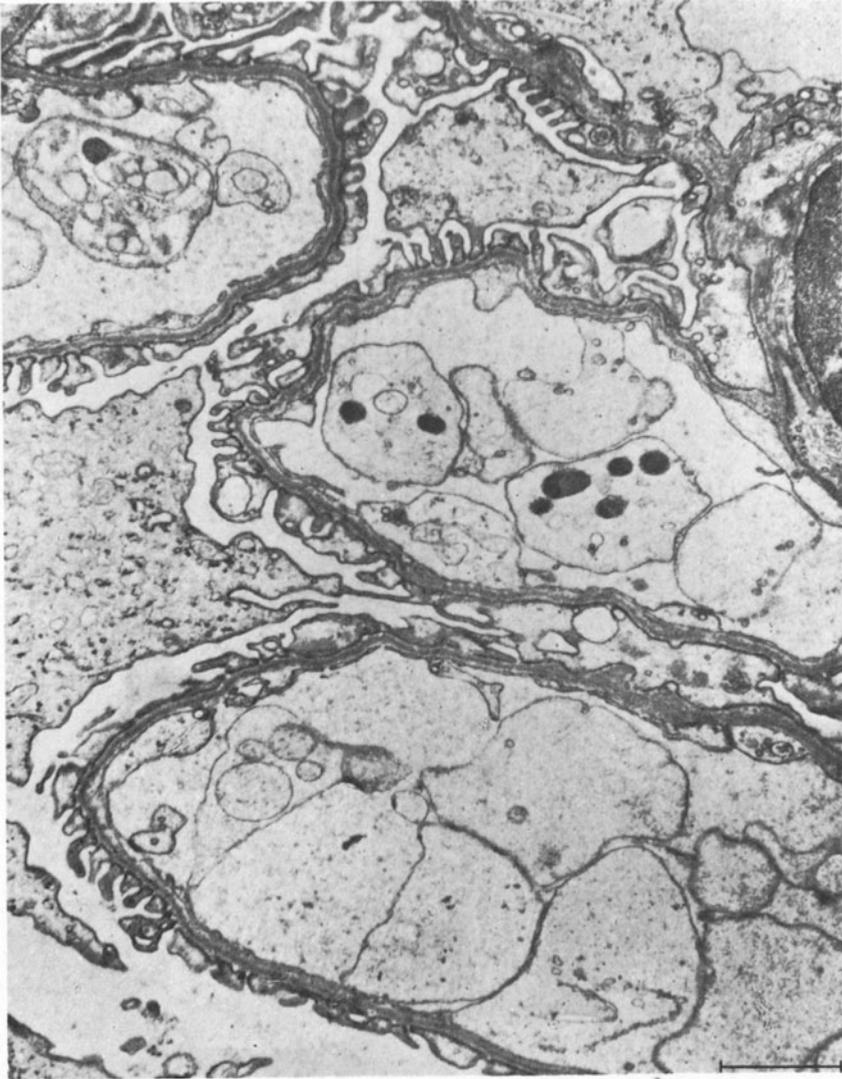


Abb. 23. Schweres Endothelzellödem und Aggregation von Thrombozyten in den Blutkapillaren der Glomerulumschlingen der Kaninchenniere nach experimenteller Absenkung des Blutdruckes bis zum absoluten Kreislaufkollaps. Vergr. 16000:1. [Aus: HUTH, F., LACERDA, P.R.S.: Beitr. path. Anat. **137**, 65–84 (1968), Abb. 6, S. 75]

die starken ödematösen Endothelzellschwellungen auftraten. Elektronenmikroskopische Serienschnitte zahlreicher Glomerula ließen auch Glomerulumschlingen mit Thrombozytenaggregaten erkennen; quantitativ überwogen jedoch die Kapillaren, deren Lumina durch Endothelzellschwellungen verlegt waren (HUTH, 1969b). Diese morphologischen Befunde am Kapillarendothel stehen im Einklang mit der pathophysiologisch beobachteten Einschränkung der glomerulären Filtration im Schock. Sie bedingen Mikrozirkulationsstörungen, die zusammen mit den bisher bekannten

Veränderungen als ein pathogenetischer Faktor für die zur Oligoanurie führende glomeruläre Filtrationsstörung beim Schock anzusehen sind (MEESSEN, 1967c; HUTH, 1969a und b). Ein orthostatischer Kollaps führt beim Kaninchen erst nach mehrfacher Wiederholung zu hydropischen Endothelzellveränderungen an glomerulären und extraglomerulären Blutkapillaren, die denen nach experimentellem Schock anderer Genese oder bei der menschlichen Schockniere vergleichbar sind (HUTH *et al.*, 1969b).

5. Kortikosteroide

Eine Überdosierung von Cortison (BOUISSOU *et al.*, 1965, 1966) bzw. Prednisolon (OGILVIE *et al.*, 1965) führt zu einer herdförmigen Verdickung der glomerulären Basalmembranen, einer Proliferation von Endothel- und Mesangiumzellen und einer diffusen Vermehrung der Mesangiummatrix. Die Endothelzellen sind teilweise vakuolisiert, teilweise zeigen sie eine Verdickung mit vermehrter Osmiophilie. Die Kapillaren sind kollabiert, thrombosiert oder dilatiert, z.T. mit Bildung von kleinen Kapillaraneurysmen.

6. Vergiftungen

a) Sublimat

Nach s.c. Injektion von 1,0 ml einer 0,1%igen Sublimatlösung entwickelt sich bei der Ratte eine Sublimatnephrose, bei der histologisch starke Veränderungen der Tubulusepithelien, von der trüben Schwellung bis zur Nekrose, dagegen aber keine Veränderungen der Glomerula festzustellen sind (SCHÖRCHER und LÖBLICH, 1960). Elektronenmikroskopisch zeigen die Glomerula 4 Tage nach der Injektion eine Erweiterung der Kapillaren, eine Verbreiterung der Basalmembran und eine ödematöse Schwellung der Kapillarendothelzellen mit Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums und Verminderung der Ribosomen sowie eine ballonförmige Auftreibung der Endothelzellfortsätze. Die Endothelporen sind nicht mehr sicher erkennbar. Die intertubulären Blutkapillaren zeigen ebenfalls eine Schwellung der Endothelzellen mit Schwellung der Mitochondrien und Vakuolen im Zytoplasma. Entsprechende Epithelveränderungen finden sich zu diesem Zeitpunkt nur in den apikalen Anteilen der Epithelzellen der Tubuli contorti I. Nach 8 Tagen haben diese Veränderungen weiter zugenommen, und die Endothelzellen, besonders der intertubulären Blutkapillaren, zeigen ein ausgedehntes Zellödem mit Vakuolenbildung und Auflösung der Zytoplasmastrukturen (SCHÖRCHER und LÖBLICH, 1960). Bei der Entwicklung der Sublimatnephrose spielen also, neben der direkten Giftwirkung des Sublimats, auch Kreislaufstörungen der terminalen Nierenstrombahn, d.h. Störungen der Mikrozirkulation, eine wesentliche Rolle.

b) Schlangengift

Nach lichtmikroskopischen Untersuchungen stellt die direkte Schädigung von Gefäßendothelien (PEARCE, 1909; BERBLINGER, 1928; M.B. SCHMIDT, 1930;

APITZ, 1933) und der terminalen Strombahn (ROTTER, 1938) eine wichtige Komponente der komplexen Schlangengiftwirkung dar. Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Nieren von Kaninchen nach experimenteller Vergiftung mit dem Habu-Schlangengift betreffen die ersten pathologischen Veränderungen die Mesangiumzellen, die zystisch umgewandelt werden und schließlich zugrunde gehen, wobei gleichzeitig auch die Mesangiummatrix abgebaut wird. Schließlich besteht das Glomerulum nur noch aus Basalmembranen, Endothel- und Epithelzellen. Später sind auch die Endothelzellen geschwollen und vakuolisiert (KAWAJI und OYAMA, 1960; SAKAGUCHI und KAWAMURA, 1963). Nach Injektion des gelösten Trockengiftes von *Bothrops jararaca* und von *Crotalus terrificus* waren in den Nieren von Kaninchen und Ratten die ersten submikroskopischen Veränderungen an den Epithelzellen der Glomerula zu erkennen. Erst bei stärkerer Schädigung kam es auch zur Schwellung der Endothelzellen (HUTH und MACCLURE, 1964; HUTH, 1966). Danach hat Schlangengift an den Nieren keine elektive toxische Wirkung auf das Kapillarendothel.

c) *Bromäthylaminhydrobromid*

Eine einmalige i.v. Injektion von 50 mg Bromäthylaminhydrobromid (BEA) in 10%iger wässriger Lösung führt bei der Ratte nach 4–7 Tagen zu einer vollständigen Nekrose der Nierenpapillen, die dann um den 21. Tag in das Nierenbecken abgestoßen werden (MURRAY, 1972). Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Nieren dieser Tiere 3–48 Std nach der Injektion ergaben, daß bereits nach 3 Std erste Veränderungen simultan am Endothel der intertubulären Vasa recta und am Epithel der dünnen Henleschen Schleifen und der Sammelrohre festzustellen sind (HILL *et al.*, 1972). Endothel- und Epithelzellen zeigen eine beginnende herdförmige Separation von der Basalmembran. Diese ist nach 6 und 12 Std weiter fortgeschritten, und nach 24 Std ist das Endothel hochgradig degenerativ verändert, kondensiert und homogenisiert oder geschwollen und rupturiert. Die Basalmembran ist weitgehend denudiert, und das Lumen ist teilweise von Thrombozyten ausgekleidet. Entsprechende schwere Veränderungen zeigen auch die Tubuli. Erste Plättchenthromben werden frühestens nach 12 Std gefunden, scheiden also als Ursache der Papillennekrose aus. Die Frage, ob die Veränderungen des Endothels oder des Epithels primär sind, wird offengelassen (HILL *et al.*, 1972). Nach Untersuchungen an Ratten, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine s.c. Injektion von BEA erhalten hatten, scheinen jedoch die Veränderungen am Kapillarendothel den Nekrosen des Tubulusepithels voranzugehen (SHIMAMURA, 1972).

7. Bestrahlungsfolgen

¹ Die Nieren sind entgegen der früher vorherrschenden Meinung nicht strahlenresistent. Strahlendosen bis zu 2000 R setzen reversible Schäden, darüber hinausgehende Strahlendosen hinterlassen irreversible Schäden am glomerulären und tubulären Apparat der Nieren, die in eine Schrumpfniere einmünden können (ZOLLINGER, 1960). Über die Pathogenese der Strahlenschäden der Nieren werden in der

Literatur verschiedene Ansichten vertreten. Zur Klärung dieser Frage wurde bei Meerschweinchen eine Niere einzeitig mit 3000 R oder fraktioniert an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit je 600 R bestrahlt (MOHR und MORGENROTH, 1965). Lichtmikroskopisch finden sich glomeruläre und tubuläre Veränderungen, die nach fraktionierter Bestrahlung wesentlich deutlicher hervortreten als nach einzeitiger Bestrahlung, und die vom 60. Tage ab zu einer Schrumpfung der Glomerula mit fortschreitender Hyalinisierung und Atrophie der zugehörigen Tubulusabschnitte führen, während nach einzeitiger Bestrahlung nur herdförmige und reversible Schäden auftreten. Elektronenmikroskopisch zeigen die Kapillarendothelzellen der Glomerulumschlingen nach einzeitiger Bestrahlung keine größeren submikroskopischen Veränderungen. Nach fraktionierter Bestrahlung dagegen kommt es bereits 2 Tage nach der letzten Strahlendosis zu einer Endothelzellschwellung und zu einer Hypertrophie der glomerulären Kapillarendothelzellen. Zunächst treten vermehrt in das Kapillarlumen hineinragende, schmale Endothelzellfortsätze (Mikrovilli, Endothelzotten) auf. Danach nimmt die Schwellung der Endothelzellen weiter zu, so daß die Kapillarlichtungen bis zum 30. Tag stark eingengt oder z.T. auch verschlossen sind. Die Deckzellenfüßchen sind zu diesem Zeitpunkt noch erhalten. Vom 25. Tage ab zeigt die Basalmembran der Glomerulumschlingen eine zunehmende Depolymerisierung und Verbreiterung. Die Veränderungen nehmen mit der Zeit an Intensität und Ausdehnung zu, und am 80. Tag erkennt man Übergänge zu hyalinen Umwandlungen. Die Tubulusepithelien zeigen nach einzeitiger Bestrahlung geringe, nach fraktionierter Bestrahlung stärkere Veränderungen der Mitochondrien im Sinne einer zunehmenden Schwellung mit Kristolyse. Die Veränderungen sind nach einzeitiger Bestrahlung herdförmig, nach fraktionierter Bestrahlung aber diffus und führen innerhalb von 40 Tagen zur Desorganisation des Zytoplasmas aller Tubulusepithelien mit vakuolisierten und zerfallenden Mitochondrien und Vakuolisierung und Zerfall des endoplasmatischen Retikulums (MOHR und MORGENROTH, 1965). Die Befunde sprechen dafür, daß die ersten Strahlenschäden an Blutkapillaren und Tubulusepithelien unabhängig voneinander eintreten. Die spätere Schrumpfung der Nieren dagegen dürfte überwiegend als Folge der glomerulären Veränderungen anzusehen sein.

Bei Bestrahlung einer Niere von normalen oder einseitig nephrektomierten Kaninchen mit schnellen Elektronen des Betatrons mit Herddosen von 1000–6000 R kommt es nach 3 Monaten zur Verdickung der Basalmembranen der glomerulären und extraglomerulären Blutkapillaren auf ein Vielfaches der Norm, sowie zu einer mesangialen Zellproliferation (HUTH *et al.*, 1972).

8. Glomeruläre Nephropathien

In vielen Organen haben die Blutkapillaren lediglich eine nutritive oder Transportfunktion. In den Nieren kommt ihnen darüber hinaus eine organeigentümliche funktionelle Bedeutung zu. Sie sind ein integrierender Bestandteil der Glomerula und auch des tubulären Apparates. In diesem Sinne ist Nierenpathologie zu einem großen Teil spezielle Pathologie der Mikrozirkulation. Bei Kreislaufstörungen und bei Intoxikationen – als Beispiele seien die temporäre Ischämie und die Aminonukleosidnephrose erwähnt – finden sich feinstrukturelle Zeichen einer Zellschädigung vorwiegend am Epithel und weniger am Kapillarendothel, und die glomerulären Basalmembranen verbreitern sich erst nach einer gewissen Latenzzeit. Demgegenüber stehen bei entzündlichen Glome-

ropathien Veränderungen der Endothelzellen und der Mesangiumzellen im Vordergrund, und die Basalmembranen nehmen nicht nur an Dicke zu, sondern in ihrem Bereich treten zusätzlich Depots von eiweißhaltigen Substanzen auf, ähnlich wie sie auch bei immunologischen Reaktionen oder bei bestimmten Stoffwechselstörungen vorkommen (vgl. THOENES, 1965). Diese Gegenüberstellung läßt erkennen, daß die Blutkapillaren nicht nur in die normale Struktur und Funktion, sondern auch in pathologische Reaktionsabläufe des Glomerulums fest integriert sind. Es kann nicht Aufgabe des vorliegenden Beitrages sein, diese unter normalen und pathologischen Bedingungen bestehende morphologisch-funktionelle Einheit des Nephrons durch eine einseitige Betrachtungsweise aufzulösen. Hinsichtlich der besonderen Beteiligung des Kapillarendothels an der submikroskopischen Pathologie der glomerulären Nephropathien muß deshalb auf einschlägige zusammenfassende Darstellungen im Schrifttum verwiesen werden.

E. Mikrozirkulation und Organpathologie

In den vorstehenden Kapiteln konnte gezeigt werden, daß die Endothelzellen der Blutkapillaren im Herzmuskel, im Skelettmuskel, im Zentralnervensystem, in den Lungen und in den Nieren unter den verschiedenen pathologischen Bedingungen vielfältige Veränderungen ihrer Ultrastruktur erfahren, die sich unterschiedlich auf die Mikrozirkulation dieser Organe auswirken können. Es spricht nichts dafür, daß man die Veränderungen an den Blutkapillaren grundsätzlich als „reaktiv“ und für die Organpathologie völlig unbedeutend ansehen dürfte, so wie es BÜCHNER und ONISHI (1967a und b, 1968) im Fall des Herzmuskels tun. Wir glauben vielmehr, daß man im einzelnen genau prüfen muß, welcher Stellenwert den Endothelzellveränderungen und den dadurch bedingten Störungen der Mikrozirkulation bei der Pathogenese einzelner Krankheitsbilder zukommt.

Von allen vorstehend beschriebenen Endothelläsionen ist das Ödem bzw. die ödematöse Zellschwellung der Endothelzellen die wichtigste. Da die Kapillarendothelzelle aktiv in den Stoffaustausch zwischen strömendem Blut und Parenchymzelle eingeschaltet ist, kann sie von Noxen geschädigt werden, die entweder aus dem strömenden Blut oder aber auch aus einem primär geschädigten Parenchym auf sie einwirken. Dementsprechend kann sich auch ein Endothelzellödem entweder primär, durch direkte Einwirkung einer pathogenen Noxe, oder aber sekundär, etwa durch massive Anflutung von niedermolekularen sauren Stoffwechselschlacken und Abbauprodukten aus einem primär geschädigten Parenchym, entwickeln. Die mit dem Zellödem einhergehende Volumenzunahme der Endothelzelle kann nun zu einer zunehmenden Einengung und schließlich zum Verschluß des Kapillarlumens führen. Dadurch wird die Blutkapillare für Erythrozyten und endlich auch für Blutplasma unpassierbar, d.h. es kommt zu einer kapillarstenotischen oder kapillarobstruktiven Ischämie. Die verschlossene Blutkapillare fällt sowohl für den Antransport von Sauerstoff, Substraten und Mineralien als auch für den Abtransport von niedermolekularen sauren Stoffwechselschlacken aus. Von diesen Folgen der kapillären Ischämie ist die Stagnation des Abtransportes der Stoffwechselschlacken, d.h. der Ausfall des Spüleffektes der Mikrozirkulation, am bedeutungsvollsten. Dieses gilt sowohl für das Kapillarendothel selbst als auch für die Parenchymzelle. So hat CAESAR (1969)

darauf hingewiesen, daß ein mangelnder Spüleffekt zu weiteren ödematösen Endothelzellschwellungen führen kann. Auch ist eine Zunahme des Endothelzellödems zu erwarten, wenn der Kapillarinnendruck geringer wird als der Gewebedruck (vgl. RODBARD, 1971). Für die Parenchymzelle führt der Wegfall des Spüleffektes der Mikrozirkulation durch Anstau von niedermolekularen Stoffwechselschlacken zur Azidose. Dieses dürfte einer der Gründe dafür sein, daß eine Ischämie in der Regel für ein arbeitendes Organ schwerwiegendere Folgen hat als eine reine Anoxie (vgl. OPITZ und SCHNEIDER, 1950). Nun ist bekannt, daß in zahlreichen Organen, wie beispielsweise im Skelettmuskel, in den Lungen oder in den Nieren, unter normalen Bedingungen oder im Ruhezustand ein Teil der Blutkapillaren nicht durchströmt ist und erst bei Bedarf entfaltet und in die Zirkulation eingeschaltet wird. Hier bestehen also gewisse Reserven der Mikrozirkulation (vgl. REITSMA, 1973), so daß der Ausfall einiger weniger Blutkapillaren durch ein stenosierendes oder obstruktives Endothelzellödem zunächst noch nicht sehr ins Gewicht zu fallen scheint. Unter stärkerer funktioneller Belastung, in Mangelsituationen und unter sonstigen pathologischen Bedingungen, die eine diffuse Hypoxidose des betreffenden Organs zur Folge haben, kann jedoch sehr schnell eine kritische Grenze der Mikrozirkulation erreicht werden, bei deren Überschreiten der Ausfall weiterer Blutkapillaren deletäre Folgen für das Parenchym nach sich ziehen kann. Ob und in welchem Ausmaße sich eine kapilläre Ischämie auf die Organpathologie in dieser Weise auswirkt, hängt sowohl von der Mikroangioarchitektonik als auch von der Stoffwechselsituation und der jeweiligen funktionellen Belastung des betroffenen Organs ab. Im Fall des Herzmuskels führt der Kollaps bzw. die zeitweilige Ausschaltung einer Blutkapillare aus der Mikrozirkulation zu einer Vergrößerung des Versorgungsgebietes der Nachbarkapillaren. Dabei reicht der Sauerstoffdruck, der sich entsprechend der vorwiegend asymmetrischen Anordnung der terminalen Strombahn des Herzens (GRUNEWALD und LÜBBERS, 1966; LUDWIG, 1971; TOBORG, 1972) im Herzmuskelgewebe aufbaut (LÜBBERS, 1966/67, 1968, 1969; SCHUCHHARDT, 1969, 1971 a), zur Versorgung der Herzmuskelzellen gerade noch aus. Sobald aber zwei nebeneinanderliegende Blutkapillaren ausfallen, sinkt der Sauerstoffdruck im dazwischengelegenen Herzmuskelgewebe so stark ab, daß er selbst unter Ruhebedingung zur Versorgung der Herzmuskelzellen nicht mehr ausreicht (SCHUCHHARDT, 1971 b; Abb. 24), und daß es zu schweren hypoxidotischen Veränderungen der Herzmuskelzellen kommt (Abb. 25).

