

Dopamin-induzierte sekundäre Cardiomyopathie *

U. Raute-Kreinsen, H. Stier, W. Lehmann und W. Kachel

Pathologisches Institut der Städt. Krankenanstalten, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. U. Bleyl) und
Kinderklinik der Städt. Krankenanstalten, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. E. Huth)

Dopamine-Induced Secondary Cardiomyopathy

Summary. When myocardial fibre necrosis was produced experimentally in rats by high doses of dopamine, the main lesions were found in the left ventricular and septal myocardium. They could also be demonstrated in the left atrium. This report, which concerns clinical observations, is suggestive of a secondary cardiomyopathy in humans due to dopamine. The following pathogenetic mechanism is envisaged.

The effects of dopamine are due to myocardial depletion of high energy phosphates following maximal stimulation and the increased, though inadequate adaptation of coronary resistance. The release of norepinephrine is also important. Aggravating factors may include the disturbed relationships of pulmonary ventilation to perfusion and the opening and dilatation of arterio-venous shunts in the lung, with subsequent hypoxaemia.

Key words: Dopamine – Experimental myocardial necroses – Secondary cardiomyopathy of infant.

Zusammenfassung. Durch hochdosierte Dopamin-Gaben lassen sich experimentell am Herzmuskel Myokardfasernekrosen erzeugen, die vorwiegend linksventrikuläre Kammerwand- und Septumanteile betreffen, aber auch im Bereich des linken Herzhohes nachweisbar sind. Der mitgeteilte Kasus spricht für eine auch beim Menschen durch Dopamin zu induzierende sekundäre Cardiomyopathie.

Neben der durch maximale Stimulation ausgelösten Verarmung des Myokard an energiereichen Phosphaten spielen Erhöhung und mangelnde Adaptation des Coronarwiderstandes, Noradrenalin-Freisetzung, Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und Eröffnung und Erweiterung arterio-venöser Shunts in der Lunge mit konsekutiver Hypoxämie eine aggravierende Rolle.

* Herrn Professor Dr. Wilhelm Doerr zum 65. Geburtstag gewidmet

Sonderdruckanforderungen an: Dr. Ute Raute-Kreinsen, Pathologisches Institut der Städt. Krankenanstalten, Theodor-Kutzer-Ufer, D-6800 Mannheim, Bundesrepublik Deutschland

Einleitung

Nach hohen Dosen von Noradrenalin und Adrenalin kommt es zur Ausbildung von disseminierten Herzmuskelfasernekrosen, die unter dem Begriff der sogen. Epinephrin-Myokarditis bekannt sind (Szakacs und Cannon 1958; Rona und Kahn 1967; Doerr 1971).

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen sind vergleichbare Veränderungen bei Dopamin, dem dritten endogenen Katecholamin, nicht bekannt.

Anlaß für die von uns durchgeführten experimentellen Versuchsserien war der histologische Befund am Herzen eines knapp 4 Wochen alt gewordenen Säuglings, der hochdosiert mit Dopamin behandelt worden war (Dosis: über 4 Tage 7,2 mg/kg/24 h, in den letzten 4 Lebenstagen 14,4 mg/kg/24 h als Infusion). Klinisch hatte er (10 Wochen vor Termin als dritter Drilling geboren) das Bild eines protrahiert verlaufenden Atemnotsyndroms mit Oligoanurie geboten. Histologisch fand sich neben den typischen Organveränderungen darüber hinaus eine breite Nekrose der linken Herzkammerwand. Topographie und Ausdehnung ließen an eine von der Grunderkrankung unabhängige, möglicherweise medikamentös-toxisch inszenierte Schädigung des Myokard denken, da sich keine congenitalen Mißbildungen, weder im Bereich der aortalen Ausstrombahn noch an den Herzkranzgefäßen nachweisen ließen.

Folgende Fragen waren für uns von Interesse:

1. Lassen sich mit Dopamin Herzmuskelfasernekrosen erzeugen und
2. zeigen möglicherweise auftretende Nekrosen ein ähnliches Verteilungsmuster wie die durch Noradrenalin bzw. Adrenalin induzierten Fasernekrosen?

