

(Aus dem Pathologischen Institut der Hansischen Universität Hamburg
[Direktor: Prof. Dr. *Fahr*].)

Eine seltene Form von toxischer Myokardschädigung.

Von

Gerhard Franz,

Assistent am Institut.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. November 1936.)

Wir hatten Gelegenheit, einen Fall mit eigenartigem Herzbefund auf dem Sektionstisch zu sehen. Da er etwas Besonderes bietet und eine unbekannte Entstehungsmöglichkeit einer Myokardschädigung beim Menschen aufzuzeigen scheint, soll er mitgeteilt werden.

Sekt. Nr. 1528/35. 55jährige Frau. In der Kindheit Masern. 1912 Lungenentzündung. 1929 Grippe. Mitte 1929 nach starker Erkältung Luftröhrenkatarrh, der monatelang anhielt. Daher Krankenhausbehandlung wegen chronischer Bronchitis. 1930 Krankenhausbehandlung wegen Asthma. Seit dieser Zeit dauernd Anfälle, 2—3mal täglich. 1931 2mal Krankenhausbehandlung wegen Asthma. Die Patientin wurde, wie sie angab, viel mit Spritzen behandelt. (Die betreffenden Krankengeschichten habe ich nicht erhalten können.) Keine wesentliche Besserung. Die Anfälle nehmen allmählich zu (zuletzt 8mal täglich). 1932 daher wieder im Krankenhaus. Während ihres 11 Monate langen Aufenthaltes erhielt sie wegen der andauernden heftigen Beschwerden im ganzen 90 cem Asthmolysin, 80 cem Asthma-trin, 39 cem Adrenalin, 6 cem Coffein, 3 cem Ephedralin und einige Taumasthman-Pulver. Die Patientin wird kaum gebessert wegen Aufhörens der Zahlung entlassen. August 1933 Wiederaufnahme. Patientin konnte den Einspritzungen ziemlich entwöhnt werden, sie wurde einigermaßen beschwerdefrei entlassen. 1935 erneute Aufnahme. Es bestanden jetzt keine großen Asthmaanfälle, sondern die Patientin litt vornehmlich an starker Kurzluftigkeit. Bei einer Magenaushebung kollabierte sie plötzlich und starb. Seit 1932 hatte die Patientin immer wieder Schmerzattacken im Oberbauch, für die im Bereich des Magen-Darmtractus kein Anhalt gefunden werden konnte, geklagt. Wassermann war negativ.

Sektionsbefund: Fast vollständige parietale Thrombosierung beider Herzkammern, geringere des rechten Vorhofes. Ausgedehnte Blutungen in der Wand des rechten Vorhofes. Geringfügige Tuberkulose beider Lungenspitzen mit ausgedehnter anthrakotischer Verschielung und einigen Käseherden. Vereinzelte mittelgrobknotige Aussaat vorwiegend produktiver Herde über die unteren Teile beider Lungen. Sehr ausgedehnte flächenhafte Pleuraverwachsungen beiderseits. Mäßiges Lungenödem. Geringe Pulmonalsklerose. Braune Stauungslungen mit mäßigem Ödem. Bronchitis. Stark geschwollene Lungenhilus- und untere Halslymphknoten. Allgemein keine nennenswerte Arteriosklerose, auch der Herzkranz- und Hirnbasisarterien, ganz geringgradige der Bauchaorta. Chronische Stauung in Milz und Leber. Stauungsmagen. Kleiner älterer eröffnete Absceß in der Muskulatur des rechten Oberschenkels (von den Injektionen herrührend).

Bei der näheren Beschreibung kann ich mich auf den Herzbefund beschränken. Makroskopische Schilderung: Das Herz wiegt 330 g (Größe der Leiche 155 cm, Körpergewicht 42 kg). Die *Kammern* sind wenig erweitert, rechts etwas mehr als links. Beide Kammern sind fast vollständig von durchschnittlich 3 mm dicken

(stellenweise über $\frac{1}{2}$ cm dicken), etwas zähen Thrombusmassen ausgekleidet. Letztere gehen an die Ansätze der Zipfelklappen ganz heran und buckeln die Segel stellenweise nach dem Vorhof zu vor. Im Bereiche dieser Buckel sehen die Segel durch die unmittelbar darunterliegenden Thrombusmassen, vom Vorhof aus betrachtet, bläulichrot aus; die zu den vorgebauchten Segeln gehörenden Sehnenfäden sind durch die Thrombusmassen gespannt. Die Ansätze der Pulmonalklappen werden von ihnen ebenfalls erreicht, während die Niederschläge im Bereich der linken Ausflußbahn mit allmählicher Abflachung etwa $1\frac{1}{2}$ cm vor den Ansätzen der Aortenklappen aufhören. In der unteren Hälfte der Kammern berühren sich die Thrombenmassen gegenüberliegender Wandungen, wodurch das Lumen des

