

Über die experimentelle akute Myokarditis durch Thyreoidin und Jodsalze.

Von

Kazuji Takane (Tokio).

(Eingegangen am 20. April 1925.)

In den Mitteilungen über die pathologischen Veränderungen des Herzens bei Morbus Basedowi finden wir meist Angaben, daß das Herz vergrößert ist.

Möbius sagt: Nach dem Tode hat man gewöhnlich eine mehr oder weniger große Hypertrophie des Herzens, besonders der linken Kammer, *Sattler* fand Vergrößerung des Herzens (Erweiterung, bisweilen ohne, gewöhnlich mit Hypertrophie der Wandungen), und zwar an der linken Kammer gewöhnlich stärker als an der rechten. *Matti* fand in 10 Fällen 7 mal das Herz vergrößert und zwar 4 mal vorwiegend oder allein das linke Herz, 3 mal beide Kammern und Vorhöfe, *Pettavel* fand von 6 obduzierten Fällen einmal das Herz erweitert, in 4 Fällen exzentrisch, und zwar 2 mal die linke, 2 mal beide Kammern. Er gibt an, daß die Erweiterung und Hypertrophie die Regel ist, daß es aber auch schwere Fälle mit normalem Herzen gibt.

Simmonds findet ziemlich regelmäßig eine Erweiterung der rechten und eine mäßigere Vergrößerung der linken Kammer.

Jedenfalls geht aus den vorliegenden Befunden nur hervor, daß sich verhältnismäßig häufig bei den zur Obduktion gekommenen Fällen von Morbus Basedowi Herzveränderungen finden, die aber für den Morbus Basedowi weder einen kennzeichnenden, noch einen ständigen Befund bedeuten.

Was die histologische Veränderung des Herzens bei Morbus Basedowi betrifft, so finden sich verschiedene Angaben. *Askanazy* gibt an, stärkere braune Pigmentierung, fettige Degeneration, interstitielle Myokarditis gesehen zu haben, *Sattler* erwähnt, daß Myokarditis und Fettdegeneration teils allzufällige Komplikation, teils als Folgezustand anzusehen ist. *Matti* fand in 8 untersuchten Fällen 6 mal herdweise Verfettung, je einmal körnige Trübung und segmentären Zerfall der Muskelfasern, *Pettavel* fand konstant fleckige und diffuse fettige Degeneration, auch in Fällen ohne sonstige Veränderungen am Herzen und in einem Fall außerdem noch eine Myokardschwiele, *Chrutlew* fand in 7 untersuchten Fällen Spuren einer parenchymatösen Veränderung,

Hezel konnte in einem Fall mit vergrößertem Herzen eine genaue Untersuchung des Herzmuskels durchführen, ohne am Muskel selbst oder an den Gefäßen Veränderungen nachgewiesen zu haben. *Simmonds*, der 8 Fälle untersuchte, fand nur ein einziges Mal in einem Fall mit gleichzeitiger Synechie der Herzbeutelblätter kleine fibröse Herde in der Muskulatur, sonst meist nur eine ganz leichte Verfettung der Muskelfasern in recht beschränkter Ausdehnung.

Diese bisher vorliegenden Befunde rechtfertigen aber durchaus nicht die daraus gezogenen Schlüsse. Es waren die gefundenen Veränderungen vielfach so geringfügig, daß wir sie eigentlich als innerhalb des Normalen gelegen ansehen müssen, denn es wird kaum ein Herz eines Menschen in mittleren Jahren geben, bei dem nicht solche Veränderungen nachgewiesen werden könnten.

In neuerer Zeit fand *Fahr* in 5 untersuchten Fällen 2 mal interstitielle Myokarditis mit Lymphocyteninfiltration, Fibroblasten zwischen den Muskelfasern und um die Gefäße, ferner Muskeldegeneration, weiter fand er 2 mal Lymphocyteninfiltration nebst unregelmäßig zerstreuten Lymphocyten. Ich habe auch bei drei von mir obduzierten Basedowherzen entzündliche Rundzellenanhäufungen, die von den gleichzeitig gefunden Lymphocytenanhäufungen zu unterscheiden waren, bewiesen in *Tokioer med. Zeitschr.* 1923).

Da die Basedowsche Krankheit hauptsächlich aus Veränderungen der Schilddrüsenfunktion hervorzugehen scheint und da die Schilddrüse ein Stapelplatz für Jod ist, so wurde die Frage aufgestellt— ob nicht diese interstitielle Myokarditis bei dieser Krankheit mit Jodstoffwechsel in näherem Zusammenhang steht.

