

Zur Pathomorphologie chronischer alkohol-assoziiertes Myokardveränderungen

S. Ogbuili

Gerichtlich-Medizinisches Institut, Universität Bern, Bülhstrasse 20, CH-3012 Bern

On the pathomorphology of chronic alcohol-associated myocardial changes

Summary. Forensic cases of sudden cardiac death were reviewed from the point of view of a history of alcohol consumption. A group of known cases of chronic alcoholism and another group of cases known to have been normal social drinkers without evidence of chronic alcoholism were selected. Cases with evidence of hypertension, ischemic or coronary heart disease, as well as cases with positive toxicological findings, were excluded. Applying the same criteria, cases of sudden death from other causes without a known history of alcohol consumption were selected to form a control group. With particular reference to histological myocardial changes, which are often documented in association with alcohol consumption, no noteworthy differences were found between the two major groups despite the significantly much lower frequency in the control group.

Key words: Alcohol – Cardiomyopathy – Sudden cardiac death, Alcohol consumption

Zusammenfassung. Bei gerichtlich-medizinisch untersuchten plötzlichen Todesfällen wurden anhand der aktenkundigen Vorgeschichte eine Gruppe mit bekanntem Alkoholismus und eine Gruppe mit bekannten aber nicht als übermäßig eingestuften Trinkgewohnheiten ausgewählt. Hinweise auf Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen oder Koronargefäßerkrankungen sowie positive toxikologische Befunde wurden ausgeschlossen. Eine weitere Gruppe akuter Todesfälle aus anderen Ursachen wurde unter Anwendung der gleichen Kriterien ausgewählt (Kontrollgruppe). In Bezug auf die erhobenen alkohol-assoziierten Myokardbefunde unterscheiden sich die beiden Hauptgruppen nicht wesentlich voneinander, setzen sich aber durch ihre höhere Frequenz an Myokardveränderungen deutlich von der Kontrollgruppe ab.

Schlüsselwörter: Alkohol – Kardiomyopathie – Plötzlicher Herztod, Alkoholkonsum

Einleitung

Bei der Klassifikation der nicht-entzündlichen Herzmuskelerkrankungen hat sich die Zuordnung der sog. alkoholischen Kardiomyopathie immer wieder als problematisch erwiesen (WHO/IFSC 1980).

Spezifische oder charakteristische pathomorphologische Myokardbefunde konnten bisher nicht abgegrenzt werden (Gerlach und von Ohlen 1978). Vielmehr bestehen patho-morphologische Gemeinsamkeiten mit anderen toxischen und kongestiven Kardiomyopathien (Kübler et al. 1973; Kuhn 1981).

Eine Reihe von Untersuchungen hat gezeigt, daß ein hoher Anteil von Personen mit regelmäßigem Alkoholkonsum Zeichen einer latenten präklinischen Herzerkrankung im Sinne einer gestörten linksventrikulären Funktion aufweisen (Regan et al. 1969; Asokan et al. 1972; Spodick et al. 1979; Timmis et al. 1975; Wu et al. 1976; Kuhn und Loogen 1978; Kuhn 1981; Ferriere et al. 1983; Gavazzi et al. 1984; Walsh und Vacek 1986; Richardson et al. 1986; Komadja et al. 1986; Kouvaras und Gokkinos 1986; Castelli et al. 1986). Diese Beobachtung deckt sich weitgehend mit experimentellen Ergebnissen (Mall 1984). Sie steht auch in Einklang mit ultrastrukturellen Befunden an den energieliefernden und kontraktilen Zellorganellen bei Alkoholkonsumenten mit makroskopisch unauffälligen Herzen (Riesner und Janssen 1978). Über die erforderliche tägliche Alkoholmenge sowie die Dauer des Konsums, welche zu derartigen Herzfunktionsstörungen führen können, sind die Angaben ziemlich breitgestreut: 30–80 g/Tag bei einer Dauer von 5–10 Jahren (Timmis et al. 1975; Kuhn 1981).

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Auswertung von Myokardbefunden bei entsprechend ausgewählten gerichtlich-medizinisch untersuchten plötzlichen Todesfällen. Es handelt sich um Individuen, die nach Angaben der Ermittlungsbehörden regelmäßig Alkohol konsumiert hatten. Darunter waren Personen, die als Alkoholiker bekannt gewesen sind. Die Mehrzahl von ihnen war in ihrer Wohnung verstorben und die Fundortbeschreibungen – leere Flaschen, verdorbene Lebensmittel, große Unordnung, Verwahrlosung – ließen auf alkoholbedingten Abbau schließen. In der untersuchten Gruppe waren auch Personen, die als regelmäßige aber nicht übermäßige Trinker aufgefallen waren.

