

EXPERIMENTELLER VERLETZUNGSSCHOCK BEI WEISSEN RATTEN.*

Von: TIHAMÉR CSÁKY und GYULA MAGYARY-KOSSA.

Aus dem Physiologischen Institut der Péter-Pázmány-Universität
Budapest und dem Ungarischen Biologischen Forschungsinstitut
Tihany am Balaton.

Mit 3 Abbildungen und 2 Tabellen im Text.

(Eingegangen am 4. März 1944)

Unter sekundärem Verletzungsschock versteht man den gewisse Zeit nach erlittenem Trauma, zufolge umfangreicher Gewebsläsion entstandenen schweren, mit niedrigem Blutdruck einhergehenden, oft tödlich ausgehenden Zustand. Hinsichtlich dessen Entstehungsmechanismus liessen sich viele Fragen aus dem Grunde nicht bereinigen, weil zwecks Anstellung einer entsprechenden Versuchsserie eine grosse Anzahl von Versuchstiergruppen erforderlich wäre. Von Laboratoriumstierarten ist die weisse Ratte hierfür am geeignetsten, weil sie leicht züchtbar ist; demzufolge gelingt es unschwer, aus so vielen Tieren bestehende Gruppen zu gestalten, deren Mitglieder gleichartig sind, aus der gleichen Zucht stammen und unter identischen Lebensbedingungen existieren. Dagegen ist es bisher nicht gelungen, bei Ratten einen Schock hervorzubringen.

Unsere unten zu besprechenden Versuche haben folgendes zum Gegenstande: 1. Wir bemühten uns um die Ausarbeitung einer Methode für das Hervorrufen eines experimentellen Verletzungsschocks auch bei der weissen Ratte, 2. Wir untersuchten, ob bei der Entwicklung des traumatischen Schocks der weissen Ratte ein humoraler Faktor eine Rolle spiele.

Als erste versuchten Voegtlin und Dyer (1927) bei der Ratte den experimentellen Verletzungsschock durch kräftige mechanische Läsionen hervorzurufen.

* Die Arbeit wurde im Jahre 1943 fertiggestellt und „Naunyn Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie“ eingesandt, doch konnte sie wegen der Kriegsverhältnisse nicht veröffentlicht werden.

sion der Tiergliedmassen hervorzubringen; der Versuch blieb aber erfolglos, indem die Tiere auf diese Weise einen Schock nicht bekamen. Die gleichen Verfasser fanden auch eine aussergewöhnliche Resistenz der weissen Ratte gegenüber Histamin. Andere Tierarten erwiesen sich Schock gegenüber als wesentlich empfindlicher, und dem parallel war auch ihre Histaminempfindlichkeit grösser. So wurde denn auch die Beobachtung Voegtlin u. Dyers ein Beweis für die Auffassung, dass Ursache des sekundären traumatischen Schocks das Freiwerden von Histamin oder eines histaminartigen Stoffes sei. Diese Auffassung scheint von einem anderen Umstande noch mehr unterstützt zu werden. Exstirpiert man nämlich Ratten die Nebennieren, dann hört ihr übermässiges Widerstandsvermögen gegenüber Histamin auf (Crivellari 1927, Wyman 1938) und sie gehen im Falle anschliessender Muskelläsion an Verletzungsschock zugrunde (Weiser u. Knott 1939).

Wir führten unsere Versuche auf Grund folgender Annahme durch. Voegtlin u. Dyer gelang es experimentell nicht, bei der Ratte durch mechanische Läsion der Gliedmasse einen traumatischen Schock hervorzurufen. Zufolge der einfachen mechanischen Läsion (Schlagen) geht unzweifelhaft lediglich ein relativ geringer Teil der Zellen zugrunde. Nimmt man an, dass Entwicklung und Schwere des Schocks proportional dem Grade der Zellzerstörung sind, dann ist es denkbar, dass eine Einwirkung, die mit ausgedehntem und hochgradigem Zellzugrundegang verbunden ist, möglicherweise selbst bei der Ratte den Schwellenwert erlangt, der bereits zur Entwicklung von Schock führt. Deshalb wählten wir anstatt Schlagens Gefrieren der Extremitäten in der Annahme, dass letzteres eine erheblich umfangreichere und tiefergreifende Zellzerstörung im Gefolge hat.

VERSUCHE.

