

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen  
(Direktor: Prof. Dr. A. J. LITZBACH)

## **Untersuchungen an Rattenherzen mit Dauerligatur der linken Kranzarterie unter besonderer Berücksichtigung der Infarktgröße \* \*\***

Von

**WALDEMAR HORT und SPYROS DA CANALIS**

Mit 1 Textabbildung

*(Eingegangen am 28. Dezember 1964)*

### **Einführung und Aufgabenstellung**

Aus zahllosen Versuchen ist bekannt, daß ein plötzlicher und genügend lang anhaltender Verschuß einer Kranzarterie zum Herzinfarkt führt. Es fehlt aber an genaueren Untersuchungen über die Möglichkeit, Infarkte mit nur unwesentlichen Größenschwankungen in genügend großen Untersuchungsreihen zu erzeugen. Um ein solches Modell wollten wir uns bemühen, weil es z. B. die Möglichkeit eröffnet, exakt die Einwirkung von Pharmaka auf die Größe des Infarktes zu studieren. Experimentelle Infarkte werden gewöhnlich an Hunden erzeugt. Diese Tierart schied für unsere Fragestellung aber aus, weil man sich bei Hunden gewöhnlich mit einem kleinen Untersuchungsgut begnügen muß und weil die Infarkte in ihrer Größe wegen der zahlreichen Coronaranastomosen des Hundeherzens stärker schwanken.

HEIMBURGER hat gezeigt, daß sich auch bei der Ratte durch Kranzarterienunterbindung ein Myokardinfarkt erzeugen läßt; JOHNS und OLSON fanden, daß die Überlebensrate bei der Ratte größer als bei anderen kleinen Laboratoriumstieren war. Bei hoher Ligatur der linken Kranzarterie kommt es bei der Ratte zum Totalinfarkt des freien Anteils der linken Kammerwand, den viele Tiere lange — mit eingeschränktem Kreislauf und beträchtlicher Hypertrophie der rechten Kammerwand — überstehen (s. HORT, DA CANALIS und JUST).

Schon JOHNS und OLSON hatten bei der Betrachtung der äußeren Oberfläche des Rattenherzens gesehen, daß die Infarkte in ihrer Größe nicht sehr stark variierten. Wir hofften, am Rattenherzen ein brauchbares Modell für unsere Fragestellung zu finden und wollten uns um eine geeignete Methode zur Bestimmung der Infarktgröße bemühen. Ferner sollten mikroskopische Untersuchungen durchgeführt werden, um eine Grundlage für die Beurteilung des Infarktgebietes unter veränderten experimentellen Bedingungen zu erhalten.

### **Operationsmethoden und Erfahrungen**

**1. Einzeitige Operation.** Insgesamt überblicken wir rund 700 unter verschiedenen Fragestellungen erzeugte Infarkte bei der Ratte (s. die folgenden Arbeiten, sowie HORT, DA CANALIS und JUST; POLIWODA, HORT und DA CANALIS). Überwiegend verwendeten wir Sprague-Dawley/Hag-Tiere. Die Dauerunterbindungen wurden im wesentlichen nach der Methode von JOHNS und OLSON mit modifizierter Narkose und Überdruckbeatmung durchgeführt.

---

\* Mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

\*\* Einige Befunde wurden auf der 48. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie erwähnt.