Material und Methode

Auswahl der untersuchten Fälle

Die untersuchten Fälle wurden aus den gerichtlich-medizinischen Sektionsfällen der Jahre 1983–1986 nach Vorgeschichte (Angaben der Ermittlungsbehörden) und Sektionsbefunden ausgewählt. Es handelt sich um plötzliche Todesfälle, bei denen autopsisch eine sichere Todesursache nicht gefunden worden war. Die Herzgewichte wurden registriert.

Gruppierung und Altersverteilung der Fälle

Die Gruppeneinteilung erfolgte nach den Informationen der Ermittlungsbehörde über die Trinkgewohnheiten der Verstorbenen:

Gruppe 1 umfaßt 49 Fälle, die als Alkoholiker bekannt waren (Alter 34–55 Jahre; männl. 33, weibl. 16).

Gruppe 2 umfaßt 55 Fälle, die als Personen mit regelmäßigem, aber nicht übermäßigem Alkoholkonsum beschrieben sind. (Alter 37–53 Jahre; männl. 40, weibl. 15).

Gruppe 3 dient als Vergleichsgruppe, bei der keine definitiven Angaben zum Alkoholkonsum vorlagen. Diese Gruppe umfaßt 70 akute traumatische Todesfälle – Verkehrsunfall (15 Fälle), Kopfschuß (35 Fälle), Sturz aus großer Höhe (20 Fälle); Alter 25–49 Jahre; männl. 48, weibl. 22.

Bei den Fällen von Sturz aus großer Höhe fanden sich 7, die zum Zeitpunkt des Todes oder kurz zuvor wegen Depressionen in psychiatrischer Behandlung waren. Bei 1 Fall (VU) fand sich zum relevanten Zeitpunkt eine BAK von 1.9 Gew%. Bei den übrigen Fällen bestand keine nennenswerte Alkoholisierung – (BAK zwischen 0 und 0.5 Gew%).

Histologische Untersuchung

Gefrierschnitte des links-ventriculären Myokards (Vorderwand, Hinterwand und Septum) wurden mit Sudan III und 3 µ-dicke Paraffinschnitte mit H.-E. und Elastica-van-Gieson gefärbt.

Lichtmikroskopische Befunde an intramyokardialen Koronararterienästen, perivaskulärem Interstitium, Myozyten (Sarkoplasma, Myofibrillen, Kerne) wurden bei den einzelnen Fällen zunächst ohne Kenntnis der Fallidentitäten qualitativ erhoben. Diese fallbezogene Befunderhebungen erfolgten nach einem Ja/Nein-Prinzip ohne Quantifizierung. Anschließend wurde die Häufigkeit der Befunde innerhalb der einzelnen Gruppen registriert.

Ergebnisse

Herzgewichte

Aus den Herzgewichten wurden 3 Klassen gebildet (≤ 400 g, 401–500 g und > 500 g) und die Häufigkeit innerhalb der Fallgruppen dargestellt (Abb. 1). Es fällt auf, daß die Verteilung der Herzgewichte in den beiden ersten Gruppen, nämlich bei den Alkoholikern und den normalen Trinkern, praktisch ähnlich ist: bei ca. $\frac{1}{3}$ ist das kritische Herzgewicht (500 g) überschritten. Sie unterscheiden sich von der Kontrollgruppe, bei der die weit überwiegende Mehrzahl – 94% – keine Hypertrophie aufweist.