Material und Methode

Wir untersuchten insgesamt 75 weibliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht zwischen 200 und 250 g. Je 25 Tiere erhielten eine zweimalige Dosis von 12 mg/kg bzw. 100 mg/kg Dopamin i.p. im Abstand von 12 h (Tabelle 1). 12 h nach der zweiten Injektion wurden die Tiere in leichter Äthernarkose getötet. 25 Kontrolltiere erhielten statt Dopamin physiologische Kochsalzlösung i.p. Die Herzen wurden jeweils noch schlagend entnommen, in 10%igem Formalin fixiert und der Länge nach durch das Kammerseptum so aufgeschnitten, daß beide Kammern und Vorhöfe – einschl. ihrer Ausflußbahnen – dargestellt werden konnten. Die in Paraffin eingebetteten Herzhälften wurden in mehreren Stufen aufgeschnitten und HE-gefärbt. Von drei der Autoren, unabhän-

Tabelle 1

Anzahl der Tiere	Dopamin (Giulini) ^a	
	1. Dosis	2. Dosis (12 h später)
25	12 mg/kg i.p.	12 mg/kg i.p.
25	100 mg/kg i.p.	100 mg/kg i.p.
25	1 ml NaCl i.p.	1 ml NaCl i.p.

^a Wir danken der Firma Giulini für ihre großzügige Unterstützung

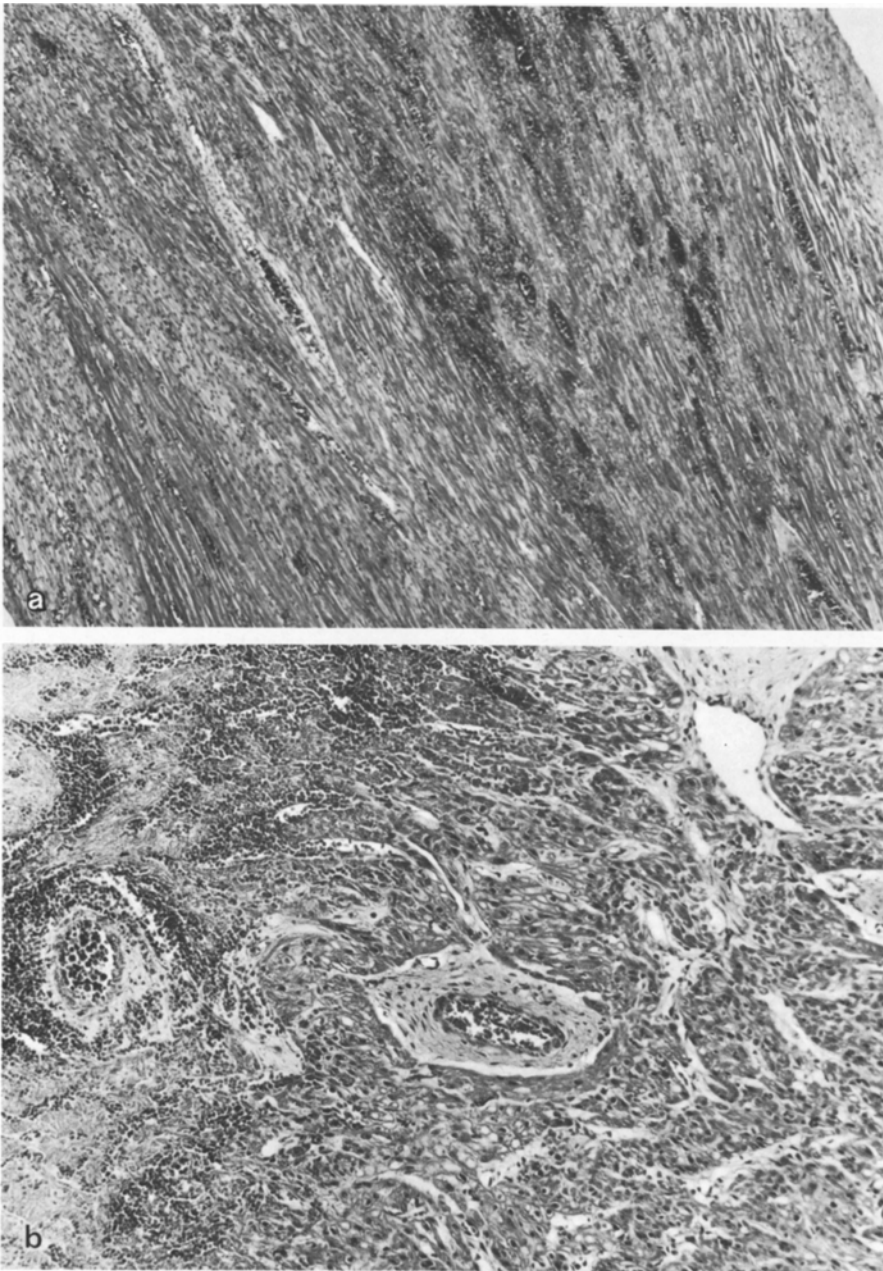


