

Aus dem Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales. Université de Montréal, Montreal, Canada (Direktor: Prof. Dr. HANS SELYE)

## Erzeugung und Verhütung von Herznekrosen bei der dehydrotachysterinsensibilisierten Ratte

Von

HANS SELYE und EÖRS BAJUSZ

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. November 1958)

Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß man unter bestimmten Umständen durch gewisse Corticoide (Cortison, halogenierte Cortisonderivate, Mischungen von Desoxycorticosteron und Cortison) akut tödliche, makroskopisch leicht sichtbare, infarktartige Myokardnekrosen hervorrufen kann. An sich sind diese Steroide unwirksam, aber wenn corticoidbehandelte Tiere gleichzeitig peroral gewisse Natriumsalze ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaClO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) erhalten oder einem Stressor (eiskalte oder heiße Bäder, Fesselung, Knochen- und Muskeltrauma, verschiedene Gifte) ausgesetzt werden, so entstehen Myokardnekrosen. In dieser Beziehung wirken sonst gut vertragbare nichttoxische Mengen gewisser Natriumsalze ebenso wie Stressoren. Merkwürdigerweise kann diese sog. *Elektrolyt-Steroid-Cardiopathie* mit Nekrosen (ESCN) durch  $\text{MgCl}_2$  oder KCl vollständig verhindert werden (1).

Weitere Untersuchungen zeigten dann, daß man die Nekrosebereitschaft des Myokards durch kurze Vorbehandlung mit Dehydrotachysterol (DHT) stark erhöhen kann (2). Anscheinend wirkt das DHT dadurch, daß es eine geringgradige Coronarsklerose vom Typus Mönckeberg hervorruft und die so erzeugte Durchblutungsstörung den Herzmuskel für die durch chemische Stoffe erzeugbaren Herznekrosen sensibilisiert (3). Umgekehrt kann man mittels einer Hämorrhagie den Herzmuskel gegen gewisse Arten von Nekrosen schützen (4), wahrscheinlich weil der Blutverlust, durch Herabsetzung der Blutviscosität und des Widerstandes in der Aorta, die Herzbelastung verringert.

Wir möchten jetzt über eine Versuchsserie berichten, die zeigt, daß man mit KCl,  $\text{MgCl}_2$  und Hämorrhagie auch diejenigen Herznekrosen verhüten kann, die sonst nach kurzer Vorbehandlung mit DHT durch verschiedene Agentien hervorgerufen werden.

### Material und Methodik

Für diese Versuche benutzten wir 26 weibliche Ratten des Sprague-Dawley-Stammes mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 100 g (92—111 g). Die Tiere wurden in 26 Gruppen von je 10 Ratten eingeteilt und, wie in der Tabelle angegeben, behandelt.

*Dehydrotachysterin (DHT)* wurde immer in Form einer Mikrokristallsuspension von  $150 \mu\text{g}$  in  $0,5 \text{ cm}^3$  Wasser durch die Schlundsonde während 10 Tagen zweimal täglich zugeführt. Während der folgenden 10 Tage blieben die Tiere unbehandelt. Am 20. Tage nach Versuchsbeginn wurden dann in den Gruppen 8—26 die anderen in der Tabelle angegebenen Behandlungen eingeleitet.

Die *Hämorrhagie* bestand in der Entnahme von  $2,5 \text{ cm}^3$  Blut von der Jugularvene unter Äthernarkose am 20. Tage.

Ebenfalls am 20. Tage verabreichten wir *Vasopressin* (10 IE in 1 cm<sup>3</sup> Wasser subcutan, zweimal), *Noradrenalin* (300 µg in 0,2 cm<sup>3</sup> Olivenöl subcutan, zweimal), *kalte Bäder* (Schwimmen im Eiswasser während 3,5 min, zweimal) und *Papain-Lösung* (0,2 cm<sup>3</sup> intravenös) in der üblichen Weise bereitet (1); *Kaliumchlorid* (0,5 Millimol in 2 ml Wasser viermal täglich) und *Magnesiumchlorid* (0,5 Millimol in 2 ml Wasser, viermal täglich) wurden durch die Schlundsonde zugeführt.

Am 21. Versuchstage blieben die Tiere unbehandelt, und am 22. wurden sie durch Chloroform getötet. Die Ratten wurden sowohl vor als auch während des Versuches ausschließlich mit Purina-Fox-Chow (Ralston Purina Co. of Canada) ernährt. Zur histologischen Untersuchung wurde das Herz in jedem Falle in einer neutralen 10%igen Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingebettet und mit der von Kóssa-Technik für die histochemische Bestimmung von Calcium gefärbt.