Histologische Befunde

In unterschiedlicher Ausprägung fanden sich Veränderungen der Myozyten, die sowohl das Sarkoplasma, die Myofibrillen als auch die Kerne betreffen. Zusätzlich wurden Veränderungen der intramyokardialen Koronararterienäste sowie des Interstitiums beobachtet. Die Abb. 2 zeigt die Häufigkeit der aufgelisteten Befunde. Am häufigsten fanden sich im Interstitium perivaskuläre und disseminierte fleckige Fibrosen (Abb. 3). Zelluläre Infiltrate sind seltener und zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die kleinkalibrigen intramyokardialen Äste der Koronararterien zeigen Auflockerungen und mäßige Hyperplasie von Media und Intima. Stellenweise ist die Intima gefaltet mit entsprechenden luminalen Raumforderungen. Hier sind die perivaskulären Fibrosen besonders ausgeprägt. Murale Homogenisie-

Häufigkeit

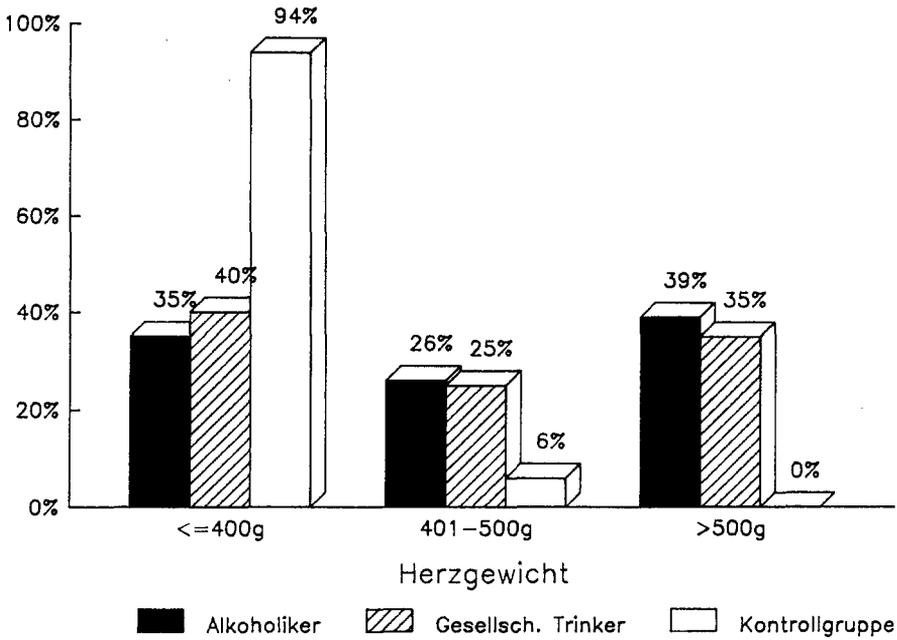


Abb.1. Häufigkeitsverteilung der Herzgewichte innerhalb der drei Gruppen

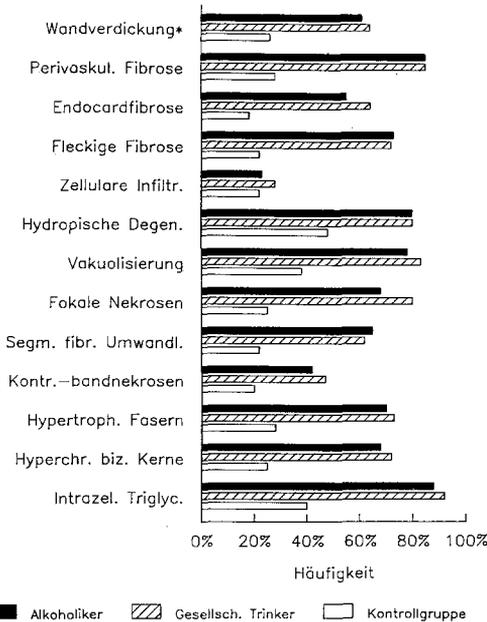


Abb. 2. Häufigkeitsverteilung der lichtmikroskopischen Myokardbefunde innerhalb der drei Gruppen