Abb. 1. a Herzmuskelveränderungen bei einem 4 Wochen alten Säugling nach Behandlung mit hohen Dosen Dopamin. Breite frische Innenschichtnekrosen des gesamten linksseitigen Myokard, herdförmig nahezu transmural. (SN 21/79); Kammerwand links. Färbung: HE, Vergrößerung: 4×11 , Nachvergrößerung: $0,5 \times$. **b** Beträchtliche perivaskuläre Fibrose und ausgeprägte Vakuolisierung noch erhaltener Muskelfasern. Im Randbereich links frischer Nekrosebezirk. (SN 21/79); links-seitiger Kammerseptumanteil. Färbung: HE, Vergrößerung: 10×11 , Nachvergrößerung: $0,5 \times$

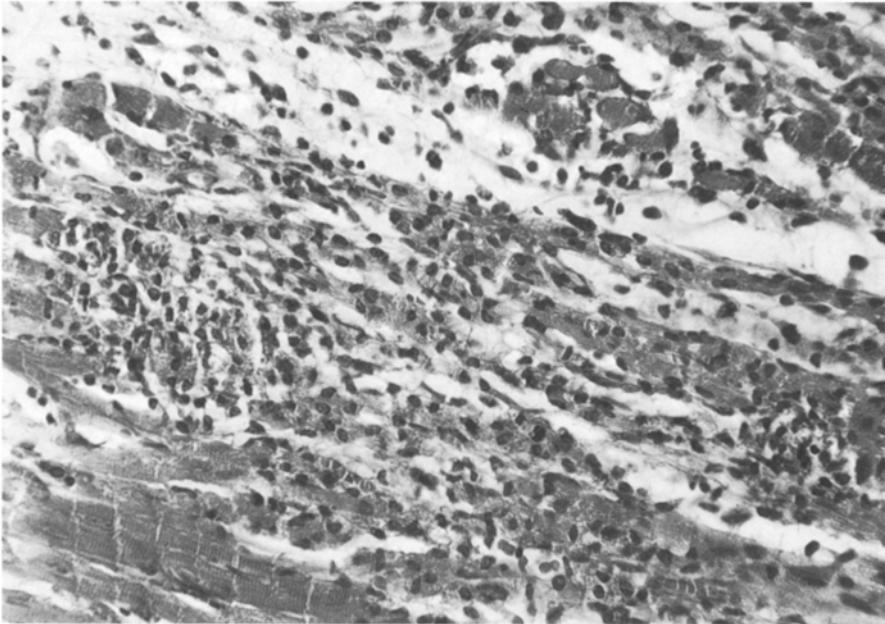


Abb. 2. Dopamin-induzierte Fasernekrosen im Rattenmyokard mit mono-histiocytärer und granulocytärer Abraumreaktion. Kammerwand links, Herzspitze. Färbung: HE, Vergrößerung: 10×11 , Nachvergrößerung: $0,5 \times$

gig voneinander, wurden die Herzen lichtmikroskopisch in Bezug auf Lokalisation, Ausmaß und Dichte auftretender Nekrosen untersucht. Der Schweregrad der Nekrosen wurde mit vereinzelt, disseminiert und konfluierend gewertet und die Ergebnisse der drei getrennten Untersuchungen korreliert. Die statistische Prüfung auf Unterschiede in der Intensität der Nekrosen in den einzelnen Serien erfolgte nach der Sequenzanalyse (Cavalli-Sforza 1969).

