

Pathobiogenese der Myocarditis acuta durch organische und anorganische Jodbindungen bzw. der Basedowmyokarditis.

Von

Kazúji Takane (Tokio).

Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie, Berlin-Dahlem.

(Eingegangen am 7. Oktober 1925.)

Einleitung.

Unter dem Titel „Experimentelle akute Myokarditis durch Thyreoidin und andere Jodbindungen“ habe ich dank der Freundlichkeit des Herrn Geheimrat Prof. Dr. *Lubarsch* eine Arbeit in dieser Zeitschrift veröffentlichen können, aus der hervorgeht, daß die pathologische Veränderung durch organische und anorganische Jodverbindungen nur im Herzen, nicht aber in anderen Organen entsteht. *Fahr* hat bei 5 untersuchten Basedowherzen 2 mal interstitielle Myokarditis mit Lymphocyteninfiltration, Fibroblasten zwischen Muskelfasern in der Umgebung der Gefäße, ferner Muskeldegeneration gefunden; weiter bemerkte er 2 mal Lymphocyteninfiltration nebst unregelmäßig zerstreuten Leukocyten. Im Jahre 1921 habe ich in der Tokioer Medizinischen Zeitschrift 3 zur Obduktion gelangte Basedowfälle aus dem Pathologischen Institut der Kaiserlichen Universität zu Tokio geschildert, die bei jedem Herzen entweder eine chronische entzündliche Veränderung oder eine zerstreute Leukocyteninfiltration nebst Lymphocytenanhäufungen nachweisen ließen.

Es ist jedoch eine große Frage, wie es möglich ist, daß nur am Herzmuskel eine entzündliche Veränderung resp. enorme akute polynucleäre Leukocytenanhäufung mit Muskeldegeneration bei der experimentellen Jodverabreichung entsteht, aber nicht in den übrigen Geweben. Man kann daher wohl annehmen, entweder daß der Herzmuskel besondere Neigung besitzt, die Jodverbindungen zu sich heranzuziehen und dadurch Entzündungen zu verursachen oder daß in ihm eine spezifische chemische Substanz vorhanden ist, die die Fähigkeit hat, aus jeglicher Jodverbindung das Jod zu befreien, welches dadurch den Herzmuskel bis zur Entzündung reizt. Ferner werden Jodsalze durch Säuren zersetzt und befreien das Jod, besonders leicht bei einfachen Jodsalzen. Es ist auch bekannt, daß sich in tätigen Muskeln viel Milchsäure vorfindet und gleichzeitig wenig milchsaures Salz, das auf die betreffende Säure Pufferungskraft ausübt. Milchsäure ist die Hauptrolle spielende, wichtige chemische Substanz im Tierkörper im Sinne des Kohlenhydratstoffwechsels. Ich werde nun im folgenden klarzustellen versuchen,

ob die Milchsäure in der Pathobiogenese der akuten Myokarditis mit verabreichten Jodverbindungen nicht eine wesentliche Rolle spielt.

Versuche.

Kann die Milchsäurekonzentration des Muskels Jodsalze in vitro spalten?

Bekanntlich haben *Fürth*¹⁾ Versuche mit dem Gehalt des normalen menschlichen Gewebes an Milchsäure nach Aldehydverfahren nachstehendes gezeitigt:

1. Zwei Tage nach dem Tode fand er in der Muskulatur 0,318 g Milchsäure pro 100 g Organgewicht, und 2. einen Tag nach dem Tode 0,228 g Milchsäure pro 100 g Leber, 0,353 g Milchsäure pro 100 g Muskel; also in der Muskulatur ungefähr 0,318—0,353% und 0,228% in der Leber.

*Riesenfeld*²⁾ fand bei einem durch Herzschlag Gestorbenen folgenden Gehalt von Milchsäure in den unten angeführten 100 g Organen:

	Milchsäure (nach <i>Oehlsen</i>)	Gesamtkohlenhydrat
Leber . . .	0,44 g	0,10 g
Herz . . .	0,36	0,19
Muskel . .	0,18	0,17
Niere . . .	0,17	0,10

Daraus ersieht man, daß sich im Herzmuskel mehr Milchsäure befindet als in der Skelettmuskulatur, und daß auch in der Leber manchmal nicht weniger als im Herzmuskel vorhanden ist, ohne jedoch in dieser eine entzündliche Infiltration durch Jodgabe hervorzurufen, wie ich späterhin noch ausführlich begründen werde.

