

(Aus dem I. pathologisch-anatomischen Institut der Kgl. ung. Pázmány Péter-Universität in Budapest [Direktor: Prof. Koloman Buday].)

## Herzveränderungen bei Morbus Basedow.

Von

Andreas de Châtel und Wilhelm Molnár.

(Eingegangen am 11. Februar 1933.)

Der Tod der Basedowkranken pflegt in einer großen Mehrzahl der Fälle nach einer stark erhöhten Herztätigkeit unter den Zeichen der Herzschwäche einzutreten. Dieser Umstand sowie die schweren Herzsymptome dieser Kranken lenkten die Aufmerksamkeit der Pathologen mit Recht auf das Herz, um für die klinischen Befunde eine Erklärung zu finden.

*Adelmann* schreibt im Jahre 1828, daß der Kropf mit Herzveränderungen einherzugehen pflegt und es beschäftigte sich seitdem mit dieser Frage eine ganze Reihe von Forschern, jedoch ist nicht zu behaupten, daß die Herzerscheinungen und der oft so tragische postoperative Herztod dieser Kranken eine befriedigende Erklärung gefunden hätten. Nach *Buschan* pflegt man die Kropfherzen in zwei Gruppen zu teilen, in mechanische und thyreotoxische Kropfherzen, je nachdem, ob die vergrößerte Schilddrüse durch Druck auf die Gefäße oder auf die Luftröhre, also mechanisch Kreislaufstörungen verursacht, oder ihre innersekretorische Tätigkeit sich in der Weise verändert hat, daß die Herzarbeit schädlich beeinflußt wird. In unserer vorliegenden Arbeit beschäftigen wir uns nur mit dieser letzten Gruppe, wobei wir bemerken wollen, daß wir die Frage, ob der Sitz der *Basedowschen* Krankheit tatsächlich in der Schilddrüse sich befindet, unerörtert lassen wollen. Ferner unterließen wir die genauere Überprüfung der Herznerven. Unsere Untersuchungen beschränkten sich ausschließlich auf die Herzmuskulatur selbst, und der von uns vorgenommene Arbeitsplan war einerseits die Frage zu beantworten, ob sich in dem Herzmuskel der Basedowkranken histologisch die Spuren einer spezifischen, unmittelbaren Giftwirkung der kranken Schilddrüse nachweisen lassen, andererseits, ob dieser histologische Befund genügend ist, um die Herzerscheinungen und besonders den Herztod der Basedowkranken zu erklären. Das Problem ist kein neues, jedoch ist die Zahl der systematischen,

größeres Material bearbeitenden Untersuchungen gering und die Ergebnisse sind gerade dieser umfassenderen Arbeiten in gewisser Hinsicht widersprechend, so daß es lohnend erscheint, sich mit der Frage auf Grund gewissenhafter Untersuchungen zu beschäftigen. In unserer Arbeit trachteten wir die Vorgeschichte der Kranken sowie den klinischen Verlauf ihrer Basedowkrankheit, besonders diejenigen Erscheinungen, die für die Schwere des Falles als maßgebend zu betrachten sind, mit dem pathologisch-anatomischen Befund in Einklang zu bringen. In dieser Weise hofften wir, den obenerwähnten Widerspruch der bisherigen Befunde zu erklären; allerdings ist leider nicht zu behaupten, daß unser Trachten in jeder Hinsicht den erhofften Erfolg hatte, doch sind wir zu der Überzeugung gelangt, daß gewissen Umständen vielleicht doch nicht das Gewicht beigelegt wurde, welches sie als den Herzmuskel schädigende Faktoren verdienen. Dies gilt in erster Reihe für die Arteriosklerose, welche in der Zunahme des perivascularären Bindegewebes eine bedeutende Rolle spielt; ferner das Vorhandensein überstandener Infektionskrankheiten, unter denen es kaum welche gibt, die auf die Herzmuskulatur unter Umständen nicht schädlich wirken können. Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Status thymico-lymphaticus geschenkt. Diese Konstitution pflegt bekanntlich ungemein häufig den Morbus Basedowi zu begleiten und es ist von unserem Standpunkte aus deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil sie für plötzlich eintretenden und anders nicht zu erklärenden Tod verantwortlich gemacht zu werden pflegt. Ferner interessierte es uns, in welcher Häufigkeit die Herde lymphatischen Gewebes nachzuweisen sind, welche in den Herzen lymphatischer Kinder von *Ceelen* beschrieben wurden. Bei operierten Fällen ist das Auftreten einer evtl. Infektion auch in Erwägung gezogen worden.