* Intramyokardiale Koronararterienäste

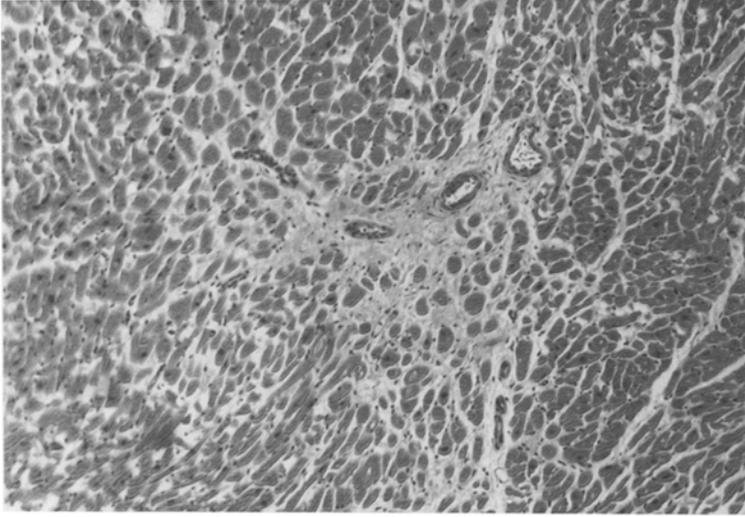


Abb. 3. Fleckige interstitielle, teils betont perivaskuläre Fibrose besonders um die kleinen intramyokardialen Koronararterienäste. (Trichrom nach Mason-Goldner $\times 73$)

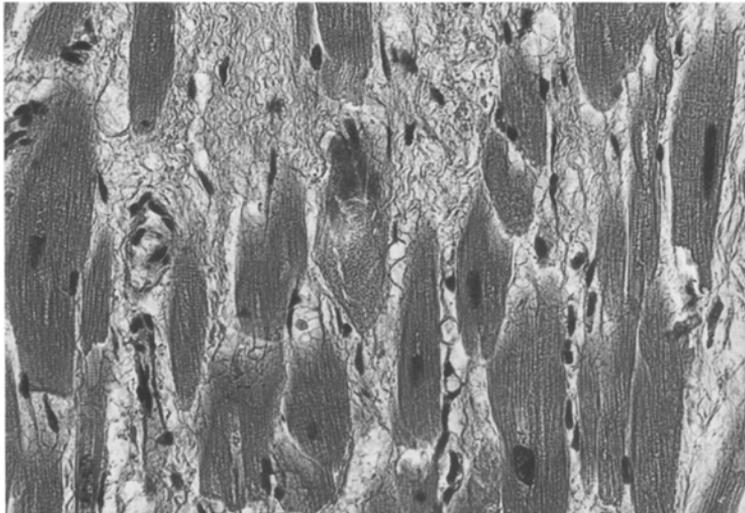


Abb. 4. Hydropische Degeneration, interfibrilläres Ödem und Vakuolisierung von hypertrophischen Myozyten sowie Verbreiterung und Bindegewebsvermehrung des Interstitiums. (H.-E. $\times 290$)

lungen, Hyalinisierungen, interponierte Einlagerungen, fibrinoide Veränderungen oder perivaskuläre Infiltrate wurden nicht beobachtet.

Degenerative Veränderungen, insbesondere hydropische Degeneration mit interfibrillärem Ödem und Vakuolisierungen stellen die häufigsten Veränderungen der Myozyten dar (Abb. 4). Insgesamt sind die beobachteten und aufge-

listeten Veränderungen in der Kontrollgruppe deutlich seltener vertreten als in den Gruppen der Alkoholiker und der regelmäßigen Trinker. Zwischen der Alkoholikergruppe und der Gruppe der normalen, nicht übermäßigen Trinker besteht in der Häufigkeit der Myokardveränderungen kein signifikanter Unterschied.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen Alkoholanamnese und Myokardveränderungen morphologisch zu belegen ist. Dazu wurden Fälle mit kardialen Manifestationen anderer Grundkrankheiten eliminiert, so z.B. Hypertonie, Koronargefäßerkrankungen, rezidivierende Infarkte, Intoxikationen. Die anamnestischen Angaben bezüglich Trinkgewohnheiten sind den Unterlagen der Ermittlungsbehörde entnommen.

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, läßt sich keine Korrelation zwischen anamnestischen Angaben über die Höhe des Alkoholkonsums (besonders bei unauffälligen Personen) und morphologischen Myokardveränderungen feststellen.

