

Diplomarbeit

**Morphologische und morphometrische Analyse von
Herzen bei kardio - vaskulären und metabolischen
Erkrankungen**

Eine retrospektive Autopsiestudie

eingereicht von

Nina Wolf

Geb.Dat.: 22.01.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med.univ. Gerald Höfler und Sen.-Scientist Dr.ⁱⁿ
med.univ. Ariane Aigelsreiter**

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.03.2013

Unterschrift

Vorwort

Die koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus und Krebs sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Während die KHK Todesursache Nummer 1 in Österreich und Deutschland ist und das *metabolische Syndrom* in der gesamten westlichen Welt unter dem Namen *Wohlstandserkrankung* für Aufsehen sorgte, ist Krebs eine die gesamte Weltbevölkerung fast gleichermaßen betreffende Erkrankung.

Die Idee dieser Diplomarbeit war, die drei größten Erkrankungsgruppen der heutigen Zeit genauer zu betrachten und ihre auf myokardialer Ebene basierenden Pathologien gegenüberzustellen. Gibt es bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung wirklich die schwerwiegendsten Degenerationen? Hat die Gruppe der Patienten mit anderen Erkrankungen wirklich geringfügigere Veränderungen?

All diese Fragen werden in dieser Arbeit behandelt und auf makroskopischer wie mikroskopischer Ebene analysiert und ausgewertet.

Am Schluss gab es nicht nur einige interessante Entdeckungen, sondern auch eine Menge Neuerlerntes, das eine gute Basis für zukünftige Arbeiten liefern soll.

Danksagungen

Ich möchte meiner Diplomarbeitbetreuerin Frau Sen.-Scientist Dr.ⁱⁿ med.univ. Ariane Aigelsreiter und meinem Diplomarbeitbetreuer Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gerald Höfler für die Idee und die Verwirklichung dieser Arbeit danken, ebenso Herrn MSc. Wael Al-Zoughbi, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand sowie Oana-Mihaela Iusco und Christoph van der Fecht für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und den medizinisch-technischen Assistentinnen der Pathologie der Meduni Graz und den Mitarbeitern der Biobank, die tatkräftig bei der Herstellung und Asservierung der Proben mithalfen.

Besonderer Dank gilt auch meiner Mutter Frau Dr. phil. Sigrid Wolf und meinem Freund Christof, die viele nervenaufreibende Stunden mit mir verbrachten und mich trotz meines Unmutes immer ermutigten, diese Arbeit zeitgerecht fertigzustellen.

Doch der Mensch dem ich am meisten danken möchte ist mein Vater Prof. Dr. Wolfgang H.E. Wolf. Er entfachte die Leidenschaft für die Kardiologie in mir und war nicht nur ein wundervoller Vater, sondern auch ein exzellenter Mentor, dem ich jeden Tag dankbar für seine Liebe und Unterstützung sein werde.

Ihm ist diese Arbeit gewidmet.

„Ab imo pectore“.

Zusammenfassung

Herz- Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in der österreichischen Bevölkerung. Laut Austria Presse Agentur (APA) verstarben im Jahr 2011 77.199 Personen an einer kardialen Erkrankung. Dies sind rund 43 % der Sterbefälle österreichweit und somit die größte Gruppe der Todesursachen, dicht gefolgt von Krebserkrankungen. 48 % der verstorbenen Frauen und 37 % der Männer erlagen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, 6,8% aller Todesfälle waren auf akute Herzinfarkte zurückzuführen (APA-Austria Presse Agentur, 2011). Zu diesen zählt auch die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVD/C), eine seltene degenerative Erkrankung des Myokards, die vor allem junge, sportliche Männer betrifft und in der Bevölkerung als *plötzlicher Herztod* bekannt wurde.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit kardio - vaskulären, metabolischen und tumorösen Grunderkrankungen und der Frage, ob morphologische Veränderungen des Myokards und der Koronararterien zwischen den Gruppen korrelieren und ähnliche Veränderungen wie bei der ARVD/C vorliegen. Hierzu werden im Rahmen der Routineobduktionen 4 Proben aus verschiedenen Arealen des Herzens sowie der linken Koronararterie entnommen und histologisch beurteilt. Diese Ergebnisse werden mit der ebenfalls durchgeführten makroskopischen Beurteilung von Myokard und Herzklappen sowie der Koronargefäße zusammengefasst und ausgewertet.

Das Ergebnis dieser Studie soll Aufschluss darüber geben, ob Korrelationen in den Patientengruppen vorhanden sind und durch eine mögliche Früherkennung der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann.