In unserer Tabelle geben wir die Durchschnittswerte aller Beobachtungen, zusammen mit dem Standardfehler, in welchem die Intensität der Herznekrosen im Sinne einer willkürlichen Skala von 0—3 ausgedrückt ist.

### Versuchsergebnisse

Wie aus der Tabelle ersichtlich, waren bei den unbehandelten Kontrollen (Gruppe 1), ebenso wie bei den nur mit DHT behandelten (Gruppe 2) oder einer Hämorrhagie ausgesetzten (Gruppe 3) Ratten,

keine Herznekrosen vorhanden. Wohl hat DHT eine geringe Arteriosklerose vom Typus Mönckeberg hervorgerufen, aber die so erzeugten Coronarveränderungen verursachten an und für sich keine infarktartigen Herznekrosen.

Bei den Ratten die ausschließlich mit Vasopressin (Gruppe 4), Noradrenalin (Gruppe 5), Kälte (Gruppe 6) oder Papain (Gruppe 7) behandelt wurden, waren keine oder nur geringgradige Myokardnekrosen vorhanden.

Ganz anders verhielten sich die Tiere, die nach kurzer Vorbehandlung mit DHT mit denselben Agentien behandelt wurden. Hier erzeugten Vasopressin (Gruppe 8), Noradrenalin (Gruppe 9), Kälte (Gruppe 10) und Papain (Gruppe 11) regelmäßig viel stärkere Herznekrosen als bei den entsprechenden nicht mit DHT vorbehandelten Tieren der Gruppen 4—7. Es ist besonders bemerkenswert, daß

Tabelle

Gruppe	Behandlung	Herz- nekrosen	Sterb- lichkeit %
1	Keine . . . . .	0	0
2	DHT . . . . .	0	0
3	Hämorrhagie . . . . .	0	0
4	Vasopressin . . . . .	0,1 ± 0,10	0
5	Noradrenalin . . . . .	0,6 ± 0,20	0
6	Kälte . . . . .	0,1 ± 0,10	0
7	Papain . . . . .	0,8 ± 0,25	0
8	DHT + Vasopressin . . . . .	0,8 ± 0,15	0
9	DHT + Noradrenalin . . . . .	1,5 ± 0,33	10
10	DHT + Kälte . . . . .	1,3 ± 0,27	0
11	DHT + Papain . . . . .	2,9 ± 0,10	90
12	DHT + KCl . . . . .	0	0
13	DHT + KCl + Vasopressin . . . . .	0	0
14	DHT + KCl + Noradrenalin . . . . .	0,4 ± 0,17	0
15	DHT + KCl + Kälte . . . . .	0	0
16	DHT + KCl + Papain . . . . .	0,2 ± 0,15	0
17	DHT + MgCl <sub>2</sub> . . . . .	0	0
18	DHT + MgCl <sub>2</sub> + Vasopressin . . . . .	0	10
19	DHT + MgCl <sub>2</sub> + Noradrenalin . . . . .	0,5 ± 0,17	0
20	DHT + MgCl <sub>2</sub> + Kälte . . . . .	0	0
21	DHT + MgCl <sub>2</sub> + Papain . . . . .	0	0
22	DHT + Hämorrhagie . . . . .	0	0
23	DHT + Hämorrhagie + Vasopressin . . . . .	0	0
24	DHT + Hämorrhagie + Noradrenalin . . . . .	0,4 ± 0,23	0
25	DHT + Hämorrhagie + Kälte . . . . .	0	0
26	DHT + Hämorrhagie + Papain . . . . .	0,6 ± 0,27	10