Tabelle 1.

	MS. cem	H ₂ O cem	KJ gt	St. gt	24 St. 37° Fbr.	Con. d. MS.
1.	1,0	0,0	1,0	1,0	hellviolett	4
2.	1,0	1,0	1,0	1,0	„	2
3.	↖	1,0	1,0	1,0	heller violett	1
4.		1,0	1,0	1,0	noch heller	0,5
5.		1,0	1,0	1,0	weiter noch heller	0,25
6.		1,0	1,0	1,0	„ „ „	0,125
7.		1,0	1,0	1,0	fast farblos	0,0625
8.	—	1,0	1,0	1,0	farblos	—

MS. = Milchsäurelösung von 4%.

St. = Stärkelösung, 1 g lösliche Stärke von *Kahlbaum* in 100 g gesättigter Kochsalzlösung.

H₂O = Destilliertes Wasser.

KJ = 50 proz. wässrige Jodkaliumlösung.

24 St. 37° = 24 Stunden in Brutofen 37°.

Con. = Konzentration.

Fbr. = Farbenreaktion.

Die Zersetzung des Jodsalzes durch Säure ist natürlich von dem Massenwirkungsgesetz abhängig, aber hier braucht man sich nur zu

¹⁾ *Fürth*, O. v., *Biochem. Zeitschr.* **69**. 1915.

²⁾ *Riesenfeld*, Genia. *Biochem. Zeitschr.* **104**. 1920.

orientieren, ob eine Fortsetzung des Versuches nach der Anfangsidee von Nutzen ist.

Ich komme jetzt zu dem Hauptversuche, und zwar demjenigen mit Rattenorganen, besonders mit Herz, Leber, Lunge und Niere. Es ist fast unmöglich, aus solchen parenchymatösen oder muskulösen Organen, bei denen die Herzgröße sich nach bestimmten Grenzen richtet, ohne weiteren Zusatz genügenden Extrakt herauszuziehen, andererseits wird die Konzentration der Milchsäure des Extraktes mit Zusatz so gering, daß die Milchsäure des Extraktes allein nicht mehr fähig ist, die Jodsalze zu zersetzen. Aus diesem Grunde führte ich die Versuche umgekehrterweise aus, also nicht die Spaltungskraft der Organmilchsäure der Jodsalze, sondern die Hemmungskraft (Pufferungskraft) des Organextraktes der Jodzersetzung durch zugesetzte Milchsäure.

Aus mehreren Versuchen werde ich hier ein Beispiel anführen.

Ratte, 120 g. 1 Stunde nach dem Tode. Herz 0,5 g. Von Lunge, Leber und Niere wurden auch 0,5 g große Organstücke genommen und jedes mit Zusatz von 3 ccm destilliertem Wasser im Mörser zerrieben und zentrifugiert und hierdurch ca. 2,0 ccm Extrakt gewonnen.

Tabelle 2.

	Herzex. ccm	H ₂ O ccm	MS. gt	KJ gt	St. ccm	8 St. 37°	22 St. 37°
1.	1,0	—	1,0	2,0	0,1	(—)	hellviolett
2.	1,0	1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„
3.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„
4.		1,0	1,0	2,0	0,1	hellviolett	„
5.		1,0	1,0	2,0	0,1	„	„
6.		1,0	1,0	2,0	0,1	leicht violett	„
7.		1,0	1,0	2,0	0,1	violett	violett

	Leberex. ccm	H ₂ O ccm	MS. gt	KJ gt	St. ccm	14 St. 37°	22 St. 37°
1.	1,0	—	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
2.	1,0	1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
3.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
4.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
5.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	leicht violett
6.		1,0	1,0	2,0	0,1	ganz hellviolett	„ „
7.		1,0	1,0	2,0	0,1	violett	violett

	Nierenex. ccm	H ₂ O ccm	MS. gt	KJ gt	St. ccm	14 St. 37°	22 St. 37°
1.	1,0	—	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
2.	1,0	1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
3.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
4.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	leicht violett
5.		1,0	1,0	2,0	0,1	leicht violett	„ „
6.		1,0	1,0	2,0	0,1	„ „	„ „
7.	—	1,0	1,0	2,0	0,1	violett	violett

4 K. Takane: Pathobiogenese der Myocarditis acuta durch organische

	Lungenex. ccm	H ₂ O ccm	MS. gt	KJ gt	St. ccm	14 St. 37°	22 St. 37°
1.	1,0	—	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
2.	1,0	1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
3.	↙	1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	(—)
4.		1,0	1,0	2,0	0,1	(±)	ganz leicht violett
5.		1,0	1,0	2,0	0,1	leicht violett	leicht violett
6.		1,0	1,0	2,0	0,1	„ „	„ „
7.	—	1,0	1,0	2,0	0,1	violett	violett

MS. = 4proz. wässrige Milchsäurelösung.