Abstract

Cardiovascular diseases present the most common cause of death in the Austrian populace. According to the *Austria Presse Agentur* (2011), 77.199 people, which is equal to 43 % of all deaths in Austria, died from cardiovascular diseases in 2011. The group of deaths from cardiovascular diseases is therefore proportionally the largest, closely followed by deaths from cancer. 48 % of deceased women as well as 37 % of deceased men died from cardiovascular diseases. Furthermore, 6.8 % of all deaths in 2011 were related to cardiac infarction. Classed among those is *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*, a rare degenerative myocardial affection which primarily affects young, athletic men and is known by the general public as *sudden cardiac death*.

This thesis addresses cardiovascular as well as metabolic and tumorous primary diseases and the question whether morphological changes in the myocardium and coronary arteries correlate between those groups of diseases and changes as in the ARVD/C can be found. On that account 4 samples from different areas of the heart as well as the left coronary artery were taken during routine autopsies and subsequently examined histologically. Results of this examination were combined and evaluated in conjunction with the likewise conducted macroscopic assessments of the myocardium and heart valves as well as coronary vessels. The results of this study will provide insight into whether correlations exist in the patient groups and if early detection might positively influence the course of disease.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Kardio – vaskuläre Erkrankungen	3
1.1.1 Allgemeiner Aufbau des arteriellen Gerüsts.....	3
1.1.2 Koronare Herzkrankheit	5
1.1.3 Erkrankungen des Myokards	8
1.1.4 Erkrankungen des Perikards	11
1.1.5 Plötzlicher Herztod	12
1.2 Das metabolische Syndrom	14
1.2.1 Morphologische Veränderungen des Myokards bei Hypertonie und Diabetes mellitus	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Totenbeschau	18
2.2 Layout zur makroskopischen Beurteilung.....	19
2.3 Anatomisch korrekte Obduktion des Herzens	23
2.3.1 Beurteilung des Peri- und Epikards	23
2.3.2 Beurteilung der Blutversorgung	23
2.3.3 Die Beurteilung von Größe und Form	24
2.3.4 Die 4 Herzschnitte nach Rokitansky	25

2.3.5	Makroskopische Beurteilung der Koronararterien und des Myokards.....	27
2.4	Histologische Beurteilung	28
2.4.1	Einbettung der Proben und Herstellung der Paraffinblöcke.....	28
2.4.2	Histologische Beurteilung des Myokards.....	29
2.4.3	Myokardiale Degenerationen	30
2.5	Computerunterstützte Auswertung.....	33
2.5.1	Einteilung der Gruppen	34
2.6	Statistische Verfahren und Auswertung	37
3	Ergebnisse – Resultate	40
3.1	Analyse des Herzgewichtes	40
3.2	Analyse der Ratio Epikard/Myokard	41
3.3	Analyse der linken Kammerwandstärke.....	42
3.4	Analyse der rechten Kammerwandstärke	43
3.5	Analyse der Klappenumfänge	44
3.6	Art der myokardialen Degeneration	45
3.7	Grade of Replacement	47
3.8	Stenosegrad des LAD	47
3.9	Sklerosegrad des LAD.....	48
3.10	Grad der Hypertrophie des Herzens	49
3.11	Grad der Dilatation des Herzens.....	49
4	Diskussion.....	51
5	Literaturverzeichnis	58
	Anhang A – Layout	62