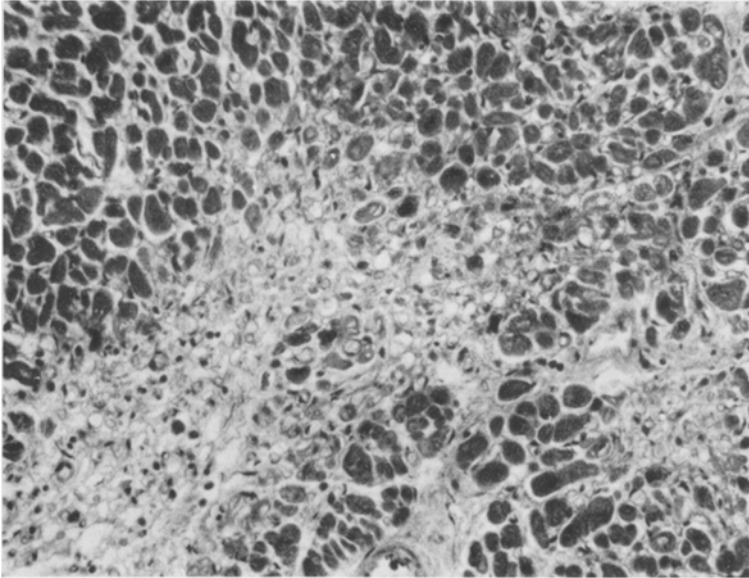


Abb. 1. Herd in dem äußeren Abschnitt der linken Ventrikelwand.

Ventrikels noch stärker eingeeengt wird. Die Papillarmuskeln schauen mit ihrer oberen Hälfte aus diesen Thrombenmassen mehr oder minder frei heraus. Die *Thrombenmassen* haften den Wandungen meist fest an. Ihre oberflächlichen Schichten haben ein mehr graues, ihre unteren stellenweise ein mehr rötliches Aussehen. Das *Kammerendokard* findet man nach Lösung der Thromben schwierig verdickt und sehnig glänzend. Das *Myokard* beider Kammern ist gering verdickt (links ohne Trabekel 15 mm, rechts ohne Trabekel 10 mm). Vorwiegend in seinem inneren subendokardialen Abschnitt sind zahlreiche bis linsengroße, glasige, graubraune, nicht sehnig glänzende Herde vorhanden. Auf dem Schnitt sind diese gegen das umgebende Muskelgewebe etwas eingesunken. Hier und da ist ein kleinerer gleich beschaffener Herd auch in den äußeren subepikardialen Partien zu finden. Diese Veränderungen betreffen besonders den linken Ventrikel, vor allem die Scheidewand; in der rechten Kammer sind sie, falls überhaupt vorhanden, sehr klein. Die Muskulatur außerhalb der Herde hat einen mehr blaßbraunen Farbton und weiche Konsistenz.

Die linken *Papillarmuskeln* sind ebenfalls ziemlich stark betroffen, vorwiegend ihre basalen Partien. Im *rechten* Papillarmuskel war makroskopisch

kein Herd zu entdecken. Die *Segel-* und *Taschenklappen* sind zart; das *Epikard* ist spiegelnd.

Der linke *Vorhof* bietet keine Besonderheiten. Der *rechte Vorhof* ist gering erweitert. Zwischen den Trabekeln finden sich graurötliche, der Wand mehr oder minder fest aufsitzende thrombotische Auflagerungen, die manchmal auf die glatte Wand in geringer Ausdehnung übergreifen. Die Muskulatur bietet auf mehreren Schnitten keine Veränderungen. Unter dem Epikard über den von Thromben bedeckten Abschnitten sind kleine flächenhafte Blutungen vorhanden.

Die *Kranzgefäße* sind zart, ihre großen aufschneidbaren Äste sind makroskopisch o. B.