Ergebnisse

Alle 75 Tiere überlebten den Versuch und zeigten keine nennenswerten klinischen Veränderungen. Bei der feingeweblichen Untersuchung der Herzen fanden sich bei den Kontrolltieren immer wieder einzelne Fasernekrosen, selten auch kleinherdige Gruppennekrosen, die nahezu ausschließlich im Bereich des linksventrikulären Anteils des Septum und im Papillarmuskel links lagen. Bei der Gruppe mit der niedrigen Dopamin-Dosis kam es, bevorzugt im linksventrikulären Myokard – und hier im Bereich der Innenschichten und der Papillarmuskeln – zu vereinzelt und disseminierten kleinherdigen Muskelfasernekrosen. Bei hoher Dosierung bildeten sich konfluierende Nekrosen, die Basis und Spitze gleichermaßen betrafen. Bei 10 Tieren, die die hohe Dosis Dopamin erhalten hatten, konnten wir darüber hinaus ausgedehnte Nekrosen im Bereich des linken und bei 4 Tieren Einzelzellnekrosen auch im Bereich des rechten Herzohres nachweisen, wobei es gelegentlich auch zur Ausbildung parietaler Thromben im Herzohr

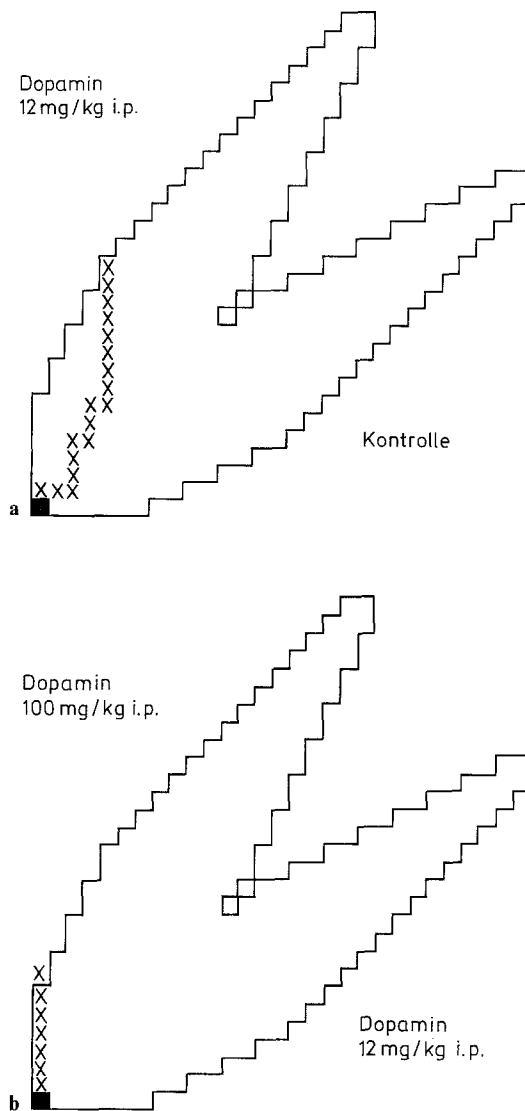


Abb. 3. a Graphische Darstellung der Sequenzanalyse. Keine statistische Signifikanz. **b** Graphische Darstellung der Sequenzanalyse ($\alpha=0,05$)

gekommen war. Neben ganz frischen Nekrosen zeigte die Mehrzahl der Tiere bereits eine lebhaft celluläre Abraumreaktion mit Granulocysten, Histiocysten und Monocysten. Die rechtsventrikulären Kammeranteile waren nur gelegentlich von kleinherdigen Nekrosen durchsetzt (Abb. 2).

Die Sequenzanalyse (Abb. 3) zeigt, daß bei niedriger Dopamin-Dosis zwar gegenüber der Kontrolle wesentlich ausgeprägtere Nekrosen auftreten, daß sich jedoch keine statistische Signifikanz ergibt. Vergleicht man dagegen die beiden mit Dopamin behandelten Gruppen, so nehmen unter der hohen Dosierung die Nekrosen statistisch signifikant zu.

Diskussion

Noradrenalin und Adrenalin zeigen über eine α - und β -Rezeptoren-Stimulation eine positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung am Herzmuskel, wobei die Steigerung der Kontraktionsleistung über eine Erhöhung des intrazellulären Calciumgehaltes erfolgt (Repke 1964; Klaus und Krebs 1974).