Fütterungsversuche von Ratten mit Thyreoidin.

Die erste Gruppe des Versuchstieres bestand aus sechs je 50 g wiegenden Ratten, denen 0,03 Thyreoidin (Park Davis) täglich per os gegeben wurden.

Einige von den Ratten gingen in 10—12 Tagen zugrunde. Bei der Sektion fand man in den Lungen leichte Stauung, Herz als ganzes etwas vergrößert, an der Seitenwand des linken Vorhofes und der linken Kammer findet sich eine Vorwölbung von grauer und weißlicher Farbe. Untersucht man diesen Teil mikroskopisch, so findet sich im Myokard des lateralen Teils des linken Herzens (häufig aber auch fast über das ganze linke Herz verbreitet) diffuse oder angehäufte Rundzelleninfiltrationen zwischen den Muskelfasern. Die Zellen bestehen hauptsächlich aus polymorphkernigen Leucocyten, Mononucleären und Lymphocyten. Die Muskelfasern zeigen starke fettige Degeneration oder Fragmentierung und Zerfall. Histologisch handelt es sich im wesentlichen um eine interstitielle Myokarditis und parenchymatöse

Degeneration. Die Ratten, die am 12. Fütterungstage nicht starben, wurden durch Chloroform getötet. Die histologischen Befunde am Herzen waren ähnlich, nur weniger stark.

An der 2. Gruppe von Ratten wurden die zeitlichen Verhältnisse untersucht, und zwar vor allem wann diese histologische Veränderung sichtbar wird, und es wurde gefunden, daß es schon am 7. Fütterungstage deutlich hervortritt. Ferner wurde festgestellt, daß der Gipfel der entzündlichen Veränderungen dem 12. oder 13. Tag entspricht, und daß dann der Prozeß chronisch wird, wenn die Ratten noch die Fütterung überleben.

An der 3. Gruppe von Ratten wurde weiter die quantitativen Verhältnisse des Thyreoidins aufs Herz studiert. Fütterung mit 0,05 bis 0,08 Thyreoidin verursacht deutliche Myokarditis, gibt man aber noch größere Dosis, so sterben die Ratten vor dem Entstehen der myokarditischen Veränderung. Fütterung mit 0,025 bis 0,015 verursacht ebenfalls Myokarditis oder kleine knotige oder perivaskuläre Rundzelleninfiltration.

Die Fütterungsversuche von Meerschweinchen mit Thyreoidin.

Ca. 300 g schwere Meerschweinchen wurden täglich mit 0,05—0,1 Thyreoidin gefüttert, und auch hier war der Befund gleich wie bei den Ratten.

Fütterungsversuche von Kaninchen mit Thyreoidin.

Es waren meist ca. 3000 g wiegende Kaninchen, die mit 0,3—0,5 Thyreoidin gefüttert wurden. Auch hier war typische Myokarditis nachzuweisen. Das zeitliche Verhältnis der Thyreoidinwirkung aufs Herz ist gleich, wie bei den Ratten.

Fütterungsversuche mit Jodkalium und Jodnatrium.

6 Ratten von ca. 50 g wurden mit 0,015, 0,025, 0,05, 0,08 und mehr pro 50 Körpergewicht gefüttert. 0,005 entspricht etwas der Höchstgabe für Menschen gegen Hirnsyphilis. Jodkalium 0,005 verursacht vereinzelte kleine knotige oder perivaskuläre Rundzelleninfiltrationen. Durch 0,015 Jodkalium wird die myokarditische Veränderung am leichtesten hervorgerufen, wogegen 0,08 und größere Dosis Jodkalium fast niemals Myokarditis, sondern ausnahmslos Durchfall hervorgerufen.

Das zeitliche Verhältnis der Jodkaliumwirkung ist fast wie bei Thyreoidinfütterung.

Eine Anzahl Kaninchen wurden mit verschieden großer Dosis Jodkalium gefüttert und myokarditische Veränderung festgestellt wie bei Ratten.

Subcutane Injektion von Jodkalium.