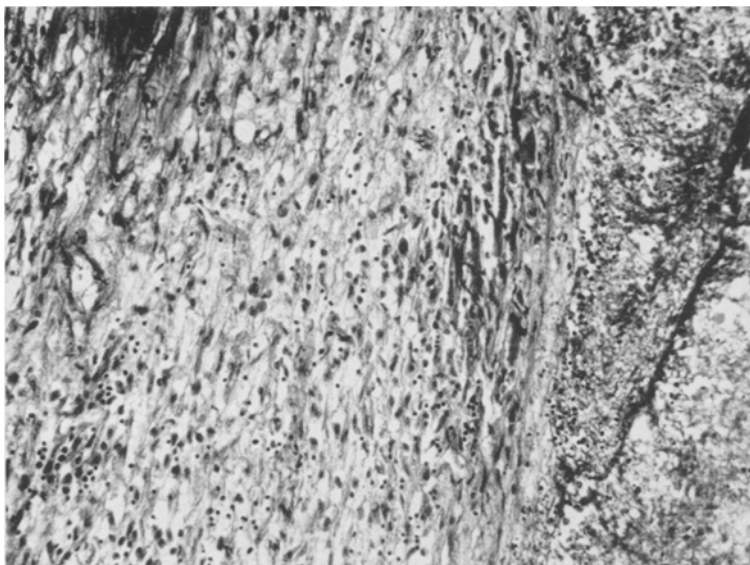


Abb. 2. Subendokardiale Partie des linken Ventrikels mit thrombotischer Auflagerung.

Mikroskopische Untersuchung: An dem äußeren Teil der Kammerwand ist die Muskulatur größtenteils intakt; hier finden sich nur vereinzelte herdförmige pathologische Veränderungen. Einige dieser Herde (s. Abb. 1) bestehen im wesentlichen aus einem lockeren, netzartigen Stroma, in welchem einzelne Lymphocyten, junge Fibroblasten und manchmal schwach rot gefärbte Massen, Reste der Muskulatur und reichlich bräunliches eisenfreies Pigment vorhanden sind. Die Muskulatur ist also größtenteils in diesen Herden geschwunden; an ihrer Stelle sieht man besonders auf Querschnitten verschieden große runde Lücken. Die diesen Herden unmittelbar angrenzenden Muskelfasern zeigen durch die schlechtere Färbbarkeit, durch ihr verwaschenes Aussehen, durch das Auftreten von Vakuolen und die Verkleinerung den beginnenden Schwund. Der Prozeß fängt also mit einer Alteration der Herzmuskelfasern an. Demnach sind diese Herde die jüngsten pathologischen Veränderungen. Andere etwas ältere Herde dieser Kammerwandpartie haben ein dichteres, etwas zellreicheres Stroma mit besonderer Vermehrung der Fibroblasten. Die Lücken sind meist verschwunden, die Grenze gegen die Muskulatur ist schärfer.

Während in der äußeren Hälfte der Kammerwand die Veränderungen mehr herdförmig sind, finden sie sich innerhalb des inneren Abschnittes meist in sehr

großer Ausdehnung (s. Abb. 2). Diese Herde sind den zuletzt beschriebenen mit Ausnahme der Ausdehnung gleich. In diesem lockeren zellreichen, nicht schwierigen Bindegewebe sind manchmal atrophierende Muskelfasern, die sich schwächer färben und schmaler sind, eingestreut. Vereinzelt sind die Muskelherde auch gut färbbar und zeigen eine deutliche Längs- und Querstreifung. Sehr oft ist in großer Ausdehnung überhaupt keine Muskulatur vorhanden. An einer Stelle nahe dem Endokard fand sich eine nekrotische Muskelpartie. Das umgebende Bindegewebe war etwas mehr infiltriert und stärker durchblutet. Die zellige Infiltration in den ausgedehnten Partien ist sonst gering und meistens diffus angeordnet. Es handelt sich um Lymphocyten und große, mit bräunlichem Pigment vollgestopfte Zellen. Das Bindegewebe ist locker gebaut und zum Endokard parallel angeordnet. Diese myokarditischen Veränderungen haben stellenweise auf das Endokard übergegriffen. Letzteres ist meist verdickt und besteht aus einer breiten Schicht faserigen Bindegewebes, in das mancherorts einige Rundzellen eingestreut sind. Auf dem Endokard finden sich dicke thrombotische Massen. Bei den thrombotischen Auflagerungen handelt es sich überwiegend um Abscheidungsthromben. Größtenteils sieht man eine feinkörnige, mehr oder minder homogene Masse, die manchmal ein enges, undeutliches fädiges Maschenwerk bildet, in das einzelne weiße Blutzellen eingestreut sind. Daneben ist stellenweise ein Fasernetz mit roten und weißen Blutkörperchen in seinen Maschen, also Gerinnungsthrombose vorhanden. In den mehr oberflächlichen Schichten findet man in den Lücken der Niederschläge mehr herdförmige, stärkere Anhäufungen von Leukocyten; unter ihnen sind manchmal einige Eosinophile zu erkennen. Die mittleren, mehr körnigen Schichten haben bei der H.-E.-Färbung, wohl durch die vorhandenen Kerntrümmer, ein bläuliches Aussehen. Über die Niederschläge der mittleren Partien verstreut, trifft man zahlreiche kleine, verschieden große, glänzende, krystallinische Ablagerungen, *Charkot-Leydensche* Krystalle. Im ganzen zeigen die Auflagerungen durch, dem Endokard in verschiedenen Stufen parallel verlaufende, dickere, fädige Stränge, die besonders bei der Fibrinfärbung durch ihre dunkelblaue Farbe gegen die sonst kaum oder gar nicht bläulich gefärbten Massen auffallen, einen geschichteten Aufbau. Ein stufenförmig fortgeschrittener Kernzerfall läßt ein schubweises Wachstum der Thrombenmassen erkennen. An verschiedenen Stellen tun sich, im ganzen noch nicht weit fortgeschritten, durch Einwachsen von Fibroblasten und Gefäßsprossen in die thrombotischen Massen, organisatorische Vorgänge kund. Die Gefäße zeigen bei den gewöhnlichen Färbungen keine pathologischen Veränderungen. Als Ursache für die Thrombosierung in diesem Fall kommt also außer der Herzschwäche auch das Übergreifen der Herzmuskelentzündung auf das Endokard in Betracht.