Glossar und Abkürzungen

ARVD/C	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie
APA	Austria Presse Agentur
MTA	Medizinisch-technische Assistentin
KHK	Koronare Herzkrankheit
AP	Angina pectoris
WHO	World Health Organization
ISFC-Task-Force	International Society and Federation of Cardiology Task Force
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
HNCM	Hypertrophische nichtobstruktive Kardiomyopathie
IDF	International Diabetes Federation
DM	Diabetes mellitus
AZ	Allgemeinzustand
EZ	Ernährungszustand
LAD	Left Anterior Descending Artery/ Linke Koronararterie
RCA	Right Coronary Artery/ Rechte Koronararterie
RCX (CX)	Ramus circumflexus
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
NKCM	Nicht Klassifizierbare Kardiomyopathie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Fibröse Degeneration.....	32
Abbildung 2 – Fettig-fibröse Degeneration.....	32
Abbildung 3 – Fettige Degeneration	33
Abbildung 4 – Mittleres Herzgewicht	40
Abbildung 5 – Ratio Epi/F zu Myo	41
Abbildung 6 – Mittlere Kammerwandstärke links	42
Abbildung 7 – Mittlere Kammerwandstärke rechts	43
Abbildung 8 – Mittlere Herzklappenöffnungen.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Pathologien der KHK (Böcker, Denk, & Heitz, Pathologie, 2004, S. 464)	6
Tabelle 2 - Definition metabolisches Syndrom laut WHO 1998 (Mayer, 2007)	15
Tabelle 3 - Definition metabolisches Syndrom laut IDF 2004 (Mayer, 2007).....	15
Tabelle 4 - Grundleiden und Geschlecht der Patienten in der Herzgruppe	35
Tabelle 5 - Grundleiden und Geschlechterverteilung in der Gruppe des metabolischen Syndroms.....	35
Tabelle 6 – Grundleiden und Geschlecht der Patienten in der Tumorgruppe	36
Tabelle 7 - Grundleiden und Geschlecht der Patienten in der Restgruppe.....	37
Tabelle 8 – Strukturelle Veränderungen des Myokards und der Koronararterien	38
Tabelle 9 - Nebenzielgrößen.....	39
Tabelle 10 – Art der myokardialen Degeneration	45
Tabelle 11 – Grade of Replacement	47
Tabelle 12 – Stenosegrad des LAD	47
Tabelle 13 – Sklerosegrad des LAD.....	48
Tabelle 14 – Hypertrophie des Herzens	49
Tabelle 15 – Grad der Dilatation des Herzens.....	49
Tabelle 16 – Übersicht der histologischen Beurteilung	63

1 Einleitung

Im folgenden Absatz wird beschrieben, wie es zu der Idee dieser Diplomarbeit kam, wie die einzelnen Arbeitsschritte durchgeführt wurden und vor allem was das Ziel dieser Arbeit war: Das Erlernen praktischer Fertigkeiten, die im späteren Arbeitsleben von Nutzen sind und nicht nur das Erkennen des klinischen Bildes einer Erkrankung sondern auch der Morphologie dahinter ermöglichen. Des Weiteren folgt eine Erörterung der verschiedenen kardio-vaskulären Erkrankungen sowie des Bildes des metabolischen Syndroms, um dem Leser vorab einen Überblick zu verschaffen.

Zu Beginn dieser Arbeit bestand der Wunsch, nicht nur Literaturrecherche zu betreiben, sondern vor allem praktisch tätig zu sein und die Aufgaben eines Pathologen vom Anfang bis zum Ende eigenständig durchzuführen. Aufgrund des Interesses für Kardiologie sollte ein Thema bearbeitet werden, das als Fundament für eine spätere Ausbildung dient und die komplexen pathophysiologischen Vorgänge des Herzens besser verstehen lässt. Schnell war zusammen mit Frau OA. Dr. Ariane Aigelsreiter die Idee geboren, eine Studie über morphologische und morphometrische Veränderungen des Myokards und der dazugehörigen Strukturen durchzuführen. Für die Durchführung dieser Arbeit mussten Gruppen von Patienten definiert werden die einander gegenübergestellt und verglichen werden konnten. Da in den letzten Jahren das Thema Gesundheit auch in der Allgemeinbevölkerung eine zentrale Stellung bekam, entschloss man sich dazu, die drei weitest verbreiteten Erkrankungen der westlichen Gesellschaft gegenüberzustellen: Patienten mit kardio - vaskulären Erkrankungen, Patienten mit Tumorerkrankungen und jene, die an dem heute sehr bekannten *metabolischen Syndrom* leiden. Um eine Vergleichsgruppe zu schaffen, deren Veränderungen man denen der drei Erkrankungsgruppen gegenüberstellen konnte, wurden jene Patienten, die ein anderes Grundleiden aufwiesen, in die sogenannte *Restgruppe* eingeteilt. Nachdem die Gruppen festgelegt waren, ging es um die zu untersuchenden Parameter. Um diese in den Vordergrund der Obduktion zu stellen, wurde zusammen mit der Kollegin Frau Stella Maria Bonschak ein Layout entworfen, auf dem sämtliche für die Studie wichtigen Parameter einzutragen waren. Diese beinhalteten Herzgewicht, Klappenumfänge, Sklerose und Stenosegrad der linken Koronararterie, Kammerwandstärke des linken und des rechten Ventrikels sowie den Grad der Hypertrophie und der Dilatation für den linken Vorhof, die