Bei Überprüfung des Schrifttums ist ersichtlich, daß, obwohl das Problem von einer beträchtlichen Anzahl von Forschern behandelt wurde, die Zahl der Arbeiten, die sich in jedem Fall auch mit dem histologischen Bild beschäftigen, keine große ist, und es ist folglich die Gesamtzahl der gründlich untersuchten Fälle verhältnismäßig gering. Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die makroskopischen Befunde im allgemeinen übereinstimmend eine mäßige Hypertrophie verzeichnen, welche sich einmal auf die rechte, ein andermal auf die linke Herzkammer und oft auch auf beide Herzteile erstreckt. Die Hypertrophie erreicht selten einen höheren Grad, ist dies aber doch der Fall, so ist meistens auch ein anderer Grund dafür nachweisbar.

Viel weniger übereinstimmend sind die mikroskopischen Befunde. Dieselben lassen sich entschieden in zwei Gruppen teilen: Ein Teil der Befunde weist herdweise auftretende Muskeldegenerationsercheinungen, hyaline Degeneration, Schwellung und scholligen Zerfall der Muskelzellen auf, welche mit einer entzündlichen zelligen Infiltration einherzugehen und schließlich in Schwielenbildung zu enden pflegen.

Auf Grund dieser Feststellungen ergab sich der Begriff der thyreotoxischen Myokarditis. Ein anderer Teil der Forscher konnte die erwähnten Erscheinungen nicht nachweisen und ist also nicht geneigt das Krankheitsbild der thyreotoxischen Myokarditis anzunehmen. Von Entartungserscheinungen ist braune Pigmentation (Lipofuscin) und Verfettung nachgewiesen worden; diese tritt in sehr verschiedenem und im allgemeinen in geringem Maße auf; einige der Forscher erwähnen sie überhaupt nicht. Dasselbe gilt ferner auch für die parenchymatöse Degeneration. Von entzündungsartigen Erscheinungen sind perivasculäre zellige Infiltrationsherde beschrieben worden, welche in Schwielenbildung ausgehen, nachdem die Rundzellen von Fibroblasten ersetzt wurden. Diese Veränderungen, besonders die Zunahme des Bindegewebes um die Gefäße, wurden von mehreren Autoren dargestellt. Wie vorsichtig man jedoch in der Beurteilung dieser Erscheinungen sein muß, beweist die im vergangenen Jahre erschienene Arbeit von *McEachern* und *Rake*, welche parallel mit ihren 27 Basedowfällen die 150 Herzen an anderen Krankheiten Gestorbener systematisch untersucht haben, und die Fälle dem Alter nach gruppieren. Die Vergleichung der Befunde führte zu dem Ergebnis, daß die Herzen der Vergleichsgruppe fast in derselben Häufigkeit perivasculäre Bindegewebswucherung aufwiesen wie diejenigen der Basedowkranken.

Autor	Zahl der Fälle	Status thymico-lymphaticus	Braune Pigmentation	Fettige Degeneration	Parenchymatöse Degeneration	Hyaline Degeneration	Nekrosen	Zellenherde	Lymphocytenherde	Schwielen	Hypertrophie	Dilatation
<i>Fahr</i> . . . . .	4	3				2		4			3	
<i>Pettavel</i> . . . . .	4	2	3	3						1	1	2
<i>Simmonds</i> . . . . .	8	6									6	4
<i>Ceelen</i> . . . . .	1	1					1	1	1			
<i>Goodpasture</i> . . . . .	2	1	2				2					2
<i>Hezel</i> . . . . .	1	1								1	1	1
<i>Fahr und Kuhle</i> . . . . .	16	13	2	11	15	4	1	11	1	10	6	
<i>Matti</i> . . . . .	10	7		6	4						1	7
<i>Goodall-Rogers</i> . . . . .	2				1	2	1	1				
<i>McEachern-Rake</i> . . . . .	27	20	18				1	3	1	18	16	
<i>Loos</i> . . . . .	1	1		1				1		1		
<i>Lewis</i> . . . . .	2		1	2		2		2		2	1	
	78	55	26	23	20	10	6	23	3	33	35	16
		70%	33%	29%	26%	13%	7,7%	29%	3,8%	41%	45%	20%