Zusammengefaßt handelt es sich um eine chronische, fortschreitende Myokardschädigung — zunächst degenerative, erst sekundär entzündliche Prozesse — mit Übergreifen auf das Endokard und starker thrombotischer Auflagerung. Im Bereich des inneren Herzmuskelabschnittes ist sie meist mehr diffus ausgedehnt; im Bereich des äußeren tritt sie mehr herdförmig auf, oder verschont letzteren auch ganz. Der linke Ventrikel und die linken Papillarmuskeln sind sehr schwer betroffen, am meisten die Scheidewand. Geringgradiger sind die Veränderungen der rechten Kammer und des rechten Papillarmuskels; hier ist der äußere Herzmuskelabschnitt oft frei. Die Vorhöfe — der rechte Vorhof mehr als der linke — zeigen neben Verbreiterung des zwischen den Muskelbündeln liegenden Bindegewebes die geringsten Herde.

Es erhebt sich nun die Frage, wie dieser Herzbefund zu deuten ist, und ob er vom histologischen oder ätiologischen Gesichtspunkt in eine

der bekannten oder weniger umrissenen Formen der beschriebenen Myokarditiden eingeordnet werden kann.

Besprechung: Die nach Infektionskrankheiten (Diphtherie, Typhus, Scharlach, Grippe usw.) auftretenden Myokarditiden bieten histologisch ein ganz anderes Bild. Diese Gruppe kommt daher, wie auch aus anamnestischen und klinischen Gründen, ohne weiteres nicht in Betracht.

Auch eine spezifische Myokarditis, hier eventuell tuberkulöser Ätiologie, an die man wegen der bei diesem Fall vorhandenen Lungentuberkulose denken könnte, ist abzulehnen. Ich meine hier die Form, wobei die tuberkulöse Erkrankung als Myocarditis tuberculosa auftritt, und die oft gar nicht von der fibrösen Form der Herzlues zu unterscheiden ist. Diese Fälle, die von manchen als tuberkulös, von anderen alsluetisch beschrieben wurden, hat *Saltykow* daher unter dem Namen spezifisch produktive Myokarditis zusammengefaßt. Histologisch handelt es sich bei dieser Gruppe um ein Granulationsgewebe mit Riesenzellen und verschieden ausgedehnten nekrotischen Bezirken. Das Granulationsgewebe setzt sich aus großen epitheloiden und protoplasmareichen Zellen, sowie Spindelzellen zusammen. Stellenweise sind dichte Ansammlungen von Lymphocyten, manchmal mehr Leukocyten, auch Eosinophile und Plasmazellen vorhanden. Das Überwiegen dieser oder jener Merkmale wurde oft von den verschiedensten Forschern für eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose der Lues oder Tuberkulose verwandt. Bei unserem Fall waren die Verhältnisse ganz andere. Es fanden sich keine Riesenzellen, keine epitheloiden Zellen. Ein Granulationsgewebe, wie für diese Gruppe charakteristisch, war hier also nicht vorhanden. Tuberkulose oder Lues können wir daher für die Myokardveränderungen dieses Falles nicht verantwortlich machen.

Es bleibt noch zu untersuchen, ob der Fall in die Gruppe der sog. idiopathischen, isolierten oder primären Myokarditiden einzureihen ist, und zwar in die chronische Form, die von *Boikan* als Myocarditis perniciosa bezeichnet wurde.