Nach einer Vornarkose in einem mit Ätherdämpfen erfüllten Glastopf wurde das Tier sofort nach dem Excitationsstadium auf ein Tierbrett aufgespannt. Ein ätherfeuchter Zellstoffbausch hielt die Narkose bis zum Eröffnen des Thorax im li. 4. ICR und Schlitzzen des Herzbeutels aufrecht. Dann wurde die Narkose beendet und die inzwischen kollabierten Lungen durch künstliche Beatmung wieder entfaltet. Dazu benutzten wir einen 3 Liter fassenden, auf dem Boden liegenden Gummibeutel, der über ein einläufiges Ventil aus einer Überdruckflasche mit  $O_2$  gefüllt wurde. Über einen abführenden Schlauch strömte der Sauerstoff in ein durchsichtiges, am Ende mit einem schmalen Schaumgummiring gepolstertes Kunststoffrohr mit einer lichten Weite von 2,3 cm, das über die Schnauze der Ratte geschoben wurde. Der Gummibeutel wurde rhythmisch mit dem Fuß getreten. Dabei entstand ein mäßiger Überdruck, der ausreichte, um kollabierte Lungen schrittweise zu entfalten. Vor dem künstlichen Beatmen der Lunge bewährte es sich, den Schleim aus dem Rachen mit einem Gummibällchen abzusaugen. Wenn die Lungen wieder gut entfaltet waren, wurde mit der künstlichen Beatmung aufgehört und das Herz aus dem gespreizten Intercostalraum so herausgehoben, daß die linke Kranzarterie unterbunden werden konnte. Dabei muß ein zu starker Zug vermieden werden, weil sonst Einrisse am rechten Vorhof mit unstillbarer Blutung auftreten können. Nach der Ligatur, die am besten mit feinsten Seide (000000) und atraumatischen Nadeln gelingt, wurden die Lungen noch einmal künstlich beatmet und dann schichtweise Brustmuskulatur und Haut vernäht.

Die erste Viertelstunde nach der Operation ist die kritischste. Die Tiere liegen im tiefen Schock und können am Versagen des Herzens oder am Atemstillstand sterben. Manche sind durch Überdruckbeatmung zu retten.

Bei guter Technik ist der Operationserfolg in erster Linie abhängig von der Güte der Tiere. Gesunde kräftige Tiere überleben in überwiegender Mehrzahl den Eingriff, schwächliche und kranke sterben fast alle. Die bei Ratten häufig auftretende Pneumonie verschlechtert die Prognose erheblich. Auch Gewicht und Alter der Tiere spielen eine Rolle. Am besten eignen sich nach unseren Erfahrungen Ratten mit einem Gewicht zwischen 160 bis 250 g. Schließlich scheint auch die Tageszeit einen Einfluß auf den Operationserfolg zu haben: Am Vor- und Nachmittag erzielten wir etwas schlechtere Ergebnisse als am frühen Morgen und am späten Abend.

SELYE, BAJUSZ, GRASSO und MENDELL verwendeten mit sehr gutem Erfolg eine etwas andere Operationsmethode. Sie benutzten eine binoculare Operationslupe und durchtrennten zusätzlich einen Rippenknorpel, um einen breiteren Zugang zu Herzen zu gewinnen.

**2. Zweizeitige Operation.** Behandelt man Ratten, die einen frischen experimentellen Infarkt haben, mit gerinnungshemmenden oder fibrinolytischen Medikamenten, so verbluten sie rasch aus den Thoraxwunden. Die Verwendung eines elektrischen Messers, das Abtrennen der Schnittwunden und die in Zusammenarbeit mit POLIWODA erprobte lokale Anwendung blutungsstillender Substanzen brachten keinen wesentlichen Fortschritt. Deshalb wandten wir uns zweizeitigen Operationsmethoden zu.

Nach dem Anlegen einer Schlinge um die linke Kranzarterie, die später mit Hilfe ihrer unter der Haut eingenähten Enden zugezogen wurde (vgl. MUELLER, SZEGI und BIEGE), kam es trotz der Anwendung von Penicillin zu exsudativen Pleuritiden. Besser bewährte sich das Eröffnen des Thorax im 4. ICR in der ersten Sitzung von einem zur Infektionsprophylaxe etwas entfernter gelegenen Hautschnitt aus (wir wählten den unteren Rippenbogenrand). Hierbei wurde lediglich die Intercostalmuskulatur durchtrennt und dann die Haut wieder verschlossen. Bei der nach 4—6 Tagen ausgeführten Rethorakotomie waren die wesentlichsten Blutungsquellen in der Muskulatur ausgeschaltet und das Herz konnte nach dem Durchtrennen der Haut über dem klaffenden ICR sofort herausgehoben und die Kranzarterie unterbunden werden. Anschließend wurde nur eine dichte Hautnaht gelegt.

Nach dieser zweizeitigen Operation blutete es bei Tieren mit medikamentös bedingter erhöhter Blutungsbereitschaft langsamer und weniger in den Thorax als nach einer einzeitig durchgeführten Ligatur.