Wir führten unsere Versuche an gleichaltrigen weissen männlichen Ratten der gleichen Zucht durch. Wir übergossen den in oberflächlicher Äthernarkose befindlichen Tieren einer Gruppe beide hintere Gliedmassen von der Leistenfurche beginnend mit flüssiger Luft bis sie steinhart gefroren waren. Etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach dieser Prozedur löste sich die Starre der Beine, sie wurden ödematös, die Tiere waren hinfällig, matt, und ein Teil derselben ging binnen 4—8 Stunden nach der Behandlung zugrunde.

Bei der Sektion untersuchten wir vor allem die behandelten Gliedmassen: die Extremität ist in ihrem ganzen Umfange ödematös geschwollen und bläulich-livid verfärbt. Nach Entfernung der Haut

finden sich im subkutanen Bindegewebe, zwischen den Muskeln und in den Muskeln selbst Blutungen, die Muskelfasern sind geschwollen und zerschleisslich. Mikroskopisch (Abb. 1.) ist völliger Zerfall der normalen Zellstruktur feststellbar, was sich in sehr hochgradiger Verminde-

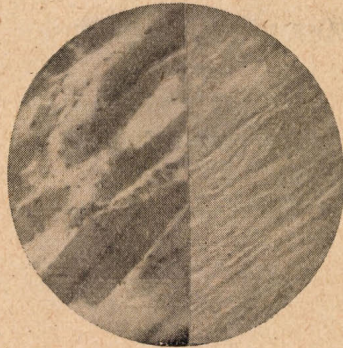


Abb. 1. Mikroskopische Struktur der normalen (links) und der mit flüssiger Luft behandelten (rechts) Rattenmuskelegewebe.

rung der Kernzahl und dem Aufhören des normalen Faserverlaufs ausgedrückt. Dieser makro- bzw. mikroskopische Befund weist darauf hin, dass in den Weichteilen, vor allem in der Muskulatur zufolge der Be-

T A B E L L E I.

Eingriff	Anzahl	Gewicht in g.	M o r t a l i t ä t			
			in den ersten 8 Stdn		während 24 Stdn	
			Anzahl	%	Anzahl	%
Gefrieren beider hinterer Gliedmassen	19	160.5 ±51.0	8	42.1	9	47.5
Gefrieren nach vorausgehender Abbindung	19	161.9 ±28.7	2	10.5	2	10.5
Abbindung ohne Gefrieren	19	163.1 ±52.6	0	0	1	5.2

handlung mit flüssiger Luft erwartungsgemäss ein hochgradiger und tiefgreifender Gewebszerfall vor sich gegangen ist.

Sodann wollten wir das Ergebnis des Ausschaltens der mit flüssiger Luft behandelten Extremitäten aus dem Kreislauf beobachten. Tre-

ten auch in diesem Falle oben erwähnte schwere Symptome auf, und geht ein grosser Teil der Tiere zugrunde? Dazu banden wir einer andern Rattengruppe in Äthernarkose beide hintere Gliedmassen in der Inguinalgegend in vollem Umfange ab und übergossen sie sodann mit flüssiger Luft. Auf Tab. I ist ersichtlich, dass Gefrieren nach vorhergehender Unterbindung in einem wesentlich geringeren Prozentsatze Zugrundegehen der behandelten Tiere bewirkte. Wir unterzogen an 19 Ratten die beiden hinteren Gliedmassen der Behandlung mit flüssiger Luft. Binnen 8 der Prozedur folgenden Stunden verendeten 8 Tiere, binnen 24 Stunden aber insgesamt 9 Ratten. Bei ebenfalls 19 Tieren wandten wir die gleiche Behandlung nach Ausschaltung der behandelten Extremitäten aus dem Kreislauf an: binnen der ersten 8 Stunden