Diese kurze Schilderung zeigt, daß von einem einheitlichen charakteristischen histologischen Bild der Basedowherzen kaum die Rede sein kann. Um einen besseren Überblick zu gewinnen, haben wir die Ergebnisse der veröffentlichten Untersuchungen zusammengestellt; wir müssen bemerken, daß unsere Tabelle insofern vielleicht nicht in jeder Hinsicht

der Wahrheit entspricht, als in sie nur diejenigen Veränderungen aufgenommen wurden, welche der betreffende Autor in seinem Aufsatz erwähnt. Somit blieben jedoch möglicherweise aus unserer Zusammenstellung in einzelnen Fällen Erscheinungen aus, welche von den betreffenden Forschern zwar vielleicht beobachtet, doch der Erwähnung nicht für wert erachtet wurden. Z. B. ist es höchst unwahrscheinlich, daß *McEachern* und *Rake* in keinem ihrer 27 Fälle eine derartige fettige Degeneration gefunden hätten, die andere Autoren für erwähnenswert hielten.

Unsere eigenen 17 Fälle kamen meist auf der Prosektur des I. path.-anat. Instituts der Kgl. ung. Pázmány Péter-Universität und des Budapester Städtischen St. Stefan-Spitals zur Beobachtung. Für die liebenswürdige Überlassung der letztgenannten Fälle sagen wir Herrn Privatdozent *v. Zalka* auch an dieser Stelle unseren Dank. Wie bereits erwähnt, zogen wir bei unseren Untersuchungen die Vor- und Krankheitsgeschichte stets in Betracht, um nicht den Fehler zu begehen, daß wir Herzmuskelveränderungen anderen Ursprungs der Basedowkrankheit zuschreiben. Es wurden von jedem Herzen etwa 15—20 Stellen untersucht und mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Mallory gefärbt, ferner 5—6 Gefrierschnitte mit Sudan III behandelt. Vorerst wollen wir erwähnen, daß 16 unserer 17 Fälle Frauen waren, eine Tatsache, die zwar längst beobachtet, jedoch wenig erörtert wurde; ferner daß in 10 Fällen Status thymico-lymphaticus bestand. In einer Anzahl der Fälle beobachteten wir auch eine mäßige Hypertrophie, bald der rechten, bald der linken Herzkammer. Von Entartungserscheinungen fanden wir in fast allen Fällen Vermehrung des Lipofuscins und wir betrachten es als zweifellos, daß dieselbe der Basedowkrankheit zuzuschreiben ist, da eine beträchtliche Pigmentation in verhältnismäßig jungem Alter beobachtet werden konnte, die desto stärker ist, je länger die Basedowkrankheit dauerte. Über die Verfettung haben wir nicht viel zu berichten; wir fanden sie nur in wenigen Fällen in erwähnenswertem Maße und wir sind eher geneigt, sie der vor dem Tode eingetretenen Pneumonie zuzuschreiben. Bei verhältnismäßig geringer Verfettung sahen wir in mehreren Fällen im interstitiellen Bindegewebe Wanderzellen, welche mit Sudan III rot gefärbte Körnchen enthalten. Auf die Bedeutung derselben wollen wir später noch zurückkommen. Parenchymatöse Degeneration konnten wir auch nur in einigen Fällen feststellen und es ist zweifellos, daß die Muskulatur der Basedowherzen in der Mehrzahl von gut erhaltener Konsistenz ist. Zellige Infiltration ist in unseren Fällen sehr unbedeutend und nur subendokardial und subperikardial um die Gefäße vorzufinden. Die Untersuchung zahlreicher Herzmuskeln überzeugte uns, daß eine diffuse, spärliche, interstitielle Infiltration ungemein häufig zu beobachten ist und derselben folglich keine größere Bedeutung beigemessen werden kann. Selbstredend bezieht sich dies nicht auf Zellenherde, die

scharf umgrenzt in dem Muskelgewebe vorzufinden sind, wo neben Lymphocyten auch eosinophile Zellen und evtl. Wanderzellen erscheinen und die Spuren eines Zerfalles der Muskelfasern nachweisbar sind. Derartiges sahen wir jedoch nur in einem einzigen Falle, in welchem die Spuren einer chronischen Endokarditis es bezweifeln lassen, ob diese Erscheinungen dem Morbus Basedowi zuzuschreiben sind.