### Größenbestimmung der Infarkte

**Methode.** Die Infarktgröße ließe sich am genauesten ermitteln durch eine Bestimmung des Gesamtvolumens des infarzierten Gebietes, etwa mit Hilfe von lückenlosen Schnittserien. Diese Methode wäre aber zu aufwendig, wesentlich einfacher sind Messungen an einem einzigen repräsentativen Querschnitt. Da sich die Form des Totalinfarktes bei etwas unterschied-

licher Größe nicht wesentlich ändert, wird die an identischen Stellen durchgeführte Flächenbestimmung in guter Annäherung proportional der Gesamtgröße des Infarktes sein. Bei Messungen an fixierten und eingebetteten Schnittpräparaten treten variierende Schrumpfungen auf. Deshalb arbeiteten wir mit unfixierten, knapp 2 mm dicken Querscheiben des Herzkammerteiles. Sie wurden nach vollständiger Ausbildung der Totenstarre (d.h. 1 Std nach dem Äthertod der Tiere) unmittelbar oberhalb der Mitte des Kammerteiles herausgeschnitten. Der freie Anteil der rechten Kammerwand war zuvor abgetrennt worden. Anschließend wurden die Scheiben für 1 Std in eine 0,1%ige Triphenyltetrazoliumchlorid-(=TTC)-Lösung mit Phosphatpuffer (pH 7,2, s. PEARSE) bei 37° mit der auszuwertenden (spitzen-nahen) Schnittfläche nach oben eingelegt. Die dem Glasboden aufliegende Schnittfläche war wegen Farbstoffniederschlägen nicht verwertbar. Die Infarktgröße wurde am Projektionsbild des Querschnittes bestimmt. Dazu kam die Querscheibe in eine kleine, flache Glasschale mit schwarzem Boden, wurde mit physiologischer Kochsalzlösung vollständig bedeckt, auf den Tisch eines Mikroskopes gestellt und schräg von oben mit mehreren Niedervoltlampen hell beleuchtet. Die Querschnittsfläche wurde mit Hilfe eines in den Mikroskoprevolver eingeschraubten Luminars (Zeiss 25 mm; 1:3,5) auf ein Pergamentpapier projiziert. Dieses lag auf einer Glasplatte, die in die Platte eines über dem Mikroskop stehenden kleinen Tischchens eingelegt war. Bei etwa 15facher linearer Vergrößerung wurden die Umrisse des Präparates und die Infarktgrenzen eingezeichnet. Wegen des störenden Streulichtes wurde über die Lampen und das Mikroskop ein großes lichtundurchlässiges Tuch gehängt, dessen einzige Öffnung nur den Projektionsstrahl des Mikroskopes hindurchtreten ließ.

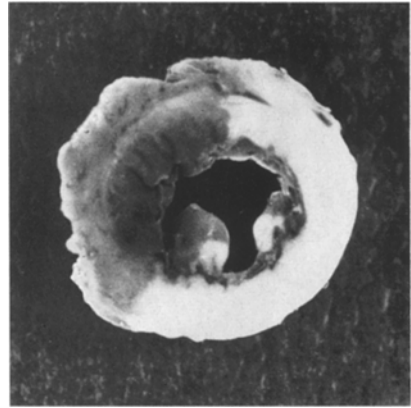


Abb. 1. Dicke Querscheibe aus einem Rattenherzen mit 10 Std altem Infarkt des freien Anteils der linken Kammerwand (knapp 4mal vergrößert). Der freie Anteil der rechten Kammerwand ist abgetrennt. TTC-Reaktion. Das erhaltene Septum ist dunkel (im Original rot) gefärbt. Die erhaltene subendokardiale Zone ist sehr schmal. Ihre größere Breite in der Abbildung wird durch den schrägen, zur Herzspitze hin sich verjüngenden Verlauf des Endokards vorgetäuscht. Dasselbe gilt für die Papillarmuskeln