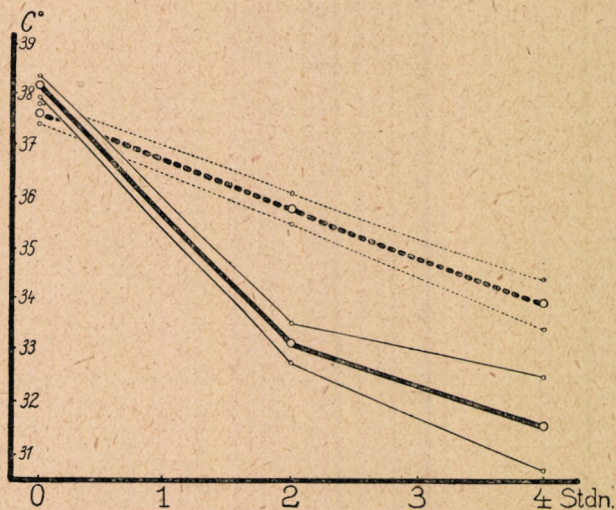


Abb. 2. Rektaltemperatur nach der Behandlung mit flüssiger Luft ohne (ausgezogene Linie) und mit vorangehender Unterbindung der Beine (unterbrochene Linie). Dickere Linien: Mittelwert. Dünnere Linien: einmalige durchschnittliche Streuung.

gingen 2 Tiere ein und binnen 24 Stunden ergab sich kein weiterer Sterbefall. Zwecks Entscheidung, ob etwa das Unterbinden selbst eine grössere Schädigung der Ratte verursache, unterbanden wir 19 Tieren beide hintere Gliedmassen; in dieser Gruppe kam nur 1 Sterbefall vor, u. zw. später als 8 Stunden nach der Behandlung.

Dem Gefrieren der Extremitäten folgend sank auch die Körpertemperatur der Tiere. Abb. 2 zeigt die Rektaltemperatur der Tiere mit nur gefrorenen Beinen (ausgezogene Linie) und der mit solchen nach

voraufgehender Unterbindung (unterbrochene Linie) in der 2. und 4. Stunde nach dem Eingriffe. Die dickeren Linien veranschaulichen die Körpertemperaturmittelwerte mehrerer Tiere, wogegen die von jenen nach oben bzw. unten hin gezogenen Linien das um den Mittelwert befindliche einmalige durchschnittliche Fehlergebiet anzeigen. Zufolge Gefrierens der Gliedmassen sank die Rektaltemperatur der Ratten nach 2 Stunden im Mittelwerte um 5° , nach 4 Stunden um 6.5° . Die Rektaltemperatur nach Unterbindung und darauf folgendem Gefrieren dagegen fiel nach 2 Stunden um 1.5° , nach 4 Stunden um 3.6° . Aus der Abbildung geht zweierlei deutlich hervor: 1. Dass die Behandlung der Extremitä-

T A B E L L E II.

Raumverhältnis der geformten Elemente und des Plasmas bei Ratten mit gefrorenen Gliedmassen ohne und mit voraufgehender Abbindung 4 Stdn. nach dem Eingriffe. (Hämatokritwert).

Gefrieren ohne Abbindung		Gefrieren mit voraufgehender Abbindung	
Anfang	Nach 4 Stdn.	Anfang	Nach 4 Stdn.
35	32	30	25
36	46	31	30
36	35	30	31
36	40	30	29
35	46	28	24
31	40	28	26
37	47	27	27
35	42	33	35
36	42	35	26
		31	35
		34	28
Mittel: 34.9	41.1	Mittel: 30.6	28.7
↑ — sD = + 3.6 — ↑		↑ — sD = — 1.4 — ↑	

ten mit flüssiger Luft eine sehr hochgradige Körpertemperatursenkung zur Folge hat, 2. dass die Temperaturabnahme durch Unterbindung der gefrorenen Gliedmasse sich erheblich vermindern lässt.

Bei den auf beiderlei Weise behandelten Rattengruppen untersuchten wir im Blute auch das Verhältnis der geformten Elemente und des Plasmas (Tab. II). Wir entnahmen Blut aus den Schwänzen von 9 Ratten und bestimmten im Hämatokrit das Volumenverhältnis der geformten Elemente und des Plasmas. Der Hämatokritwert ergab sich im Mittelwerte der 9 Versuche mit 34,9. Sodann liessen wir die hinteren Gliedmassen der Tiere durch flüssige Luft gefrieren und führten 4

Stunden nach dem Gefrieren eine neue Hämatokritwertbestimmung durch. Dieser wurde in diesem Falle grösser, er betrug 41,1 im Mittelwerte. Signifikante Differenz der beiden Werte = + 3,6. Auf die gleiche Weise verfahren wir mit 11 Ratten, deren Gliedmassen vor dem Gefrieren unterbunden wurden. Bei diesen Tieren war das Volumenverhältnis der geformten Elemente zum Plasma zu Versuchsbeginn 30,6 im Mittelwert; 4 Stunden nach dem Eingriffe war es nicht grösser: im Mittelwert 28,7 und nahm — wenn auch nicht in signifikanter Weise (s. D. = — 1, 4) — etwas ab. Zufolge Gefrierens der Gliedmassen war also das Blut der Ratten eingedickt, demgegenüber trat bei Ausschalten der gefrorenen Extremität aus dem Kreislauf keine Eindickung, vielmehr eher geringfügige Verdünnung des Blutes ein.