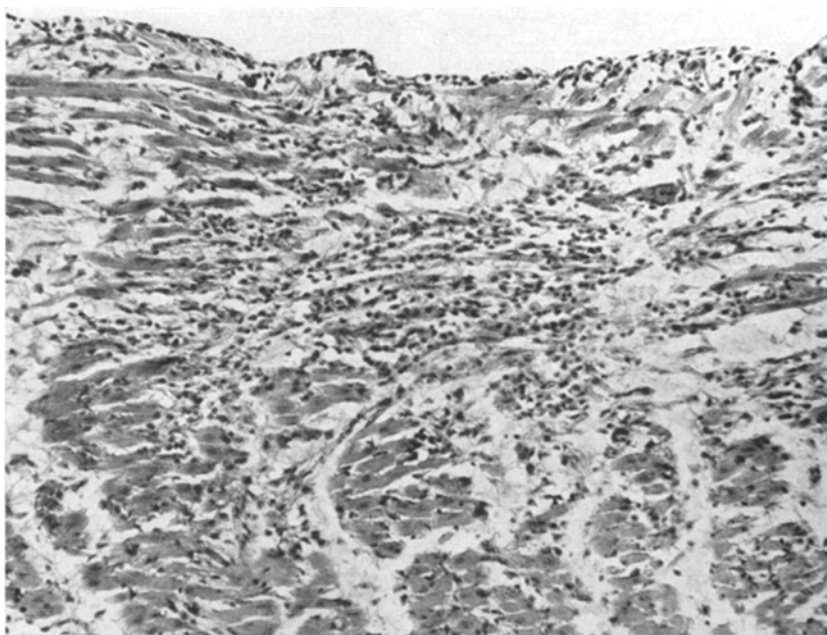


Abb. 1. Subendokardiale Muskelnekrose bei einer nach DHT-Sensibilisierung mit Kälte behandelten Ratte der Gruppe 10. Weitgehende Zerstörung der Muskulatur mit ödematöser Durchtränkung und sekundären entzündlichen Erscheinungen. Nirgends sieht man Gewebsverkalkungen (von Kóssa 120  $\times$ )

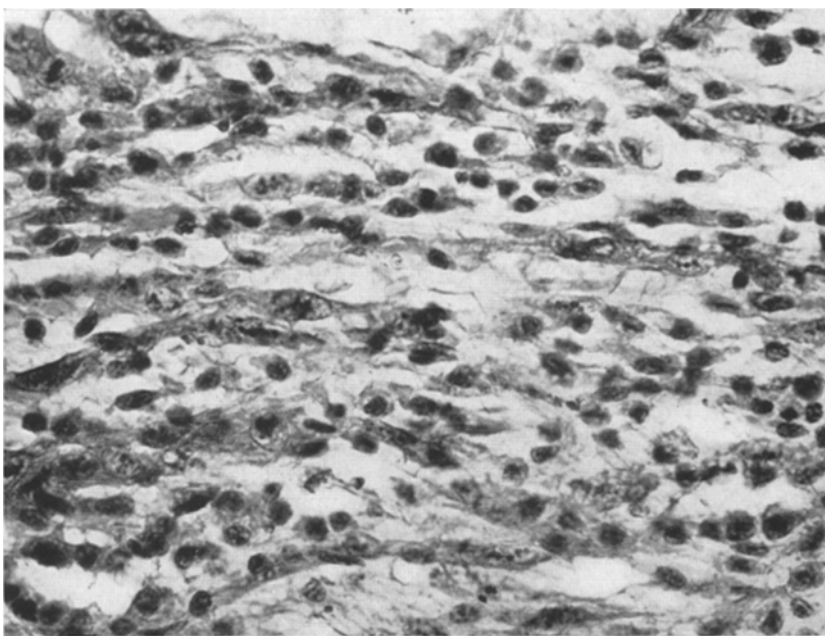


Abb. 2. Teilbild der zentralen Region des in Abb. 1 dargestellten Herdes. Hier sind die Muskelfasern fast vollständig durch proliferierendes Bindegewebe, entzündliche Infiltration und Ödemflüssigkeit ersetzt (von Kóssa 420  $\times$ )

90% der mit DHT vorbehandelten Ratten nach der Papain-Injektion mit manifesten Erscheinungen der Herzinsuffizienz starben.

Kaliumchlorid (Gruppe 12—16) ebenso wie auch Magnesiumchlorid (Gruppe 17—21) und Hämorrhagie (Gruppe 22—26) verhüteten, mehr oder weniger vollständig, die normalerweise durch DHT plus Vasopressin, Noradrenalin, Kälte oder Papain hervorgerufenen schweren Herznekrosen. Mit Ausnahme eines Tieres (Gruppe 26) überlebten alle die durch KCl,  $MgCl_2$  oder Hämorrhagie geschützten Ratten, sogar die sonst hoch toxische Behandlung mit DHT plus Papain.