KJ = Wie bei Tab. 1.

St. = Wie bei Tab. 1.

Nach wiederholten Versuchen war es mir möglich festzustellen, daß bei Ratten fast immer die gleichen Ergebnisse erzielt wurden. Außerdem habe ich noch mit dem Extrakt verschiedene Versuche angestellt, indem ich ihn 1. durch Kochen mit Wasser, 2. Ausziehen mit 96 proz. Alkohol und 3. durch Kochen mit demselben prozentigen Alkohol entsprechend enteiweißte; bei allen Versuchen hat meistens das Resultat der Tab. 2 annähernd entsprochen. Hier muß erwähnt werden, daß ich den Alkohol nach Zusatz von Wasser und durch Kochen im Wasserbad dem Extrakt entzogen habe und daß diese gegen Sulfosalicylsäure noch positiv waren. Daraus ersieht man, daß die Hemmungskraft der Organe gegen die Spaltung der Jodsalze an der Leber am stärksten, dann an der Lunge oder Niere und am schwächsten am Herzen ist. Unter Hemmungskraft versteht man die Pufferungskraft der Salze von der entsprechenden Säure, des Milchsäureproteins und den Verbindungsprozeß des Proteins mit Milchsäure. Aus dem Erwähnten läßt sich jetzt schon ersehen, warum nur am Herzmuskel starke akute Entzündung bei Darreichung von Jodpräparaten erregt wird, nicht aber auch an anderen Organen, besonders nicht an der Leber, die für gewöhnlich mehr, doch selten weniger Milchsäure zu haben pflegt. Es wird aber noch größere Aufmerksamkeit hervorrufen zu hören, wie man die Hemmungskraft der Organe gegen die Spaltung der Jodsalze (Pufferungskraft) weiter analysiert und mit den Extrakten, deren Protein und Milchsäureprotein beseitigt sind, die Versuche ansetzt. Alsdann ging ich folgendermaßen vor, daß ich den einmal gekochten, wässrigen, alkoholischen Organauszug mit neutralem Zinksulfat vollständig enteiweißte und auf diese Weise die Versuche anstellte. Hierbei kamen als Hemmungssubstanzen der Spaltung des Jodsalzes nur milchsaures Salz und gewisse Proteine, die aus 2 Phasen bestehen, in Betracht, welche durch Ausziehen mit heißem absoluten Alkohol isoliert wurden. Die erste Phase ist in absolutem heißen Alkohol löslich, während sie beim Abkühlen niederschlägt und durch Verbindung mit Milchsäure in die zweite Phase übergeht, die sowohl im heißen als auch im kalten absoluten Alkohol löslich ist. (Über die Eigenschaften dieses Proteins werde ich mich gesondert

äußern.) Also die Pufferungskraft des milchsauren Salzes und des Milchsäureproteins sowie der Milchsäureverbindungsprozeß des Proteins (1. Phase) kommen hier in Frage. Das ganze Herz, Leber-, Lungen- und Nierenstücke, deren Gewichte je 0,4 g betrugen (bei dem Beispiel in Tab. 3), wurden je mit Zusatz von neutralem Zinksulfat und Wasser zerrieben und gekocht, dann zentrifugiert; das Zentrifugat wurde dann nochmals mit Zusatz von Zinksulfat derselben Reaktion gekocht und zentrifugiert. Es wurden 3 ccm Extrakt gewonnen.

Tabelle 3.