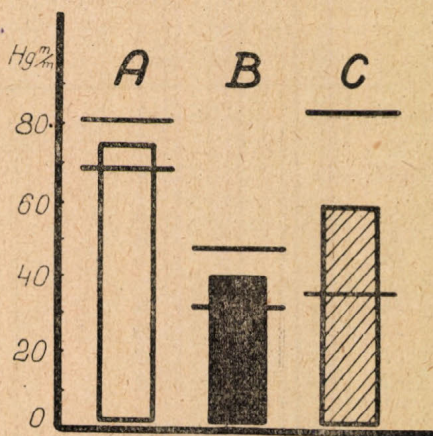


Abb. 3. Blutdruck von normalen (Säule A) und mit flüssiger Luft behandelten Ratten, ohne (Säule B) und mit vorangehender Unterbindung (Säule C) der Beine. Die Säulen bedeuten die Mittelwerte, die Linien die einmalige mittlere Streuung.

Wir bemühten uns die zufolge Gefrierens entstehende Blutdruckänderung wie folgt festzustellen. Wir eröffneten in oberflächlicher Äthernarkose die Bauchhöhle der Ratten, stachen eine Pravaznadel in die Baucharterie ein, verbanden die Nadel unter Einschaltung einer physiologischen Na-Citratlösung mit einem Hg-Manometer und lasen den Blutdruck unmittelbar ab.

Auf diese Weise bestimmten wir den Blutdruck von 3 Rattengruppen. In Abb. 3 bedeutet Säule A den Blutdruck von 10 unbehandelten Tieren. Dieser betrug im Mittelwerte 75 Hgmm mit $\pm 5,9$ Hgmm Durchschnittsstreuung. Säule B (schwarz) stellt den Blutdruck von 9 Ratten mit gefrorenen Gliedmassen dar. Er betrug im Mittelwert 40 Hgmm mit

7.9 Hgmm Durchschnittsstreuung. Säule C (schraffiert) zeigt den Mittelwert von 11 Tieren mit 60 Hgmm Blutdruck und 24 Hgmm durchschnittlicher Streuung. Wir unterbanden beide hintere Extremitäten dieser in Gruppe C gehörenden Ratten und liessen die Gliedmassen danach gefrieren. Wir berechneten die sign. Differenz zwischen den 3 Mittelwerten. Sie ist zwischen den Blutdrücken der unbehandelten Gruppe und der mit gefrorenen Extremitäten unzweifelhaft, nämlich 9.4, dagegen ist sie zwischen den Blutdrücken von Gruppe A und C, bzw. B und C nicht sicher, sondern lediglich wahrscheinlich, nämlich 2.2 bzw. 2.9.

BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE.

Auf Behandlung mit flüssiger Luft hin treten bei weissen Ratten verschiedene krankhafte Veränderungen auf. Diese sind in ihrer Gesamtheit fast identisch mit dem Krankheitsbilde, das den Zustand des traumatischen Schocks charakterisiert.

Der Verletzungsschock weist viererlei Symptome auf, die stets auffindbar und leicht nachweisbar sind (*McNee, Sladden u. McCartney 1919*):