Alle diese Fragen können experimentell nur dann eindeutig beantwortet werden, wenn neben der Morphologie gleichlaufend auch physiologische und biochemische Methoden in die Untersuchungen mit einbezogen werden, und wenn die morphologischen Untersuchungen den zeitlichen Ablauf der Frühveränderungen sowohl an den Blutkapillaren als auch an den Parenchymzellen eindeutig festlegen.

Obwohl diese Forderungen bei einem großen Teil der in den vorstehenden Kapiteln zitierten Arbeiten nicht immer vollständig erfüllt sind, soll nachstehend doch der Versuch unternommen werden, die Befunde nach den hier angestellten Überlegungen zu ordnen. Beginnen wir mit den Befunden am Herzmuskel:

1. Nach einer Vergiftung mit dem Pilzgift Amanitin (MELDOLESI *et al.*, 1967) kommt es bereits 2 Std nach einer i.p. Injektion des Giftes an den Blutkapillaren

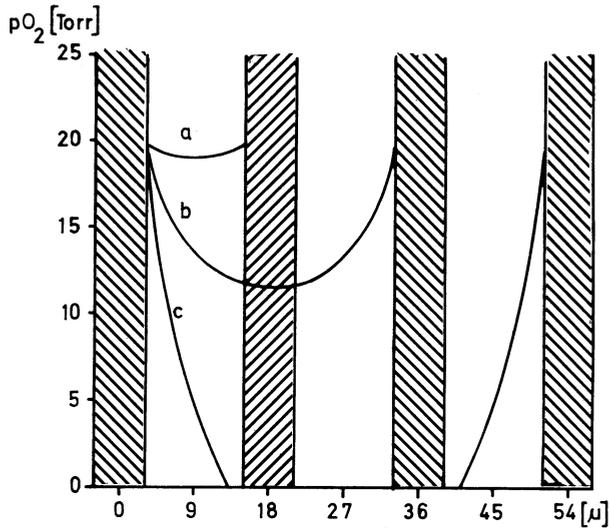


Abb. 24. Schema des interkapillären Verlaufes des Sauerstoffdruckes im Herzmuskel bei verschiedenem Kapillarabstand. Es sind 4 parallel durchströmte Blutkapillaren (schraffiert) im normalen Kapillarabstand von 18μ mit dazwischenliegendem Herzmuskelgewebe dargestellt. Die Kurven zeigen den Sauerstoffdruck des Herzmuskelgewebes (pO_2) bei O_2 -Verbrauch unter Ruhebedingungen ($10 \text{ ml } O_2/100 \text{ g/min}$): a unter Normalbedingungen, b bei Ausfall einer Blutkapillare, c bei Ausfall zweier benachbarter Blutkapillaren. Bei c reicht der vorhandene pO_2 zur Versorgung nicht mehr aus. [Aus: SCHUCHHARDT, S.: Statik und Dynamik der Sauerstoffversorgung des Herzens. Habilitationsschrift, Bochum 1971, Abb. 29]

des Herzmuskels zu einem schweren Endothelzellödem, das die Lumina der Kapillaren hochgradig einengt und teilweise völlig verschließt (Abb. 19). Die Herzmuskelzellen sind zu diesem Zeitpunkt noch unverändert oder zeigen eine eben beginnende Schwellung der Mitochondrien und des endosarkoplasmatischen Retikulums. Erst später, nach längerem Bestehen des Endothelzellödems, kommt es auch zum Zellödem der Herzmuskelzellen mit Ruptur der Zellmembranen, Austritt von Zellorganellen und Untergang von Herzmuskelzellen. In diesem Fall hat die pathogene Noxe, das Pilzgift, primär zu einer schweren Schädigung der Kapillarendothelzellen des Herzmuskels geführt. Die erst später aufgetretenen hypoxidotischen Veränderungen der Herzmuskelzellen könnten zwar zu einem kleinen Teil auch auf einer direkten Giftwirkung beruhen, zum größten Teil aber sind sie sekundär durch die vorgeschalteten primären Läsionen der Blutkapillaren verursacht. Die Kapillarveränderungen sind bei der Pilzvergiftung also *der bestimmende Faktor für die Pathogenese der Herzmuskelzellveränderungen*. Noch übersichtlicher – weil zeitlich mehr auseinandergezogen – liegen die Verhältnisse nach einer einmaligen Röntgenbestrahlung des Herzens mit einer Dosis von 3000 oder 2000 R (MORGENROTH *et al.*, 1967; FAJARDO und STEWART, 1971). Hier lassen sich drei Stadien unterscheiden: Im Initialstadium treten reversible Veränderungen an den Herzmuskelzellen auf, die nach 2–10 Tagen vollständig wieder abgeklungen sind. Während des darauffolgenden Latenzstadiums, das bis zu $2\frac{1}{2}$ Monate dauert und klinisch stumm ist, bleiben

die Herzmuskelzellen im wesentlichen unverändert. In diesem Stadium kommt es zu einer Vermehrung der Endothelzotten (Abb. 20) und zu einem fortschreitenden Endothelzellödem, das die Lumina der Blutkapillaren zunehmend einengt, zu einem Untergang von Blutkapillaren und später auch zu einer Kapillarneubildung, die aber mit der Kapillarzerstörung nicht Schritt hält. Im Spätstadium, das 2–2¹/₂ Monate nach der Bestrahlung beginnt, zeigen sich die Folgen der schweren Mikrozirkulationsstörung auch am Herzmuskel, und es kommt bei der ständig fortschreitenden, mikrozirkulatorisch bedingten myokardialen Ischämie in zunehmendem Maße zum Untergang von Herzmuskelzellen und zu einer progredienten diffusen Fibrose des Herzmuskels. Hier bestimmen also die Kapillarveränderungen eindeutig den Ablauf des pathologischen Prozesses: Sie sind *der bestimmende pathogenetische Faktor* im Ablauf der Strahlenschädigung des Herzens. Wir können also sowohl bei der Amanitin-Vergiftung als auch bei der Strahlenschädigung des Herzmuskels von einer *primär kapillarstenotischen mikrozirkulatorischen Koronarinsuffizienz* sprechen (vgl. POCHE, 1976).

2. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den disseminierten kleinherdigen hypoxidotischen Herzmuskelnekrosen (vgl. POCHE, 1965b, 1969). BÜCHNER (1939, 1970), BÜCHNER und ONISHI (1967a und b, 1968) und ONISHI (1967) deuten die kleinherdige hypoxidotische Herzmuskelnekrose als Folge einer durch Hypoxie bedingten, diffusen schweren Hemmung der Atmungsprozesse in den Herzmuskelzellen; sie vermögen mit dieser Theorie aber nicht zu erklären, warum diese kleinen Herzmuskelzellnekrosen herdförmig sind und immer nur einige wenige Herzmuskelzellen erfassen, obwohl die auslösende Noxe — Hypoxie, Substratmangel oder Enzymhemmung — den ganzen Herzmuskel diffus, d.h. alle Herzmuskelzellen gleichzeitig, betrifft. Die Autoren greifen deshalb zur Erklärung dieses Phänomens auf die Theorie von RIBBERT (1897) über die Entstehung der tigerfellartigen Herzmuskelverfettung bei chronischer Hypoxämie zurück. Danach sollen auch bei der akuten Hypoxie des Herzmuskels die an den venösen Schenkeln der Blutkapillaren gelegenen Herzmuskelzellen verfetten und schließlich nekrotisch werden. Nun erscheint die Zuordnung verfetteter Herzmuskelzellen zu den venösen Schenkeln der Blutkapillaren bei einer chronischen Hypoxämie durchaus plausibel. Für die Pathogenese der akut auftretenden, disseminierten, kleinherdigen Herzmuskelzellnekrosen stellt sie jedoch aus zwei Gründen keine ausreichende Erklärung dar: Erstens durchlaufen die meisten akut auftretenden, kleinherdigen hypoxidotischen Herzmuskelzellnekrosen gar kein Verfettungsstadium. Zweitens sind die kleinherdigen hypoxidotischen Herzmuskelzellnekrosen — auch die hypoxisch bedingten — wesentlich weiter verstreut und niemals so regelmäßig und dicht über größere Herzmuskelbezirke hinweg angeordnet, wie die tigerfellartige Verfettung des Herzmuskels. Von den vielen, an venösen Kapillarschenkeln gelegenen Herzmuskelzellen erkranken immer nur einige wenige. Das „Rätsel des Herdförmigen“, wie FEYRTER es einmal genannt hat (vgl. MEESSEN, 1966), bleibt nach dieser Theorie also ungelöst, d.h. wir müssen nach weiteren, pathogenetischen Kofaktoren suchen, die für das Auftreten von herdförmigen kleinen hypoxidotischen Herzmuskelzellnekrosen bei einer diffusen Hypoxidose des Herzmuskels verantwortlich sind und deren Lokalisation bestimmen. Ein solcher Faktor bietet sich in dem stenosieren-

den Endothelzellödem der Blutkapillaren an. Die Arbeiten unserer Arbeitsgruppe zur Frage der Bedeutung des stenosierenden Endothelzellödems der Blutkapillaren des Herzmuskels für die Entstehung kleinherdiger hypoxidotischer Herzmuskelzellnekrosen (HAUSAMEN und POCHE, 1965 a und b; MEESEN, 1966, 1967 a und b; POCHE, 1965 b, 1969, 1970, 1971; POCHE *et al.*, 1967, 1969, 1971; POCHE und NIENHAUS, 1971) sind in der Literatur teilweise offenbar mißverstanden und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen sind nicht zutreffend interpretiert worden (bei ONISHI, 1967; BÜCHNER und ONISHI, 1967 a und b, 1968; BÜCHNER, 1970). So schreiben BÜCHNER und ONISHI (1968), wir hätten aus unseren Befunden gefolgert, „daß der morphologische Primäraffekt eines akuten einmaligen oder rezidivierenden Sauerstoffmangels am Herzmuskel der Ratte ein fleckweise auftretendes Ödem der Kapillarendothelien“ sei. Tatsächlich ist von unserem Arbeitskreis eine solche Schlußfolgerung niemals gezogen worden; ebenso ist der Begriff „Primäraffekt“ oder „Primäreffekt“ von uns in diesem Zusammenhang nie verwendet worden. Es ist deshalb notwendig, unsere Auffassung noch einmal kurz zu umreißen (vgl. Abb. 25):

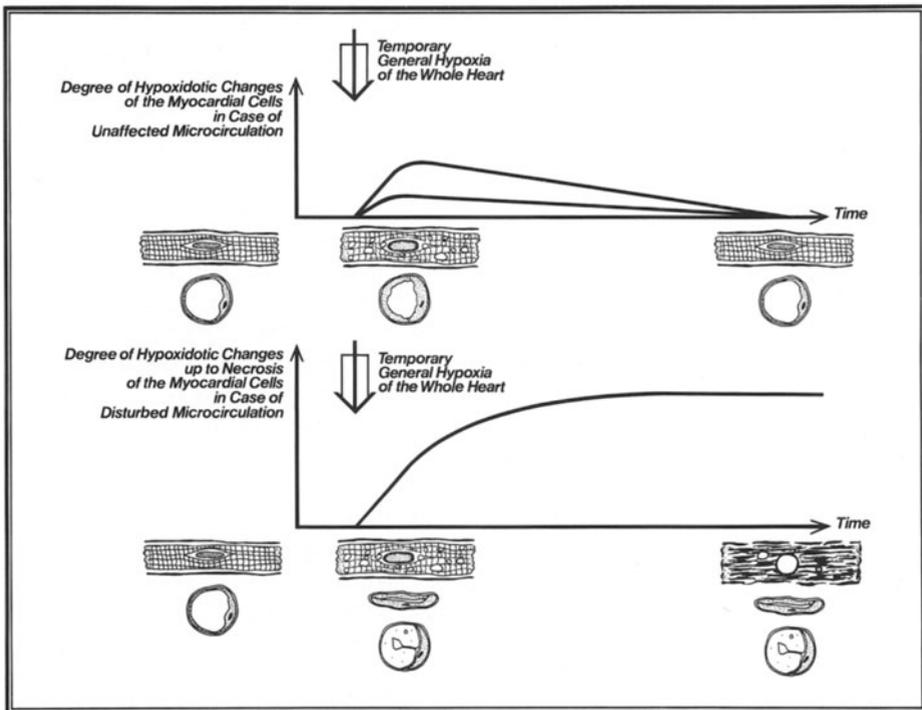


Abb. 25. Schema der Pathogenese *fokaler* kleiner Herzmuskelzellnekrosen nach temporärer *diffuser* Hypoxie (bzw. Hypoxidose). *a* Verhalten bei ungestörter Mikrozirkulation: Die temporäre Hypoxie führt zu reversiblen hypoxidotischen Herzmuskelveränderungen, die nach Überstehen der Hypoxie wieder abklingen. *b* In Verbindung mit der temporären diffusen Hypoxie ist es zu einem Kapillarkollaps oder zu einem stenosierenden/obturierenden Endothelzellödem gekommen. Folge: Kapillarstenotische/kapillarobstruktive Ischämie, bis 24 Std und länger anhaltend → Nekrose der von solchen Kapillaren versorgten Herzmuskelzellen

Eine temporäre diffuse Hypoxidose des Herzmuskels durch exogene Hypoxie oder durch eine akute Koronarinsuffizienz anderer Ursache führt bei allen Herzmuskelzellen zu hypoxidotischen Veränderungen: Die früheste hypoxidotische Veränderung der Herzmuskelzellen, insbesondere bei der Hypoxidose durch Hypoxie oder Anoxie, besteht in einer Verminderung bzw. einem Schwund der vitalen Mitochondriengranula (POCHE, 1966, 1973; POCHE *et al.*, 1967, 1969; vgl. Abb. 2b, 12b). Anschließend kommt es innerhalb von 5–10 min zu einer Aufhellung des Grund Sarkoplasmas mit Verminderung der Glykogengranula, die in schweren Fällen später in ein hochgradiges Zellödem übergehen kann. Die Mitochondrien zeigen eine langsam zunehmende, meistens marginal beginnende, klein- oder großvakuoläre Schwellung mit zunehmendem Matrixverlust und Kristolyse (vgl. Abb. 14). Das endosarkoplasmatische Retikulum läßt ebenfalls eine zunehmende Schwellung und Erweiterung seiner Tubuli und der subsarkolemmlen Zisternen erkennen. Schließlich kommt es an den Myofibrillen zu einer Auflockerung des Myofilamentmusters mit Auflösung einzelner Myofilamente oder — in besonderen Fällen — zum Auftreten von umschriebenen Kontrakturen (Kontraktionsbänder, hyaline Querbänder). Die Kerne können schwellen und eine marginale Chromatinverdichtung aufweisen. Diese hypoxidotischen Herzmuskelveränderungen können, je nach Art, Stärke und Dauer der temporären diffusen Hypoxidose, und wahrscheinlich auch in Abhängigkeit von der jeweiligen Stoffwechselsituation der einzelnen Herzmuskelzelle, einen bestimmten Schweregrad erreichen und nach Aufhören der Hypoxidose schnell wieder abklingen, so daß nach einer gewissen Zeit alle Herzmuskelzellen wieder eine normale Ultrastruktur aufweisen (vgl. Abb. 25, obere Bildhälfte). Nun betrifft bei einer temporären diffusen Hypoxidose bzw. bei einer akuten Koronarinsuffizienz die hypoxidotische Stoffwechselstörung aber nicht nur die Herzmuskelzellen, sondern auch die Kapillarendothelien. Die morphologischen Auswirkungen der Hypoxidose sind aber im allgemeinen an den nur wenig spezialisierten und relativ undifferenzierten Endothelzellen weniger deutlich faßbar als an den hochspezialisierten und differenzierten Herzmuskelzellen. Kommt es jedoch während der temporären Hypoxidose bzw. Koronarinsuffizienz zu einem Kapillarkollaps, einem vorübergehenden Abfall des intrakapillären Druckes unter das Niveau des Gewebedruckes oder zu einer anderweitigen zusätzlichen Schädigung, dann kann sich in den betroffenen Blutkapillaren offenbar sehr schnell ein Endothelzellödem entwickeln, das nach eigenen experimentellen Erfahrungen bis zu 24 Std und länger bestehen bleiben kann (HAUSAMEN und POCHE, 1965a). Wenn ein solches Endothelzellödem das Kapillarlumen hochgradig stenotisiert oder verschließt, dann kommt es zu einer kapillarstenotischen oder kapillarobstruktiven Ischämie mit allen bereits erwähnten Folgen am Herzmuskel, die schließlich in eine Nekrobiose der betroffenen Herzmuskelzellen einmünden (vgl. Abb. 25, untere Bildhälfte). Das kapillarstenotische oder kapillarobstruktive Endothelzellödem ist hier zwar nicht der bestimmende Faktor, wohl aber *ein wesentlich mitbestimmender Faktor oder Kofaktor bei der Pathogenese der disseminierten kleinherdigen hypoxidotischen Herzmuskelnekrose*. Ein Endothelzellödem, das die Rolle eines derartigen Kofaktors spielt, ist unter folgenden pathologischen Bedingungen beschrieben worden: Nach temporärem starkem atmosphärischem Unterdruck (HAUSAMEN und POCHE, 1965a und b;

POCHE, 1965 a und b; POCHE und HAUSAMEN, 1965; Abb. 7), bei der Höhenkrankheit des Rindes und anderer Tierarten (EPLING, 1968; BISCHOFF *et al.*, 1969), nach Abfall des koronaren Perfusionsdruckes (POCHE *et al.*, 1971; Abb. 16, 17), nach temporärem mäßigem atmosphärischem Unterdruck bei experimenteller renaler Hypertonie (BACKWINKEL *et al.*, 1971, 1973), nach Überdosierung von Cortisol und Aldosteron (NIENHAUS *et al.*, 1963), bei CO-Vergiftung (MEESSEN, 1966), bei CO₂-Vergiftung (HINKE, 1964), bei mit Anoxie kombinierter Hyperkapnie (POCHE *et al.*, 1969; vgl. Abb. 18), nach Gaben von Streptolysin O (WALDMANN, 1965) und bei der experimentellen Chagas-Myokarditis (MACCLURE und POCHE, 1960; Abb. 11). Das Endothelzellödem ist in allen diesen Fällen nicht das Primäre, es wirkt aber nach Abklingen der primären diffusen Hypoxidose bzw. nach Überwindung der temporären primären, das ganze Herz betreffenden, „großen“ Koronarinsuffizienz herdförmig auf der Ebene der Mikrozirkulation weiter. Wir können hier also von einer *sekundären oder assoziierten kapillarstenotischen mikrozirkulatorischen Koronarinsuffizienz* sprechen (vgl. POCHE, 1976). Wir glauben, daß die genaue Analyse dieser Vorgänge deshalb so wichtig ist, weil sie letztlich auch eine ärztlich-therapeutische Konsequenz haben kann. So wird man beispielsweise bei einer schweren Koronarsklerose Anfälle von Angina pectoris nicht immer verhindern können. Wenn man aber nach einem Anfall das nachfolgende kapillarstenotische oder kapillarobstruktive Endothelzellödem und damit auch die davon abhängigen disseminierten kleinen Herzmuskelnekrosen verhindern und damit die fortschreitende Fibrosierung des Herzmuskels etwas hintanhaltend könnte, so wäre damit für den Patienten schon sehr viel gewonnen. Ansätze in dieser Richtung ergeben sich insofern, als bereits experimentell nachgewiesen werden konnte, daß sich das kapillarstenotische Endothelzellödem und auch die davon abhängigen herdförmigen hypoxidotischen Veränderungen des Herzmuskels nach temporärem atmosphärischem Unterdruck bei der Ratte durch vorherige Gaben von Alupent in therapeutischer Dosis verhindern (Abb. 15), und durch vorherige Gaben von Persantin in therapeutischer Dosis erheblich reduzieren lassen (HAUSAMEN und POCHE, 1965b; POCHE und HAUSAMEN, 1965). Ein ähnlicher protektiver Effekt sowohl auf die Kapillarendothelzellen des Herzmuskels als auch auf die Herzmuskelzellen selbst konnte bei Kaninchen mit einem experimentellen renalen Bluthochdruck, die zusätzlich einem temporären mäßigen atmosphärischen Unterdruck ausgesetzt wurden, durch perorale Therapie mit Prenylamin erzielt werden (BACKWINKEL *et al.*, 1971, 1973).

3. Ein Endothelzellödem der Blutkapillaren, das den Herzmuskelveränderungen gradmäßig und teilweise auch zeitmäßig etwas nachhinkt, ist beim experimentellen ischämischen Herzinfarkt (CAULFIELD und KLIONSKY, 1959; DAVID und HECHT, 1961) sowie auch bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung (SUZUKI, 1968) beschrieben worden. Bei der Aderlaß-Oligämie (ONISHI, 1967), nach emotionalem Stress (JÖNSSON und JOHANSSON, 1974), bei der Kobalt-Myokardiopathie (KNIERIEM und HERBERTZ, 1969), nach Überdosierung von Chinidin (BREITFELLNER, 1969) und bei der protrahierten Thiozetamid-Intoxikation (WALDMANN und BADER, 1968) findet sich ein Endothelzellödem der Blutkapillaren, das im allgemeinen nicht so stark wird, daß es wesentliche hypoxidotische Herzmuskelzellveränderungen zur Folge hätte. In allen diesen Fällen stellt das kapilläre

Endothelzellödem — unabhängig von seinem absoluten Schweregrad — nur *einen akzidentellen Faktor* dar, der für die Pathogenese nachfolgender hypoxido-tischer oder nekrotischer Herzmuskelzellveränderungen im allgemeinen keine wesentliche Rolle mehr spielt.