Die histologisch festgestellten Veränderungen wie hydropische Degeneration, Vakuolisierung, Myofibrillenschwund, segmentale fibröse Umwandlung einzelner Muskelfasern, sind Zeichen der Myozytenschädigung, die oft mit Alkohol in Zusammenhang gebracht werden, aber für eine sog. Alkoholkardiomyopathie nicht spezifisch sind (Hibbs et al. 1965; Alexander 1967; Alexander et al. 1977). Bekanntlich kann Alkohol direkt kardiotoxisch wirken. Alkohol hemmt die Mitochondrienfunktion, wodurch die Aktivität der oxydativen Enzyme herabgesetzt und die Aufnahme von Ca^{++} -Ionen sowie die Fettsäureoxydation gehemmt wird. Dies führt u.a. zu einer intrazellulären Fettansammlung (Bing 1978). Dieser Befund wurde in der vorliegenden Untersuchung am häufigsten bei den Alkoholikern und den regelmäßigen Trinkern beobachtet (85%–94% der Fälle) ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch gegenüber der Vergleichsgruppe (40% der Fälle) deutlich höher. Die intrazelluläre Fettansammlung, besonders in Myozyten, kann aber auch durch eine Reihe anderer Faktoren verursacht werden: Chronische anämische Zustände, Inanition, CO-Vergiftung, Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Gestose, Intoxikation mit Chloroform oder Phosphor sowie septische Zustände. Derartige Faktoren haben bei unseren Fällen sicherlich keine relevante Rolle gespielt. Entzündliche Infiltrate, konfluierende Koagulationsnekrosen oder Kontraktionsbandnekrosen (Abb. 5) treten bei den beobachteten Veränderungen in den Hintergrund. Bei den Befunden handelt es sich vielmehr um chronische Veränderungen im Sinne einer disseminierten partiellen Myozytendegeneration, die summarisch die Inotropie des Myokards beeinträchtigen können. Diese Veränderungen wurden auch bei plötzlich verstorbenen Alkoholkonsumenten festgestellt (Reh et al. 1987). Eine hämodynamische Adaptation durch Fasernhypertrophie ist offensichtlich die Folge. Diese Zunahme des Myozytenvolumens sowie die auffällig bizarr konfigurierten hyperchromen Kerne – Merkmale der Hypertrophie (Ferrans et al. 1965) – wurden in unseren Grup-

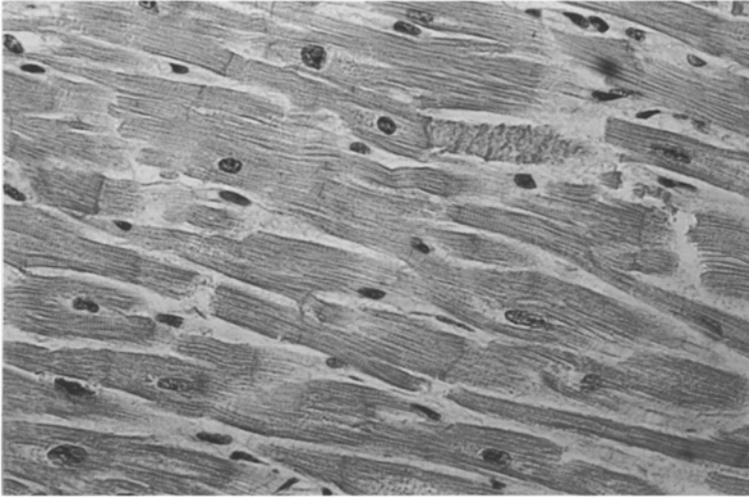


Abb. 5. Hypertrophische Myozyten mit deutlichen hydropischen Veränderungen und gelegentlicher segmentaler Kontraktionsbandnekrose. (H.-E. \times 290)

pen der Alkoholiker und der als regelmäßig beschriebenen Trinker häufiger beobachtet als bei den Vergleichsfällen. Diese Beobachtung paßt zum Vergleich der Herzgewichte. Die Klassenhäufigkeit der Herzgewichte der Alkoholiker und der regelmäßigen Trinker unterscheidet sich kaum voneinander, liegt aber deutlich höher als die Werte der Vergleichsgruppe (Abb. 1). Gleiches gilt für alle anderen aufgelisteten histologischen Veränderungen, wie die Abb. 2 zeigt. Trotz des weitgehend unspezifischen Charakters der dargestellten Myokardveränderungen wurde durch zahlreiche Untersuchungen gezeigt, daß auch Alkohol derartige histologische Myokardveränderungen verursachen kann (Alexander 1967; Roberts und Ferrans 1975; Gavazzi et al. 1984; Castelli et al. 1986; Komadja et al. 1986; Kouvaras und Gokkinos 1986; Richardson et al. 1986). Außerdem wurden diese Befunde zum größten Teil durch Endo-Myokard-Biopsien von Alkoholikern gesichert und durch die weitgehende Reversibilität nach Abstinenz belegt (Ferriere et al. 1983; Kouvaras und Gokkinos 1986; Walsh und Vaak 1986). Aufgrund dieser Beobachtungen und der Ähnlichkeit mit den Befunden bestimmter Fälle der kongestiven Kardiomyopathie wurde vermutet, daß Alkohol eine der vielfältigen unklaren Ursachen der kongestiven Kardiomyopathie darstellt (Goodwin 1974; Ferrans et al. 1965; Kuhn et al. 1975; Davies 1984; Kouvaras et al. 1986). Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung keine Unterschiede zwischen den Alkoholikern und den als regelmäßig beschriebenen Trinkern ersichtlich sind, hebt sich die Vergleichsgruppe von den beiden Gruppen deutlich ab. Da es sich bei der Vergleichsgruppe um Personen aus der allgemeinen Bevölkerung handelt, ist auch hier mit einem durchschnittlichen populationstypischen Alkoholkonsum zu rechnen. In dieser Vergleichsgruppe wurden nämlich in 20–50% der Fälle die gleichen Myokardveränderungen, wie bei den Alkoholikern und den als regel-