1. Eindickung des Blutes,
2. Blutdrucksenkung,
3. Abnahme der Körpertemperatur,
4. Häufiger tödlicher Ausgang.

In unseren Versuchen beobachteten wir bei Ratten auf deren Behandlung mit flüssiger Luft hin die Entwicklung aller 4 Symptome. Die Eindickung des Blutes wurde von der Steigerung des Hämatokritwertes erwiesen. Bei Versuchsbeginn zeigte das Rattenblut 34, 9% geformte Elemente im Mittelwert, wogegen dieser 4 Stunden nach Gefrierbehandlung der Gliedmassen auf 41, 1% anstieg. Die Blutdrucksenkung mit flüssiger Luft behandelter Tiere ist ausgeprägt. Der bei der normalen Rattengruppe mit 75 Hgmm gemessene Blutdruck ging 4 Stunden nach Gefrierbehandlung dieser anderen Gruppe auf 40 Hgmm nach unten, mit einer sign. Differenz von 9, 4 gegenüber dem Normalen. Auch die Rektaltemperatur der Ratten erfuhr eine hochgradige Senkung auf Behandlung der Extremitäten mit flüssiger Luft hin. Auf Grund des unzweifelhaften Vorhandenseins aller 3 ersten obigen Symptome ist also feststellbar, dass zufolge Gefrierbehandlung der Gliedmassen mit flüssiger Luft bei der weissen Ratte ein traumatischer Schock sich entwickelt. Unzweifelhaft ist auch die grosse Sterblichkeit der Tiere eine Folge des Schocks.

Eines der Ergebnisse unserer Versuche ist demnach, dass es uns im Gegensatz zu den bisherigen vergeblichen Versuchen gelang, bei weissen Ratten in jeden Zweifel ausschliessender Weise einen experimentellen Verletzungsschock hervorzubringen. Scheinbar ist dieses Ergebnis Folge der eine grössere Zellzerstörung verursachenden Einwirkung. Bekanntlich vermag sich beim Hunde durch starke und auf grosser Fläche angewandter Kälteeinwirkung ein Schock zu entwickeln (Harkins 1934). Die nähere Ursache liegt sowohl nach den Untersuchungen am Hunde wie in unseren Versuchen in dem von Kälte bewirkten hochgradigen Zellzerfall. Auf Abb. 1 ist klar ersichtlich, dass die Muskulatur zufolge Gefrierbehandlung mit flüssiger Luft weitgehend zugrunde gegangen ist. Intakte Kerne sind kaum zu sehen, und auch der Faserverlauf ist regelwidrig, es befinden sich in ihm viel Kontinuitätsdefekte.

Da die weisse Ratte Schock gegenüber weniger empfindlich ist, so löst der Zerfall relativ weniger Zellen keinen traumatischen Schock aus; aus diesem Grunde ist einfache mechanische Läsion, Schlagen der Gliedmassen ergebnislos. Demgegenüber sind mit ausgedehnter Zerstörung vieler Zellen einhergehende Einwirkungen ausreichend, um auch bei der Ratte einen Verletzungsschock zu bewerkstelligen. Danach scheint sich unsere in der Einleitung ausgesprochene theoretische Überlegung als richtig erwiesen zu haben, und tatsächlich ist der Schock umso schwerer je grösser der Zellzerfall ist.

Der Entstehungsmechanismus des traumatischen Schocks ist nicht geklärt. In der Hauptsache stehen zweierlei Ansichten einander gegenüber. Die eine ist die Annahme von Bayliss u. Cannon (1919), dass der Schock sich auf humoralem Wege entwickle. Nach ihnen gelangt aus den zerfallenden Geweben irgendein toxischer Stoff in den Organismus, der die Permeabilität der Gefässe steigernd, zu Bluteindickung, Blutdrucksenkung und Körpertemperaturabnahme führt.

Demgegenüber steht die andere Auffassung, die in erster Linie von O'Shoughnessy u. Slome (1935, 1938) vertreten wird. Nach dieser ist die Schockentwicklung ein reflektorischer Vorgang: zufolge maximalen Erregungszustandes der sensiblen Endapparate kämen die Schocksymptome auf reflektorischem Wege zustande.

Neuerdings fanden Hátori, Karády u. Rusznyák (1942) beim Hunde und der Katze, dass der primäre Schock ein nervöser sei, wogegen der sekundäre Schock auf humoralem Wege zustande komme.

Unsere Versuche scheinen mehr die humorale Auffassung zu unterstützen. Unterbanden wir die Tierextremitäten und brachten sie nachher

durch flüssige Luft zum Gefrieren, dann waren die Schocksymptome erheblich geringeren Ausmasses; einzelne, z. B. die Bluteindickung unterblieben sogar völlig, und ein wesentlich kleinerer Anteil der Tiere ging zugrunde. Demnach schützte Unterbindung der lädierten Gliedmasse das Tier vor der Entwicklung des Schocks. In diesem Falle war die gefrorene Extremität vom Kreisläufe völlig ausgeschaltet, wogegen ihre nervöse Verbindung bestehen blieb.