Dopamin hat – im Gegensatz zu Noradrenalin und Adrenalin – eine außergewöhnliche Gefäßwirkung mit Dilatation und vermehrter Durchblutung im renalen und mesenterialen Gefäßgebiet, was allgemein auf spezifische Dopamin-Rezeptoren zurückgeführt wird.

Über den genauen Wirkungsmechanismus dieser Substanz am Herzen aber bestehen bisher unterschiedliche Auffassungen.

Übereinstimmend konnte gezeigt werden, daß Dopamin am Herzen eine gegenüber Noradrenalin und Adrenalin abweichende Wirkung mit einem günstigeren Verhältnis der positiv inotropen zur positiv chronotropen Reaktion des Herzmuskels entfaltet (Black und Rolett 1966; Rosenblum 1970). Umstritten dagegen ist, ob Dopamin über die β_1 -Rezeptorenstimulierung nicht nur eine Erhöhung der Kontraktilität des Herzens, sondern auch über eine Vasodilatation der Herzkranzarterien eine Verbesserung der Coronardurchblutung bewirkt (Goldberg 1975). Tarnow et al. (1977) konnten unter Dopamin-Gaben einen Anstieg des Coronarwiderstandes nachweisen. Diese mangelnde oder unzureichende Adaptation erklärt nach Ramdohr et al. (1975) möglicherweise auch das gelegentliche Auftreten von Angina pectoris unter Dopamin-Applikation. Darüber hinaus überwiegt bei Dopamin in niedrigen Dosierungsbereichen die β_2 -Rezeptoren –, in höheren Dosen die α -Rezeptoren – stimulierende Wirkung, womit unter hohen Dosen von Dopamin der Herzzeitvolumenanstieg über eine Frequenzzunahme erfolgt.

Die Wirkung von Dopamin wurde an zahlreichen Tieren untersucht (Übersichtsarbeit von Goldberg 1972); es liegen jedoch ganz überwiegend Untersuchungen über Kreislaufparameter und nur wenige morphologische Arbeiten vor. Eine große Reihe klinischer Erfahrungsberichte bestätigt die Wirkung von Dopamin auf den gesamten Kreislauf und insbesondere auf die Durchblutung der Niere, des Intestinaltraktes und des Herzens. Kotzaurek (1975) konnte bei zwei Patienten mit nicht primär cardiogenem Schock-Syndrom autoptisch „Innenschichtinfarzierungen“ nachweisen. Graf und Leuschner (1978) dagegen gaben an, daß sie in ihren an Ratten und Hunden ausgeführten Untersuchungen mit Dopamin *keine* Herzmuskelnekrosen hervorrufen konnten. Als niedrigste tödliche Dosis ermittelten sie für Ratten 100 mg/kg KG i.v. als einmalige Dosis. Der Exitus erfolgte 5–30 min nach tonisch-klonischen Krämpfen. Bei der Sektion der Tiere fanden sich Zeichen einer akuten Kreislaufinsuffizienz. Die Herzen waren – nach ihren Angaben – „abgesehen von prall gefüllten Vorhöfen, makroskopisch und mikroskopisch ohne pathologischen Befund“.

Bei unseren Untersuchungen dagegen sahen wir sowohl bei niedriger Dosis von 12 mg/kg KG i.p. (die etwa der als Infusion über 24 h verabreichten Menge des vorliegenden klinischen Falles entspricht), als auch nach 100 mg/kg KG i.p. 24 h nach der Injektion keinen Todesfall, jedoch ganz beträchtliche Herzmus-

kelfasernekrosen. Ausprägung und Ausmaß der Nekrosen zeigten unter der niedrigen Dosis gegenüber den Kontrolltieren zwar deutlich ausgedehntere Nekroseareale, es konnte jedoch keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Unter der hohen Dosis dagegen zeigten sich gegenüber der niedrigen Dopamin-Dosis und somit auch gegenüber den Kontrolltieren statistisch signifikant ausgedehntere Nekroseareale. Die Lokalisation der Nekrosen mit Akzentuierung im Bereich der linksventrikulären Innenschichten stimmt, einschl. der Nekrosen im linken Herzhohr, mit der Topographie der durch Noradrenalin ausgelösten Fasernekrosen überein (Raute-Kreinsen et al. 1976).