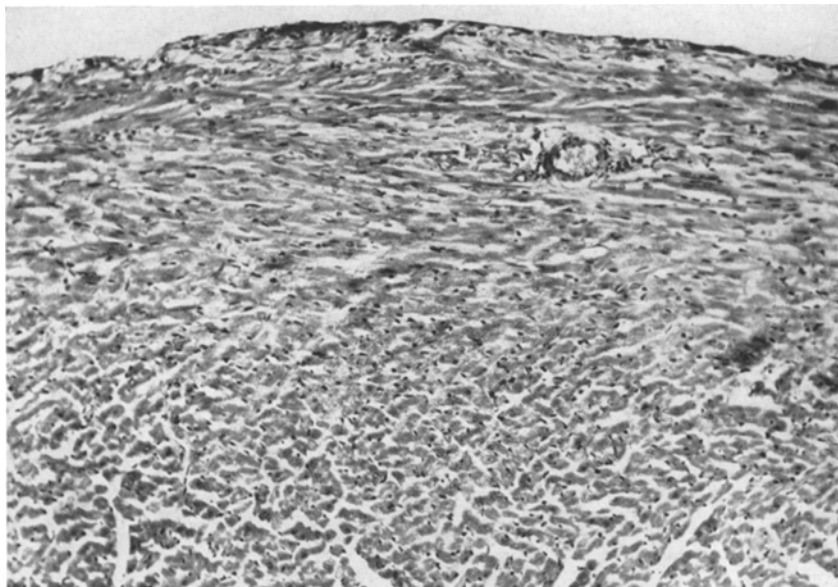


Abb. 3. Normale subendokardiale Muskelschicht einer Ratte der Gruppe 20, die ebenso wie in der Abb. 1 behandelt wurde, aber während der Kälteeinwirkung  $MgCl_2$  bekam (von Kóssa 120  $\times$ )

Die *histologische Untersuchung* der Herzen zeigte nichts besonders Bemerkenswertes. In den Nekroseherden wurden die zerstörten Muskelfasern durch ein entzündliches Infiltrat ersetzt, so daß hier unabhängig, von der Behandlungsart, die verschiedenen Agentien grundsätzlich gleichartige strukturelle Veränderungen hervorriefen.

*Kalkablagerungen* waren wohl gelegentlich in den Wandschichten der Coronargefäße vorhanden, aber diese waren — nach der umgebenden Gewebsreaktion beurteilt — Reste der ursprünglichen DHT-Behandlung. In den akuten nekrotisch-entzündlichen Herden, die durch die terminale Behandlung mit den verschiedenen Agentien hervorgerufen wurden, sahen wir nur ausnahmsweise Kalkablagerungen. Bei den durch KCl,  $MgCl_2$  oder Hämorrhagie geschützten Tieren konnten wir keine strukturellen Veränderungen im Myokard feststellen (Abb. 1—3).

### Zusammenfassung

Nach kurzdauernder Vorbehandlung mit Dehydrotachysterin (DHT) entsteht bei der Ratte eine geringgradige Arteriosklerose vom Typus Mönckeberg. Eine derartige Vorbehandlung verursacht keine wesentlichen Veränderungen im

Myokard. Wenn man jedoch nach dieser DHT-Vorbehandlung die Tiere einer sonst wenig wirksamen Behandlung mit Vasopressin, Noradrenalin, Kälte oder Papain aussetzt, so entstehen schwere Myokardnekrosen.

Diese auf arteriosklerotischer Basis, durch verschiedene Agentien hervorgerufenen Herznekrosen können ihrerseits durch prophylaktische Behandlung mit Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid oder Aderlaß fast vollkommen verhütet werden.

### Summary

Following pretreatment with dihydrotachysterol (DHT), there develops in rats a slight arteriosclerosis of the Mönckeberg type. This pretreatment in itself causes no significant changes in the myocardium. However, if, following such pretreatment, the rats are exposed to otherwise ineffective or only slightly effective treatment with vasopressin, noradrenaline, cold, or papain, then severe myocardial necroses ensue.

The necroses that are thus normally elicited in the arteriosclerotic heart can be prevented by KCl,  $MgCl_2$ , or hemorrhage.

Diese Untersuchungen wurden mit Hilfe der „Gustavus and Louise Pfeiffer Research Foundation“ und der „Grant Nr. H-3688 des National Heart Institute (U.S. Public Health Service)“ ausgeführt. Zu Dank verpflichtet sind wir der Firma A. Wander AG für das Dehydrotachysterin („Kalzamin“) für das Vasopressin („Pitressin“ der Parke-Davis and Comp.) und für das Noradrenalin der Firma Sterling-Winthrops Research Institute.

### Literatur

SELYE, H.: (1) The chemical prevention of cardiac necroses. New York: The Ronald Press Co. 1958. — (2) The humoral production of cardiac infarcts. Brit. med. J. **1958** I, 599. — (3) Prevention by  $MgCl_2$  and KCl of the vascular hypersensitivity induced by pretreatment with dihydrotachysterol (DHT). Int. Arch. Allergy **12**, 145 (1958). — SELYE, H., and E. BAJUSZ: (4) Experimentelle Beiträge zur Frage der relativen Beteiligung von Stress und Anoxämie bei der Pathogenese gewisser Herznekrosen. Beitr. path. Anat. **119**, 333 (1958).

Dr. HANS SELYE, Université de Montréal, Case Postale 6128, Montréal (Canada)