Bei den akuten Fällen, die zuerst im Jahre 1897 von *Fiedler* in einem Vortrage mitgeteilt wurden, handelt es sich um eine interstitielle Entzündung mit sekundärer toxischer Schädigung der Muskelzellen (*Mönckeborg*). Auf das Vorkommen von Riesenzellen in den Infiltraten wurde besonders aufmerksam gemacht. Bis auf letzteres unterscheiden sie sich histologisch offenbar nicht wesentlich von den bei wohlbekannten Infektionskrankheiten vorkommenden Myokarditiden. Diese akute Form, die ich der Vollständigkeit halber hier erwähnt habe, hat mit unserem Fall nach dem klinischen und anatomischen Bild nichts zu tun.

Neben diesen akuten Myokarditiden ist nun aber eine mehr chronisch verlaufende, unter dem Namen primärchronische und primärsubakute Myokarditis beschrieben worden (*S. Boikan*). *Boikan* hat diese Myokarditis „perniziöse“ genannt, und die Frage, die er aber noch offenlassen

mußte, aufgeworfen, ob es sich hier um eine selbständige Krankheit oder um das spätere Stadium der isolierten akuten Myokarditis handelt. Bei diesen Fällen, die klinisch ähnlich, aber nur langsamer verlaufen als die akuten, wird wie bei den akuten Formen das Herz immer als erweitert, vergrößert, Endokard, Perikard, Klappenapparat, Kranzgefäße und Aorta als unverseht beschrieben. Der linke Ventrikel zeigt manchmal ausgedehnte Thrombosen. Alleiniger Sitz der Veränderungen ist das Myokard, und zwar werden von ihnen schon makroskopisch erkennbar bestimmte Herzabschnitte ganz gesetzmäßig bevorzugt. Die Kammern sind stärker betroffen als die Vorhöfe, das linke Herz mehr als das rechte, die inneren Wandschichten mehr als die äußeren, die Herzwand mehr als die Papillarmuskeln und Trabekel. Der Prozeß fängt in den inneren Wandschichten an, weshalb man die jüngsten Veränderungen außen findet. Diese ersten Veränderungen bestehen in herdförmigen oder diffusen Rundzellinfiltrationen zwischen erhaltenen Muskelfasern, die dann zu schwinden beginnen. Dann tritt ein zartes Bindegewebe mit Fibroblasten und Fibrocyten auf — Lymphocyten sind in diesem Stadium meist spärlich, Riesenzellen fehlen —, das sich später verdichtet. Die Muskelfasern sind außerhalb der Herde meist normal, selten Zeichen degenerativer Vorgänge. Als Ursache wird von allen Forschern eine Infektion angenommen, von manchen wird die Tuberkulose angeschuldigt.

Beim Vergleich unseres Falles mit dem Bild der perniziösen Myokarditis, wie es in der Literatur beschrieben wird, fallen trotz großer Ähnlichkeiten auch wesentliche Unterschiede auf. Ähnlich ist die Lokalisation, das Betroffensein der inneren Wandschichten und das Fortschreiten der Veränderungen in der Außenzone. Ob diese Eigenart der Ausbreitung des Prozesses dazu berechtigt, dieses für die Besonderheit eines bestimmt umrissenen Krankheitsbildes zu verwerten, wie *Boikan* es tut, möchte ich dahingestellt sein lassen. Finden wir doch bei toxischen Schädigungen des Herzmuskels, wie es *Gukelberger* für die Diphtherie untersucht hat, auch Bevorzugung bestimmter Herzmuskelabschnitte, und zwar der inneren Ringmuskelschicht. Diese Lokalisation ist nach *Gukelberger* aber einfach mit dem Verhalten der Blutversorgung zu der vermehrten Tätigkeit gerade der Ringmuskelschicht zu erklären. Vielleicht liegen hier ähnliche Verhältnisse vor. Die allmähliche Ausbreitung nach der Peripherie zeigt sich in unserem Fall auch wie bei den perniziösen Myokarditiden; auch bei uns kein ruhender Prozeß, sondern allmähliches Fortglimmen. Trotz dieser mehr groben Ähnlichkeiten bestehen aber doch im feineren wesentliche Unterschiede. Die primäre Veränderung bei der Myocarditis perniciosa ist die zellige Infiltration, nicht die Parenchym-schädigung. Von zelliger Infiltration zwischen unveränderten Muskelfasern war in unserem Fall nichts zu sehen. In den kleinen, an der Außenzone gelegenen, frischen Herden sah man einen allmählichen Schwund der Muskelfasern, an deren Stelle dann, besonders auf Querschnitten,