Das Endothelzellödem der myokardialen Blutkapillaren nach temporärer exogener Hypoxie (HASPER, 1964) hängt hinsichtlich seines Schweregrades und der Zahl der betroffenen Endothelzellen vom Grad und von der Dauer der exogenen Hypoxie ab (BÜCHNER und ONISHI, 1967a und b, 1968). Dieses Endothelzellödem wäre unseres Erachtens aber nur in leichten Fällen als „akzidenteller Faktor“ einzuordnen, während es in schweren Fällen sehr wahrscheinlich einen „wesentlich mitbestimmenden Faktor oder Kofaktor“ für die Pathogenese nachfolgender Herzmuskelzellveränderungen darstellen dürfte, also der vorhergehenden Gruppe 2 zugeordnet werden müßte. Dieses Beispiel zeigt, daß es bei der pathogenetischen Einordnung des Kapillarendothelzellödems fließende Übergänge geben kann.

4. Geringe Endothelzellveränderungen der Blutkapillaren des Herzmuskels, vor allem eine mehr oder weniger deutliche Zunahme der Mikropinozytose, sind bei der Ischämie des von hämodynamischer Arbeit entlasteten Herzens, z.B. bei offenen Herzoperationen (LÖHR *et al.*, 1960; POCHE und OHM, 1963; DE GASPERIS *et al.*, 1971/72) oder am überlebenden, leerschlagenden, perfundierten isolierten Herzen (POCHE *et al.*, 1969; Abb. 12a), nach Überdosierung von pressorischen (WENZEL *et al.*, 1969) und depressorischen (KORB, 1965; HAUSAMEN und POCHE, 1965b) Katecholaminen, nach Überdosierung von Persantin (POCHE und HAUSAMEN, 1965), bei der Inanitionsatrophie (POCHE, 1958) und während des Winterschlafes (POCHE, 1959), ferner nach toxischen Dosen der antifibrillatorischen Substanz Ajmalin (BREITFELLNER *et al.*, 1966a) und nach toxischen sowie auch nach therapeutischen Dosen der antifibrillatorischen Substanz Novocamid (BREITFELLNER *et al.*, 1966b) beschrieben worden. Diese Endothelzellveränderungen haben für die Pathogenese der unter den genannten Bedingungen auftretenden Herzmuskelzellveränderungen keinerlei Bedeutung. Sie stellen im Hinblick auf die Herzmuskelzellveränderungen nur eine *unwesentliche Mitreaktion* dar.

Wenn wir die gleichen Kriterien für die Bewertung der Rolle des kapillären Endothelzellödems oder anderer Endothelzellveränderungen für die Organpathologie auch bei den übrigen in Kapitel D aufgeführten Organen anwenden, dann ergibt sich folgendes Bild:

1. Pathologische Bedingungen, bei denen ein Endothelzellödem oder andere Endothelzellveränderungen der Blutkapillaren *der bestimmende Faktor für die Pathogenese nachfolgender pathologischer Parenchymveränderungen* sind:

Beim Skelettmuskel sind, wie beim Herzmuskel, die Veränderungen an den Blutkapillaren bestimmend für die Entwicklung der späten Strahlenschäden (vgl. PHILLIPS *et al.*, 1972; MAISIN, 1974). Am Rückenmark sind die Kapillarschäden bestimmend für die Entwicklung der fokalen Nekrosen nach Injektion des Kontrastmittels Na-Azetriszoat (SCHNEIDER *et al.*, 1974). In den Lungen sind die Kapillarveränderungen der bestimmende pathogenetische Faktor für die pathologischen Organveränderungen: bei hyperbarer Hyperoxie (vgl. NASSERI *et al.*, 1967), nach CO-Einatmung (vgl. NIDEN und SCHULZ, 1965), nach Verfütterung

von Monokrotalin (vgl. ALLEN und CARSTENS, 1970; CHESNEY und ALLEN, 1973) oder Injektion von Pyrrolderivaten (BUTLER, 1970), nach Injektionen von Bleomycin (MATSUMOTO *et al.*, 1972), nach experimenteller Fettembolie mit Fettsäuren (vgl. RUBIA und SCHULZ, 1963), nach wiederholter Injektion von Freund-schem Adjuvans (vgl. MORGENROTH, 1970) sowie bei der Strahlenschädigung der Lungen (vgl. PHILLIPS, 1966; MAISIN, 1974; TURNER und JENNINGS, 1963; JENNINGS und TURNER, 1964; LEROY *et al.*, 1966 b). In den Nieren soll die Vergiftung mit Bromäthylaminhydrobromid primär an den Blutkapillaren angreifen (SHIMAMURA, 1972).

2. Pathologische Bedingungen, bei denen ein Endothelzellödem oder andere Endothelzellveränderungen der Blutkapillaren *ein wesentlich mitbestimmender Faktor oder Kofaktor für die Pathogenese nachfolgender pathologischer Parenchymveränderungen* sind:

Im Skelettmuskel ist das Endothelzellödem der Blutkapillaren ein wesentlich mitbestimmender Faktor für die Pathogenese der Muskelzellnekrosen nach venöser Blutstauung durch Venenligatur (vgl. MARQUART und CAESAR, 1970; Abb. 21 b). Nach Gefrieren und Wiederauftauen der Skelettmuskulatur hängt die Prognose der Muskelveränderungen von Grad und Ausdehnung der Kapillarveränderungen ab (BOWERS *et al.*, 1973). Im Gehirn sind die Kapillarveränderungen wesentlich mitbestimmend für die späten Bestrahlungsnekrosen (MCDONALD und WELCH, 1965; MCDONALD und HAYES, 1967). Ein stenosierendes Endothelzellödem der Blutkapillaren ist auch mitverantwortlich für das Auftreten des „no-reflow“-Phänomens nach temporärer Ischämie des Gehirns (CHIANG *et al.*, 1968; HOSSMANN und OLSSON, 1971 a und b). In den Lungen werden die Veränderungen des Lungengewebes wesentlich mitbestimmt von den Veränderungen der Blutkapillaren bei Hyperventilation (vgl. SCHULZ, 1959), bei akuter Überblähung (vgl. KRÄSTEW und DAVID, 1967) und beim spontanen Lungenemphysem (vgl. BOATMAN und MARTIN, 1965; MARTIN und BOATMAN, 1965). Bei der Parquat-Lunge wird die ursprünglich toxische Schädigung der Alveolarwand durch ein hochgradiges Endothelzellödem mit kapillarstenotischer und kapillarobstruktiver Ischämie der Lungenalveole intensiviert und bis zur vollständigen Zerstörung der Alveolarwand fortgeführt (NIENHAUS und EHRENFELD, 1971; MODÉE *et al.*, 1972; POCHE, 1974). An den Nieren ist ein hochgradig stenosierendes Kapillarendothelzellödem verantwortlich für die Blockierung der Rezirkulation (vgl. DIETHELM und WILSON, 1971) im Sinne des sog. „no-reflow“-Phänomens nach mehrstündiger temporärer Ischämie (FLORES *et al.*, 1972). Weiterhin sind Kapillarveränderungen wesentlich mitbestimmend für die Nierenveränderungen: beim hämorrhagischen Schock (vgl. BEN ISHAY *et al.*, 1967; MEESSEN, 1967 a; HUTH und LACERDA, 1968; HUTH, 1969 a und b), nach experimenteller starker Blutdrucksenkung (HUTH und LACERDA, 1968; Abb. 23), bei der Sublimatvergiftung (vgl. SCHÖRCHER und LÖBLICH, 1960), bei der Bromäthylaminhydrobromid-Vergiftung (vgl. HILL *et al.*, 1972) sowie auch für die späten Bestrahlungsschäden (vgl. MOHR und MORGENROTH, 1965).

3. Pathologische Bedingungen, bei denen ein Endothelzellödem oder andere Endothelzellveränderungen der Blutkapillaren hinsichtlich der Pathogenese pathologischer Parenchymveränderungen *nur einen akzidentiellen Faktor* darstellen:

Im Gehirn finden sich Endothelzellveränderungen der Blutkapillaren, die aber im allgemeinen keine wesentliche Bedeutung für die Pathogenese der Parenchymveränderungen besitzen: bei kurzfristiger diffuser Hypoxie bzw. Anoxie (vgl. SHEN *et al.*, 1967), bei langfristiger Ischämie (vgl. HILLS, 1964a; PRATESI *et al.*, 1969; GARCIA *et al.*, 1971), nach temporärer Ischämie und Rezirkulation (vgl. ARSÉNIO-NUNES *et al.*, 1973), bei frühen Strahlenschäden (vgl. HAGER, 1962; PITCOCK, 1962; FRANKE und LIERSE, 1965) und auch bei späten Strahlenschäden (vgl. CERVÓS-NAVARO, 1964, 1965). In den Lungen sind Kapillarveränderungen ein akzidenteller Faktor: bei der normobaren Hyperoxie (vgl. COALSON *et al.*, 1971; GOULD *et al.*, 1972; KAPANCI, 1972) und nach Ozon-Einatmung (vgl. PLOPPER *et al.*, 1973), beim atmosphärischen Unterdruck (vgl. SCHULZ, 1959; HEATH *et al.*, 1973), bei Hypoxie (vgl. LÖBLICH, 1962), beim hämorrhagischen Schock (vgl. RATLIFF *et al.*, 1970), bei der Mitralstenose (vgl. SCHULZ, 1956b, 1959; KAY und EDWARDS, 1973), beim Lungenödem (vgl. MEESSEN und SCHULZ, 1957; SCHULZ, 1959; MEESSEN, 1960; GIESEKING, 1964) sowie bei direktem Kontakt des Lungengewebes mit Süßwasser (vgl. REIBORD und SPITZ, 1966). In den Nieren sind Veränderungen der Kapillarendothelzellen lediglich als akzidenteller Faktor zu betrachten bei den Organveränderungen: nach einstündiger temporärer Ischämie (vgl. THOENES, 1962, 1964), nach venöser Blutstauung (vgl. DAVID und UERLINGS, 1965), beim Histaminschock (vgl. HUTH, 1969a und b; HUTH *et al.*, 1969a), beim Diabetes mellitus (vgl. IRVINE *et al.*, 1956; BERGSTRAND und BUCHT, 1959; COSSEL *et al.*, 1959; ORMOS und SOLBACH, 1963a und b), bei der Vergiftung mit Schlangengift (vgl. KAWAJI und OYAMA, 1960; SAKAGUCHI und KAWAMURA, 1963; HUTH und MACCLURE, 1964; HUTH, 1966) und beim frühen Bestrahlungsschaden (vgl. MOHR und MORGENROTH, 1965).

4. Pathologische Bedingungen, bei denen die Endothelzellen der Blutkapillaren im Hinblick auf die Parenchymveränderungen nur *eine unwesentliche Mitreaktion* darstellen:

Im Skelettmuskel kommt es nach mehrstündiger Ischämie in den Endothelzellen der Blutkapillaren zu einer Vermehrung der Mikropinozytose sowie zur Abschnürung von Endothelzellblasen (vgl. HAMMERSEN, 1965a und b). Beim toxischen Ödem der Skelettmuskulatur kommt es zu einer Verminderung und Vergrößerung der Mikropinozytosebläschen in den Kapillarendothelzellen (vgl. FUCHS *et al.*, 1965). Im Gehirn finden sich unwesentliche Veränderungen der Endothelzellen der Blutkapillaren beim experimentellen nephrogenen Bluthochdruck (vgl. ETO *et al.*, 1971) sowie auch bei den späten Strahlenschäden (vgl. McDONALD und WELCH, 1965; McDONALD und HAYES, 1967). Auch die Veränderung der Membranvesikulationen der Kapillarendothelzellen in den Lungen während des Winterschlafes (vgl. SCHULZ, 1959) sind für die Organpathologie als unwesentlich anzusehen.

F. Summary and Conclusions

Microcirculation in parenchymatous organs involves the blood flow in the smallest blood vessels, the capillaries, and includes the metabolic exchange between circulating blood and parenchymal cells. In this exchange, endothelial cells

are actively engaged. The endothelial cells are directly in contact with the bloodstream and are able to react at first on noxious influences brought by the blood or coming from the parenchyma and acting upon the capillary wall. Therefore endothelial cells not only have contact with the normal endproducts of metabolism but also with the pathologic metabolic endproducts which are the result of pathologic conditions and to which they may react very quickly. Functional reactions of the endothelial cells are mostly combined with changes in their ultrastructure. For that reason functional changes of endothelial cells of blood capillaries have their morphologic equivalent in the submicroscopic pathology.

The *nucleus* of the capillary endothelial cell is long and is normally arranged parallel to the longitudinal axis of the vessel. Under pathologic conditions it may palisade or become round. In the case of hypertrophy the nucleus enlarges and assume a bizarre shape. Mostly the pathologic reaction of the nucleus consists in swelling and marginal dislocation of the karyoplasm combined with increasing edema. Osmiophilic condensation and shrinkage of the nucleus in the sense of pyknosis is less common.

The *cell membrane* of the endothelial cell is a "unit-membrane" of trilaminar shape with a small "fuzz" on the external surface. The cell membrane shows the phenomenon of membrane vesiculation and micropinocytosis or cytopempsis (Fig. 1). Under certain pathologic conditions the vesicles of membrane vesiculations and micropinocytosis can be increased or reduced or may disappear completely. They increase when the oxygen content of the blood is reduced, after radiation, after administration of an overdose of corticosteroids, of catecholamines, or of antifibrillating substances. The vesicles are also increased following poisoning with oxidation-inhibiting substances and also in cases of atrophy due to inanition and during hibernation. In the presence of edema of the endothelial cells the vesicles of membrane vesiculations and micropinocytosis are reduced to the same extent as the cellular edema increases. The cell membrane resists an alkalinity up to pH 11.1; it resists osmolarity up to 3000 mOsm and withstands the direct impact of cyanides and lipolytic enzymes. The cell membrane will be destroyed by increased acidity starting at pH 4.2 and by the direct effect of certain tyramines as well as proteolytic and carbohydratesplitting enzymes or surface-active substances. Circumscribed interruptions of the cell membrane of the capillary endothelial cells will occur when pure oxygen is inhaled.

The *cytoplasm* of endothelial cells normally contains only a few ribosomes and granules of glycogen. In hypertrophy of the endothelial cell both kinds of granules can be increased. In addition ergastoplasm membranes or rough endoplasmic reticulum can be present. In the case of very marked edema of the endothelial cells the cytogranules will disappear. Mitochondria are usually not very numerous; they are small and contain only very few cristae. The number of mitochondria of endothelial cell cytoplasm is higher in vessels conducting blood with a low oxygen content than in those conducting blood with a high oxygen content. Hypoxidosis—i.e., a disturbance of oxidation processes in the cell, which can be due to a lack of oxygen or substrate or enzymes (see page 663)—leads to swelling of mitochondria and loss of small mitochondrial granules; the mitochondrial matrix becomes translucent and cristolysis

occurs. Usually the endoplasmic reticulum is scarce. It consists of small vesicles which sometimes are difficult to distinguish from the vesicles of micropinocytosis. In hypoxia the vesicles of the endoplasmic reticulum can be dilated and swollen. Large vacuoles measuring $1\ \mu$ and more in diameter are a significant indicator of a lack of oxygen (Figs. 2a, 3). But those vacuoles are also present in chronic congestion of blood, in hypertension, following application of streptolysin O, and in certain kinds of intoxications. Large vacuoles may bulge through the luminal surface, lacerate and detach themselves from the endothelial cell and enter the lumen of the capillary as so-called endothelial vesicae.

The *cell borders* between endothelial cells usually are not very specialized. The cell membranes of neighboring endothelial cells are separated by very small gaps measuring from 30 to 150 Å. But on a few circumscribed sites there are also small junctions in the form of five-layered units. Under normal conditions only the so-called discontinuous blood capillaries of the spleen and the bone marrow deviate from that pattern and show sometimes larger gaps between the endothelial cells. Following injection of histamine and serotonin and also in certain cases of high blood pressure the so-called continuous blood capillaries show larger gaps which, however, can be closed again quickly. The junctions may open under conditions of increased alkalinity, highly increased acidity, or extremely low osmolarity, as well as under the direct effect of cyanides, angiotensin, serotonin, and bradykinin. The junctions are not influenced by extremely increased osmolarity or by the direct effect of tyramines. Small tongue-like projections of the endothelial cells—so-called microvilli or endothelial villi—are occasionally seen in the vicinity of the sites of contact between two neighboring endothelial cells, projecting into the lumina of the blood capillaries. The villi are increased in hypertension, radiation, hypertrophy of the endothelial cells and for other reasons.

The *basement membrane* of blood capillaries and endothelial cells form a functional unit. The thickness of the basement membrane is 2200 Å (200–5000 Å). It increases with age and under pathologic conditions, especially in diabetes mellitus (Fig. 4), as well as in cases of chronic hypoxia, congestion of blood, edemas of various genesis, in myxedema, or after radiation. A reversible thickening of the basement membrane occurs after temporary ischemia.

Endothelial cells can present the following *pathologic changes*: Occasionally the blood capillaries show some endothelial cells which are very thin and have a dark osmiophilic cytoplasm. This change is called *osmiophilic condensation* (*osmiophile Verdichtung*, Figs. 3, 5) of the endothelial cell. It is found mainly during hibernation. We assume that these dark osmiophilic condensed endothelial cells are resting cells which may begin to function again at any time. In *hypertrophy* (Fig. 6) of the endothelium the endothelial cells are broadened and their cell organelles are increased in number, particularly the free ribosomes, rough endoplasmic reticulum (ergastoplasm), and the Golgi apparatus. An augmentation of cellular fluid leads to an increase in volume, i.e., edematous swelling of the endothelial cell. This makes the cytoplasm more clear and the small cytogranules and other cell organelles will be reduced, at first relatively so and later in absolute numbers. Only the large vacuoles due to hypoxia remain and persist when edema of the endothelial cell occurs subsequently. *Endothelial*

cell edema (Figs. 7, 8, 11, 17, 18, 19, 21, 23, 25) is a very frequent reaction of the endothelial cells of blood capillaries. It is present in the heart muscle after repeated short bouts of hypoxia, following emotional stress, in hypercapnia (Fig. 18), as a late effect of blood-letting, in the late stage of heart hypertrophy, after overdosage of catecholamines, corticosteroids, and antifibrillating substances, and in many kinds of poisoning. In the lungs, capillary endothelial cell edema has been described after inhalation of normobaric or hyperbaric pure oxygen and after inhalation of ozone. In the kidneys, capillary endothelial cell edema will occur following ischemia lasting longer than 3 h. The most striking endothelial cell edema of blood capillaries occurs in heart muscle under reduced atmospheric pressure (Fig. 7) and in high altitude disease; it is also observed when the perfusion pressure of the coronary system drops (Fig. 17), in circulatory collapse, carbon monoxide intoxication, and is especially severe in amanitine poisoning (Fig. 19). X-irradiation in high dosage leads to a capillary endothelial cell edema of long duration and increasing intensity lasting for months. *Necroses* of capillary endothelial cells can originate from rupture of extremely edematous swollen endothelium, e.g., in hearts of Chagas' myocarditis (Fig. 11), in frozen skeletal muscle when thawed in situ, in lungs following inhalation of pure oxygen or air containing more than 40–70% oxygen, in cases of acute or chronic emphysema or in acute paraquat poisoning. Necroses of capillary endothelial cells will also occur in the spinal cord after radiography with sodium acetricoat.

Section D of this chapter will deal extensively with the submicroscopic pathology of the capillary endothelial cells in heart muscle, skeletal muscle, central nervous system, lungs and kidneys under various pathologic conditions. With regard to microcirculation and general pathology of organs the above-described findings result in the following conclusions:

Among all described endothelial lesions, the cellular edema or the edematous swelling of the endothelial cells of blood capillaries is the most significant one. Considering that the basement membrane takes part in determining the diameter of the blood capillaries, the increasing volume of edematous swollen endothelial cells causes a progressive narrowing of the capillary lumen up to a complete capillary occlusion. This results in local micro-ischemia, which may be classified as either capillary-stenotic or capillary-obstructive. For describing the consequences of this kind of ischemia for the parenchyma of organs, the best example is the heart muscle:

A single intraperitoneal injection of amanitine leads within 2 hours to a severe endothelial cell edema with narrowing or obstruction of the lumina of numerous blood capillaries in the myocardium (Fig. 19). At this time the heart muscle cells do not yet show significant changes. However, if the edema persists for several hours, severe changes due to hypoxidosis can be observed. Single highdosage X-irradiation results after $2\frac{1}{2}$ months in an increase of endothelial villi (Fig. 20) and in an endothelial cell edema with stenosis and obstruction and later even destruction of the blood capillaries of the myocardium. New capillaries will develop but not at a rate to compensate for the destruction. After $2\frac{1}{2}$ months post irradiation the disturbance of microcirculation of the myocardium results in progressive hypoxidotic changes in the heart muscle

cells resulting in small foci of muscle cell necrosis and progressing fibrosis of the heart muscle. Therefore in cases of amanitine poisoning as well as in severe radiation injury of the heart, the primary lesions occur within the blood capillaries and lead to progressing stenosis or obstruction of these vessels followed by capillary-stenotic or capillary-obstructive ischemia. Only secondarily will hypoxidotic and, finally, necrobiotic changes of the heart muscle cells develop. Thus, the changes in the capillary wall are the *determining factor in the pathogenesis of the parenchymal lesions*, i.e., the amanitine poisoning and the severe radiation injury lead to a *primary capillary-stenotic or capillary-obstructive coronary insufficiency*.