a) *Genauigkeit der TTC-Reaktion.* Die Brauchbarkeit der TTC-Reaktion für eine exakte Größenbestimmung des Infarktes hängt davon ab, ob sich die Infarktgrenzen bei der Projektion gut erkennen lassen und ob sie mit den Grenzen des Infarktes übereinstimmen. Mit der gewöhnlich verwendeten 1% TTC-Lösung färbte sich nach Istündiger Inkubation ein 10 Std alter Infarkt noch leicht rötlich an, mit der von uns verwendeten 0,1%-Lösung blieb er jedoch praktisch ungefärbt, und seine Grenzen waren in der Regel scharf zu erkennen (s. Abb. 1). Bei einem 2 Tage alten Infarkt hörten die TTC-Kristalle ganz genau am Infarkttrand auf, wie Gefrierschnitte von formalinfixierten Präparaten ergaben. Die Infarktgrenze wurde erkannt durch die schwächere Anfärbbarkeit der zerstörten Muskelfasern mit Hämatoxylin und ihre deutliche Dehnung (s. HORT) sowie durch die Zellproliferation.

Bei einem 12 Std und einem weiteren 1 Tag alten Infarkt hörten die TTC-Kristalle ebenfalls genau an der Stelle auf, an der bei der Hämatoxylin- oder Eosinfärbung die Intensität der Muskelfaseranfärbung sich änderte. Diese Linie deckte sich aber nicht vollständig mit der Grenze der gedehnten Muskelfasern, weil in einer knapp 100  $\mu$  breiten Randzone neben gedehnten auch eng kontrahierte Muskelfasern vorkamen. Es ist demnach nicht ganz sicher auszuschließen,

daß bei derart frischen Infarkten die Grenze der TTC-Reaktion nicht ganz genau mit der Infarktgrenze übereinstimmt. Aber selbst eine  $100\mu$  breite Grenzzone fällt bei einer Längsausdehnung der Infarkte von gut 1 cm kaum ins Gewicht.

b) *Infarktgröße unter verschiedenen Bedingungen.* In zwei verschiedenen Versuchsgruppen wurde die Infarktgröße in Abhängigkeit von der Ligaturdauer und der Behandlung geprüft. In der ersten Gruppe nahm nach 10 Std langer Unterbindung bei 10 Kontrolltieren der Infarkt  $56,3 \pm 6,2\%$  der aus freiem Anteil der linken Kammerwand und Septum bestehenden Querschnittsfläche ein, bei mit Heparin behandelten Tieren  $53,9 \pm 4,0\%$  und nach fibrinolytischer Behandlung (mit Streptase)  $54,9 \pm 4,8\%$ . Die Abweichungen der Infarktgrößen hielten sich in jeder Gruppe mit durchschnittlich knapp 10% in engen Grenzen, und einen gesicherten Einfluß der gerinnungshemmenden oder fibrinauflösenden Therapie konnten wir nicht beobachten (s. POLIWODA, HORT und DA CANALIS).

In der 2. Versuchsgruppe umfaßte nach 48 Std der Infarkt bei 7 Kontrolltieren  $49,8 \pm 7,0\%$  der gesamten Querschnittsfläche, nach Penicillinbehandlung  $48,5 \pm 6,6\%$  und nach Homocysteinbehandlung  $49,4 \pm 7,9\%$ . Auch in dieser Gruppe mit längerer Überlebensdauer war kein Einfluß der Behandlung auf die Infarktgröße nachweisbar. Die Größenschwankungen übertrafen mit durchschnittlich knapp 15% die Variationsbreite in der 1. Gruppe. Dafür dürfte die längere Überlebenszeit und die geringe Anzahl der Tiere verantwortlich sein.

Es ist auffällig, daß in Gruppe 2 die Infarkte auf den Querschnitten einen kleineren Anteil einnahmen als in Gruppe 1. Der gemeinsame Mittelwert (in %) für alle 27 Tiere der Gruppe 1 beträgt  $55,1 \pm 5,8$ , für die 20 Tiere der Gruppe 2:  $49,2 \pm 6,7$ . Die Differenz der Mittelwerte ist statistisch hoch signifikant ( $P < 0,0027$ ). Sie kann darauf beruhen, daß nach 2 Tagen das Infarktgebiet kleiner oder daß die erhaltene Muskulatur größer geworden ist, oder daß beide Komponenten ihre Größe geändert haben. Für eine Massenzunahme der erhaltenen Muskulatur bereits nach 2 Tagen sprechen mehrere Befunde: Bei 19 Kontrolltieren ohne Unterbindung der linken Kranzarterie (durchschnittliches Körpergewicht: 297 g) betrug das relative Gewicht der Kamtermuskulatur des Herzens (in % vom Körpergewicht)  $0,298 \pm 0,041$ , bei 16 Versuchstieren mit einem mittleren Körpergewicht von 225 g dagegen bei 2 Tage altem Infarkt  $0,37 \pm 0,04$ . Die Differenz ist statistisch hoch signifikant ( $P < 0,001$ ). Fast genau dieselben Differenzen ergaben sich in einer Versuchsreihe mit temporärer Kranzarterienunterbindung (und zweitägigem Überleben) beim Vergleich der relativen Herzgewichte von Tieren ohne Infarkt (nach kurzer Unterbindungsdauer) und mit subtotalem Infarkt nach längerer Unterbindungsdauer.