deutlich Lücken vorhanden waren. Die am Rande der Muskellichtung gelegenen Fasern zeigten Vakuolenbildung, also die Ausdehnung des Muskelschwundes. Rundzelleninfiltrate sind in den kleinen Herden noch nicht vorhanden, erst bei größerem Muskelschwund erscheinen sie, wenn auch nur spärlich; bald tritt dann mehr fibröses Gewebe auf. Der Prozeß verläuft zunächst also rein degenerativ, erst später kombiniert er sich mit entzündlichen Erscheinungen, wonach dann ein mehr lockeres Bindegewebe auftritt. Die Schädigung greift, wie aus dem histologischen Bild zu schließen ist, primär das Parenchym an. Schließlich unterscheidet sich unser Fall von der primären chronischen Myokarditis noch durch das Übergreifen auf das Endokard, das bei den perniziösen Myokarditiden als immer unbeteiligt beschrieben wurde.

Also auch dieser letzterwähnten Gruppe ist unser Fall nicht zuzurechnen. Das Wesen der Myokardveränderung mußte noch anders sein. Die Art des Beginns ließ einen irgendwie toxisch bedingten Zerfall vermuten und daran denken, ob nicht irgendwie ein Zusammenhang zwischen der Myokardschädigung und den sehr häufigen Injektionen von Adrenalin, Asthmolysin usw., die die Patientin wegen ihres schweren Asthmas 6 Jahre lang erhielt, bestehen konnten.

Experimentelle Ergebnisse. Aus Tierexperimenten ist uns nun die Möglichkeit einer Herzschrädigung durch Vergiftung mit verschiedenen toxischen Substanzen bekannt. Hier interessieren uns besonders die Veränderungen, die man mit Adrenalin allein oder in Kombination mit irgendeiner Droge der Methylxanthingruppe bei Kaninchen erzeugt hat.

Schon die ersten Forscher, die zum Studium der Arteriosklerose mit Adrenalin experimentierten, haben nebenbei Myokardveränderungen bemerkt (*Josué, d'Amato, Schirokogorow, B. Fischer, Ziegler* u. a.). Die ersten systematischen Untersuchungen über Myokardschädigungen bei Adrenalinvergiftungen stammen von *Pearce*; dieser Autor fand bei hohen Adrenalin Dosen starke degenerative Veränderungen, wie körnigen Zerfall, hyaline Degeneration, Nekrose und Ödem des Myokards. Bei kleineren, mehrere Tage hindurch gegebenen Dosen waren neben weniger ausgeprägten degenerativen Veränderungen Rundzelleninfiltrate und starke Entwicklung des interstitiellen Bindegewebes vorhanden.

Fleisher und *Loeb* fanden 1909 durch Injektion von Coffein + Adrenalin eine einfache Methode zur Erzeugung einer Myokarditis. Schon bei einer einzigen Injektion waren die Ergebnisse in 59% der Fälle positiv. Die Veränderungen im Myokard waren noch ausgeprägter als die von *Pearce*. Sie wurden von ihnen als chronische Myokarditis bezeichnet und mit den Veränderungen in hypertrophischen Menschenherzen verglichen. Betroffen war nur der linke Ventrikel, manchmal $\frac{3}{4}$ der Kammerwand. Sie fanden Hypertrophie der Muskelfasern, degenerative Prozesse im Myokard, Zunahme des interstitiellen Bindegewebes. Für die Herzveränderungen konnten Gefäßschädigungen nicht verantwortlich gemacht werden, da letztere viel später eintreten als die pathologischen Prozesse im Myokard.