Under temporarily reduced atmospheric pressure corresponding to an altitude of 10000 m (Fig. 7), in cases of high altitude disease of various species of animals, and in the case of declining perfusion pressure of the coronary system (Fig. 17), the myocardial cells show disseminated small focal necroses. Similarly, small focal necroses of the heart muscle also occur if atmospheric pressure is temporarily slightly reduced in subjects with experimentally induced renal hypertension, following an overdose of corticosteroids, in carbon monoxide poisoning, in carbon dioxide poisoning (Fig. 18), and especially in cases of anoxia combined with hypercapnia. All these pathologic conditions lead to an acute coronary insufficiency, i.e., to a diffuse hypoxidosis of the myocardium (Fig. 25). This causes slight hypoxidotic changes of the ultrastructure of all heart muscle cells and also in the capillary endothelial cells. The degree of severity of these hypoxidotic changes depends on the intensity and the duration of the diffuse hypoxidosis and probably also on the present metabolic situation of the individual heart muscle cells. These ultrastructural changes will resolve quickly if the acute coronary insufficiency and the ensuing diffuse hypoxidosis decline. Thus, after some time most of the heart muscle cells regain their normal ultrastructure (Fig. 25). But some heart muscle cells are unable to recuperate and become necrotic. According to the above-described findings this may be explained as follows: If during acute coronary insufficiency, i.e., during temporary diffuse hypoxidosis of the heart muscle, a collapse of some blood capillaries occurs, when the intracapillary pressure temporarily falls below the prevailing tissue pressure, or if additional lesion occurs, then an edema of the endothelial cells develops apparently very quickly. According to our own experiences, this endothelial cell edema may persist for 24 h and longer, and leads to stenosis or occlusion of the lumina of the blood capillaries and consequently to capillary-stenotic or capillary-obstructive ischemia with increasing hypoxidotic changes, and finally to necrobiosis of the heart muscle cells depending on the related blocked capillaries (Fig. 25). The capillary-stenotic and capillary-obstructive edema of the endothelial cells in these cases is not the primary event, but it continues to afflict the heart muscle *focally* at the microcirculatory level even after regression of the previous *diffuse* coronary insufficiency. The alterations in the capillary walls are an *essential co-factor for the pathogenesis of the parenchymal lesions* consisting of disseminated small focal hypoxidotic heart muscle cell necroses. In short, the above-mentioned pathologic conditions lead to a *secondary or associated capillary-stenotic or capillary-obstructive microcirculatory coronary insufficiency*.

An endothelial cell edema or other pathologic condition of the capillary endothelial cells which follows some heart muscle changes are not essentially significant for the pathogenesis of the heart muscle changes—independent of their absolute degree of severity. They are only *incidental factors*. If the capillary endothelial changes are less severe and not associated with an increase in endothelial cell volume in respect to eventual heart muscle cell changes, they may be regarded as a *non-essential concomitant reaction*. A microcirculatory coronary insufficiency is not present in such cases.

In regard to the significance of microcirculatory disturbances for the organ pathology the pathological findings in heart and skeletal muscle, central nervous system, lungs and kidneys may be set down as follows:

1) *Pathologic conditions which have the endothelial cell edema or other endothelial changes of the blood capillaries as the determining factor in the pathogenesis of subsequent parenchymal lesions:*

In the myocardium: Heart muscle changes after amanitine poisoning and severe radiation injury.

In the skeletal muscle: Severe radiation injury.

In the spinal cord: Focal necroses due to injection of sodium acetate used for radiography.

In the lungs: Lung changes after inhalation of hyperbaric pure oxygen; inhalation of carbon monoxide; ingestion of monocrotaline; injection of pyrrole derivatives; injection of bleomycin; experimentally produced fat embolism with fatty acids; repeated injections of Freund's adjuvants; and severe radiation injury.

In the kidneys: Renal changes after poisoning with bromethylamine hydrobromide.

2) *Pathologic conditions which have endothelial cell edema or other endothelial changes of the blood capillaries as an essential co-factor in the pathogenesis of subsequent parenchymal lesions:*

In the myocardium: Disseminated small focal hypoxic heart muscle cell necroses following temporarily severely reduced atmospheric pressure; in high altitude disease of cattle and other animals; changes following reduced perfusion pressure in the coronary system; in collapse; following moderate temporary reduction of the atmospheric pressure in combination with experimental renal hypertension; in severe temporary exogenous hypoxia; changes due to overdosage of corticosteroids; carbon monoxide poisoning; carbon dioxide poisoning, especially when hypercapnia is combined with anoxia; after application of streptolysin O; and in Chagas' myocarditis.

In the skeletal muscle: Focal muscle necroses following venous blood congestion due to venous ligation; and muscle necroses after freezing and thawing in situ.

In the cerebrum: Severe radiation injury.

In the lungs: Pulmonary changes due to marked hyperventilation over a long period of time; in acute emphysema; and in paraquat poisoning.

In the kidneys: The "no-reflow-phenomenon" following temporary ischemia lasting for several hours; changes following severe hemorrhagic shock; and changes caused by mercury chloride poisoning.

3) *Pathologic conditions in which endothelial cell edema or other endothelial cell changes are only an incidental factor in the pathogenesis of pathologic parenchymal changes:*

In the myocardium: Experimentally induced ischemic infarction; changes following carbon tetrachloride poisoning; oligemia following hemorrhagia; emotional stress; cobalt cardiomyopathy; changes following overdosage of quinine; and prolonged thioacetamide intoxication.

In the cerebrum: Ischemic changes of long duration; after temporary ischemia and recirculation; and early changes after radiation injury.

In the lungs: Changes after inhalation of normobaric pure oxygen; inhalation of ozone; reduction of atmospheric pressure; recurrent temporary exogenous hypoxia; hemorrhagic shock; mitral valve stenosis; pulmonary edema; and direct contact of lungs with freshwater.

In the kidneys: Changes after transitory ischemia of short duration (up to 1 h); venous congestion; histamine shock; in diabetes mellitus; following snake venom poisoning; and in the early stage of radiation injury.

4) *Pathologic conditions in which changes of endothelial cells of the blood capillaries in regard to parenchymal lesions may be assumed to be a non-essential concomitant reaction:*

In the myocardium: Changes due to ischemia in a heart delivered from hemodynamic work; changes following overdosage of catecholamines or persantine; in inanition atrophy; during hibernation; and after overdosage of the antifibrillating substances novocainamide and ajmaline.

In the skeletal muscle: Changes following temporary ischemia and in toxic edemas of muscle.

In the cerebrum: Changes in renal hypertension and in late radiation injury.

In the lungs: Changes during hibernation.

Literatur

- AAGENAES, Ö., MOE, H.: Light and electron microscopic study of skin capillaries of diabetics. *Diabetes* **10**, 253–259 (1961).
- AIZAWA, T., MURAKAMI, K.: Cerebral microcirculation and ischemic cerebral vascular diseases. 5th Europ. Conf. Microcirculation, Gothenburg 1968, *Bibl. anat.*, No. 10, 321–323. Basel-New York: Karger 1969.
- ALKSNE, J.F.: The passage of colloidal particles across the dermal capillary wall under the influence of histamine. *Quart. J. exper. Physiol.* **44**, 51–66 (1959).
- ALLEN, J.R., CARSTENS, L.A.: Pulmonary vascular occlusions initiated by endothelial lysis in monocrotalin-intoxicated rats. *Exper. molecular Path.* **13**, 159–171 (1970).
- ALTURA, B.M.: Chemical and humoral regulation of blood flow through the precapillary sphincter. *Microvasc. Res.* **3**, 361–384 (1971).
- AMES, A., WRIGHT, R.L., KOWADA, M., THURSTON, J.M., MAJNO, G.: Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Amer. J. Path.* **52**, 437–453 (1968).
- ANDERSON, W.R., STRICKLAND, M.B., TSAI, S.H., HAGLIN, J.J.: Light microscopic and ultrastructural study of the adverse effect of oxygen therapy on the neonate lung. *Amer. J. Path.* **73**, 327–348 (1973).
- ANDRES, K.H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen an den Nervenfasern in Rattenspinalganglien nach Bestrahlung mit 185 MEV-Protonen. *Z. Zellforsch.* **61**, 1–22 (1963a).

- ANDRES, K.H.: Elektronenoptische Untersuchungen über Strukturveränderungen an Blutgefäßen und am Endoneurium in Spinalganglien von Ratten nach Bestrahlung mit 185 MEV-Protonen. *Z. Zellforsch.* **61**, 23—51 (1963b).
- APITZ, K.: Über die Gefäßwandschädigung durch Crotalusgift. *Zbl. allg. Path.* **57**, 273—277 (1933).
- ARSÉNIO-NUNES, M.L., HOSSMANN, K.A., FARKAS-BARGETON, E.: Ultrastructural and histochemical investigation of the cerebral cortex of cat during and after complete ischaemia. *Acta neuropath. (Berl.)* **26**, 329—344 (1973).
- BACKWINKEL, K.-P., SCHMITT, G., THEMANN, H.: Elektronenmikroskopische und cytochemische Untersuchungen an Capillaren des Herzmuskels nach experimenteller Hypertonie und Hypoxie. *Virchows Arch., Abt. B*, **7**, 90—98 (1971).
- BACKWINKEL, K.-P., SCHMITT, G., THEMANN, H., HAUSS, W.H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen der Koronararterien bei experimenteller Hypertonie. *Beitr. Path.* **141**, 374—391 (1970).
- BACKWINKEL, K.-P., SCHMITT, G., THEMANN, H., HAUSS, W.H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die protektive Wirkung von Prenylamin am hypertonen Herzen im Tierexperiment. *Arzneimittel-Forsch.* **23**, 198—201 (1973).
- BÄNDER, A., KIESE, M.: Die Bedeutung der Wirkung des Kohlenoxyds auf die Zellatmung für die Kohlenoxydvergiftung. *Klin. Wschr.* **33**, 152—155 (1955).
- BÄSSLER, R.: Elektronenmikroskopische Befunde bei essentieller Lungenhämosiderose. *Frankf. Z. Path.* **71**, 259—282 (1961).
- BAGHIRZADE, M.F., KIRSCH, U., HAUSCHILD, U.: Capillareinengung bei anoxisch und ischämisch bedingtem Anstieg des Coronarwiderstandes im Meerschweinchenherzen. *Virchows Arch., Abt. A*, **351**, 193—204 (1970).
- BAHR, G.F., JENNINGS, R.B.: Ultrastructure of normal and asphyxic myocardium of the dog. *Lab. Invest.* **10**, 548—571 (1961).
- BARGMANN, W., KNOOP, A.: Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lungencapillaren. *Z. Zellforsch.* **44**, 263—281 (1956).
- BARGMANN, W., KNOOP, A., SCHIEBLER, T.H.: Histologische, cytochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Nephron (mit Berücksichtigung der Mitochondrien). *Z. Zellforsch.* **42**, 386—422 (1955).
- BASSERMANN, F.J.: Elektronenoptische Untersuchungen zur Ultrastruktur der Kollapslung. *Thoraxchirurgie* **5**, 397—408 (1958).
- BASSET, F., LE CROM, M., BASSET, G., GEORGES, R., TURIAT, J.: Aspects ultrastructuraux des capillaires alvéolaires dans quelques états pathologiques pulmonaires. *Ann. Méd. interne* **121**, 833—845 (1970).
- BATTIG, C.G., LOW, F.N.: The ultrastructure of human cardiac muscle and its associated tissue space. *Amer. J. Anat.* **108**, 199—230 (1961).
- BECKER, C.G., NACHMAN, R.L.: Contractile proteins of endothelial cells, platelets and smooth muscle. *Amer. J. Path.* **71**, 1—22 (1973).
- BEN ISHAY, Z., WIENER, J., SWEETING, J., BRADLEY, S.E., SPIRO, D.: Fine structural alterations in the canine kidney during hemorrhagic hypotension. *Lab. Invest.* **17**, 190—210 (1967).
- BENNETT, H.S.: The concepts of membrane flow and membrane vesiculation as mechanisms for active transport and ion pumping. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 99—103 (1956).
- BENNETT, H.S., LUFT, J.H., HAMPTON, J.C.: Morphological classification of vertebrate blood capillaries. *Amer. J. Physiol.* **196**, 381—390 (1959).
- BENSCH, K.G., GORDON, G.B., MILLER, L.: Fibrillar structures resembling leiomyofibrils in endothelial cells of mammalian pulmonary blood vessels. *Z. Zellforsch.* **63**, 759—766 (1964).
- BERBLINGER: Zur Histologie der örtlichen Gewebsveränderungen nach Kreuzotterbiß beim Menschen. *Beitr. path. Anat.* **80**, 595—608 (1928).
- BERFENSTAM, R., ZETTERGREN, L.: Myocardial changes following oxygen inhalation. An experimental study in rabbits. *Acta paediat. (Uppsala)* **48**, Suppl. 117, 89—97 (1959).
- BERGSTRAND, A., BUCHT, H.: The glomerular lesions of diabetes mellitus and their electronmicroscopic appearances. *J. Path. Bact.* **77**, 231—242 (1959).
- BERNHARDT, D., RASCHE, N., LENZ, W., HUTH, F.: Akute experimentelle Veränderungen des Endothels der Vena cava von Kaninchen unter Einwirkung von Venenverödungsmitteln im raster- und transmissionselektronenmikroskopischen Bild. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **60**, im Druck (1976).
- BERRY, K., WIŚNIEWSKI, K.M., SWARZBEIN, L., BAEZ, S.: On the relationship of brain vasculature

- to production of neurological deficit and morphological changes following acute unilateral common carotid artery ligation in gerbils. *J. neurol. Sci.* **25**, 75–92 (1975).
- BERTINI, F., PIEZZI, R., GUTIERREZ, L.: Further studies on endothelial cells of vertebrates and the problem of endothelial granules. *Experientia (Basel)* **28**, 1350–1352 (1972).
- BISCHOFF, M.B., DEAN, W.D., BUCCI, T.J., FRICS, L.A.: Ultrastructural changes in myocardium of animals after five months residence at 14,110 feet. *Fed. Proc.* **28**, 1268–1273 (1969).
- BJÖRKERUD, S.: Über die Heilung experimenteller Intimaläsionen und ihre Beziehung zur Genese der Atheromatose und Arteriosklerose. *Klin. Wschr.* **47**, 1322 (1968).
- BJÖRKERUD, S.: Atherosclerosis initiated by mechanical trauma in mormolipidemic rabbits. *J. Atheroscl. Res.* **9**, 209–213 (1969).
- BJÖRKERUD, S., HANSON, H.A., BONDJERS, G.: Subcellular valves and canaliculi in arterial endothelium and their equivalence to so called stigmata. *Virchows Arch. Ab. B* **11**, 19–23 (1972).
- BLAILOCK, Z.R., RABIN, E.R., MELNICK, J.L.: Adenovirus myocarditis in mice. An electron microscopic study. *Exper. Mol. Pathol.* **9**, 84–96 (1968).
- BLOODWORTH, J.M.B.: Diabetic microangiopathy. *Diabetes* **12**, 99–114 (1963).
- BLOODWORTH, J.M.B.: Experimental diabetic glomerulosclerosis. The dog. *Arch. Path.* **79**, 113–125 (1965).
- BLOODWORTH, J.M.B., ENGERMAN, R.L.: Experimental diabetic glomerulosclerosis. The rat. *Amer. J. Path.* **44**, 34a (1964).
- BOATMAN, E.S., MARTIN, H.B.: Electron microscopy in pulmonary emphysema of rabbits. *Amer. J. Resp. Dis.* **91**, 197–214 (1965).
- BÖHM, G.M.: Some aspects of the morphological alteration of lung blood vessels in experimentally produced pulmonary edemas. *Agents and Actions* **3/5**, 380–380 (1973).
- BÖHM, G.M., VUGMAN, J., VALERI, V., SARTI, W., DE CARVALHO, J.F., LAUS-FILHO, J.A.: Ultrastructural alterations to pulmonary blood vessels in acute immunological lung lesions in rats, mice and guinea-pigs. *J. Path. (Edinb.)* **111**, 95–101 (1973).
- BOHLE, A.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **49**, 54–66 (1965).
- BORCHARD, F.: Ultrastrukturelle und lichtmikroskopische Befunde bei drei protrahiert tödlich verlaufenden Paraquatvergiftungen. *Pneumologie* **150**, 185–189 (1974).
- BOTTING, A.J., BROWN, A.C., DIVERTIE, M.B.: The pulmonary lesion in a patient with Goodpastures syndrome as studied with the electron microscope. *Amer. J. Clin. Path.* **42**, 387–394 (1964).
- BOUISOUS, H., CASTAGNOL, R., IZARD, J., RAKOTONDRAINIBE, A.: Étude au microscope électronique des lésions glomerulaires rénales induites par la cortisone. *J. Urol. Nephrol.* **71**, 294–300 (1965).
- BOUISOUS, H., DURROUX, R., RAKOTONDRAINIBE, A., FAMILIADES, J., JULIAN, M.: Le glomérule rénal cortisonique en microscopie optique et électronique. *Path. Biol.* **14**, 189–204 (1966).
- BOWERS JR., W.D., HUBBRAND, R.W., DAUM, R.C., ASHBAUGH, P., NILSON, E.: Ultrastructural studies of muscle cells and vascular endothelium immediately after freeze-thaw injury. *Cryobiology* **10**, 9–21 (1973).
- BRANDT, P.W.: A study of pinocytosis in muscle capillaries. *Anat. Rec.* **142**, 219–219 (1962).
- BREITFELLNER, G.: Ultramorphologische Veränderungen am Meerschweinchenmyocard nach Chinidin. *Exper. Path.* **3**, 42–46 (1969).
- BREITFELLNER, G., LUNGLMAYR, G., NEUHOLD, R.: Histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung von Ajmalin am Meerschweinchenherzen. *Path. et Microbiol. (Basel)* **29**, 414–430 (1966a).
- BREITFELLNER, G., LUNGLMAYR, G., NEUHOLD, R.: Submikroskopische Befunde zum Wirkungsmechanismus von Novocamid am Meerschweinchenherzen. *Wien. klin. Wschr.* **78**, 831–833 (1966b).
- BRUNS, R.R., PALADE, G.E.: Studies on blood capillaries. I. General organisation of blood capillaries in muscle. *J. Cell Biol.* **37**, 244–276 (1968a).
- BRUNS, R.R., PALADE, G.E.: Studies on blood capillaries. II. Transport of ferritin molecules across the wall of muscle capillaries. *J. Cell Biol.* **37**, 277–299 (1968b).
- BRYANT, R.E., THOMAS, W.A., O'NEAL, R.M.: An electron microscopic study of myocardial ischemia in the rat. *Circulat. Res.* **6**, 699–709 (1958).
- BUCK, R.C.: The fine structure of the aortic endothelial lesions in experimental cholesterol atherosclerosis of rabbits. *Amer. J. Path.* **34**, 897–910 (1958).