Da die Ratten in den erwähnten Versuchsgruppen in den beiden ersten Tagen nach der Operation im Durchschnitt nur um etwa 5% an Körpergewicht abnahmen, muß der Vermehrung ihres relativen Herzgewichtes im wesentlichen eine sehr rasch erfolgte Gewichtszunahme der erhaltenen Kamtermuskulatur zugrunde liegen. Dies läßt sich auch beim Vergleich der absoluten Gewichte zeigen. An anderer Stelle (HORT, DA CANALIS und JUST) wurde beschrieben, daß beim chronischen Totalinfarkt der linken Kammerwand eine beträchtliche Hypertrophie der rechten Kammerwand eintritt. Aus folgenden Berechnungen geht hervor, daß deren Entwicklung schon sehr früh beginnt. Gegenübergestellt wurden die oben erwähnten 27 Sprague-Dawley/Hag-Ratten mit 10 Std altem Infarkt (durch-

schnittliches Körpergewicht bei Versuchsbeginn 168 g) und 24 andere Ratten desselben Stammes mit 2 Tage alten Infarkten (durchschnittliches Körpergewicht bei Versuchsbeginn 158 g, bei Versuchsende 142 g). Der vom Kammerseptum abgetrennte freie Anteil der rechten Kammerwand wog nach 10stündigem Infarkt im Durchschnitt  $116 \text{ mg} \pm 14 \text{ mg}$ , nach zweitägiger Infarktdauer dagegen  $145 \text{ mg} \pm 20 \text{ mg}$ . Die Differenz beider Mittelwerte ist statistisch hoch signifikant ( $P < 0,001$ ). Damit ist bewiesen, daß schon 2 Tage nach Infarktbeginn eine deutliche Gewichtszunahme der rechten Kammerwand eingetreten war.

**Besprechung der Befunde.** Der experimentelle Herzinfarkt bei der Ratte bietet manche Vorteile. Die Operation ist relativ einfach und in knapp 10 min auszuführen. Die Infarktgröße läßt sich mit der beschriebenen Methode einfach, schnell und hinreichend genau ermitteln. Vor allem aber schwankt sie nur in recht engen Grenzen. Schon diese Beobachtung spricht dafür, daß Anastomosen im Kranzgefäßsystem der Ratte keine wesentliche Rolle spielen. Nach JOHNS und OLSON scheinen die Coronararterien bei der Ratte Endarterien zu sein, und HALPERN hat in seiner eingehenden Beschreibung der arteriellen Blutzufuhr zum Rattenherzen Anastomosen gar nicht erwähnt.

Bei unseren Versuchen blieb die Größe des Infarktes durch medikamentöse Behandlung unbeeinflußt. Im Gegensatz zu NYDICK, RUEGSEGGER und BOUVIER, die am Hundeherzen temporäre Kranzarterienabklemmungen durchführten und unter fibrinolytischer Therapie kleinere Infarkte beschrieben, ergaben unsere Untersuchungen keinen Hinweis auf die Möglichkeit einer günstigen medikamentösen Beeinflussung der Ernährung der Infarkttrandzone. Am Rattenherzen ging alles zugrunde, was zum Versorgungsgebiet der unterbundenen Arterie gehörte, ganz gleich, ob die Tiere behandelt wurden oder nicht.