linke Kammer, den rechten Vorhof und die rechte Kammer. Auch Geschlecht, Todesursache und Grundleiden, Allgemeinzustand und Ernährungszustand sowie die für die metabolische Gruppe wichtigen Messungen der Dreifaltenmethode nach Jackson und Pollock (Engel, 2004) wurden in das Layout eingetragen. All diese Messungen wurden in Beisein eines Pathologen bei Beschau und Obduktion durchgeführt und auf ihre Richtigkeit geprüft. So war es mir möglich, die Obduktion und die Anatomie des Herzens genau zu erlernen und zu verinnerlichen. Es wurden die Proben aus vier Arealen des Herzens entnommen - dem linken und rechten Vorhof, sowie der linken und rechten Kammer. Dies diente dazu, nicht nur eine Probe des Myokards der verschiedenen Patientengruppen zu vergleichen, sondern auch die verschiedenen Areale des Herzens untereinander und in den verschiedenen Gruppen gegenüberzustellen um zu sehen, ob morphologische Veränderungen das gesamte Myokard, oder aber nur ein bestimmtes Areal betreffen können. Diese Idee entwickelte sich aus einer Studie über die arrhythmogene rechtventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVD/C), die im Journal *Human Pathology* veröffentlicht wurde; in einer retrospektiven Studie wurden 50 Fälle, die an einem plötzlichen Herztod verstarben und bei denen die ARVD/C diagnostiziert wurde, untersucht. Die strukturellen Veränderungen der ARVD/C sind definiert als subepikardial oder im rechten Ventrikel zu findende, fibrös-fettige Umbauten des Myokards, zwischen denen degenerierte Myozyten liegen (Tavora, et al., 2011, S. 1f). Auch hier wurden mehrere Areale des Herzens, vor allem aber das dysplastische Dreieck im rechten Ventrikel untersucht, um etwaige areal - spezifische Eigenheiten zu erkennen. Die entnommenen Proben der Fälle dieser Diplomarbeit wurden sofort weiterverarbeitet und über Nacht zur Fixierung in Formalin gelegt. Am nächsten Tag wurden die Proben in Paraffin gegossen und die fertigen Blöcke zur weiteren Verarbeitung an die medizinisch-technischen Assistentinnen (MTAs) der Pathologie der medizinischen Universitätsklinik in Graz weitergegeben. Diese fertigten aus den Paraffinblöcken in einem letzten Arbeitsschritt die zum Befunden fertigen, auf einen Objektträger gezogenen Schnitte. Diese wurden mittels Fotoprogramm (NIS-Elements D 3.21.04) fotografiert und das Myokard sowie das Epikard vermessen, um in einem späteren Arbeitsschritt für die Statistik deren Ratio zu errechnen. Im nächsten Schritt kam die histologische Auswertung unter dem Mikroskop, in der die *Art* (*fettig*, *fibrös* oder *fibrös-fettig*) und der *Schweregrad* (*Grad 1-3: leicht, mittel und schwergradig*) der Degeneration sowie die Kaliberschwankungen der Myozytenkerne als Zeichen der Hypertrophie beurteilt wurden. Diese Werte wurden in einer Tabelle eingetragen und später ebenfalls zur statistischen

Auswertung herangezogen. Die Ergebnisse sollten nun zeigen, ob die zu erwartenden Strukturveränderungen ausschließlich in den vermuteten Gruppen zu finden waren oder auch andere Gruppen, bei denen man solche Veränderungen nicht in gewissem Ausmaß zu erwarten hatte, betroffen waren. Das Ziel dieser Arbeit bestand aus mehreren Punkten: Praktische Arbeiten zu planen, die Arbeitsschritte selbst durchzuführen und aufkommende Probleme bei der Durchführung selber zu lösen; einen Überblick über morphologische Veränderungen des Myokards und deren Folgen zu bekommen, diese morphologischen Veränderungen makroskopisch und mikroskopisch zu erkennen und mit der Grundkrankheit zu korrelieren; ein Verständnis für morphologische Veränderungen und daraus resultierende physiologische Veränderungen des Herzens zu gewinnen. Dies waren nur einige Punkte, die im Zuge dieser Arbeit erlernt wurden.

1.1 Kardio – vaskuläre Erkrankungen

Die Erkrankungen des Myokards und des kardiovaskulären Systems bieten ein sehr facettenreiches Bild. In diesem Punkt sollen die für diese Arbeit wichtigsten Erkrankungen entsprechend den Lehren der bekanntesten Fachbücher für Pathologie vorgestellt werden.

1.1.1 Allgemeiner Aufbau des arteriellen Gerüsts

In diesem Punkt sollen für das Grundverständnis der histologische Aufbau der Koronararterien und herznahen Gefäße erläutert werden.