Die genaue Untersuchung des Herzens des Säuglings zeigte ebenfalls die ganz massive Zerstörung der linksseitigen Kammermuskulatur. Die Nekrosen lagen ausschließlich in linksventrikulären Kammeranteilen. Sie waren im Bereich der Innenschichten betont, es fanden sich jedoch an zahlreichen Stellen transmurale Nekrosezonen (Abb. 1a). Herzkammerspitze und -basis waren gleichermaßen betroffen. Während das Alter der nahezu transmuralen Nekrose zwischen 12 und 24 h liegen dürfte, ließen sich disseminierte Gruppennekrosen nachweisen, die bereits eine Bindegewebsproliferation zeigten (Abb. 1b). Eine Analyse der applizierten Dopamin-Menge zeigte, daß mit den Dopamin-Infusionen 8 Tage vor dem Tod begonnen wurde. In den letzten 4 Lebenstagen wurden 14,4 mg/kg/24 h als Infusion verabreicht, in den 4 Tagen zuvor 7,2 mg/kg/24 h. Final wurden zusätzlich noch 2 ml Alupent i.v. injiziert, was jedoch für die morphologischen Befunde ohne Belang sein dürfte.

Das sehr protrahiert verlaufende Atemnotsyndrom mit der rezidivierend auftretenden und protrahiert nachzuweisenden Schocksymptomatik scheinen uns für das Ausmaß dieser Myokardnekrose allein nicht ausreichend. Vielmehr glauben wir, nach den vorliegenden experimentellen Befunden einen Zusammenhang mit der Dopamin-Applikation nicht ausschließen zu können. Ausmaß und Topographie der Nekrosen dürften nach unseren Erfahrungen für eine durch Dopamin induzierte sekundäre Cardiomyopathie sprechen, wie sie sowohl durch die übrigen Katecholamine als auch durch Angiotensin (Bühler et al. 1974; Raute-Kreinsen et al. 1976, 1977) ausgelöst werden kann.

Die Stimulation des Myokard über den erhöhten intracellulären Calciumgehalt, die Verarmung des Myokard an energiereichen Phosphaten und die durch Sauerstoffmangel bedingte fehlende Resynthese führen offenbar zu einem Zusammenbruch des Myokard. Hier scheint nicht nur die in hohen Dosen überwiegende α -Rezeptoren-stimulierende Wirkung des Dopamin, sondern auch die durch Dopamin ausgelöste Noradrenalin-Freisetzung von Bedeutung zu sein. Parenteral verabreichtes Dopamin wird zum größten Teil direkt metabolisiert und als Homovanillinsäure im Urin ausgeschieden. Der geringere Teil wird zu Noradrenalin, Adrenalin und schließlich wieder zu Vanillinsäure abgebaut (Heeg 1977). Nach Goldberg (1975) kommt es weder nach einer Dopamin-Infusion noch nach L-Dopa-Gabe zu einer nennenswerten Erhöhung von Noradrenalin. Dieser Befund spricht nach Goldberg (1975) dafür, daß der Dopamin-induzierten Erhöhung der Noradrenalin-Synthese keine entscheidende Bedeutung zukommt. Er führte das darauf zurück, daß die β -Hydroxylierung ein vergleichsweise langsamer Stoffwechselschritt ist.

Unter Dopamin kommt es zu einem Abfall der arteriellen O_2 - und Anstieg der CO_2 -Spannung (Huckauf et al. 1975), was Schneider et al. (1975) auf eine Änderung der Ventilations-Perfusionsverhältnisse und Vergrößerung der arterio-venösen pulmonalen Shunts zurückführen. Es kommt im Einzelfall somit zur Verschlechterung einer bereits bestehenden arteriellen Hypoxie. Diese Wirkung des Dopamin scheint uns für die Anwendung in der Perinatalogie, in der es bisher noch selten benutzt wird und worüber kaum klinische und keine morphologischen Erfahrungen vorliegen, von Bedeutung. Gerade in der Perinatalogie spielt das Atemnotsyndrom mit unzureichender Ventilation und Perfusion der Lunge und konsekutiver respiratorischer Acidose und allgemeiner Hypoxidose eine große Rolle. Hierbei führt eine Änderung der Ventilations-Perfusionsverhältnisse und eine weitere Vergrößerung bereits bestehender arterio-venöser pulmonaler Shunts zu einer weiteren Verschlechterung der Gesamtsituation.