mäßig beschriebenen Trinkern in unterschiedlichen Kombinationen festgestellt.

Obwohl der unspezifische Charakter dieser Myokardveränderungen eine eindeutige Zuordnung zum Alkohol nicht zuläßt, wurde festgestellt, daß die Myokardveränderungen häufiger in den Gruppen mit definitiven anamnestischen Hinweisen auf regelmäßige Alkoholeinnahme festgestellt wurden – gleichgültig, ob die Einnahme als übermäßig oder normal angesehen wurde – und weniger häufig in der Vergleichsgruppe, bei der ähnliche katanamnestische Hinweise fehlten, wo aber ein durchschnittlicher Alkoholkonsum unterstellt werden kann.

Diese Beobachtung erlaubt keine konkreten Schlußfolgerungen, denn anamnestische Angaben zum Alkoholkonsum sind oft ungenau. Mit derartigen Ungenauigkeiten ist besonders zu rechnen, wenn ein Trinker unauffällig und sozial voll integriert gewesen ist. Die Tatsache kann zu einer Fehlbeurteilung seiner Situation führen. Die fehlende Unterscheidung zwischen den Alkoholikern und den regelmäßigen, nicht übermäßigen Trinkern dürfte z.T. auf einer derartigen zwangsläufigen Ungenauigkeit beruhen.

Die Myokardveränderungen haben sich bei beiden Testgruppen gleich häufig manifestiert und haben zum Tode geführt. Demnach könnte es sich um individuell verschiedene Endstadien der Myokardveränderungen handeln.

Bei der Vergleichsgruppe kann mindestens ein nicht wesentlich unter dem Durchschnitt liegender Alkoholverbrauch angenommen werden. Daß die Vergleichsgruppe weniger betroffen ist, weist darauf hin, daß die Wahrscheinlichkeit, eine alkoholbedingte Herzschiädigung zu bekommen, mit steigendem Alkoholkonsum wächst.

Die Schwankungen der Häufigkeit der Veränderungen innerhalb dieser Gruppen deuten auf individuell unterschiedliche Reaktionen auf Alkohol hin. Unter den Alkoholikern fanden sich nämlich auch Fälle mit normalem Herzgewicht (35%) und minimalen histologischen Befunden.

Literatur

- Alexander CS (1967) Electronmicroscopic observations in alcoholic heart disease. *Br Heart J* 29:200–206
- Asokan SK, Frank MJ, Witham AC, Ga A (1972) Cardiomyopathy without cardiomegaly in alcoholics. *Am Heart J* 1:13–18
- Billingham ME (1979) Some recent advances in cardiac pathology. *Hum Pathol* 10:367–386
- Bing J (1978) Cardiac metabolism, its contribution to alcoholic heart disease and myocardial failure. *Circulation* 58:965–970
- Castelli G, Nannini M, Giacchevi M, Zuppiroli A, Cecchi F, Botti P, Scartabelli S, Dolara A (1986) Alcoholic cardiomyopathy in the preclinical stage: non-invasive clinico-instrumental research study on 112 chronic alcoholics. *G Ital Cardiol* 16 (12):996–1001
- Ferrans VJ, Hibbs RG, Weilbaecher DG, Black WC, Walsh JJ, Burch GE (1965) Alcoholic cardiomyopathy – a histochemical study. *Am Heart J* 69:748–765
- Ferriere M, Rony JM, Baissus C, Latour H (1983) Histological aspects of congestive cardiomyopathy caused by alcohol. Comparison with so-called primary cardiomyopathies. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 32 (4):225–232
- Gavazzi A, Lanzarini L, Cornalba C, Desperati M, Raisaro A, Angoli L, De Servi S, Spechia G (1984) Dilated (congestive) cardiomyopathy. Follow-up study of 137 patients. *G Ital Cardiol* 14 (7):492–498