Während *Fleisher* und *Loeb* sich weniger mit morphologischen Besonderheiten ihrer erzielten Veränderungen beschäftigt haben, gingen mehrere Nachuntersucher mehr auf die histologischen Details, die Histogenese und den Wirkungsmechanismus der Gifte ein. *Debonis* fand in seinen Nachuntersuchungen vacuoläre und fettige Degeneration der Muskelfasern. *Pisani* glaubt an eine primäre degenerative Parenchymschädigung durch das Adrenalin und erst sekundäre Veränderung im Interstitium. *Anitschkow* fand bei akuterer Vergiftungen Ödem des Interstitiums und Vakuolenbildung in den Muskelfasern. Bei Tieren, die längere Zeit lebten, stellte er diffuse Veränderungen auf der Basis des Ödems, geringe degenerative Parenchymschädigungen und herdförmige entzündliche Wucherungen im Stroma fest. Letztere lassen sich nach ihm nicht allein auf die sehr geringen parenchymatösen Schädigungen zurückführen, sondern müssen im Interstitium selbst primär entstehen. Diese Auffassung wird auch von *Ichteimann* vertreten. In einigen Versuchen fand dieser außerdem Mitbeteiligung des Endokards. Die Myokardveränderung ging keineswegs mit der Quantität der injizierten Giftmenge oder der Frist nach der Injektion parallel. Auf gleiche Giftmengen reagierten die Kaninchen außerordentlich verschieden. 1933 haben noch einige amerikanische Forscher gefunden, daß eine Myokarditis nicht nur nach Coffein + Adrenalin auftritt, sondern ebenfalls mit irgendeiner Methylxanthingruppe + Adrenalin zu erzeugen ist. Ähnliche Veränderungen wurden auch mit Xanthinderivaten + Ephedrin oder Tyramin hervorgerufen. Für die Entstehung der Myokarditis schuldigen sie 4 Faktoren, nämlich Blutdrucksteigerung, Konstriktion der Kranzgefäße, Blutdrucksenkung und toxische Wirkung durch die Drogen an sich, an. *Iwanowsky* hat nun kürzlich im Adrenalinversuch bei eigens darauf gerichtetem Augenmerk neben Vakuolenbildung in den Degenerationsbezirken der Muskelfasern Capillarveränderungen im Herzmuskel beschrieben. Er fand Verdickung des Protoplasmastreifens der Endothelzellen, Bildung eines neuen, außen vom Endothel gelegenen Saumes und pericapilläre Bindegewebsneubildung.

In eigenen Versuchen nach dem Schema von *Fleisher* und *Loeb* konnte ich die von *Anitschkow* beschriebenen diffusen Veränderungen (s. oben) bestätigen, während die herdförmigen Prozesse in meinen Fällen ausgedehnten Muskelschwund, Vakuolenbildung in den Muskelfasern und geringere entzündliche Vorgänge zeigten. Ob mit Asthmolysin allein Herzmuskelveränderungen zu erzeugen sind, kann ich bisher nicht sagen, da mir nicht genügend Material, das ein abschließendes Urteil erlauben würde, zur Verfügung stand.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß das Adrenalin und seine Verwandte in Verbindung mit Stoffen, die die Konstriktion des Herzens verstärken, häufig eine Myokardschädigung erzeugen können.

Bei dieser Myokardschädigung findet man anfänglich Ödem des Interstitiums und Vakuolenbildung an den Muskelfasern. Dann geht das Ödem etwas zurück und die anfänglich nur gequollenen Fibroblasten vermehren sich. Hinzutreten in sehr geringer Zahl Polyblasten, Leukocyten, manchmal eosinophile Leukocyten. Von diesem Ödem bleibt dann eine diffuse Verdickung der Fibrillen des Stromas zurück. Neben diesen mehr diffus auftretenden Veränderungen sind auch zahlreiche mehr herdförmige Prozesse zu beobachten. In meinen Fällen (s. Abb. 3) zeigte sich hier ausgedehnter Muskelschwund, starke Vakuolenbildung der angrenzenden Muskelfasern, und als Ersatz ein mehr lockeres Stroma mit Lymphocyten

und Fibroblasten. Während *Anitschkow* und *Ichteimann* hier von Bindegewebswucherungen mehr entzündlicher Natur sprechen, die mit den degenerativen Veränderungen der Muskelfasern ihrer geringen Ausdehnung wegen nicht in Verbindung gebracht werden könnten, glaube ich nach meinen Befunden eine primäre Parenchymschädigung und sekundäre Entzündung annehmen zu müssen. In noch älteren Herden sind die gewucherten Fibroblasten wieder schmaler geworden; daneben sind Myocyten und Polyblasten vorhanden.

Wenn nun auch unser histologischer Herzbefund nicht mit denen der experimentellen Myokarditiden — handelt es sich doch auch nur

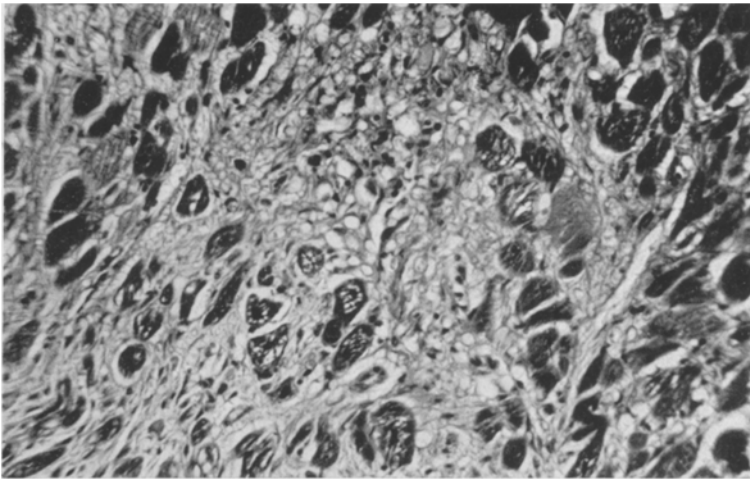


Abb. 3. Kaninchenherz (10malige Injektion von 3 ccm Coffein und 0,2 ccm Adrenalin). Ausgedehnter Muskelschwund, geringere entzündliche Vorgänge.