	Herzex. ccm	H ₂ O ccm	MS. gt	KJ gt	St. ccm	2 St. 37°	15 St. 37°
1.	1,0	—	1,0	2,0	0,1	leicht violett	tief violett
2.	1,0	1,0	1,0	2,0	0,1	„ „	violett
3.	↘	1,0	1,0	2,0	0,1	Spur violett	leicht violett
4.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	hellviolett
5.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„
6.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„
7.	—	1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„
	Leberex. ccm	H ₂ O ccm	MS. gt	KJ gt	St. ccm	2 St. 37°	15 St. 37°
1.	1,0	—	1,0	2,0	0,1	leicht violett*	tief violett
2.	1,0	1,0	1,0	2,0	0,1	„ „	„ „
3.	↘	1,0	1,0	2,0	0,1	„ „	violett
4.		1,0	1,0	2,0	0,1	Spur violett**	„
5.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	leicht violett
6.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„ „
7.	—	1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„ „
	Nierenex. ccm	H ₂ O ccm	MS. gt	KJ gt	St. ccm	2 St. 37°	15 Std. 37°
1.	1,0	—	1,0	2,0	0,1	leicht violett	tief violett***
2.	1,0	1,0	1,0	2,0	0,1	„ „	violett
3.	↘	1,0	1,0	2,0	0,1	fast farblos	..
4.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	hellviolett
5.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	noch heller violett
6.		1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„ „ „
7.	—	1,0	1,0	2,0	0,1	(—)	„ „ „

MS. = Wie bei Tab. 2.

KJ = Wie bei Tab. 2.

St. = Wie bei Tab. 2.

* = Stärker als 1 bei Herzextrakt.

** = Fast gleich wie bei 3. bei Herzextrakt.

*** = So stark wie bei 2. bei Herzextrakt.

Die Reagensgläser wurden mit Watte verschlossen, nachdem jedem Glas 4 Tropfen Toluol zugesetzt worden waren. Der Extrakt gab keine Trübung mehr gegen Sulfosalicylsäure. In ihm befanden sich nur Milchsäure und ihre Salze, aber weder die obenerwähnten Proteine noch die Milchsäureproteine. Durch das Erwähnte ersieht man, daß die Gewebe

an und für sich einerseits Jodsalze spaltende Komponente besitzen, während sie, wie wir in den Versuchen der Tab. 2 gesehen haben, andererseits Hemmungskomponente gegen die Spaltung der Jodsalze haben. Ferner läßt sich bestätigen, daß die Leber nicht weniger jodspaltende Komponente als andere Organe hat, während sie aber gleichzeitig mehr Hemmungskomponente dagegen besitzt. Aus der Theorie der Pufferung wird „ h “ in jedem Glas derselben Reihe nach folgender Formel bestimmt.

$$h = k \cdot \frac{\text{freie Säure}}{\text{Natriumsalz der Säure}}$$

Wenn wir voraussetzen, daß die zugesetzte Milchsäure (aus Milchsucker fabrizierte) die gleiche chemische Natur hat wie die im Gewebe vorhandene, so muß das Ergebnis der Reihenfolge nach umgekehrt sein, also bei verdünntem Extrakt müßte die Farbenreaktion stärker als bei dickerem sein.

Wir setzen voraus, daß a die in jeglichem Extrakt vorhandene Milchsäure, b deren Salz und c zugesetzte Milchsäure aus Milchsucker sei. Dann wird „ h “ in jedem Glas folgendermaßen ausfallen:

$$1) h = k \cdot \frac{a+c}{b}, \quad 2) h = k \cdot \frac{a+2c}{b}, \quad 3) h = k \cdot \frac{a+4c}{b}, \quad 4) h = k \cdot \frac{a+8c}{b},$$

$$n) h = k \cdot \frac{a+2^{n-1}c}{b}.$$

Aus vorstehender Gleichung ergibt sich, daß bei desto stärkerer Verdünnung des Auszugs „ h “ um so größer wird. Wenn auch k von dem Gesamtelektrolytgehalt der Lösung abhängig ist, läßt sich das Verhältnis jedoch nicht in einer bestimmten Formel ausdrücken. Aus dem erhaltenen Ergebnis bei Tafel III kann man folgendes vermuten: 1. Die Natur der zugesetzten Milchsäure ist nicht die gleiche wie die im Gewebe vorhandene, 2. oder das Salz, das im Organ vorhanden ist, ist so minimal, daß es nicht in Betracht kommt. Das gewonnene Resultat und die erste Vermutung dürften richtig sein, da „ h “ sich in jedem Glas nach dieser Formel

$$h = k \cdot \frac{\text{Säure}}{\text{Natriumsalz von der Säure}}$$

in bezug auf die von vornherein vorhandene Säure und ihr Salz und auf die einheitliche zugesetzte Milchsäure ausdrücken läßt und nur von dem absoluten Elektrolytgehalt abhängig ist, der in den Reagensgläsern mit Verdünnung nach der Reihenfolge sich verringert. Es ist auch denkbar, daß die im Tierkörper aus dem Fleisch oder parenchymatösen Organen gebildete Milchsäure eine andere Natur hat wie die fabrikmäßig produzierte. Die zweite Vermutung wird ebenfalls mit höchster Wahrscheinlichkeit sich bestätigen, da bei tätigen Muskeln, zu deren

wichtigsten Organen das ununterbrochen arbeitende Herz gehört, Milchsäuresalz weniger vorhanden ist als in den ruhenden, und da auch in parenchymatösen Organen die gebildete Milchsäure hauptsächlich durch Protein gebunden wird.