- BÜCHNER, F.: Die Koronarinsuffizienz. Kreislaufbücherei 3. Dresden und Leipzig: Steinkopff 1939.
- BÜCHNER, F.: Über experimentelle Höhenpathologie (vom Standpunkt des Pathologen). *Luftfahrtmedizin* **5**, 1–16 (1940).
- BÜCHNER, F.: Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydationen. Die Hypoxydosen. In: *Hdb. allg. Path.*, Bd. IV/2, II, S. 569–668. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- BÜCHNER, F.: Die Koronarinsuffizienz in alter und neuer Sicht. *Forum cardiologicum*, Sonderausgabe. Mannheim: Boehringer 1970.
- BÜCHNER, F.: Hypoxie. Beiträge aus den Jahren 1932–1972. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975.
- BÜCHNER, F., MÖLBERT, E., THALE, L.: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach toxischer Hemmung der Aerobiose. *Beitr. path. Anat.* **121**, 145–169 (1959).
- BÜCHNER, F., ONISHI, S.: Frühstadien der akuten hypoxischen Veränderung des Herzmuskels im elektronenmikroskopischen Bild und ihre Bedeutung für die akute hypoxische Herzinsuffizienz. *Beitr. path. Anat.* **135**, 153–182 (1967a).
- BÜCHNER, F., ONISHI, S.: Die akute hypoxische Herzinsuffizienz an der Ratte. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **51**, 139–145 (1967b).
- BÜCHNER, F., ONISHI, S.: Der Herzmuskel bei akuter Koronarinsuffizienz im elektronenmikroskopischen Bild. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968.
- BÜSING, C.M., BLEYL, U.: Oxygen induced pulmonary hyaline membranes (PHM) and disseminated intravascular coagulation (DIC). *Virchows Arch. A Path. Anat.* **363**, 113–122 (1974).
- BULLIVANT, C.M.: Accidental poisoning by paraquat: Report of two cases in man. *Brit. med. J.* **1**, 1271–1273 (1966).
- BULLÓN JR., A.: Beitrag zur Ultrastruktur der Kapillaren des Herzmuskels der Ratte. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **114**, 603–603 (1971).
- BURDETTE, W.J., ASHFORD, T.P.: Structural changes in the human myocardium following hypoxia. *J. thorac. cardiovas. Surg.* **50**, 210–220 (1965).
- BUTLER, W.H.: An ultrastructural study of the pulmonary lesion induced by pyrrole derivatives of the pyrrolizidine alkaloids. *J. Path. (Edinb.)* **102**, 15–19 (1970).
- BUTLER, W.H., MATTOCKS, A.R., BARNES, J.M.: Lesions in the liver and lungs of rats given pyrrole derivatives of pyrrolizidine alkaloids. *J. Path. (Edinb.)* **100**, 169–175 (1970).
- CAESAR, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichem Amyloid bei verschiedenen Grundkrankheiten. *Path. Microbiol.* **24**, 387–396 (1961).
- CAESAR, R.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen bei der Nierenamyloidose des Goldhamsters. *Frankf. Z. Path.* **72**, 506–516 (1963).
- CAESAR, R.: Gefäße und Herz im elektronenmikroskopischen Bild. In: *Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie*, 11. u. 12. Aufl., Erg.-Bd. I/1, S. 701–812 (Hrsg. Kaufmann-Staemmler). Berlin: de Gruyter 1969.
- CALHOUN, C.L., MOTTAZ, J.H.: Capillary bed of the rat cerebral cortex. The fine structure in experimental cerebral infarction. *Arch. Neurol. (Chicago)* **15**, 320–328 (1966).
- CARILLO, L., AVIADO D.M.: Monocrotalin-induced pulmonary hypertension and p-chlorophenylalanin (PCPA). *Lab. Invest.* **20**, 243–248 (1969).
- CARSTEN, P.M., MERKER, H.J.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Oestrogeneinfluß auf die submukösen Capillaren der Rattenvagina. *Arch. Gynäk.* **200**, 285–298 (1965).
- CASLEY-SMITH, J.R.: The dimensions and numbers of small vesicles in cells, endothelial and mesothelial and the significance of these for endothelial permeability. *J. Micr. (Oxford)* **90**, 251–268 (1969).
- CAULFIELD, J., KLIONSKY, B.: Myocardial ischemia and early infarction: an electron microscopic study. *Amer. J. Path.* **35**, 489–524 (1959).
- CERVÓS-NAVARRO, J.: Elektronenmikroskopische Befunde an den Capillaren des Kaninchengehirns nach der Einwirkung ionisierender Strahlen. *Arch. Psych. Nervenkrkh.* **205**, 204–222 (1964).
- CERVÓS-NAVARRO, J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Strahlenschädigung des Gehirns. *Zbl. Path.* **107**, 83–84 (1965).
- CHAMBERS, R., ZWEIFACH, B.W.: Interacellular cement and capillary permeability. *Physiol. Rev.* **27**, 436–463 (1947).
- CHAMPEANU, S., CAMPEANU, L., MANDACHE, E.: Beteiligung des glomerulären Endothels an der Pathogenese der diabetischen Glomerulosklerose. *Münch. med. Wschr.* **115**, 1595–1600 (1973).

- CHEN, H., LIN, C.S., LIEN, I.N.: Vascular permeability in experimental Kernicterus: an electron microscopic study of blood-brain-barrier. *Amer. J. Path.* **51**, 69–87 (1967).
- CHESNEY, C.F., ALLEN, J.R.: Monocrotaline induced pulmonary vascular lesion in non-human primates. *Cardiovasc. Res.* **7**, 508–518 (1973).
- CHIANG, J., KOWADA, M., AMES, A., WRIGHT, R.L., MAJNO, G.: Cerebral ischemia. III. Vascular changes. *Amer. J. Path.* **52**, 455–476 (1968).
- COALSON, J., BELLER, J.J., GREENFIELD, L.J.: Effects of 100 per cent oxygen ventilation on pulmonary ultrastructure and mechanics. *J. Path. (Edinb.)* **104**, 267–274 (1971).
- COHEN, A.S., CALKINS, E.: Fine structure of kidney in casein-induced amyloidosis in rabbits. *J. exper. Med.* **112**, 479–490 (1960).
- COLLET, A., POLICARD, A.: Essai de localisation infrastructurale dans le poumon des éléments du système réticulo-endothéliale. *C.R. Soc. Biol.* **156**, 991–995 (1962).
- CONSTANTINIDES, P., ROBINSON, M.: Ultrastructural injury of arterial endothelium. I. Effects of pH, osmolarity, anoxia, and temperature. *Arch. Path. (Chicago)* **88**, 99–105 (1969a).
- CONSTANTINIDES, P., ROBINSON, M.: Ultrastructural injury of arterial endothelium. II. Effects of vasoactive amines. *Arch. Path. (Chicago)* **88**, 106–112 (1969b).
- CONSTANTINIDES, P., ROBINSON, M.: Ultrastructural injury of arterial endothelium. III. Effects of enzymes and surfactants. *Arch. Path. (Chicago)* **88**, 113–117 (1969c).
- COPLEY, A.L., SCHEINTHAL, B.M.: Nature of the endoendothelial layer as demonstrated by ruthenium red. *Exper. Cell Res.* **59**, 491–492 (1970).
- COSEL, L., LISEWSKI, G., MOHNIKE, G.: Elektronenmikroskopische und klinische Untersuchungen bei diabetischer Glomerulosklerose. *Klin. Wschr.* **37**, 1005–1018 (1959).
- COTRAN, R.S., MAJNO, G.: A light and electron-microscopic analysis of vascular injury. *Ann. New York Acad. Sci.* **116**, 750–763 (1964).
- COTTIER, H.: Spezielle Radiohistologie. In: *Handbuch der medizinischen Radiologie*, S. 85–272. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- CROWELL, R.M., OLSSON, Y.: Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in the monkey. Modification by treatment. *Neurology* **22**, 500–504 (1972b).
- CROWELL, R.M., OLSSON, Y.: Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in monkeys. *J. Neurosurg.* **36**, 303–309 (1972a).
- CROWELL, R.M., OLSSON, Y., KLATZO, I.: Temporary occlusion of the middle cerebral artery in the monkey: clinical and pathological observations. *Stroke* **1**, 439–448 (1970).
- DAHL, V.: The ultrastructure of capillaries in cerebral tissue of human embryos. A preliminary report. *Dan. Med. Bull.* **10**, 196–199 (1963).
- DALGARD, O.Z.: Electron microscope studies on renal biopsies from patients with ischaemic anuria, lipoid nephrosis, multiple myelomas and diabetes mellitus. *Verh. IV. internat. Kongr. Elektronenmikr.* Berlin 1958, Bd. II, S. 396–399. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- DAVID, H.: Ultrastrukturelle Zellveränderungen des Tubulusepithels der Niere nach Nierenvenenunterbindung. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **49**, 141–145 (1965).
- DAVID, H.: Elektronenmikroskopische Organpathologie. Berlin: VEB Volk und Gesundheit 1967.
- DAVID, H., HECHT, A.: Submikroskopische Strukturveränderungen der Herzmuskelkapillaren im Infarktgebiet. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **103**, 68–73 (1961).
- DAVID, H., UERLINGS, I.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Niere bei akuter Blutstauung. *Beitr. path. Anat.* **132**, 403–428 (1965).
- DAVID, H., FRANKE, K., MARX, I.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Großhirnrinde des Hundes nach Sog- und Schlagwirkungen. Ein Beitrag zur Pathogenese der Contrecoup-Herde. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **56**, 177–190 (1965).
- DAVSON, H., DANIELLI, J.F.: The permeability of natural membranes. 2nd Edition. London and New York: Cambridge Univ. Press 1952.
- DE ARAUJO, R., BULLÓN JR., A.: Elektronenmikroskopische Befunde in der Lunge nach Infektion mit dem Arbovirus BeAn 67949 bei der Maus. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **355**, 238–252 (1972).
- DE GASPERIS, C., GONZALES-LAVIN, L., PELLEGRINI, A., ROSS, D.N.: Ultrastructural aspects of human myocardial capillaries during open heart surgery. *Cardiology* **56**, 333–336 (1971/72).
- DE GROODT, M., LAGASSE, A., SEBRUYNS, M.: Étude au microscope électronique des effets des aerosols d'or colloïdal sur les éléments constitutifs de l'alvéole pulmonaire. *Scalpel* **111**, 489–497 (1958).

- DENKER, M.W., BERGMAN, R.A., NACHLAS, M.M.: Ultrastructural changes in myocardium during experimental ischemia. *Johns Hopkins med. J.* **124**, 311–329 (1969).
- DEWEY, M.M., BARR, L.: Intercellular connection between smooth muscle cells: the Nexus. *Science* **137**, 670–672 (1962).
- DIETHELM, A.G., WILSON, S.J.: Obstruction to the renal microcirculation after temporary ischemia. *J. surg. Res.* **11**, 265–276 (1971).
- DODSON, R.F., AOYAGI, M., HARTMANN, A., TAGASHIRA, Y.: Acute cerebral infarction and hypotension: an ultrastructural study. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **33**, 400–407 (1974).
- DOERR, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufs. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. III/4, S. 205–755. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- DONAHUE, S.: Electron microscopic observations on the development of blood vessels in the nervous system of the rabbit embryo. *Proc. Vth Internat. Congr. for Electron Microscopy, Philadelphia 1962*, Vol. 2, N-13. New York: Academic Press 1962.
- DONAHUE, S., PAPPAS, G.D.: The fine structure of capillaries in the cerebral cortex of the rat at various stages of development. *Amer. J. Anat.* **108**, 331–347 (1961).
- DUKE, H.N.: The action of carbon dioxide on isolated perfused dog lungs. *Quart. J. exper. Physiol.* **35**, 25–37 (1949).
- ELLIOT, M.L., KUHN, C.: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Ultrastructural abnormalities in the capillary walls. *Amer. Rev. Respir. Disease* **102**, 895–1004 (1970).
- EPLING, G.P.: Electron microscopy of the bovine heart in congestive failure of high mountain disease. *Amer. J. vet. Res.* **29**, 97–109 (1968).
- ETO, T., OMAE, T., YAMAMOTO, T.: An electron microscope study of hypertensive encephalopathy in the rat with renal hypertension. *Arch. Histol. Jap.* **33**, 133–143 (1971).
- FAJARDO, L.F., STEWART, J.R.: Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. *Amer. J. Path.* **59**, 299–316 (1970).
- FAJARDO, L.F., STEWART, J.R.: Capillary injury preceding radiation-induced myocardial fibrosis. *Radiology* **101**, 429–433 (1971).
- FAJARDO, L.F., STEWART, J.R., COHN, K.E.: Morphology of radiation-induced heart disease. *Arch. Path.* **86**, 512–519 (1968).
- FALLON, J.T., STEHBENS, W.E.: Venous endothelium of experimental arteriovenous fistulas in rabbits. *Circulation Res.* **31**, 546–556 (1972).
- FARQUHAR, M.G.: Fine structure and function in capillaries of the anterior pituitary gland. *Angiology* **12**, 270–292 (1962).
- FARQUHAR, M.G., HOPPER, J.R., MOON, H.D.: Diabetic glomerulosclerosis: Electron and light microscopic studies. *Amer. J. Path.* **35**, 721–753 (1959).
- FARQUHAR, M.G., PALADE, G.E.: Junctional complexes in various epithelia. *J. Cell Biol.* **17**, 375–412 (1963).
- FAWCETT, D.W.: Comparative observations on the fine structure of blood capillaries. In: *The peripheral blood vessels*. S. 17–44 (ed. J.L. Orbison). Baltimore: Williams and Wilkins 1963.
- FERRANS, V.J., ROBBERTS, W.C.: Myocardial ultrastructure in acute and chronic hypoxia. *Cardiology* **56**, 144–160 (1971/72).
- FERSZT, R., CERVÓS-NAVARRO, J., SASAKI, S.: Pericapillary spaces in the human spinal cord. In: *Cervós-Navarro: Pathology of cerebral microcirculation*. S. 59–66. Berlin-New York: de Gruyter 1974.
- FINEAN, J.B.: The nature and stability of the plasma membrane. *Circulation* **26**, 1151–1162 (1962).
- FINGER, H.: *Das Freundesche Adjuvans, Wesen und Bedeutung*. Stuttgart: G. Fischer 1964.
- FISCHER, G.-J., SENITZ, D.: Elektronenmikroskopische Befunde an Hirnkapillaren von Ratten bei Anwendung von Rutheniumrot. *Exp. Path. (Jena)* **7**, 151–158 (1972).
- FISHER, E.R., PEREZ-STABLE, E., ZAWADZKI, Z.A.: Ultrastructural renal changes in multiple myelomas with comments relative to the mechanism of proteinuria. *Lab. Invest.* **13**, 1561–1574 (1964).
- FISHMAN, A.P.: Foreword. *Circulation* **26**, 983–983 (1962).
- FLAHERTY, J.T., PIERCE, J.E., FERRANS, V.J., PATEL, D.J., TUCKER, W.K., FRY, D.L.: Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events. *Circulation Res.* **30**, 23–33 (1972).
- FLORES, J., DIBONA, D.R., BECK, C.H., LEAF, A.: The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J. clin. Invest.* **51**, 118–126 (1972).

- FLOREY, H.W.: The transport of materials across the capillary wall. *Quart. J. exper. Physiol.* **49**, 117–128 (1964).
- FOROGLOU-KERAMEOS, C.: Endothélium vasculaire: Microscopie optique, ultrastructure et perméabilité aux lipides. *Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryol. norm. et expér.* **52**, 393–480 (1969).
- FOWLER, B.A., BROOKS, R.E.: Effects of the herbicide paraquate on the ultrastructure of mouse kidney. *Amer. J. Path.* **63**, 505–520 (1971).
- FRAIRE, A.E., SMITH, M.N., GREENBERG, S.D., WEG, J.G., SHARP, J.T.: Tubular structures in pulmonary endothelial cells in systemic lupus erythematosus. *Amer. J. clin. Path.* **56**, 244–248 (1971).
- FRANKE, H., LIERSE, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Hirnveränderungen des Meerschweinchens nach Röntgenbestrahlung. *Fortschr. Röntgenstr.* **102**, 78–87 (1965).
- FRENZEL, H., KREMER, B., RICHTER, I.-E.: Über den Einfluß der Hypoxie auf die Sinusendothelzellen der Rattenleber. Raster- und transmissionselektronenmikroskopische Untersuchung. *Virchows Arch. B. Cell Path.* **21**, 79–90 (1976).
- FUCHS, U.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen menschlicher Muskelkapillaren bei Diabetes mellitus. *Frankfurter Z. Path.* **73**, 318–327 (1964).
- FUCHS, U., CLAUS, F.: Blutgefäßveränderungen bei anaphylaktoidem Ödem. *Beitr. path. Anat.* **135**, 297–308 (1967).
- FUCHS, U., SCHARNWEBER, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Skelettmuskelcapillaren des Menschen bei Arteriosklerose und Diabetes mellitus. *Virchows Arch. path. Anat.* **343**, 276–285 (1968).
- FUCHS, U., REIDEMEISTER, R., EISENREICH, G.: Capillarwandveränderungen bei einem eiweißreichen Ödem. *Virchows Arch. path. Anat.* **340**, 169–176 (1965).
- FULTON, G.P., LUTZ, B.R.: The neuromotor mechanism of small blood vessels of the frog. *Science* **92**, 223–224 (1940).
- GARCIA, J.H., COX, J.V., HUDGINS, W.R.: Ultrastructure of the microvasculature in experimental cerebral infarction. *Acta neuropath. (Berlin)* **18**, 273–285 (1971).
- GEER, J.C., STRONG, J.P., MCGILL, H.C., MUSLOW, J.: Electron microscopic observations on the localization of amyloid in the kidney in secondary amyloidosis. *Lab. Invest.* **7**, 554–565 (1958).
- GERZELI, G., CUCCHI, M.L.: Ultrastructural studies on the myocardial capillaries of the experimentally lathyric rat, protective effect of certain flavonoids. *Virchows Arch. A Path. Anat.* **365**, 201–212 (1975).
- GIACOMELLI, F., WIENER, J., SPIRO, D.: Ultrastructure and permeability of cerebral vessels in experimental hypertension. *Amer. J. Path.* **55**, 33a (1969).
- GIESE, W.: Über die Endstrombahn der Lunge. In: *Lunge und kleiner Kreislauf*, Bad Oeynhausener Gespräche I, S. 45–53. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- GIESEKING, R.: Elektronenoptische Befunde an chronischen Stauungslungen. *Beitr. path. Anat.* **123**, 333–382 (1960).
- GIESEKING, R.: Das experimentelle Lungenödem im elektronenmikroskopischen Bild. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **42**, 344–348 (1964).
- GIESEKING, R.: Elektronenmikroskopische Befunde beim Atemnotsyndrom. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **55**, 22–39 (1971).
- GOETZ, F.C., HARTMANN, J.F., LAZAROW, A.: Electron microscopy of the human glomerulus in early diabetes. *J. clin. Invest.* **39**, 991 (1960).
- GÖZSY, B., KÁTÓ, L.: Behavior of capillary endothelium during dextran induced edema. *Experientia* **15**, 391–392 (1959).
- GÖZSY, B., KÁTÓ, L.: Activation of capillary endothelium. *Ann. New York Acad. Sci.* **88**, 43–55 (1960).
- GOODMAN, J.R., LIM, R.C., BLAISDELL, F.W., HALL, A.D., THOMAS, A.N.: Pulmonary microembolism in experimental shock. *Amer. J. Path.* **52**, 391–400 (1968).
- GOULD, V.E., TOSCO, R., WHEELIS, R.F., GOULD, N.S., KAPANCI, Y.: Oxygen pneumonitis in man. Ultrastructural observations on the development of alveolar lesions. *Lab. Invest.* **26**, 499–508 (1972).
- GRAYSON, J., LAPIN, J.A.: Observations on the mechanisms of infarction in the dog after experimental occlusion of the coronary artery. *Lancet* 1966 I, 1284–1288.
- GROSGOGÉAT, Y., SCEBAT, L., RENAIS, J., LENÉGRE, J.: Étude au microscope électronique de l'ischémie myocardique expérimentale. *Arch. Mal. Coeur* **59**, 203–214 (1966).

- GRUNER, J.E.: Étude anatomique de l'œdème cérébral. *Ann. Anat. Path.* **7**, 365–385 (1962).
- GRUNEWALD, W., LÜBBERS, D.W.: Die Bedeutung asymmetrischer Kapillarstrukturen für die Sauerstoffversorgung der Organe (Abstr.). *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **289**, R 98 (1966).
- HAAS, J.E., YUNIS, E.J.: Viral crystalline arrays in human Coxsackie myocarditis. *Lab. Invest.* **23**, 442–446 (1970).
- HACKENSELLNER, H.A., MEYER, R.: Zur Zahl der Mitochondrien im Endothel, das von sauerstoffreichem bzw. sauerstoffarmem Blut gespült wird. *Acta biol. med. german.* **24**, 231–233 (1970).
- HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetiergehirn. Ein Beitrag zur Kenntnis der morphologischen Grundlagen der sogenannten Bluthirnschranke. *Acta neuropath.* **1**, 9–33 (1961).
- HAGER, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems. *Veröffentl. a.d. morphol. Path.*, H. 67. Stuttgart: Fischer 1964.
- HAGER, H.: Die frühen Alterationen des Nervengewebes nach Hypoxydase und die fortgeschrittene Nekrose im elektronenmikroskopischen Bild. *Proc. V. Internat. Congr. Neuropath.* Zürich 1965, S. 64–78. Amsterdam: Excerpta Med. Found. 1966.
- HAGER, H., HIRSCHBERGER, W., BREIT, A.: Electron microscopic observations on the X-irradiated central nervous system of the syrian hamster. *Proc. Internat. Symposium on the Response of the Nervous System to Ionizing Radiation.* Chicago 1960, S. 261. New York: Academic Press 1962.
- HALL, B.V., ROTH, L.E.: Further studies on the minute functional anatomy of the glomerulus and tubulus of the rat kidney. *J. Applied Physics.* **24**, 1424 (1953).
- HAMA, K.: On the existence of filamentous structures in endothelial cells of the amphibian capillary. *Anat. Rec.* **139**, 437–439 (1961).
- HAMMERSEN, F.: Zum Feinbau der Muskelkapillaren in abgeschnürten Extremitäten der Ratte. *Verh. Anat. Ges.* **60**, 367–375 (1965a).
- HAMMERSEN, F.: Zum Feinbau der Muskelkapillaren in abgeschnürten Extremitäten der Ratte. *Anat. Anz.* **115**, Suppl., 367–374 (1965b).
- HAMMERSEN, F.: Anatomie der terminalen Strombahn. *Muster-Feinbau-Funktion.* München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1971.
- HAMMERSEN, F.: Morphologische Beiträge zur Histo-Physiologie terminaler Strombahnen. In: *Mikrozirkulation*, S. 19–35 (Hrsg. Ahnefeld, F.W., Burri, C., Dick, W., Halmágyi, M.). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974.
- HARDAWAY, R.: The role of intravascular clotting in the etiology of shock. *Ann. Surg.* **155**, 325–338 (1962).
- HARRIS, P.D., LONGNECKER, D.E.: Significance of precapillary sphincter activity for microcirculatory function. *Microvasc. Res.* **3**, 385–395 (1971).
- HARRISON, M.J.G., BROWNBILL, D., LEWIS, P.D., RUSSEL, R.W.R.: Cerebral edema following carotid artery ligation in the gerbil. *Arch. Neurol.* **28**, 389–391 (1973).
- HASPER, B.: Ultramikroskopische Herzmuskelveränderungen nach wiederholter Hypoxie. *Beitr. path. Anat.* **130**, 321–351 (1964).
- HATT, P.Y., ROULLIER, C.: Les ultrastructures pulmonaires et le régime de la petite circulation. I. Au cours du rétrécissement mitral serré. *Path. Biol.* **6**, 1371–1397 (1958).
- HAUSAMEN, T.-U., POCHE, R.: Die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaligen und wiederholten Unterdruckversuchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 212–224 (1965a).
- 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 (1965b).
- 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).
- HAYMAKER, W., STRUGHOLD, H.: Atmospheric hypoxidosis. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Bd. XIII/IB, S. 1673–1711. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- HAYASHI, Y., LALICH, J.J.: Renal and pulmonary alterations induced in rats by a single injection of monocrotaline. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **124**, 392–396 (1967).
- HEATH, D., KAY, J.M.: Medial thickness of pulmonary trunk in rats with cor pulmonale induced by ingestion of *Crotalaria spectabilis* seed. *Cardiovasc. Res.* **1**, 74–79 (1967).