Die Entstehung ausschliesslich nervösen Ursprungs wird noch mehr verunwahrscheinlicht von dem Umstande, dass die Tiere, wenn man ihre Gliedmassen bloss unterbindet und mit flüssiger Luft nicht zum Gefrieren bringt, die Einwirkung überleben, keines von ihnen binnen 8 Stunden zugrunde geht (Tab. I). In solchem Falle ist nicht mit Gewebszerfall zu rechnen, denn es geschah keine Läsion, dagegen besteht zufolge Anoxämie hochgradige Erregung der sensiblen Endapparate. Diese Tiere äussern während 1—2 Stunden sehr grosse Schmerzen, sie sind sehr unruhig, doch entwickelt sich bei ihnen trotz der maximalen Nervenenerregung kein Schock.

Unsere vorliegenden Versuche erteilen vorerst keinen Aufschluss darüber, ob es sich, wenn schon der traumatische Schock auf humoralem Wege zustande kommt, um das Hineingeraten irgendeines toxischen Stoffes in den Kreislauf handelt, oder darum, dass die Gefässe im lädierten Gebiete lokal permeabler wurden, ein hochgradiges Ödem auftritt, das Blutverdickung, Blutdrucksenkung zur Folge hat, an der das Tier zugrunde geht (Smith 1928, Blalock 1930). Die gefrorenen Extremitäten unserer Ratten wurden nach dem Auftauen tatsächlich ödematös, doch beschäftigten wir uns nicht eingehender mit diesem Umstande bei vorliegenden Versuchen und bestimmten nicht das Ausmass des Wasserverlustes in die Extremität vom Gesichtspunkte des Wasserhaushaltes des Organismus aus. Auch dies ist eine der Fragen auf dem Gebiete des traumatischen Schocks, die wir, nunmehr im Besitze der besprochenen Methode, an grösserem Tiermaterial statistisch zu beantworten versuchen werden.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Es gelang bei weissen Ratten einen experimentellen Verletzungsschock durch Gefrieren der Gliedmassen mittels flüssiger Luft auszulösen.
2. Dabei waren 3 typischste Symptome des traumatischen Schocks:

Bluteindickung, Blutdrucksenkung und Körpertemperaturabnahme nachweisbar.

3. Zufolge des Schocks verendete ein grosser Teil der Ratten.

4. Unterbindung der gefrorenen Extremitäten geht mit erheblicher Milderung der Symptome und wesentlicher Verminderung der Sterblichkeit einher. Dies dient als Hinweis dafür, dass beim Entstehen des traumatischen Schocks ein humoraler Faktor die Hauptrolle spielt.

5. Die besprochene Methode ist für das statistische Studium der mit Schock zusammenhängenden Fragen an einer grossen Tierzahl geeignet.

Die Verfasser danken Herrn Dr. Maurus Weiss für die deutsche Übersetzung.

SCHRIFTTUM.

- BLALOCK, A. (1930). *Arch. Surg.* **20**, 259.
 CANNON, W. B. W. M. BAYLISS. (1919). *Rep. of the Spec. Invest. Comm. on Surgical Shock. Spec. Rep. of med. Res. Comm.* 26.
 CRIVELLARI, C. A. (1927). *Amer. J. Physiol.* **81**, 414.
 HÁMORI A., KARÁDY I. u. RUSZNYÁK I. (1942). *Orvostud. Közl.* **22**.
 HARKINS, H. N. (1934). *Proc. Soc. exp. Biol. a Med.* **32**, 432.
 MCNEE, J. W., A. F. SLADDEN aa J. E. MCCARTNEY. (1919). *Rep. of the Invest. Comm. on Surgical Shock.-Spec. Rep. of med. Res. Comm.* 26, 33.
 O'SHAUGNESSY, L. a. D. SLOME. (1935). *Brit. J. Surg.* **22**, 589.
 " " (1938). " 25, 900.
 SMITH, M. J. (1928). *J. of Pharmacol.* **32**, 465.
 VOEGTLIN, C. a. H. A. DYER. (1927). *J. of Pharmacol a. exp. Ther.* **24**, 101.
 WEISER, R. S. a. H. KNOTT. (1939). *Endocrinology* **25**, 379.
 WYMAN, L. C. (1928). *Amer. J. of Physiol.* **81**, 414.