Als Zersetzungsmoment der Jodbindungen müssen wir andere im Tierkörper vorhandene Säuren ausschließen, um Milchsäure als solche hervorzuheben. Carbaminsäure ist nicht im freien Zustande, sondern nur als Salz bekannt. Harnsäure, die sich im Menschenharn jedenfalls nur in geringer Menge, in mehreren Organen oder Geweben, wie Milz, Lunge, Herz, Pankreas, und im Gehirn bloß spurweise vorfindet, kann ausgeschlossen werden. Andere Säuren, die sich im Harn nur ab und zu zeigen, kommen nicht in Frage. Nur Phosphor- und Kohlensäure kommen wahrscheinlich in Betracht, aber wenn man ihre Dissoziationskonstante (für primäres Natriumphosphat $2,10^{-7}$, für Kohlensäure $3,10^{-7}$) und die Tatsache, daß das Blut ein überwiegender Carbonatpuffer, der Harn ein überwiegender Phosphatpuffer ist, berücksichtigt, so kann man diese zwei auch ausschließen, während sehr viel Milchsäure im Tierkörper gebildet wird (also bei der gewissen Phase des Kohlenhydratumsatzprozesses) und ihre Dissoziationskonstante ziemlich groß ist (Milchsäure $1,5 \cdot 10^{-4}$). Andererseits kann man als hemmendes Moment des Proteins gegen die Spaltung der Jodbindung durch Milchsäure folgendes nachweisen:

	Leberex. cem	H ₂ O cem	KJ St. MS. cem	2 St. 15°	24 St. 15°	Weitere 6 St. 37°
1.	1,0	—	0,2	(—)	(—)	(—)
2.	1,0	1,0	0,2	(—)	(—)	(—)
3.		1,0	0,2	(—)	(—)	(—)
5.		1,0	0,2	(—)	(—)	(—)
4.		1,0	0,2	(—)	(—)	(—)
6.		1,0	0,2	(—)	(—)	(—)
7.	—	1,0	0,2	(—)	(—)	leicht violett
	96proz. Alkohol cem	H ₂ O cem	KJ St. MS. cem	2 St. 15°	24 St. 15°	
1.	1,0	—	0,2	leicht violett	violett	
2.	1,0	1,0	0,2	" "	"	
3.		1,0	0,2	" "	"	
4.		1,0	0,2	" "	"	
5.		1,0	0,2	" "	"	
6.		1,0	0,2	" "	"	
7.	—	1,0	0,2	" "	"	

Leberex. = Heißer Alkoholextrakt von Leber (Leber 1,0 g, Extrakt 2 cem).

KJ St. MS. = Jodkaliumstärkemilchsäuremischung (0,5 KJ, 5,0 Stärkelösung wie vorher, 1,0 cem 4proz. Milchsäure).

Ich fand auch bestätigt, daß das Protein und die Proteinmilchsäure in den Muskeln sehr wenig, im zentralen Nervensystem dagegen außerordentlich reichlich vorhanden sind, ebenfalls in der Leber, Lunge und

Niere sowie allen parenchymatösen und carcinomatösen Geweben. Meine Erfahrung über das Protein und die Proteinmilchsäure in bezug auf die Eigenschaften und ihre biologische Bedeutung werde ich noch gesondert klarlegen.

Schluß.

Die akute Myokarditis durch anorganische Jodverbindungen wird dadurch hervorgerufen, daß dieselben im Tag und Nacht arbeitenden Herzmuskel durch Milchsäure zersetzt werden, und daß das hierdurch befreite Jod das Herz reizt, da der Herzmuskel nur sehr geringes milchsaures Salz und sehr wenig milchsäureverbindendes Protein besitzt. In der Leber und anderen parenchymatösen Geweben wird auch Milchsäure gebildet, aber hier entsteht keine akute Entzündung durch Jodverbindung, weil in solchen Geweben reichlich milchsäureverbindendes Protein und Proteinmilchsäure vorhanden sind.