Für den von uns untersuchten Säugling scheinen folgende Wirkungen des Dopamin von Bedeutung:

1. Die cardiale Wirkung von Dopamin, das wie die beiden anderen Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin), unter hohen Dosen zu linksventrikulären Herzmuskelfasernekrosen führt.

2. Die Änderung der pulmonalen Ventilation und Perfusion sowie die Vergrößerung arterio-venöser pulmonaler Shunts, die – bei bereits bestehendem Atemnotsyndrom mit pulmonalen hyalinen Membranen und disseminierten Dysatelektasen – die daraus bereits resultierende respiratorische Acidose und Hypoxidose aggravieren.

Literatur

- Black WL, Rolett EL (1966) Dopamine induced alterations of the left ventricular performance. *Circ Res* 19:71
- Bühler F, Bersch W, Kreinsen U (1974) Zur Pathomorphologie der sogenannten Epinephrin-Myokarditis nach Gabe von Hypertensin. *Virchows Arch A Path Anat* 363:249–258
- Cavalli-Sforza L (1969) Biometrie. Stuttgart: Fischer
- Doerr W (1971) Morphologie der Myokarditis. *Verh dtsch Ges inn Med* 77:301
- Goldberg LJ (1975) Dopamin: The Different Catecholamine. In: Dopamin. Arbeitstagung über die klinische Anwendung 1974 in Berlin. Stuttgart-New York: Schattauer
- Graf E, Leuschner F (1978) Zur Toxizität von Dopamin. *Arzneimittelforsch/Drug Res* 28:2208–2218
- Heeg E (1977) Die physiologischen und die pharmakologischen Wirkungen des Dopamins. In: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie, Bd 4, Dopamin. Stuttgart: Thieme
- Huckauf H, Ramdohr R, Schröder R (1975) Dopamin-induzierte arterielle Hypoxämie. In: Dopamin. Arbeitstagung über klinische Anwendung. Berlin, Juli 1974. Stuttgart-New York: Schattauer
- Klaus W, Krebs R (1974) Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente im Meerschweinchenherzen unter Kontrollbedingungen und Strophanthineinwirkung. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 283:277–292
- Kotzurek R (1975) Diskussionsbemerkungen. In: Dopamin. Arbeitstagung über die klinische Anwendung. Berlin, Juli 1974. Stuttgart-New York: Schattauer p 73
- Ramdohr B, Biamino G, Schüren KP, Schröder R (1975) Dopamin bei der Behandlung der akuten schweren Herzinsuffizienz. In: Dopamin. Arbeitstagung über die klinische Anwendung. Berlin, Juli 1974. Stuttgart-New York: Schattauer 1975

- Raute-Kreinsen U, Döhnert G, Büsing CM (1976) Experimentell induzierte Herzmuskelfasernekrosen nach Praemedikation mit Strophanthin. *Virchows Arch A Path Anat and Histol* 370:141–150
- Raute-Kreinsen U, Berlet H, Bühler F, Rixner P (1977) Elektronenmikroskopische Befunde am Herzmuskel der Ratte bei experimentell induzierten Elektrolytveränderungen. *Virchows Arch A Path Anat and Histol* 375:331–344
- Repke K (1964) Über den biochemischen Wirkungsmodus des Digitalis. *Klin Wochenschr* 42:157–165
- Rona G, Kahn DS (1967) The healing of cardiac necrosis as reflected by experimental studies. In: Baujusz E, Jasmin G (eds) *Methods and achievement in experimental pathology*, vol 3. Basel-New York: Karger p 200
- Rosenblum R, Tai AR, Lawson D (1970) Cardiac and renal hemodynamic effects of dopamine in man. *Cardiovasc Res* 267
- Szakacs JE, Cannon A (1958) 1-Norepinephrine myocarditis. *Am J Clin Path* 30:425–434
- Tarnow J, Reinecke A, Gethmann JW, Hess W, Patschke D (1977) Die Wirkung von Dopamin auf die Koronardurchblutung des Hundes. *Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie*, Bd 4, Dopamin. Stuttgart: Thieme

Angenommen am 2. April 1980