- HEATH, D., MOOSAVI, H., SMITH, P.: Ultrastructure of high altitude pulmonary oedema. *Thorax* (Lond.) **28**, 694–700 (1973).
- HECHT, A., KORB, G., DAVID, H.: Vergleichende histochemische, fluoreszenz-mikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 267–284 (1961).
- HERCZEG, E., REIF, A.: Lungenveränderungen bei tödlich verlaufener Paraquatvergiftung. *Zbl. allg. Path. Anat.* **111**, 325–328 (1968).
- HERDSON, P.B., SOMMERS, H.M., JENNINGS, R.B.: A comparative study of the fine structure of normal and ischemic dog myocardium with special reference to early changes following temporary occlusion of a coronary artery. *Amer. J. Path.* **46**, 367–386 (1965).
- HILL, G.S., WYLLIE, R.G., MILLER, M., HEPTINSTALL, R.H.: Experimental papillary necrosis of the kidney. II. Electron microscopic and histochemical studies. *Amer. J. Path.* **68**, 213–234 (1972).
- HILLER, F.: Über die krankhaften Veränderungen des ZNS nach CO-Vergiftung. *Z. Neurol.* **93**, 594–646 (1924).
- HILLS, C.P.: Ultrastructural changes in the capillary bed of the rat cerebral cortex in anoxic-ischemic brain lesions. *Amer. J. Path.* **44**, 531–551 (1964).
- HILLS, C.P.: The ultrastructure of anoxic-ischemic lesions in the cerebral cortex of the adult rat brain. *Gug's Hosp. Rep.* **113**, 333–348 (1964b).
- HINKE, A.L.: Lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Herzmuskel der Ratte nach Kohlendioxidvergiftung. *Diss. med. Düsseldorf* 1964.
- HÖLSCHER, B.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum künstlichen Herzstillstand. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **300**, 634–664 (1962).
- HÖLSCHER, B., JUST, O.H., MERKER, H.J.: Studies by electron microscope on various forms of induced cardiac arrest in dog and rabbit. *Surgery* **49**, 492–499 (1961).
- HOLLE, G.: Über elektronenmikroskopische Befunde bei diabetischer Angiopathie. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **295**, 253–258 (1960).
- HORT, W.: Quantitative Untersuchungen über die Kapillarisation des Herzmuskels im Erwachsenen- und Greisenalter bei Hypertrophie und Hyperplasie. *Virchows Arch. path. Anat.* **327**, 560–576 (1955).
- HOSSMANN, K.-A., KLEIHUES, P.: Reversibility of ischemic brain damage. *Arch. Neurol.* **29**, 375–384 (1973).
- HOSSMANN, K.-A., OLSSON, Y.: The effect of vascular perfusion on the functional and morphological sequelae of transient cerebral ischemia. In: Zülch, K.J.: *Cerebral circulation and stroke*, S. 148–155. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971a.
- HOSSMANN, K.-A., OLSSON, Y.: The effect of transient cerebral ischemia on the vascular permeability to protein tracers. *Acta neuropath. (Berl.)* **18**, 103–112 (1971b).
- HOSSMANN, K.-A., OLSSON, Y.: Influence of ischemia on the passage of protein tracers across capillaries in certain bloodbrain barrier injuries. *Acta neuropath. (Berl.)* **18**, 113–122 (1971c).
- HOSSMANN, K.-A., ZIMMERMANN, V.: Resuscitation of the monkey brain after 1 h complete ischemia. I. Physiological and morphological observations. *Brain Res.* **81**, 59–74 (1974).
- HÜBNER, G., PAULUSSEN, F., BRETSCHNEIDER, H.J., SPIECKERMANN, G.: Die Feinstruktur des Herzmuskels bei exakten definierten Funktions- und Stoffwechselbedingungen. 4th. *Europ. Reg. Conf. Electron Microscopy*, Roma 1968.
- HUNZIKER, O., FREY, H., SCHULZ, U.: Morphometric investigations of capillaries in the brain cortex of the cat. *Brain Research.* **65**, 1–11 (1974).
- HUTH, F.: Elektronenmikroskopische Befunde nach Schlangengift. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **108**, 441–442 (1966).
- HUTH, F.: Morphologie der Schockniere. *Klin. Wschr.* **47**, 1183–1183 (1969a).
- HUTH, F.: Morphologische Befunde bei Schockniere. *Ärztl. Forsch.* **23**, 3–17 (1969b).
- HUTH, F., BILS, R.F., GOLONBEK, M.: Elektronenmikroskopische Befunde an Kaninchennieren nach orthostatischem Kollaps. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **348**, 36–50 (1969a).
- HUTH, F., BÖZNER, A., HAASE, H.: Akute Nierenveränderungen nach Histaminschock. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **347**, 80–94 (1969b).
- HUTH, F., HEINZLER, F., GÜNTHER, D.: Strahleneffekte an Nieren nicht- und heminephrektomierter Kaninchen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **56**, 467–472 (1972).
- HUTH, F., LACERDA, P.R.S.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Kaninchenniere im Schock. *Beitr. path. Anat.* **137**, 65–84 (1968).

- HUTH, F., MACCLURE, E.: Morphologische Veränderungen der Nieren von Kaninchen nach Injektion von Schlangengift (*Bothrops jararaca*). *Frankf. Z. Path.* **74**, 91–108 (1964).
- HUMBLE, J.G., JAYNE, W.H., PULVERTAFT, R.J.V.: Biological interaction between lymphocytes and other cells. *Brit. J. Haemat.* **2**, 283–294 (1956).
- IBERALL, A.S.: A note on reinforcing the notation that red cell flow in capillaries is cyclic and not controlled by sphincters. *Microvasc. Res.* **7**, 380–381 (1974).
- ILLIG, L.: Die terminale Strombahn. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- IRVINE, E., RINEHART, J.F., MORTIMORE, G.E., HOPPER, J.: The ultrastructure of the renal glomerulus in intercapillary glomerulosclerosis. *Amer. J. Path.* **32**, 647–648 (1956).
- ISSIDORIDES, M.R.: Neuronal vascular relationships in the zona compacta of normal and parkinsonian substantia nigra. *Brain Research* **25**, 289–299 (1971).
- JENNINGS, R.B., BAUM, J.H., HERDSON, P.B.: Fine structural changes in myocardial ischemic injury. *Arch. Path.* **79**, 135–143 (1965).
- JENNINGS, M.A., MARCHESI, V.T., FLOREY, H.W.: The transport of particles across the wall of small blood vessels. *Proc. Roy. Soc.* **156**, 14–19 (1962).
- JENNINGS, F.L., TURNER, R.A.: Comparative radiosensitivity of epithelium and endothelium. *Amer. J. Path.* **44**, 17a. (1964).
- JÖNSSON, L., JOHANSSON, G.: Cardiac muscle cell damage induced by restraint stress. *Virchows Arch. B Cell Path.* **17**, 1–12 (1974).
- JORDAN, S.W., PERLEY, M.J.: Microangiopathy in diabetes mellitus and aging. *Arch. Path. (Chicago)* **93**, 261–265 (1972).
- KAHN, R.A., JOHNSON, S.A., DEGRAFF, A.F.: Effects of sodium warfarin on capillary ultrastructure. *Amer. J. Path.* **65**, 149–156 (1971).
- KAJIHARA, H.: Electron microscopic observations of hypertrophied myocardium of rat produced by injection of monocrotaline. *Acta Path. Jap.* **20**, 183–206 (1970).
- KARRER, H.E.: Ultrastructure of mouse lung: General architecture of capillary and alveolar walls. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**, 241–252 (1956).
- KAPANCI, Y.: La pneumopathie à l'oxygène chez l'homme. *Rev. Tuberc. (Paris)* **36**, 958–965 (1972).
- KARRER, H.E.: The ultrastructure of mouse lung. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**, 241–252 (1956).
- KAWAJI, K., OYAMA, M.: Electron microscope study on renal lesions of rabbit caused by toxicosis of "Habu" venone. *Acta med. Umo Kagoshimaemis* **3**, 133–149 (1960).
- KAY, J.M., EDWARDS, F.R.: Ultrastructure of the alveolar-capillary wall in mitral stenosis. *J. Path.* **111**, 239–246 (1973).
- KAY, J.M., HARRIS, P., HEATH, D.: Pulmonary hypertension produced in rats by ingestion of *Crotalaria spectabilis* seed. *Thorax* **22**, 176–179 (1967).
- KAY, J.M., HEATH, D.: Observations on pulmonary arteries and heart weights of rats fed *Crotalaria spectabilis*. *J. Pathol. Bacteriol.* **92**, 385–394 (1966).
- KEECH, M.K.: Electron microscope study on the lathyrictic rat aorta. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **7**, 539–545 (1960).
- KIMMELSTIEL, P., KIM, O.J., BERES, J.: Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetics. *Amer. J. clin. Path.* **38**, 270–279 (1962).
- KIMMELSTIEL, P., OSAWA, G., BERES, J.: Glomerular basement membrane in diabetics. *Amer. J. clin. Path.* **45**, 21–31 (1966).
- KIMMELSTIEL, P., WILSON, C.: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Amer. J. Path.* **12**, 83–98 (1936).
- KISCH, B.: Der ultramikroskopische Bau von Herz und Kapillaren. Darmstadt: Steinkopff 1957.
- KLATZO, I., ITO, U., GO, G., WESTERGAARD, E., SPATZ, M., WALKER JR., J.T.: Experimental brain ischemia in gerbils. VII. International Congress of Neuropathology, Budapest 1974 (in press).
- KLATZO, I., PIRAUX, A., LASKOWSKI, E.J.: The relationship between edema, blood-brain-barrier and tissue elements in a local brain injury. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* **17**, 548–564 (1958).
- KNIERIEM, H.-J., BONDIERS, G., BJÖRKERUD, S.: Electron microscopy of intimal plaques following induction of large superficial mechanical injury (transverse injury) in the rabbit aorta. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **359**, 267–282 (1973).
- KNIERIEM, H.-J., HERBERTZ, G.: Elektronenmikroskopische Befunde sowie photometrische und aktivierungsanalytische Ergebnisse bei experimenteller Herzinsuffizienz durch Kobaltchlorid. *Virchows Arch. Abt. B* **2**, 32–46 (1969).

- KNIERIEM, H.-J., KRAYENBÜHL, H.P., MEESSEN, H., MEHMEL, H.: Die Ultrastruktur des Myokards bei experimenteller Herzinsuffizienz durch hypertone Kochsalzinfusion. *Z. Kreislaufforsch.* **59**, 972–988 (1970).
- KORB, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Aludrin-(Isoproterenolsulfat)-Schädigung des Herzmuskels. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 136–150 (1965).
- KORB, G., DAVID, H.: Fluoreszenzmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen am Herzmuskel der Ratte nach Leuchtgasvergiftung. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **52**, 549–557 (1962).
- KORB, G., TOTVIĆ, V.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 85–96 (1967).
- KORB, G., TOTVIĆ, V.: Electron microscopical studies on experimental ischemic lesions of the heart. *Ann. New York Acad. Sci.* **156**, 48–60 (1969).
- KRÄSTEW, H., DAVID, H.: Submikroskopische Alveolarwandveränderungen beim experimentellen Emphysema aquosum der Ratte. *Exper. Path.* **1**, 158–164 (1967).
- KREBS, W., DAVID, H.: Beitrag zu elektronenmikroskopischen und funktionellen Alternveränderungen der Kapillaren. *Dtsch. Ges.-Wes.* **17**, 1845–1849 (1962).
- LALICH, J.J.: Influence of rat strain on pulmonary vascular responses to monocrotaline. *Pathol. Microbiol.* **27**, 965–973 (1964).
- LALICH, J.J., MERKOW, L.: Pulmonary arteriitis produced in rats by feeding *Crotalaria spectabilis*. *Lab. Invest.* **10**, 744–750 (1961).
- LANGE, W., HALATA, Z.: Die Ultrastruktur der Kapillaren der Kleinhirnrinde und das perikapilläre Gewebe. *Z. Zellforsch.* **128**, 83–99 (1972).
- LAZAROV, V., BELAK, M.: Changements intervenant dans l'ultrastructure de la barrière alvéolo-capillaire lors de l'oedème pulmonaire expérimental chez le lapin. *Bull. Acad. Vét.* **42**, 59–64 (1969).
- LEROY, E.P., LIEBNER, E.J., JENSIK, R.J.: The blood-air barrier and hyaline membrane formation in canine radiation pneumonitis. *Lab. Invest.* **15**, 1105 (1966 a).
- LEROY, E.P., LIEBNER, E.J., JENSIK, R.J.: The ultrastructure of canine alveoli after supervoltage irradiation of the thorax. I. Lesions of the latent period. *Lab. Invest.* **15**, 1544–1558 (1966 b).
- LEWIS, W.H.: Pinocytosis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **49**, 17–27 (1931).
- LIEBEGOTT, G.: Über Organveränderungen bei langer Einwirkung von Sauerstoff mit erhöhtem Partialdruck im Tierexperiment. *Beitr. path. Anat.* **105**, 413–431 (1941).
- LINDNER, E.: Die submikroskopische Morphologie des Herzmuskels. *Z. Zellforsch.* **45**, 702–746 (1957).
- LJUNGQVIST, A., UNGE, G.: The proliferative activity of the myocardial tissue in various forms of experimental cardiac hypertrophy. *Acta path. microbiol. scand., Sect. A*, **81**, 233–240 (1973).
- LÖBLICH, H.J.: Quantitative Untersuchungen über das Verhalten der alveolo-kapillären Membran bei experimentellem Sauerstoffmangel. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **46**, 278–281 (1962).
- LÖHR, B., MEESSEN, H., POCHE, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Hund bei experimentellem Herzstillstand durch Kaliumcitrat und Anoxie. *Arch. Kreislaufforsch.* **33**, 108–137 (1960).
- LUDWIG, G.: Capillary pattern of the myocardium. *Meth. Achievm. Exp. Path. (Basel-München-Paris-New York)* **5**, 238–271 (1971).
- LÜBBERS, D.W.: Kritische Sauerstoffversorgung und Mikrozirkulation. *Jb. Marburg. Univ., S.* 305–319 (1966/67).
- LÜBBERS, D.W.: Intercapillärer O₂-Transport und intracelluläre Sauerstoffkonzentration. In: *Biochemie des Sauerstoffs*, 19. Coll. Ges. Biol. Chem. Mosbach/Baden, S. 67–92 (Hrsg. Hess, B., Staudinger, H.). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- LÜBBERS, D.W.: The meaning of the tissue oxygen distribution curve and its measurement by means Pt-electrodes. In: *Progress in Respirat. Res.*, Vol. 3, S. 112–123 (ed. Kreuzer, F.). Basel-New York: Karger 1969.
- LÜBKE, A.: Die Pathogenese der durch das Maul- und Klauenseuche-Virus verursachten Myocarditis (experimentelle Untersuchungen an der erwachsenen Maus). *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 170–180 (1959).
- LÜBKE, A.: Ultramikroskopische Befunde bei Frühstadien der durch das Maul- und Klauenseuche-Virus verursachten Myokarditis. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 487–496 (1960).

- LUFT, J.H.: Fine structure of the diaphragm across capillary "pores" in mouse intestine. *Anat. Rec.* **148**, 307–308 (1964a).
- LUFT, J.H.: Electron microscopy of cell extraneous coats as revealed by ruthenium red staining. *J. Cell Biol.* **23**, 54A–55A (1964b).
- LUFT, J.H.: The ultrastructural basis of capillary permeability. In: *Zweifach-Grant-McCluskey: The inflammatory process*. New York and London: Academic Press 1965.
- LUFT, U.C.: Irreversible Organveränderungen durch Hypoxämie im Unterdruck. *Beitr. path. Anat.* **98**, 323–334 (1937).
- LUNKENHEIMER, P.P., MERKER, H.J.: Morphologische Studien zur funktionellen Anatomie der "Sinusoide" im Myocard. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **142**, 65–90 (1973).
- LUNKENHEIMER, P.P., MERKER, H.J.: Morphologie und Funktion eines intramyokardialen "sinusoidalen" Strömungsnetzes. *Thoraxchirurgie* **22**, 26–35 (1974).
- LUTZ, B.R., FULTON, G.P.: Smooth muscle and blood flow in small blood vessels. In: *Fulton-Zweifach: Factors regulating blood flow*. p. 13–24. Washington D.C.: Amer. Physiol. Soc. 1958.
- MACCLURE, E., POCHE, R.: Die experimentelle Chagas-Myocarditis der weißen Maus im elektronenmikroskopischen Bild. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 405–420 (1960).
- MAISIN, J.R.: Ultrastructure of the vessel wall. In: *The influence of radiation on blood vessels and circulation*. *Current Topics in Radiation Quarterly* **10**, 29–57 (1974).
- MAJNO, G.: Ultrastructure of the vascular membrane. In: *Hdb. of Physiol., Sect. 2, Vol. III*, p. 2293–2375. Washington, D.C.: Amer. Physiol. Soc. 1965.
- MAJNO, G., PALADE, G.E.: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electron microscopic study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **11**, 571–605 (1961).
- MAJNO, G., PALADE, G.E., SCHOEFL, G.J.: Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree. A topographic study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **11**, 607–626 (1961).
- MALINOVSKY, N.N., SHAKHLAMOV, V.A., GOLOVANOV, Y.N., BELOUSOVA, T.A.: Ultrastructure of the myocardium in patients with rheumatic mitral stenosis. *Arch. Pat. (Mosk.)* **34**, Nr. 3, 58–65 (1972).
- MANDACHE, E., UNGE, G., LJUNGQVIST, A.: Myocardial blood capillary reaction in various forms of cardiac hypertrophy. An electron microscopical investigation in the rat. *Virchows Arch., Abt. B*, **11**, 97–110 (1972).
- MARQUART, K.-H., CAESAR, R.: Quantitative Untersuchung über die sogenannten Pinocytosebläschen im Capillarendothel. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **6**, 220–233 (1970).
- MARTIN, H.B., BOATMAN, E.S.: Electron microscopy of human pulmonary emphysema. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **91**, 206–208 (1965).
- MATSUMOTO, S., UEDA, S., HAYASHI, K., HAYASHIDA, F., TSUKUNE, H., ISHII, N., HAGIHARA, T.: Electromicroscopic studies on the mechanism of development of pulmonary fibrosis due to bleomycin. *Jap. J. clin. Electron Micr.* **5**, 125–126 (1972).
- MATTOCKS, A.R.: Dihydropyrolizidine derivatives from unsaturated pyrrolizidine alkaloids. *J. Chem. Soc. (C)*, 1156–1162 (1969).
- MCCARTHEY, L.J., TITUS, J.L., DAUGHERTY, G.W.: Bilateral renal-vein thrombosis and the nephrotic syndrome in adults. *Ann. intern. Med.* **58**, 837–857 (1963).
- MCCUSKEY, R.S.: Sphincters in the microvascular system. *Microvasc. Res.* **3**, 428–433 (1971).
- MCDONALD, L.W., HAYES, T.L.: The role of capillaries in the pathogenesis of delayed radionecrosis of brain. *Amer. J. Path.* **50**, 745–764 (1967).
- MCDONALD, L.W., WELCH, G.P.: Electron microscopic study of delayed radionecrosis of rabbit cerebrum following proton irradiation. *Lab. Invest.* **14**, 557–558 (1965).
- MCFADDEN, P.M., BERENSON, G.S.: Basement membrane changes in myocardial and skeletal muscle capillaries in myxedema. *Circulation* **45**, 808–814 (1972).
- MEESSEN, H.: Koronarinsuffizienz durch Histaminkollaps und durch orthostatischen Kollaps. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **10**, 198–201 (1937a).
- MEESSEN, H.: Über Coronarinsuffizienz nach Histaminkollaps und nach orthostatischem Collaps. *Beitr. path. Anat.* **99**, 329–350 (1937b).
- MEESSEN, H.: Weitere experimentelle Untersuchungen zum Kollapsproblem. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **11**, 275–278 (1938).