Merkwürdig ist, daß hohe Gaben von Jodkalium oft besser vertragen wurden als mittlere und kleine. *Kinkel* schreibt: „Die Erklärung, daß durch Anregung der Diurese die Ausscheidung der großen Menge

beschleunigt werde, klingt plausibel“. Man denke aber, daß das Jodkalium, um diuretisch zu wirken, einmal im Blut resorbiert werden muß, und das resorbierte Jodkalium müßte doch in einzelnen Geweben verteilt seine Wirkung ausüben. Nach meinen Versuchen verursacht eine große Menge Jodkalium, per os gegeben, fast ausnahmslos Durchfall. Es ist deshalb denkbar, daß eine verhältnismäßig große Menge Jodkalium als salinisches Abführmittel wirkt und so einfach aus dem Darm entfernt wird. Die mikroskopische Untersuchung 7–12 Tage nach der subcutanen Einspritzung von Jodkalium schien geeignet, diese Frage zu entscheiden. Hierbei fand ich bei großer Dosis immer Myokarditis, so daß die Vermutung richtig ist, daß die Diarrhöe die Resorption verhindert, falls Jodkalium per os gegeben wird.

Andererseits war zu untersuchen, ob große Gaben von Jodkalium diuretische Wirkung haben. Hierzu wurden Kaninchen von ca. 3000 g täglich mit 1,0 Jodkalium gefüttert und die Harnmenge gemessen. Die Harnmenge nahm gegen Erwarten auf die Hälfte oder ein Drittel ab, wahrscheinlich wegen der Appetitherabsetzung und des Durchfalls. In den Nieren keine nennenswerte histologische Veränderung.

Nach *Kunkel* tritt Tachykardie bei Jodismus bei Menschen außerordentlich häufig auf, und er sagt, daß die Bestrebungen, im Versuche eine Beeinflussung des Herzens durch Jodkalium zu erweisen, zu keinem Ergebnis geführt haben.

Orale Darreichung von Sajodin.

Sajodin ist monojodbehensaures Kalium und wird verhältnismäßig gut vertragen, auch zu große Gaben bewirken keinen Durchfall wie Jodkalium und wirken auch nicht tödlich wie das Thyreoidin. Bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen riefen Gaben von 0,02 bis 0,03 Sajodin pro 50 Körpergewicht myokarditische Veränderungen hervor, und zwar meist am rechten Herzen.

Zusammenfassung.