### Mikroskopische Untersuchungen im Infarktgebiet

**Befunde.** Ausgewertet wurden aus der Mitte des Kammerteiles stammende Querschnitte von 70 Herzen mit einem Totalinfarkt der linken Kammerwand nach einer Ligaturdauer von 6 Std bis 50 Tagen. Mit den angewandten färbereichen Methoden (HE-, v. Gieson- und Elastica-Färbung an Paraffinschnitten) wurde auf eine Untersuchung früherer Stadien verzichtet, weil auf anderem Wege eine Frühdiagnose des Infarktes gelang (s. HORT).

Nach 6 Std fiel eine leicht vermehrte Eosinophilie und eine mehr homogene Beschaffenheit der Muskelfasern an der Grenze gegen die erhaltene Septummuskulatur, in den inneren Wandschichten einschließlich der Papillar- und Trabekelmuskulatur (die unmittelbar subendothelial gelegenen Muskelfaserlagen blieben aber frei, s. unten) und auch streifenförmig in den subepikardialen Muskelschichten auf. In diesen Abschnitten traten auch zuerst Pyknosen und vereinzelt erstmals nach 8 Std vollständige Untergänge von Herzmuskelkernen ein, während die interstitiellen Kerne noch länger erhalten blieben. Nach 10 Std war in manchen Präparaten im ganzen Infarktgebiet eine fast gleichmäßige vermehrte Eosinophilie zu beobachten. Nach 1 Tag waren im Nekrosezentrum noch reichlich pyknotische Herzmuskelkerne vorhanden, nach 2 Tagen aber nur noch pyknotische interstitielle Kerne nachweisbar. In den Randpartien fielen in einzelnen Präparaten feinkörnige Verkalkungen weniger Muskelfasern auf, frühestens nach 8 Std. Zu dieser Zeit traten auch die ersten Leukocyten in den oberflächlichsten

(= subepikardialen) Muskelschichten auf, nach 10 Std waren sie fast stets nachweisbar. Ihre Zahl nahm in der Folgezeit zu und sie drangen auch tiefer in das Myokard ein. Schon nach wenigen Tagen war der Höhepunkt der Leukocytenansammlung überschritten, und nach 1 Woche sah man sie nur noch ganz vereinzelt.

Schon nach 2 Tagen hatten in den meisten Herzen proliferative Prozesse begonnen. Besonders unter dem Epikard, weniger stark unter dem Endokard und spärlich an der Grenze zur erhaltenen Septummuskulatur traten Histioeyten auf. Sie lagen im Interstitium und in der Adventitia überlebender kleinerer Arterien und Venen.

Häufig begannen die Makrophagen schon nach zweitägiger Unterbindungsdauer mit dem Abräumen der nekrotischen Muskelfasern. Dabei schollen sie an und bekamen einen lockeren, feinwabig und schaumig aussehenden Plasmaleib.

In den folgenden Tagen wurde die Abraumzone vor allem in den äußeren Wandschichten immer breiter, und den Makrophagen gesellten sich zunehmend Fibroblasten hinzu. Nach 1 Woche nahm die Nekrosezone nur noch etwa  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Wanddicke ein und war nun vollständig oder fast vollständig kernlos. Die Querstreifung der untergegangenen Muskelfasern war stellenweise immer noch zu erkennen. Die äußere Proliferations- und Abraumzone reichte bis etwa zur Mitte der infarzierten Kammerwand und enthielt ziemlich reichlich parallel zur äußeren Oberfläche orientierte Fibroblasten und Fibrocyten. Wenige Tage darauf waren zwischen ihnen zarte kollagene Fasern nachweisbar. Auch die kollagenen Fasern in der Nekrose ließen sich noch anfärben.

Nach 2 Wochen hatte sich ein junges Narbengewebe gebildet mit teils locker angeordneten, teils dicht gepackten und straff in Reihen zwischen kollagenen Fasern orientierten Fibroblasten und Fibrocyten. Nekrosereste waren noch vorhanden, die von stellenweise nur spärlichen Makrophagen weiter abgebaut wurden.