- Gerlach D, v. Ohlen (1978) Untersuchungen über die Alkoholbedingte Kardiomyopathie. *Beitr Gerichtl Med* 36:359–367
- Goodwin JF (1974) Prospects and predictions for cardiomyopathies. *Circulation* 50:210–219
- Hibbs RG, Ferrans VJ, Black WC, Weilbaecher DG, Walsh JJ, Burch GE (1965) Alcohol cardiomyopathy in an electronmicroscopic study. *Am Heart J* 69:766–779
- Komadja M, Richard JL, Bouhour JB, Sacrez A, Bourdonnec C, Gerbaux A, Rozensztajn L, Lablouché JM, Martinat D, Morand et al. (1986) *Eur Heart J* 7 (6):512–519
- Kouvaras G, Gokkinos D (1986) Effects of alcohol on the heart: current views. *Angiology* 37 (8):592–600
- Kuhn H, Loogen F (1978) Die Wirkung von Alkohol auf das Herz einschließlich der Alkohol-kardiomyopathie. *Internist* 19:97–106
- Kuhn H, Krelhaus W, Breithardt G, Knieriem H-J, Loogen F (1978) Behandlungsmöglichkeiten und Prognose der idiopathischen Kardiomyopathien. *Med Welt* 29 / Heft 15:621–627
- Kuhn H, Breithardt G, Knieriem H-J, Loogen F, Both A, Schmidt WAK, Stroobart R, Gleichmann U (1975) Die Bedeutung der endo-myokardialen Katheterbiopsie für Diagnostik und die Beurteilung der Prognose der kongestiven Kardiomyopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 100:717–723
- Kuhn H (1981) Alkohol und Herz. In: Teschke R und Lieber CS: Alkohol und Organschäden. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden Köln New York 146–158
- Kübler W, Kuhn H, Loogen F (1973) Die Kardiomyopathien, ihre Einteilung nach ätiologischen und klinischen Gesichtspunkten. *Z Kardiol* 62:3–22
- Mall G (1984) Alkoholische Kardiomyopathie (Übersicht). *Zentralbl Rechtsmed* 26:427–428
- Regan TJ, Levinson GE, Oldewurtel HA, Frank MJ, Weisse AB, Moschos CB (1969) Ventricular function in non-cardiacs with alcohol fatty liver. Role of ethanol in production of cardiomyopathy. *Clinical Investigation* 48:397–407
- Reh H, Haarhof K, Hunus S (1987) Plötzlicher Tod bei Alkoholkardiomyopathie. *Lebensversicherungsmedizin* 39:89–92
- Richardson PJ, Wodak AD, Atkinson L, Saunders JB, Jewitt DE (1986) Relation between alcohol intake, myocardial enzyme activity and myocardial function in dilated cardiomyopathy. Evidence for the concept of alcohol induced heart-muscle disease. *Br Heart J* 56 (2):165–170
- Riesner K, Janssen W (1978) Alkoholbedingte Kardiomyopathie und plötzlicher Herztod. *Beitr Gerichtl Med* 36:351–358
- Roberts WC, Ferrans VJ (1975) Pathologic anatomy of the cardiomyopathies. *Hum Ath* 66:287–342
- Spodick DH, Pigott VM, Chirife R (1979) Preclinical cardiac malfunction in chronic alcoholism. *New Engl J Med* 287 (14):677–680
- Timmis GC, Ramos RC, Gordon S, Cangadharan V (1975) The basis for differences in ethanol induced myocardial depression in normal subjects. *Circulation* 51:1144–1148
- WHO/ISFC (1980) Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44:672–673
- Walsh TK, Vacek JL (1986) Ethanol and heart disease. An underestimated contributing factor. *Postgrad Med* 79 (1):60–71

Eingegangen am 22. Juli 1988