Zur Untersuchung des Bindegewebes bedienten wir uns der *Mallory*-schen Methode, welche bekanntlich die feinsten Fasern zum Ausdruck bringt, solche, die mit der üblichen *van Giesonschen* Färbung nicht sichtbar zu machen sind. Wir beobachteten Zunahme des Bindegewebes interfasciculär sowie intrafasciculär, ferner sahen wir Schwielen unabhängig von dem konstanten Bindegewebe des Herzens. Das Bindegewebe ist locker, enthält lichte Fibroblasten, ferner die oben erwähnte spärliche, rundzellige Infiltration und ist subendokardial stets in größter Menge vorhanden. Dichtes zellarmes Bindegewebe sahen wir nur in den Herzschielen, die der eine mit Endokarditis verbundene Fall aufwies. Die Bindegewebszunahme erschien uns als zweifellos, als wir zum Vergleich die gesunde Herzmuskulatur von 18—20jährigen Individuen überprüften. Eine Untersuchung von Herzen gleichen Alters zeigte jedoch, daß das perivaskuläre und interfasciculäre Bindegewebe sich im Laufe des Lebens regelmäßig und auch in Fällen vermehrt, welche keine bedeutenden Zeichen der Arteriosklerose aufweisen. Diesbezüglich erwähnen wir die Arbeit von *Dehio*. Für Basedow charakteristisch und sonst vielleicht seltener zu beobachten ist die diffuse Vermehrung der feinen Bindegewebsfasern, die zwischen den einzelnen Muskelfasern gelegen, die feinsten Capillaren umgeben. Dies sahen wir in den schwersten unserer Basedowfälle.

Nun sollten wir die beiden Fragen, deren Erörterung wir als Zweck unserer Arbeit betrachteten, beantworten; es soll also in Erwägung gezogen werden, ob die geschilderten Herzveränderungen als Folgen einer unmittelbaren Thyreotoxinwirkung (nennen wir sie thyreotoxische Myokarditis) betrachtet werden können, ferner, ob sie für den Herztod der Basedowkranken verantwortlich zu machen sind. Diese Frage ist leicht zu beantworten; es ist nämlich zweifellos, daß ein ähnlicher Grad von brauner Pigmentierung, Verfettung und Bindegewebszunahme auch bei tadelloser Herztätigkeit beobachtet wird. Andererseits sind diejenigen Erscheinungen, die an den Herzen von an „Myodegeneratio cordis“ Gestorbener zu beobachten sind, bei Basedow kaum vorzufinden. Wir meinen die schlaffe, brüchige Konsistenz der Muskulatur, schwere fettige Entartung des Herzens.

Bedeutend schwieriger ist die erste Frage zu entscheiden. Um sie zu beantworten, wollen wir die *Basedowsche* mit anderen bekannten bakterientoxischen und von Autointoxikationen stammenden Myokarditiden vergleichen. Diffuse schwere Verfettung und parenchymatöse

Entartung ist für eine große Zahl derselben charakteristisch; die von uns beobachteten derartigen Erscheinungen bei Basedow sind weder so hochgradig, noch so beständig, daß von einer diffusen, thyreotoxischen Myokarditis zu sprechen wäre. Eine andere Art der toxischen Myokarditis ist die, welche in herdweise auftretenden Muskeldegenerationen und Nekrosen zur Geltung kommt, und mit einer entzündlichen Reaktion einhergehend, in Schwielenbildung ausgeht. In dieser Erscheinungsform sehen wir die diphtherische Myokarditis auftreten, welche bekanntlich bei ausgedehnter Schwielenbildung auch zu späterem plötzlichen Herztode führen kann. Eine Erklärung der thyreotoxischen Myokarditis wäre also, daß die von uns beobachtete Bindegewebswucherung als Folge von früheren akuten Erscheinungen zu betrachten ist. Eine andere Erklärung ist die Annahme einer primären interstitiellen Myokarditis, und unsere Befunde würden eher für diese sprechen. Wie gesagt fanden wir nämlich eher eine diffuse Vermehrung des beständigen Bindegewebes des Herzens als Schwielenbildung, welche zugrunde gegangenes Muskelgewebe ersetzt. Dieser Annahme widerspricht jedoch der Umstand, daß die angenommene thyreotoxische Wirkung oft viele Jahre hindurch besteht, wobei die beobachteten Veränderungen verhältnismäßig gering sind, so daß wir sie auf eine andere Weise erklären wollen.