- MEESSEN, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Collapsproblem. *Beitr. path. Anat.* **102**, 191–267 (1939).
- MEESSEN, H.: Elektrokardiographische und anatomische Untersuchungen an Kaninchen über die Wirkung vom Insulinschock und Cardiazolkrampf auf das Herz. *Arch. Kreislaufforsch.* **6**, 361–393 (1940).
- MEESSEN, H.: Organveränderungen nach experimenteller Kohlendioxidvergiftung. *Schweiz. med. Wschr.* **77**, 1135–1136 (1947).
- MEESSEN, H.: Chronic carbon dioxide poisoning. *Experimental studies. Arch. Path. (Chicago)* **45**, 36–40 (1948).
- MEESSEN, H.: Die Lunge bei Mitralstenose. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 1445–1448, 1465–1466 (1956).
- MEESSEN, H.: Morphologische Beiträge zur Pathologie des Lungenkreislaufs. *Proc. III. Congr. mondiale de Cardiologie*, p. 352–359, Bruxelles 1958.
- MEESSEN, H.: Die Pathomorphologie der Diffusion und Perfusion. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **44**, 98–127 (1960).
- MEESSEN, H.: Die pathologische Anatomie der Herzinsuffizienz. In: *H. Reindell: 5. Freiburger Kolloquium über Kreislaufmessungen*, S. 9–12. München-Gräfelfing: Werk-Verlag Banaschewski 1966.
- MEESSEN, H.: Morphologische Grundlagen der akuten und der chronischen Myokardinsuffizienz. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **51**, 31–66 (1967a).
- MEESSEN, H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von F. BÜCHNER: Die akute hypoxische Herzinsuffizienz an der Ratte. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **51**, 144–144 (1967b).
- MEESSEN, H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von E. BUCHBORN: Kreislaufschock und Nierenfunktion. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **33**, 88–89 (1967c).
- MEESSEN, H., MÜNTEFERING, H., SCHMIDT, W.A.K., MÜLLER-RUCHHOLTZ, E.R., KIEKER, W.-R.: Virus-induced damage of the myocardial cell. *Rec. Adv. Stud. Cardiac Struct. Metabol. (Baltimore)* **6**, 525–533 (1975).
- MEESSEN, H., POCHE, R.: Pathomorphologie des Myokard. In: *Das Herz des Menschen*, Bd. II, S. 644–734 (Hrsg. Bargmann-Doerr). Stuttgart: Thieme 1963.
- MEESSEN, H., SCHULZ, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des experimentellen Lungenödems. In: *Bad Oeynhausener Gespräche I: Lungen und kleiner Kreislauf*. S. 54–63 (1956). Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- MEESSEN, H., STOCHDORPH, O.: Gehirnbefunde bei Morbus caeruleus. *Proc. I. Internat. Congr. of Neuropath., Rom*, Vol. III, S. 469–477. Verlag Torino: Rosenberg 1953.
- MELDOLESI, J., PELOSI, G., BRUNELLI, A., GENOVESE, E.: Electron Microscopic Studies on the Effects of Amanitin in Mice: Liver and Heart Lesions. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 221–235 (1967).
- MÉRIEL, P., DARNAUD, C., DENARD, Y., MOREAU, G., SUC, J.M., PUTOIS, J., COMBES, P., RÉGNIER, C.: Histologie et ultra-structure du rein chez le diabétique. *J. Urol. méd. chir.* **66**, 181–184 (1960).
- MEYRICK, B., REID, L.: The alveolar wall. *Brit. J. Dis. Chest.* **64**, 121–140 (1970).
- MILLER, F., BOHLE, A.: Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Basalmembran der Glomerulumcapillaren bei experimentellem Nierenamyloid. *Klin. Wschr.* **34**, 1204–1209 (1956).
- MITIN, K.S.: Electron histochemical examination of ischemia of the myocardium in experimental conditions. *Arch. Pat. (Mosk.)* **27**, 40–47 (1965).
- MODÉE, J., IVEMARK, B.I., ROBERTSON, B.: Ultrastructure of the alveolar wall in experimental paraquat poisoning. *Acta path. microbiol. scand., Sect. A*, **80**, 54–60 (1972).
- MÖLBERT, E.: Die Herzmuskelzelle nach akuter Oxydationshemmung im elektronenmikroskopischen Bild. *Beitr. path. Anat.* **118**, 421–435 (1957).
- MÖLBERT, E.: Das elektronenmikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach akuter Hypoxie. In: *Bad Oeynhausener Gespräche II: Probleme der Coronardurchblutung*. S. 197–198 (1957). Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- MÖLBERT, E.: Die Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. *Handbuch der Allgemeinen Pathologie Bd. II/5*, S. 238–465. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- MÖNNINGHOFF, W., THEMANN, H., WESTPHAL, U.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Einfluß von Magnesium- und Calcium-Chelaten auf die Capillarpermeabilität im Herzmuskel der Maus. *Res. exper. Med.* **157**, 123–135 (1972).

- MOHR, H.J., MORGENROTH, K.: Nierengewebsveränderungen nach gezielter hochdosierter Röntgenbestrahlung. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **49**, 206—211 (1965).
- MOORE, D.H.: Comment. In: *Reynolds-Zweifach*: The microcirculation. S. 38—46. Urbana: Univ. of Ill. Press. 1959.
- MOORE, D.H., RUSKA, H.: The fine structure of capillaries and small arteries. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **3**, 457—462 (1957).
- MOORE, D.H., RUSKA, H., COPENHAVER, W.M.: Electron microscopic and histochemical observations of muscle degeneration after tourniquet. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**, 755—764 (1956).
- MORANO, E., BOCCARDI, S.: Ultrastructural changes in heart muscle cells following fractional roentgen irradiation. *Panminerva Med.* **6**, 58—61 (1964).
- MORGENROTH, K.: Kapillarveränderungen in der Lunge nach wiederholter Applikation von komplettem Freundschem Adjuvans. *Beitr. Path.* **141**, 301—312 (1970).
- MORGENROTH, K., BACKMANN, R., STROHMEYER, A.: Quantität und Qualität des experimentellen Lungenödems. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **53**, 363—367 (1969).
- MORGENROTH, K., BACKMANN, R., STROHMEYER, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des experimentellen nephrogenen und neurogenen Lungenödems der Ratte. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **117**, 414—426 (1973).
- MORGENROTH, K., JUNGE-HÜLSING, G., HAUSS, W.H.: Über Veränderungen am Rattenherzen nach gezielter Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **133**, 610—620 (1967).
- MORI, K., T. BESSHO, T. KÖJI, K. YAGIHASHI, I. MATSUURA and T. ISHII: SEM of the endothelial luminal surface of the various lymph vessels of the dog. In: Tenth International Congress of Angiology Tokyo 1976.
- MOVAT, H.Z.: The fine structure of the glomerulus in amyloidosis. *Amer. J. Path.* **35**, 708. (1959).
- MUIR, A.R., PETERS, A.: Quintuple-layered membrane junctions at terminal bars between endothelial cells. *J. Cell Biol.* **12**, 443—448 (1962).
- MUNDTH, E.: Studies on the pathogenesis of cold injury. Microcirculatory changes in tissue injured by freezing. In: *Proc. Sympos. on Arctic Med. and Biol.* IV. Frostbite, S. 51—72 (ed. Viereck, E.). Fort Wainwright/Alaska: Aeromed. Lab. 1964.
- MURRAY, G., WYLLIE, R.G., HILL, G.S., RAMSDEN, P.W., HEPTINSTALL, R.H.: Experimental papillary necrosis of the kidney. I. Morphologic and functional data. *Amer. J. Path.* **67**, 285—302 (1972).
- NAGANO, M.: An electron microscopic study of the pulmonary alveolar structure and pathology. *J. med. Soc. Toho Univ.* **10**, 72—90 (1963).
- NASSERI, N., BÜCHERL, E.S., WOLFF, J.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Strukturveränderungen der Lunge nach Einwirkung hohen Sauerstoffdruckes. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 190—198 (1967).
- NEMETSCHKE-GANSLER, H., LOEW, F., PLOGSTIES, H.R.: Phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung des Harnstoffs auf das Gehirn. *Acta neurochir.* **11**, 663—675 (1964).
- NEMETSCHKE-GANSLER, H., W. HOFMANN, W.-H. HÖPKER und K. HEILMANN: Experimentelle Coxsackie-Virus-Myokarditis bei Babymäusen. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **361**, 349—358 (1973).
- NIDEN, A.H., SCHULZ, H.: The ultrastructural effects of carbon monoxide inhalation on the rat lung. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 283—292 (1965).
- NIENHAUS, H., EHRENFELD, M.: Zur Pathogenese der Lungenerkrankung durch Paraquat. *Beitr. Path.* **142**, 244—267 (1971).
- NIENHAUS, H., POCHE, R., REIMOLD, E.: Elektrolytverschiebungen, histologische Veränderungen der Organe und Ultrastruktur des Herzmuskels nach Belastung mit Cortisol, Aldosteron und primärem Natriumphosphat bei der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 245—269 (1963).
- NIESSING, K., VOGELL, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz. *Z. Zellforsch.* **52**, 216—237 (1960).
- NIKULIN, A., LAPP, H.: Elektronenmikroskopische Befunde an der terminalen Lungenstrombahn des Kaninchens nach Histamin-Liberation. *Frankf. Z. Path.* **74**, 381—399 (1965).
- NISELL, O.: Effects of oxygen and carbon dioxide on the circulation of isolated and perfused lungs of the cat. *Acta physiol. scand.* **16**, 121—127 (1948).
- NITTA, S., ARAKAKI, Y., OKANIWA, G., NAKADA, T.: Vascular unit and its significance in pulmonary circulation. *Sci. Rep. Res. Inst. Tōhoku Univ., Ser. C*, **16**, 58—67 (1969).

- NOACK, W., SCHWEICHEL, J.U., LUNKENHEIMER, P.P.: Elektronenmikroskopische und rastermikroskopische Untersuchungen zur Morphologie der Sinusoide im Herzen der Ratte. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **141**, 171–178 (1973).
- NORDMANN, M.: Die pathologische Anatomie der Kapillaren. In: Kapillaren und Interstitium, S. 41–59 (Hrsg. Bartelheimer-Küchenmeister). Stuttgart: Thieme 1955.
- NOVI, A.M.: Beitrag zur Feinstruktur des Herzmuskels bei experimenteller Herzhypertrophie. *Beitr. path. Anat.* **137**, 19–50 (1968).
- NOVI, A.M.: Effects of low irradiation doses on the ultrastructure of the rat myocardium. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **2**, 24–31 (1969).
- ODOR, D.L.: Uptake and transfer of particulate matter from the peritoneal cavity of the rat. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 105–108 (1956).
- OGILVIE, R.F., SABOUR, M.S. HORNE, N.W.: Light and electron microscopy of prednisolone-induced nephropathy in rabbits. *Diabetes* **14**, 595–605 (1965).
- OLSSON, Y., CARSTEN, AL, KLATZO, I.: Effects of gamma radiation on the shark brain: *Acta Neuropath. (Berl.)* **21**, 1–10 (1972).
- OLSSON, Y., CROWELL, R.M., KLATZO, I.: The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery. *Acta neuropath. (Berl.)* **18**, 89–102 (1971).
- ONISHI, S.: Die Feinstruktur des Herzmuskels nach Aderlaß bei der Ratte. Zugleich ein Beitrag zur Teilung und Vermehrung von Herzmuskelmitochondrien. *Beitr. path. Anat.* **136**, 96–132 (1967).
- ONISHI, S., BÜCHNER, F., THERMANN, M., ZITTEL, R.: Das elektronenmikroskopische Bild des Herzmuskels bei experimenteller chronischer Hypertrophie in der Phase der Kompensation. *Beitr. path. Anat.* **140**, 38–53 (1969).
- OPITZ, E., SCHNEIDER, M.: Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. *Ergebn. Physiol.* **46**, 126–260 (1950).
- ORMOS, J., SOLBACH, H.-G.: Beitrag zur Morphologie der Niere bei Diabetes mellitus. *Frankf. Z. Path.* **72**, 379–418 (1963 a).
- ORMOS, J., SOLBACH, H.-G.: The ultrastructure of renal vessels in diabetes mellitus. *Acta morph. hung. Suppl.* **12**, 15–16 (1963 b).
- ORTEGA, P., UHLEY, H.N., LEEDS, S.E., MEYER, F., SAMPSON, J.S.: Serial electro and light microscopic studies on the dog lung in chronic experimental pulmonary edema. *Amer. J. Path.* **60**, 57–74 (1970).
- OŠTÁDAL, B., SCHIEBLER, T.H.: Die Capillarentwicklung im Rattenherzen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **133**, 288–304 (1971).
- PALADE, G.E.: Fine structure of blood capillaries. *J. appl. Physics* **24**, 1424 (1953).
- PALADE, G.E.: The endoplasmic reticulum. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 85–98 (1956).
- PALADE, G.E.: Transport in quanta across the endothelium of blood-capillaries. *Anat. Rec.* **136**, 254–254 (1960).
- PANNER, B.: Nephrotic syndrome in renal vein thrombosis. *Arch. Path.* **76**, 303–317 (1963).
- PAPPAS, G.D., TENNYSON, V.M.: An electron microscopic study of the passage of colloidal particles from the blood vessels of the ciliary processes and chorioid plexus of the rabbit. *J. Cell Biol.* **15**, 227–239 (1962).
- PAULUSSEN, F., HÜBNER, G., GREBE, D., und BRETSCHNEIDER, H.J.: Die Feinstruktur des Herzmuskels während einer Ischämie mit Senkung des Energiebedarfs durch spezielle Kardioplegie. *Klin. Wschr.* **46**, 165–171 (1968 a).
- PAULUSSEN, F., HÜBNER, G., GREBE, D., und BRETSCHNEIDER, H.J.: Feinstrukturelle Untersuchungen des Herzmuskels während einer speziellen Kardioplegie mit Ischämie und Senkung des Energiebedarfs. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **52**, 504–510 (1968 b).
- PETERSON, R.D.A.: Route of capillary leakage during the passive cutaneous anaphylaxis reaction. *Fed. Proc.* **20**, 259–259 (1961).
- PETERSON, R.D.A., GOOD, R.A.: Morphology of vascular permeability. I. Passive cutaneous anaphylaxis. *Lab. Invest.* **11**, 507–513 (1962).
- PHILLIPS, T.L.: An ultrastructural study of the development of radiation injury in the lung. *Radiology* **87**, 49–54 (1966).
- PHILLIPS, T.L., BENAK, S., ROSS, C.: Ultrastructural and cellular effects of ionizing radiation. *Front. Rad. Ther. Oncol.* **6**, 21–43 (1972). (Basel: Karger und Baltimore: Univ. Park Press.)

- PICHOTKA, J.: Über die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff im Experiment. *Beitr. path. Anat.* **105**, 381–412 (1941).
- PIRANI, C.L., POLLAK, V.E., PRITCHARD, J.C., BURNETT, R.G.: Renal vein thrombosis. Light and electronmicroscopic observations. *Amer. J. Path.* **43**, 19a–20a (1963).
- PITCOCK, J.A.: An electron microscopic study of acute radiation injury of the rat brain. *Lab. Invest.* **11**, 32–44 (1962).
- PLOPPER, C.G., DUNGWORTH, D.L., TYLER, W.S.: Pulmonary lesions in rats exposed to ozone. A correlated light and electron microscopic study. *Amer. J. Path.* **71**, 375–394 (1973).
- POCHE, R.: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelveränderungen nach Überdosierung von Schilddrüsenhormon. *Beitr. path. Anat.* **118**, 407–420 (1957).
- POCHE, R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 165–248 (1958).
- POCHE, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie des Herzmuskels vom Siebenschläfer während des aktiven und des lethargischen Zustandes. *Z. Zellforsch.* **50**, 332–360 (1959).
- POCHE, R.: Über den Einfluß von Dinitrophenol und Thyroxin auf die Ultrastruktur des Herzmuskels bei der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **335**, 282–297 (1962).
- POCHE, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Veränderungen des Herzmuskels der Ratte nach Unterdruck und ihre Beeinflussung durch Persantin® und Alupent®. *Zbl. Path.* **108**, 128–129 (1965a).
- POCHE, R.: Über die Bedeutung der Blutkapillaren für die herdförmige Anordnung von sogenannten hypoxischen Herzmuskelveränderungen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **49**, 219–223 (1965b).
- POCHE, R.: Diskussionsbeiträge auf der 4. Internationalen cardiologischen Arbeitstagung: Herzstoffwechsel unter verschiedenen physiologischen, pharmakologischen und pathologischen Bedingungen. *Titisee*, 29./30. 10. 1965. *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 189–198 (1966).
- POCHE, R.: Ultrastructure of heart muscle under pathological conditions. *Ann. New York Acad. Sci.* **156**, 34–47 (1969a).
- POCHE, R.: Die kleinherdige hypoxydotische Herzmuskelnekrose. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 1851–1855 (1969b).
- POCHE, R.: Über die kleinherdige hypoxidotische Herzmuskelnekrose und ihre Pathogenese. In: *forum cardiologicum* **13**, 27–68. Mannheim: Boehringer 1970.
- POCHE, R.: Die morphologischen Grundlagen der Kontraktion des Herzens unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **37**, 1–18 (1971).
- POCHE, R.: Morphologische Grundlagen der Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz. In: *Das chronisch kranke Herz*, S. 77–100 (Hrsg. Roskamm-Reindell). Stuttgart-New York: Schattauer 1973.
- POCHE, R.: Die Pathogenese der Paraquat-Lunge. *Pneumologie* **150**, 181–184 (1974).
- POCHE, R.: Die pathologische Anatomie der Coronarinsuffizienz und des Herzinfarktes. In: *Herzkrankheiten* (Hrsg. Reindell-Roskamm), S. 529–541. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1977.
- POCHE, R., ARNOLD, G., GAHLEN, D.: Über den Einfluß des Perfusionsdruckes im Coronarsystem des stillgestellten, aerob perfundierten, isolierten Meerschweinchenherzens auf Stoffwechsel und Feinstruktur des Herzmuskels. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **8**, 252–266 (1971).
- POCHE, R., ARNOLD, G., NIER, H.: Die Ultrastruktur der Muskelzellen und der Blutcapillaren des isolierten Rattenherzens nach diffuser Ischämie und Hyperkapnie. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **346**, 239–268 (1969).
- POCHE, R., ARNOLD, G., REMBARZ, H.-W., NIER, H.: Über den Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Feinstruktur des Herzmuskels im stillgestellten und im leerschlagenden isolierten Herzen der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **136**, 58–95 (1967).
- POCHE, R., HAUSAMEN, T.-U.: Über den Einfluß vom Persantin® auf die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte bei Überdosierung und im Unterdruckversuch. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 234–244 (1965).
- POCHE, R., NIENHAUS, H.: Neue Aspekte zur Ultrastruktur des Herzmuskels. II. Pathomorphologie. *Hippokrates* **42**, 407–431 (1971).
- POCHE, R., OHM, H.G.: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand. *Arch. Kreislauf-Forsch.* **41**, 86–135 (1963).