um ein Zustandsbild — identisch ist, und wenn auch natürlich aus den Ergebnissen solcher Tierversuche nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf den Menschen gezogen werden können, so glaube ich doch auf Grund des histologischen Bildes für die Entstehung der Myokardschädigung in unserem Fall eine ähnliche Ursache anschuldigen, eine toxische Ätiologie annehmen und eine infektiöse ablehnen zu dürfen. Der Schluß, daß durch die reiche Medikation oben genannter Mittel, eventuell leichter bei häufigerer Kombination von Coffein + Adrenalin, wie es in unserem Falle einige Male geschehen war, unter besonderen Umständen die Entstehung einer Myokardschädigung möglich sein kann, ist also naheliegend. Damit will ich keineswegs sagen, daß eine derartige Medikation auf mehrere Jahre hindurch so ohne weiteres bei jedem die Myokardschädigung erzeugen könnte. Wenn es so wäre, hätte man sicherlich derartige Schäden schon häufiger sehen müssen. Andere Faktoren müssen also noch eine wesentliche Rolle spielen. Die sehr lange

Zeit vorhergegangenen Infektionskrankheiten könnten die Bedeutung vorbereitender Schädigungen gehabt haben; dazu könnte eine andersartige Reaktionslage wegen des Asthmas als allergische Krankheit noch hinzukommen. Dispositionelle Momente können also auch hier eine wesentliche Rolle spielen, vielleicht ähnlich wie bei den bekannten Pyramidonschäden, die manche, wenn überhaupt, schon nach geringen Mengen, andere wiederum trotz großer Gaben nicht bekommen. Schon der Tierversuch zeigt uns, wie selbst bei der gleichen Art die Wirkung gleicher Dosen weitaus verschieden ist. Manche Kaninchen sterben gleich nach der Injektion an akuter Herzinsuffizienz, manche zeigen sehr schwere myokarditische Veränderungen, andere wieder gar keine. Die Ursache für diese so verschiedene Wirkungsweise ist uns ja auch noch völlig unbekannt.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von chronisch verlaufender Myokardschädigung mit ausgedehnter parietaler Thrombosierung beider Herzkammern und des rechten Vorhofes beschrieben. Der Fall ist in die übrigen gut bekannten oder weniger scharf umschriebenen Gruppen der Myokarditiden nicht einzureihen. Auf Grund des histologischen Bildes wird eine toxische Schädigung mit primärer Degeneration und anschließender Organisation für wahrscheinlich gehalten. Die Anamnese und die Erfahrung aus dem Tierexperiment lassen in diesem Fall die Möglichkeit der Entstehung der Myokardschädigung durch langjährige Medikation von Adrenalin und ähnlich wirkenden Stoffen annehmen. Daß diese Mittel bei längerem Gebrauch regelmäßig Myokardschädigung erzeugen, wird damit keineswegs behauptet; vielmehr wird eine Überempfindlichkeit gegen solche Mittel als wesentlich angesehen.

Schrifttum.

Anitschkow, N.: Virchows Arch. **211**, 193 (1913). Siehe dort Literatur. — *Boikan, W. S.*: Virchows Arch. **282**, 46 (1931). — *Fischer, B.*: Münch. med. Wschr. **1905 I**. — *Fleisher u. Loeb*: Zbl. Path. **20**, 104 (1909). — *Gruber, Charles M., Isaac i Olch and Brian Blades*: J. of Pharmacol. **49**, 306 (1933). — *Gukelberger, M.*: Z. exper. Med. **97**, 749 (1936). — *Ichteimann*: Z. exper. Med. **93**, 212 (1934). — *Iwanowsky, B. D.*: Virchows Arch. **297**, 100 (1936). — *Mönckeberg*: Erkrankungen des Myokards und spezifisches Muskelsystem. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 2. 1924. — *Saltykow*: Zbl. Path. **25**, 321 (1914). *Ziegler, K.*: Beitr. path. Anat. **38**, 229 (1905).