Schließlich sei noch über experimentelle Thyreotoxikose kurz berichtet; die Ergebnisse sind nämlich auf diesem Gebiete den histologischen Befunden der Basedowherzen in gewisser Hinsicht ähnlich. Die durch Fütterung und parenteral verabreichten Schilddrüsenextrakte verursachten Veränderungen der Herzmuskulatur sind denen von *Fahr* und anderen Forschern in Basedowherzen nachgewiesenen ähnlich. Wir meinen die herdförmigen Entartungserscheinungen und Nekrosen. Andere Forscher hingegen behaupten auf Grund eines großen Vergleichsmateriales, daß die durch Thyreotoxin verursachten Herzveränderungen unbedeutend und größtenteils den mit den Versuchen verbundenen Infektionen zuzuschreiben sind. Unsererseits wollen wir noch hinzufügen, daß es schwer zu beurteilen ist, ob durch eine experimentelle Verabreichung von Thyreotoxin bezüglich des Herzens tatsächlich dieselbe Wirkung erzielt werden kann, der das Herz in der Basedowkrankheit ausgesetzt ist.

Die in 17 Basedowfällen am Herzen von uns beobachteten Veränderungen sind etwa folgende: Mäßige Hypertrophie, braune Pigmentierung der Herzmuskulatur und diffuse Zunahme des Bindegewebes. Die herdweise auftretenden, mit entzündlicher Reaktion einhergehenden Muskelentartungen und Nekrosen, auf Grund welcher eine thyreotoxische Myokarditis angenommen wurde, konnten wir in unseren Fällen nicht nachweisen. Worauf dieser Widerspruch zurückzuführen ist, lassen wir dahingestellt, und da unsere Ergebnisse mit der Mehrzahl der im Schrifttum veröffentlichten Untersuchungen übereinstimmen, wollen wir

sie in der Weise erklären, daß in der Herzmuskulatur, die infolge der ständig gesteigerten Arbeitstätigkeit eine mäßige Hypertrophie erlitten hat, auch eine erhöhte Rückbildung stattfindet. Diese gesteigerte Rückbildung würde einerseits in der Vermehrung des Lipofuscins und der Erscheinung von gekörnten Wanderzellen, andererseits in einer ersetzenden Zunahme des Bindegewebes zum Ausdruck kommen. — Auf welche Weise die ständig erhöhte Herztätigkeit der Basedowkranken bewirkt wird, hat durch unsere Untersuchungen keine Erklärung gefunden. Im besonderen wurde die Frage nicht erläutert, ob hierin eine spezifische toxische Wirkung der erkrankten Schilddrüse auf die Herzmuskulatur oder evtl. durch das Nervensystem zur Geltung kommende Einflüsse eine Rolle spielen. Da jedoch die schweren klinischen Erscheinungen sowie der Herztod der Basedowkranken durch unseren pathologisch-anatomischen Befund keine genügende Erklärung gefunden haben, wollen wir annehmen, daß ihre Klarstellung durch andere, feinere Untersuchungsmethoden der Herzmuskulatur zu erhoffen ist.

#### Schrifttum.

- Bauer, J.*: Dtsch. med. Wschr. **42** (1912). — *Bircher, E.*: Med. Klin. **1911**; Dtsch. Z. Chir. **112** (1911); Erg. Path. **15** (1911). — *Fahr*: Zbl. Path. **27**, 1 (1916). — *Fahr u. Kuhle*: Virchows Arch. **1921**, 208, 233, 286. — *Farrant*: Brit. med. J. **2**, 1363 (1913). — *Farner, E.*: Virchows Arch. **143** (1896). — *Gottlieb, R.*: Dtsch. med. Wschr. **47** (1911). — *Guillebeau, A.*: Virchows Arch. **266**, 271 (1919). — *Goodpasture*: J. amer. med. Assoc. **76**, 1545 (1921). — *Goodall and Rogers*: Brit. med. J. **1**, 1141 (1927). — *Kaufmann, E.*: Pathologische Anatomie, Bd. 2. — *Kocher, A.*: Virchows Arch. **1912**, 208. — *Kraus, F.*: Dtsch. med. Wschr. **47** (1906). — *Math*: Dtsch. Z. Chir. **116**, 425 (1912). — *McEachern and Rake*: Bull. Hopkins Hosp. **48**, 263 (1931). — *Mönckeberg, J. G.*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 2. — *Müller*: Dtsch. Arch. klin. Med. **51**, 335 (1893). — *Pettavel*: Dtsch. Z. Chir. **116**, 488 (1912). — *Rake and McEachern*: J. of exper. Med. **54**, 23 (1931). — *Simmonds*: Dtsch. med. Wschr. **47** (1911). — *Simonds and Brandes*: Arch. int. Med. **45**, 503 (1930). — *Wegelin, C.*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 8. — *Zondek, H.*: Die Krankheiten der endokrinen Drüse. Berlin 1926.