- POLICARD, A., COLLET, A., NOUFLARD, H.: Étude au microscope électronique des réactions pulmonaires initiales à l'introduction expérimentale de bacilles tuberculeux. *C. r. Acad. Sci. (Paris)* **244**, 2265–2268 (1957a).
- POLICARD, A., COLLET, A., NOUFLARD, H.: Recherches au microscope électronique sur la participation des capillaires sanguins aux réactions inflammatoires silicotiques ou tuberculeuses. *Sem. Hôp. Paris, Ann. rech. méd.* **33**, 601–615, 1471–1485 (1957b).
- POLICARD, A., COLLET, A., PREGERMAIN, S.: Étude au microscope électronique des capillaires pulmonaires. *Acta Anat.* **30**, 624–638 (1957).
- POLICARD, H., COLLET, A., PREGERMAIN, S.: Sur l'importance des modifications inframicroscopiques de la paroi alvéolaire en pathologie pulmonaire. *Presse Méd.* **69**, 2589–2592 (1961).
- POPOVIC, N.A., MULLANE, J.F.: Effects of biliary obstruction on pulmonary ultrastructure in the rat. *Amer. J. Path.* **68**, 97–112 (1972).
- PRATESI, F., SPINELLI, P., CAMELLI, L., TESI, M., DABIZZI, R.P.: Ultrastructure of the cerebral capillaries in experimental ischaemia and pharmacological action on it. 5th Europ. Conf. Microcirculation. Gothenburg 1968, *Bibl. anat.*, No. 10, 174–183. Basel-New York: Karger 1969.
- RABIN, E.R., PHILLIPS, C.A., JENSON, A.B., MELNICK, J.L.: Vaccina virus myocarditis in mice: An electron microscopic and virus assay study. *Exper. Molecul. Path.* **4**, 98–111 (1965).
- RAIMONDI, A.J., EVANS, J.P., MULLAN, S.: Studies of cerebral edema. III. Alterations in the white matter: An electron microscopic study using ferritin as a labeling compound. *Acta Neuropath.* **2**, 177–197 (1962).
- RAPAPORT, S.L., HORI, M., KLATZO, I.: Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Amer. J. Physiol.* **223**, 323–331 (1972).
- RATLIFF, N.B., WILSON, J.W., HACKEL, D.B., MARTIN JR., A.M.: The lung in hemorrhagic shock. II. Observations on alveolar and vascular ultrastructure. *Amer. J. Path.* **58**, 353–373 (1970).
- REALE, E., RUSKA, H.: Die Feinstruktur der Gefäßwände. *Internat. Symp. Morphol. u. Histochem. d. Gefäßwand. I/Angiologia* **2**, 314–366. Basel-New York: Karger 1965.
- REESE, T.S., KARNOVSKY, M.J.: The structural localization of a brain barrier to exogenous peroxidase. *J. Cell Biol.* **34**, 207–217 (1967).
- REIBORD, H.E., SPITZ, W.U.: Ultrastructural alterations in rat lungs. Changes after intratracheal perfusion with freshwater and seawater. *Arch. Path.* **81**, 103–111 (1966).
- REINHOLD, H.S.: Cell viability of the vessel wall. In: The influence of radiation on blood vessels and circulation. *Current Topics in Radiation Quarterly* **10**, 9–28 (1974a).
- REINHOLD, H.S.: Radiations and the microcirculation. *Front. Rad. Ther. Oncol.* **6**, 44–56 (1972). Basel: Karger and Baltimore: Univ. Park Press 1972.
- REINHOLD, H.S.: Structural changes in blood vessels. In: The influence of radiation on blood vessels and circulation. *Current Topics in Radiation Quarterly* **10**, 58–74 (1974b).
- REITSMA, W.: Formation of new capillaries in hypertrophic skeletal muscle. *Angiology* **24**, 45–57 (1973).
- REMMELE, W., GILLE, J.: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks bei Menschen. II. Renale Tubulusdilatation. *Klin. Wschr.* **46**, 636–642 (1968).
- RHODIN, J.A.G.: The diaphragm of capillary endothelial fenestrations. *J. Ultrastruct. Res.* **6**, 171–185 (1962).
- RHODIN, J.A.G.: The ultrastructure of mammalian arterioles and precapillary sphincters. *J. Ultrastruct. Res.* **18**, 181–223 (1967).
- RIBBERT, H.: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Herzens. *Virchows Arch. path. Anat.* **147**, 193–217 (1897).
- ROBERTS, J.T., WEARN, J.T.: Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy. *Amer. Heart J.* **21**, 617–633 (1941).
- ROBERTSON, J.D.: The ultrastructure of cell membranes and their derivatives. *Biochem. Soc. Symp.* **16**, 3–43 (1959).
- ROBERTSON, J.D.: The unit membrane. In: *Electron Microscopy in Anatomy*. S. 74–99. London: E. Arnold Publ. Ltd. 1960.
- RODBARD, S.: Capillary control of blood flow and fluid exchange. *Circulation Res.* **28**, Suppl. 1, 51–58 (1971).
- ROTTER, W.: Beitrag zur pathologischen Anatomie und Histologie des Ophidismus. *Virchows Arch. path. Anat.* **301**, 409–416 (1938).
- RUBIA, F.J., SCHULZ, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Blut-Luft-Weges bei der experimentellen Fettembolie der Lunge. *Beitr. path. Anat.* **128**, 78–102 (1963).

- SAKAGUCHI, H., KAWAMURA, S.: Electron microscopic observations of the mesangiolysis. The toxic effects of the "Habu snake" venom on the renal glomerulus. *Keio J. Med.* **12**, 99–106 (1963).
- SANDRITTER, W.: Pathologische Anatomie des Schocks. *Dtsch. med. J.* **18**, 408–411 (1967).
- SCHAPER, J., KÖNIG, R., FRANZ, D., SCHAPER, W.: The endothelial surface of growing coronary collateral arteries. Intimal margination and diapedesis of monocytes. A combined SEM and TEM study. *Virchows Arch. A. Path. Anat.* **370**, 193–205 (1976).
- SCHIRRMAYER, S.: Vergleichende elektrokardiographische Untersuchungen des Herzmuskels im Unterdruckexperiment. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **5**, 264–291 (1939).
- SCHMIDT, M.B.: Referat über die hämorrhagischen Diathesen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **25**, 10–32 (1930).
- SCHNEIDER, M.: Critical blood pressure in the cerebral circulation. In: SCHADÉ, J.P., McMENEMY, W.H.: Selective vulnerability of brain in hypoxaemia, S. 1–10. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1963.
- SCHNEIDER, M.: Die periphere Strombahn im Schock. *Dtsch. med. J.* **18**, 401–408 (1967).
- SCHNEIDER, H., RENZ, S., STOLTENBURG, G., SASAKI, S.: Microcirculatory disturbances in the canine spinal cord produced by contrast media in aortography. In: CERVÓS-NAVARRO: Pathology of cerebral microcirculation. S. 256–266. Berlin-New York: de Gruyter 1974.
- SCHÖRCHER, C., LÖBLICH, H.J.: Elektronenmikroskopische Nierenbefunde bei akuter Sublimatvergiftung. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 587–596 (1960).
- SCHOLZ, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn. *Z. ges. Neurol. Psychiatr.* **150**, 765–785 (1934).
- SCHUBERT, G.E.: Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. *Erg. allg. Path.* **49**, 1–112 (1968).
- SCHUCHHARDT, S.: Die kritische Sauerstoffversorgung des Herzens. In: Hypoxie, Grundlagen und Klinik, S. 43–48 (Hrsg. Frey, R., Halmágyi, M., Lang, K., Thews, G.). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- SCHUCHHARDT, S.: Die Sauerstoffdruckverteilung im hämoglobinfrei perfundierten Meerschweinchenherzen bei Ruhe und Tätigkeit. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **322**, 131–151 (1971a).
- SCHUCHHARDT, S.: Statik und Dynamik der Sauerstoffversorgung des Herzens. Habilitationsschrift Univ. Bochum 1971b.
- SCHÜMMELFEDER, N.: Die experimentelle Strahlenschädigung des Zentralnervensystems. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **42**, 34–92 (1962).
- SCHULZ, H.: Demonstration elektronenoptischer Befunde an Alveolarepithelien. *Klin. Wschr.* **34**, 501–501 (1956a).
- SCHULZ, H.: Elektronenoptische Untersuchungen der normalen Lunge und der Lunge bei Mitralstenose. *Virchows Arch.* **328**, 582–604 (1956b).
- SCHULZ, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des experimentellen Lungenödems. *Proc. I. Europ. Conf. on Electron Microscopy 1956*, S. 240–243. Stockholm: Almquist 1957.
- SCHULZ, H.: Die submikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- SCHUTTE, H.S., KASSELL, N.F., LANGFITT, T.W.: Brains swelling produced by injury and aggravated by arterial hypertension. *Brain* **91**, 281–294 (1968).
- SCHWARTZ, S.M., STEMERMAN, M.B., BENDITT, E.P.: The aortic intima. II. Repair of the aortic lining after mechanical denudation. *Amer. J. Path.* **81**, 15–42 (1975).
- SHEPRO, D., FULTON, G.P. (Hrsg.): Microcirculation as related to shock. New York and London: Academic Press 1968.
- SHIMAMURA, T.: Drug-induced renal medullary necrosis. I. Structural alterations of renal medulla. Administration of 2-bromoethylamine hydrobromide. *Arch. Path. (Chicago)* **94**, 406–410 (1972).
- SHIMAMURA, T., MORRISON, A.B.: Vascular permeability of the renal medullary vessels in the mouse and rat. *Amer. J. Path.* **71**, 155–166 (1973).
- SIADAT-POUR, A.: Die Ultrastruktur des Blut-Harnweges in verschiedenen Abschnitten des Nephrons bei der Maus. *Beitr. path. Anat.* **120**, 382–398 (1959).
- SIMIONESCU, M., SIMIONESCU, N., PALADE, G.E.: Morphometric data on the endothelium of blood capillaries. *J. Cell Biol.* **60**, 128–152 (1974).
- SIMON, G.: Ultrastructure des capillaires. *Angiologica* **2**, 370–434 (1965).
- SIMON, G.: Über die Struktur der Kapillarwand. Elektronenmikroskopische Untersuchungen. *Münch. med. Wschr.* **108**, 1281–1287 (1966).

- SIMPSON, C.F., PRITCHARD, W.R., HARMS, R.H., SAUTTER, J.H.: Electron microscopy of the cardiovascular system of the normal and beta-amino-propionitrile fed turkey. *Exper. mol. Pathol.* **1**, 321–343 (1962).
- SJÖSTRAND, F.S.: The ultrastructure of the plasma membrane of columnar epithelium of the mouse intestine. *J. Ultrastruct. Res.* **8**, 517–541 (1963).
- ŚMIECHOWSKA, B., MYŚLIWSKI, A., JURANIEC, J.: Comparaison ultrastructurale des capillaires sanguins de différentes régions cérébrales. *Gegenbauers morph. Jahrb. (Leipzig)* **116**, 514–526 (1971).
- SOERTEL, K.H., SOMMERS, S.C.: Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Amer. J. Med.* **32**, 499–511 (1962).
- SOHAL, R.S., BURCH, G.E.: Ultrastructural Lesions of the Myocardial Cell in Coxsackie B₄ Virus Infected Mice. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **346**, 361–373 (1969).
- SOHAL, R.S., BURCH, G.E., CHU, K.C., LEIDERMAN, E., COLCOLOUGH, H.L.: Ultrastructural changes in cardiac capillaries of coxsackie Virus B₄-infected mice. *Lab. invest.* **19**, 399–405 (1968).
- SOTELO, J.R., PORTER, K.R.: An electron microscope study of the rat ovum. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **5**, 327–341 (1959).
- STADHOUDERS, A.M.: Ultrastructure of the nephron. *Folia med. neerl.* **15**, 51–73 (1972).
- STEBENS, W.E., KOSTIANOVSKY, M., SONNENWIRTH, A.C.: Ultrastructure of the pulmonary microcirculation in experimental bacteraemia. *Quarterly J. exper. Physiol.* **54**, 432–441 (1969).
- STEWART, J.R., FAJARDO, L.F., COHN, K.E.: Experimental radiation induced heart disease in rabbits. *Radiology* **91**, 814–817 (1968).
- STILL, W.J.S., O'NEAL, R.M.: Electron microscopic study of experimental atherosclerosis in rat. *Amer. J. Path.* **40**, 21–36 (1962).
- STOECKENIUS, W.: Structure of the plasma membrane. An electron-microscope study. *Circulation* **26**, 1066–1069 (1962).
- STÖTZER, H., HERBST, M., REICHL, R., KÖLLMER, H.: Zur Pathogenese der experimentellen pulmonalen Hypertonie. Modellversuche mit *Crotalaria spectabilis* an Ratten. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **356**, 331–342 (1972).
- STROCK, P.: Vascular changes after acute ischemia of skeletal muscle. *Microvascul. Res.* **1**, 314–315 (1970).
- STRUCK, G., KÜHN, M.: Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der normalen und ödematös veränderten Hirnrinde des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **204**, 209–221 (1963).
- STRUCK, G., UMBACH, W.: Vergleichende elektronenoptische Untersuchungen an der menschlichen Hirnrinde vor und nach Ödemtherapie. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 317–327 (1964).
- STRUGHOLD, H.: Atmung und Wirkstoffe. *Luftfahrtmed. Abh.* **2**, 192 (1938).
- STRUGHOLD, H.: Hypoxydose. *Klin. Wschr.* **22**, 221–222 (1944).
- SULKIN, N.M., SULKIN, D.F.: An electron microscopic study of the effects of chronic hypoxia on cardiac muscle, hepatic and autonomic ganglion cells. *Laborat. Invest.* **14**, 1523–1546 (1965).
- SUWA, K.: Electron microscope studies on the lymph nodes of rabbits vitally stained by repeated intravenous or subcutaneous injections of acid basic dyes with special reference to the direction of passage of vital dyes in the nodes. *Acta Med. Okayama* **16**, Suppl., 111–151 (1962).
- SUZUKI, T.: Ultrastructural changes of heart muscle in cyanide poisoning. *Tohoku J. exp. Med.* **95**, 271–287 (1968).
- SUZUKI, T.: Effects of carbon monoxide inhalation on the fine structure of the rat heart muscle. *Tohoku J. exp. Med.* **97**, 197–211 (1969).
- SUZUKI, K., OOKAWARA, S., OONEDA, G.: Increased permeability of the arteries in hypertensive rats: an electron microscopic study. *Exp. molec. path.* **15**, 198–208 (1971).
- SUZUKI, K., OONEDA, G.: Cerebral arterial lesions in experimental hypertensive rats: Electron microscopic study of middle cerebral arteries. *Exp. molec. Path.* **16**, 341–352 (1972).
- SUZUKI, T., OYAMA, K., NAKAMURA, T.: Observations on microcirculation in the mesentery of DCA hypertensive rats. *Microvasc. Res.* **5**, 20–33 (1973).
- TAKAKI, F., SUZUKI, T., YASUDA, H., YAMAGUCHI, H., ONODERA, Y.: Electronmicroscopic observations on experimentally produced coronary infarction of dog hearts. *Acta path. japon.* **6**, 397–397 (1956).
- THEMANN, H., KIENECKER, B.: Feinstrukturelle Veränderungen an Capillaren von Diabetikern. *Arch. klin. exper. Dermatol.* **237**, 384–392 (1970).

- THEMANN, H., KREUKER, G., WESTPHAL, U.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Permeation exogener Peroxidase durch das Endothel der Herzmuskelkapillaren. *Cytobiol.* **3**, 13–24 (1971).
- THOENES, W.: Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie. In: *Electron Microscopy, V. Int. Congr. Electron Microscopy, Philadelphia, Vol. II, Q-4*. New York-London: Academic Press 1962.
- THOENES, W.: Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie. *Zwangl. Abhandl. a. d. Geb. d. norm. u. path. Anat.*, H. 15. Stuttgart: Thieme 1964.
- THOENES, W.: Feinstrukturen des normalen und des funktionsgestörten Nephron. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **49**, 14–46 (1965).
- TOBORG, M.: Zur Kenntnis der terminalen Strombahn im Myocard von Ratte und Katze. *Z. Zellforsch.* **123**, 369–394 (1972).
- TODD, M.E., FRIEDMAN, S.M.: The ultrastructure of peripheral arteries during the development of DOCA hypertension in the rat. *Z. Zellforsch.* **128**, 538–554 (1972).
- TURNER, R.A., JENNINGS, F.L.: Ultrastructural changes in alveolar capillaries in radiation pneumonitis. *J. appl. Physiol.* **34**, 2516 (1963).
- TURNER, J.H., LALICH, J.J.: Experimental cor pulmonale in rats. *Arch. Path. (Chicago)* **79**, 409–418 (1965).
- ULE, D.: Elektronenmikroskopische Studien zum experimentellen Hirnoedem. *Verh. 4. Internat. Kongr. Neuropath. II*, S. 119–124. Stuttgart: Thieme 1962.
- ULE, D.: Zur Ultrastruktur des Hirnödem. *Klin. Wschr.* **41**, 735–736 (1963).
- VETTERLEIN, W.: Elektronenmikroskopische Frühveränderungen in der Herz- und Skelettmuskulatur des Meerschweinchens nach Infektion mit Maul- und Klauenseuche. *Arch. exper. Vet. Med.* **22**, 733–745 (1968).
- VICK, N.A.: Polymyositis: Fine structure of capillaries and subcellular organelles. *Neurology (Minneapolis)* **20**, 406–406 (1970).
- VICK, N.A.: Skeletal muscle capillary basement membranes in humans. *Acta neuropath. (Berl.)* **17**, 1–5 (1971).
- VISWANATHAN, R., JAIN, S.K., SUBRAMANIAN, S., PURI, B.K.: Pulmonary edema of high altitude. I. Production of pulmonary edema in animals under conditions of simulated high altitude. *Amer. Rev. resp. Dis.* **100**, 327–333 (1969).
- VOGELL, W., VOSS, R., SCHOEN, H.R., BECKER, W.H.: Elektronenmikroskopische und cytochemische Befunde am Papillarmuskel des Kaninchenherzens nach Sauerstoffentzug. *Acta histochem. (Jena)* **19**, 224–248 (1964).
- VON EULER, U.S., LILJESTRAND, G.: Observation on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta physiol. scand.* **12**, 301–320 (1946).
- VON KÜGELGEN, A., KUHLO, B., KUHLO, W., OTTO, K.-J.: Die Gefäßarchitektur der Niere. *Zwangl. Abhandl. a. d. Geb. d. norm. u. path. Anat.*, H. 5. Stuttgart: Thieme 1959.
- WALDMANN, G.: Submikroskopische Herzmuskelveränderungen bei Ratten und Meerschweinchen nach Streptolysin-O-Gaben. *Acta biol. med. germ.* **15**, 788–809 (1965).
- WALDMANN, G., BADER, G.: Zur Feinstruktur der Herzmuskelzelle bei der protrahierten Thioacetamidintoxikation der Ratte. *Exp. Path. (Jena)* **2**, 164–187 (1968).
- WATSON, M.L.: The nuclear envelope. Its structure and relation to cytoplasmic membranes. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **1**, 257–270 (1955).
- WEIBEL, E.R.: *Morphometry of the human lung*. New York: Springer 1963.
- WEIBEL, E.R., PALADE, G.E.: New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J. Cell Biol.* **23**, 101–112 (1964).
- WEIDEMAN, M.P.: Patterns of the arteriovenous pathways. In: HAMILTON-DOW: *Hdb. of Physiol.*, Sec. 2, Vol. II, p. 891–933. Washington D.C.: Amer. Physiol. Soc. 1963.
- WELLENSIEK, H.J.: Fate and microphagocytosis of injected ferritin in mice. *Fed. Proc.* **20**, 266–266 (1961).
- WENZEL, J., UERLINGS, I., HECHT, A., DAVID, H.: Enzymhistochemische und feinstrukturelle Veränderungen des Rattenherzmuskels nach Adrenalingaben. *Exp. Path. (Jena)* **3**, 327–347 (1969).
- WESTERGAARD, E., DEURS, B.V., BRØNSTEDT, H.E.: Increased vesicular transfer of exogenous peroxidase across cerebral endothelium evoked by acute hypertension. *International Symposium on Pathophysiological, Biochemical and Morphological Aspects of Cerebral Ischemia and Arterial Hypertension*. Warsaw, 1975 (in press).

- WILSON, J.W., RATLIFF, N.B., HACKEL, D.B.: The lung in hemorrhagic shock. I. In vivo observations of pulmonary microcirculation. *Amer. J. Path.* **58**, 337–352 (1970).
- WISSIG, S.L.: An electron microscopic study of the permeability of capillaries in muscle. *Anat. Rec.* **130**, 467–468 (1958).
- WOLFF, J.: Neuere Vorstellungen über die Feinstruktur der Kapillarwand und ihre funktionelle Deutung. *Berlin. Med.* **13**, 19–32 (1962).
- WOLFF, J.: Beiträge zur Ultrastruktur der Kapillaren in der normalen Großhirnrinde. *Z. Zellforsch.* **60**, 409–431 (1963).
- WOLFF, J.: Ein Beitrag zur Ultrastruktur der Blutkapillaren: Das nahtlose Endothel. *Z. Zellforsch.* **64**, 290–300 (1964a).
- WOLFF, J.: Über die Möglichkeiten der Kapillarverengung im Zentralnervensystem. Eine elektronenmikroskopische Studie an der Großhirnrinde des Kaninchens. *Z. Zellforsch.* **63**, 593–611 (1964b).
- YAMADA, E.: The fine structure of the gall bladder epithelium of the mouse. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **1**, 445–458 (1955a).
- YAMADA, E.: The fine structure of the renal glomerulus of the mouse. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **1**, 551–566 (1955b).
- YAMAMOTO, T.: On the thickness of the unit membrane. *J. Cell Biol.* **17**, 413–421 (1963).
- YU, M.C., BAKAY, L., LEE, J.C.: Ultrastructure of the central nervous system after prolonged hypoxia. II. Neuroglia and blood vessels. *Acta neuropath. (Berl.)* **22**, 235–244 (1972).
- ZACARIAN, S., STONE, D., CLATER, M.: Effects of cryogenic temperatures on microcirculation in the golden hamster cheek pouch. *Cryobiology* **7**, 27–39 (1970).
- ZACKS, S.J., PEGUES, J.J., ELLIOT, F.A.: Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus. A light and electron microscopic study. *Metabolism* **11**, 381–393 (1962).
- ZOLLINGER, H.U.: Radio-Histologie und Radio-Histopathologie. *Hdb. allg. Path., Bd. X/1*, S. 127–287. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.