1. Wird Thyreoidin in der Menge von 0,004 bis 0,08 pro 50 g Körpergewicht Ratten, Meerschweinchen oder Kaninchen per os gegeben, so tritt am 7. Fütterungstage die erste mykcarditische Veränderung auf, die am 12. bis 13. Tage am stärksten wird und die sich gern an der lateralen Wand des linken Herzens lokalisiert.
2. Ähnlich wirken Jodkalium und Jodnatrium in der Dosis von 0,005 bis 0,08 und Sajodin 0,02 bis 0,03 pro 50 g Körpergewicht.
3. Verhältnismäßig große Gaben von Jodkalium verursachen meist keine Myokarditis, nicht weil es diuretisch wirkt, sondern wahrscheinlich weil es Durchfall verursacht und nicht aufgesaugt wird.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Danlos*, Schwellung der Submaxillarspeicheldrüsen und Dermatitis (2 Fälle seltener Folgeerscheinungen nach Jodkaliumdarreichung). Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **413**. — ²⁾ *Heinz*, Experimentelles zur Jodkaliumwirkung, nebst einem Vorschlage zu gelegentlicher Kombination der Kochschen Methode mit innerer Jodkaliumbehandlung. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 50. — ³⁾ *Kunkel*, Handbuch der Toxikologie. — ⁴⁾ *Cunningham*, Experimental thyreoidism. Journ. of exp. med. 1898. — ⁵⁾ *Chvoštek, F.*, Das Kropfherz. Wien. klin. Wochenschr. 1917. — ⁶⁾ *Hart, E. B.*, und *H. Steenbock*, Thyreoidhyperplasia and the relation of iodino to hairless pig problem. Journ. of biol. chem. 1918. — ⁷⁾ *Swingle, W. W.*, The effects of foeding ioidin to normal and thyroid octomized tadpols. Journ. of exp. zool. (Phil.) 1919. — ⁸⁾ *Cameron, A. T.*, und *J. Carichael*, The comparative effects of thyroid and of iodidefeeding on growth in white rats and rabbits. Journ. of physiol. London 1921. — ⁹⁾ *Jarisch, A.*, Über die Wirkung der Schilddrüse auf Kaulquappen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **179**. — ¹⁰⁾ *Kahn, R. H.*, Zur Frage der Wirkung von Schilddrüse und Thymus auf Froschlarven. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **163**. — ¹¹⁾ *Tompkins, Edna H.*, A study of the correlation of the basal metabolism and pulse rate in patients with hyperthyroidism. Arch. of internal med. (Chicago) **26**. — ¹²⁾ *Neisser, E.*, Über Jodbehandlung bei Thyreotoxikose. Berl. klin. Wochenschr. **57**. — ¹³⁾ *Hewitt, J. A.*, The effect of administration of small amount of thyroid gland on the size and eight of certain organs in the male white rat. Quart. journ. of exp. physiol. (London) **12**. — ¹⁴⁾ *Lim, R. H. S.*, The histology of tadpoles fed with thyroidin. Quart. journ. of exp. physiol. (London) **12**. — ¹⁵⁾ *Urban*, Das Kropfherz. Wien. klin. Wochenschr. **13**. — ¹⁶⁾ *Watson, L. F.*, Clinical studies in hyperthyreoidism. Med. record (New York) **91**. — ¹⁷⁾ *Mira, M. F. de*, Sur les effets de la thyreo-parathyreoidectomie chez le cobaye. Journ. de physiol. et de pathol. gén. **18**. — ¹⁸⁾ *Abelin*, Über den Einfluß spezifisch gebauter Jodverbindungen auf die Metamorphose von Froschlarven und von Axolotl. Biochem. Zeitschr. (Berlin) **116**. — ¹⁹⁾ *Kendall, E. F.*, Experimental hyperthyreoidism. Journ. of the Americ. med. assoc. **69**. — ²⁰⁾ *Swingle, W. W.*, Comparison of the thyroid glands of iodinfed and normal frog larvae. Journ. of exp. zool. **27**. — ²¹⁾ *Uhlenhuth, E.*, Relation between thyroid gland and metamorphosis and growth. Journ. of gen. physiol. (Baltimore) **1**. — ²²⁾ *Janney, N. W.*, An experimental and clinical study of the isolated thyroid hormone. Med. record (New York) **91**. — ²³⁾ *Krogh, Marie*, Thyroidine, effect upon the metabolism. Ugeskrift f. laeger (Kopenhagen) **78**. — ²⁴⁾ *Fahr, T.*, Histologische Befunde am Kropfherz. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **27**. — ²⁵⁾ *Eppinger, Folia* und *Rudinger*, Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. — ²⁶⁾ *Klose, H.*, Experimentelle Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit. Arch. f. klin. Chir. **95**. — ²⁷⁾ *Klose, H.*, und *E. R. Liesegang*, Bemerkungen zu Bardenhevers Arbeit: Erzeugt Jodeinspritzung Morbus Basedowii? Arch. f. klin. Chir. **97**. — ²⁸⁾ *Baruch*, Zur experimentellen Erzeugung des Morbus Basedowii. Zentralbl. f. Chir. Nr. 10. — ²⁹⁾ *Kraus* und *Friedenial*, Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berl. klin. Wochenschr. 1908. — ³¹⁾ *Gottlieb*, Experimentelles zur Theorie des Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — ³⁰⁾ *Fenyvessy*, Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe auf die Zirkulation usw. Wien. klin. Wochenschr. 1900. — ³²⁾ *Fürth*, Die Beziehungen der Schilddrüse zum Zirkulationsapparate. Ergebn. d. Physiol. 1909. — ³³⁾ *Baumann* und *Roos*, Über das normale Vorkommen des Jodes im Tierkörper. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** und **22**. — ³⁴⁾ *Kraus* und *Cramer*, On the effects of thyroid feeding on nitrogen and carbohydrate metabolism. Journ. of physiol. Proceed. **44**. — ³⁵⁾ *Bircher, Eugen*, Zur

experimentellen Erzeugung der Struma. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **89**. — ³⁶⁾ *Richard*, Sind alle bei Morbus Basedowii vorhandenen Herz- und Gefäßerscheinungen Basedowsymptom? Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre 1913. — ³⁷⁾ *Noeggerath*, Diskussion zum Kropfherz. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 51. — ³⁸⁾ *Sasaki*, Experimentelle Strumaerzeugung. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **119**. — ³⁹⁾ *Scholz*, Über das Kropfherz. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 9. — ⁴⁰⁾ *Wilms, M.*, Experimentelle Erzeugung und Ursache des Kropfes. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 13. — ⁴¹⁾ *Biedl*, Innere Sekretion. — ⁴²⁾ *Bircher*, Weitere histologische Befunde bei durch Wasser erzeugten Rattentumoren und Kropfherzen. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **112**. — ⁴³⁾ *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. — ⁴⁴⁾ *Vincent, Sw.*, Influence of the thyroid on metabolism. Lancet **2**.