In der nächsten Versuchsgruppe, nach 5 Wochen, waren die Nekrosen vollständig beseitigt und der freie Anteil der linken Kammerwand in eine dünne, durchscheinende schnenartige Narbe umgewandelt, die neben kollagenen Fasern reichlich neugebildete elastische Fasern enthielt. Die ersten neugebildeten elastischen Fasern wurden in unserem Beobachtungsgut am 10. Tage nach Ligaturbeginn beobachtet. Einzelheiten über den mikroskopischen Aufbau der Narbe sind an anderer Stelle beschrieben worden (HORT, DA CANALIS und JUST). Im Infarktgebiet blieben unter dem Endokard fast immer die innersten Muskelfasern vom Untergang verschont. Gewöhnlich überlebten zwei Muskelfaserlagen, manchmal auch drei. Arterielle Thromben in Nachbarschaft der Ligaturstelle wurden auf Stufenschnitten durch sechs Herzen mit zweitägiger Ligaturdauer nicht gefunden.

**Besprechung der mikroskopischen Befunde.** KAUFMAN u. Mitarb. haben eine kurze Beschreibung der mikroskopischen Veränderungen beim experimentellen Infarkt der Ratte während der ersten Überlebenstage gegeben. Ihre Befunde werden durch unsere Ergebnisse erweitert. Im Gegensatz zu uns beobachteten sie Leukocytenemigrationen erst nach 18 Std und zu dieser Zeit bereits einen deutlichen Querstreifungsverlust (vgl. auch BAYANT, THOMAS und O'NEAL). Bei der Ratte beginnt der Abbau der nekrotischen Muskelfasern oft schon am 2. Tage, beim Menschen dagegen erst am 4.—5. Tag (s. MALLORY, WHITE und SALCEDO-

SALGAR). Die Resorptionsgeschwindigkeit weist aber keine großen Unterschiede auf, zumindest bei Berücksichtigung der absoluten Infarktgröße. Am Ende der 2. Woche sind in menschlichen Herzen kleine Nekrosen mit einem Durchmesser von 3—4 mm praktisch vollständig abgeräumt (s. MALLORY et al.).

Die frühzeitige morphologische Ausprägung der Nekrose in den Randpartien entspricht dem schon seit RIBBERTs Untersuchungen am Niereninfarkt bekannten uneinheitlichen Infarktbild. Für die frühzeitige Auflösung der Zellkerne im Randgebiet des Infarktes werden besonders der Einfluß des Serums und pH-Veränderungen geltend gemacht (s. die Zusammenstellung bei MÜLLER).

Interessant sind die auch von SELYE, BAJUSZ, GRASSO und MENDELL beschriebenen umfangreichen Neubildungen elastischer Fasern in der Infarktnarbe. Ihnen ist es im wesentlichen zuzuschreiben, daß die von uns untersuchten großen Narben in den Rattenherzen nicht starr, sondern deutlich dehnbar waren (s. HORT, DA CANALIS und JUST). Auch in menschlichen Infarktnarben sind elastische Fasern bekannt (s. MÖNCKEBERG), besonders in Schwielen, die noch Bewegungen unterliegen (DROPMANN). Die Befunde von REIMERS sprechen dafür, daß sie sich erst recht spät entwickeln.

Die überlebende subendokardiale Zone im Infarktgebiet soll in der anschließenden Mitteilung erörtert werden.

### Zusammenfassung

Bei Ratten wurde die linke Kranzarterie hoch unterbunden. Danach kommt es zum Totalinfarkt der linken Kammerwand. Erfahrungen über die Operation und eine zweizeitige Operationsmethode werden mitgeteilt.

Die Größe des Infarktes wurde an Frischpräparaten mit Hilfe der TTC-Reaktion ermittelt. Dabei waren nach 10stündiger Ligatur die Grenzen der Nekrose hinreichend genau zu erkennen. Die ausgewerteten Flächengrößen verschiedener Infarkte schwankten dabei nur um etwa  $\pm 10\%$ . Wegen dieser geringen Größenunterschiede läßt sich an diesem Objekt z.B. der Einfluß der Therapie auf die Größe eines Herzinfarktes studieren. Eine Beeinflussung der Infarktgröße haben wir bei Anwendung verschiedener Medikamente nicht feststellen können.

Bereits 2 Tage nach der Unterbindung ließ sich eine Hypertrophie der rechten Kammerwand nachweisen.

Die mikroskopischen Befunde im Infarktgebiet wurden bis zum Stadium der Narbenbildung beschrieben.

### Studies of the Rat Heart after Permanent Ligation of the Left Coronary Artery with Special Consideration of the Size of the Infarct

#### Summary

A high ligation of the left coronary artery of rats was carried out, which led to total infarction of the left ventricular wall. Experiences with the operation and a two-stage operative technic are reported.

The size of the infarct was determined in fresh preparations with the aid of the TTC reaction. After 10 hours of ligation the limits of the necrosis were sufficiently well recognized using this reaction. The surface areas of various infarcts studied varied only about  $\pm 10\%$ . Because of this slight difference in size, it was possible by using this model, to investigate the effect of therapy on the size of a cardiac infarct. We were not able to show an influence on the size of infarcts by different drugs.

After 2 days of ligation a hypertrophy of the right ventricular wall could be demonstrated. The microscopic findings in the infarcted region are described up to the stage of scar formation.

### Literatur

- BRYANT, R. E., W. A. THOMAS, and R. M. O'NEAL: An electron microscopic study of myocardial ischemia in the rat. *Circulat. Res.* **6**, 699—709 (1958).
- DROPMANN, K.: Über die Anordnung, die Feinstruktur und die Entstehung von bindegewebigen Fasern in Herzmuskelnarben mit besonderer Berücksichtigung der Bildung elastischer Fasern. *Frankfurt. Z. Path.* **70**, 311—323 (1960).
- HALPERN, M. H.: The dual blood supply of the rat heart. *Amer. J. Anat.* **101**, 1—16 (1957).
- HEIMBURGER, R. F.: Injection into pericardial sac and ligation of coronary artery of the rat. *Arch. Surgery* **52**, 677—689 (1946).
- HORT, W.: Ventrikeldilatation und Muskelfaserdehnung als früheste morphologische Befunde beim Herzinfarkt. *Virchows Arch. path. Anat.* (im Druck).
- SP. DA CANALIS u. H.-J. JUST: Untersuchungen bei chronischem experimentellen Herzinfarkt der Ratte. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **44**, 288—299 (1964).
- JOHNS, T. N. P., and B. J. OLSON: Experimental myocardial infarction. I. A method of coronary occlusion in small animals. *Ann. Surg.* **140**, 675 (1954).
- KAUFMAN, N., T. L. GAVAN, and R. W. HILL: Experimental myocardial infarction in the rat. *Arch. Path.* **67**, 482—488 (1959).
- MALLORY, G. K., P. D. WHITE, and J. SALCEDO-SALGAR: The speed of healing of myocardial infarction. A study of the pathologic anatomy in 72 cases. *Amer. Heart J.* **18**, 647—671 (1939).
- MÖNCKEBERG, I. G.: Die Erkrankungen des Myokards und des spezifischen Muskelsystems. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. II, S. 385. Berlin: Springer 1924.
- MÜLLER, E.: Der Zelltod. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. II/1, S. 613—679. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- MUELLER, H. E., J. SZEGI u. G. BLEGE: Experimentelle Okklusion eines Hauptkoronarastes bei geschlossenem Thorax. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **16**, 2257—2260 (1961).
- NYDICK, J., P. RUEGSEGGER, C. BOUVIER, R. V. HUTTER, R. ABARQUEZ, E. E. CLIFFTON, and J. S. LA DUE: Salvage of heart muscle by fibrinolytic therapy after experimental coronary occlusion. *Amer. Heart J.* **61**, 93—100 (1961).
- PEARSE, A. G. E.: *Histochemistry*. London: J. & A. Churchill 1953.
- POLIWODA, H., W. HORT, and S. DA CANALIS: Preliminary results of animal experiments with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Proc. 9. Congr. Europ. Soc. Haem. Lissabon* 1963, 1378—1380.
- REIMERS, H. F.: Die Heilung operativer Herzwunden. *Frankfurt. Z. Path.* **72**, 192—208 (1962).
- RIBBERT, H.: Beiträge zur Kenntnis der Niereninfarkte. *Virchows Arch. path. Anat.* **155**, 201—219 (1899).
- SELYE, H., E. BAJUSZ, S. GRASSO, and P. MENDELL: Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology* **11**, 398—407 (1960).

Priv.-Doz. Dr. WALDEMAR HORT  
Pathologisches Institut der Universität  
Göttingen, Göttingerstraße 10