Im Laufe des Lebens werden von den Arterien Unmengen an Blut transportiert, sie stehen unter erheblichem Druck und fallen alters- sowie ernährungsbedingten oder genetischen Veränderungen zum Opfer. Arterien und Venen bestehen aus 3 Schichten; die innerste Schicht ist die Tunica intima, gefolgt von der Tunica media und der äußersten Tunica externa. Die Tunica externa, auch Tunica adventitia genannt, dient dem Einbau der Gefäße in die Umgebung und der Aufnahme äußerer Krafteinwirkungen, vor allem von Längsdehnung. Die Media hat der Dehnung der Gefäße durch den Blutdruck Stand zu halten. Im Laufe des Lebens verhärtet diese, wodurch die Elastizität der Gefäße zunehmend eingeschränkt ist. Dies ist im hohen Lebensalter ein Mitgrund für die Entstehung eines durch physiologische Abnützungen bedingten Hypertonus. Durch den Spannungszustand ihrer Muskulatur ist die Tunica Media in der Lage ihre Lumenweite einzustellen. Die Tunica intima steht unter direkter Schubwirkung des Blutstromes und besitzt einen glatten Überzug von länglichen, platten Epithelzellen, den Endothelzellen.

In Summe ergibt sich dadurch ein stabiles System, das dadurch gekennzeichnet ist, dass in Arterien und Venen faserige Bestandteile in der Tunica interna und externa in Richtung der Gefäßachse stehen, während in der Tunica media eine annähernd ringförmige Anordnung vorherrscht. Die Tunica media besteht - mit Ausnahme der Arterien vom elastischen Typ - hauptsächlich aus glatten Muskelzellen. Bei Arterien ist die Media stärker entwickelt als bei Venen, da diese einem weitaus höheren hydrostatischen Druck Stand halten müssen. Die Ernährung von Gefäßen erfolgt über kleinere Gefäße (Vasa vasorum), die in der Externa verlaufen und kleine Äste an die Media abgeben. Die Intima stellt sich frei von Kapillaren dar.

Bei den Arterien unterscheidet man zwei verschiedene Typen: Den *elastischen* und den *muskulären* Bautyp. Das beste Beispiel für einen elastischen Bautyp ist die *Aorta*. Durch die hohe mechanische Belastung ist die Intima der Aorta dicker als die anderer Arterien. Unter dem Endothel befindet sich eine feinfaserige elastisch – muskulöse Schicht mit längsverlaufenden glatten Muskelzellen; die *Elastica interna* fehlt indessen. Im Alter nimmt die *Lamina propria intimae* zu. Die Tunica media ist hier sehr breit und geht in die angrenzenden Schichten fließend über. Die elastischen Fasern sind größtenteils zu Lamellen verflochten, die spitzwinkelig miteinander anastomosieren und zwischen denen kurze, verzweigte Muskelzellen eingelagert sind. Diese sind für die Einstellung der Spannung des Gerüsts verantwortlich. Da hier eine *Membrana elastica interna* fehlt, ist der Übergang zwischen der Intima und der Media nur durch Kaliberschwankungen der elastischen Elemente zu erkennen. Die Tunica adventitia der Aorta ist schmal und überwiegend aus kollagenen Fasern. Sie enthält kleine Nervenfaserbündel sowie die *Vasa vasorum*. Dieser Aufbau ermöglicht der Aorta, die starken systolischen Blutstöße zu tolerieren. In der Systole wird ihre Wand gegen den elastischen Widerstand gedehnt; die dadurch entstehende Energie wird in der Wand gespeichert und dient während der Diastole als Windkesselfunktion der Förderung des Blutes (Bucher & Wartenberg, 1997, S. 232ff).

Im Alter oder durch spezifische Erkrankungen kommt es zunehmend zu atherosquamösen Plaques, die sich an der Tunica intima anlagern und diese teilweise infiltrieren. Je nach Grad des Befalles und Zusammensetzung der Plaques werden diese in fibröse, nekrotische, kalzifizierte und lipidhaltige Typen eingeteilt (Schäberle, 2009, S. 327). Sie sind der Nährboden für weitere Pathologien und degenerative Veränderungen.

1.1.2 Koronare Herzkrankheit

„Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation einer Arteriosklerose an den Koronararterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust, Lumeneinengung. Sie geht mit einer Mangeldurchblutung einher, die als Koronarinsuffizienz bezeichnet wird und sich in der Diskrepanz von Sauerstoffangebot und -bedarf äußert“ (Mörl, Haders, & von Fallois, 1998, S. 1).

Die KHK ist eine Erkrankung der westlichen Länder. Je nachdem, wie viele Äste der Koronararterien betroffen sind, spricht man von einer Ein-, Zwei-, Drei-, oder Viergefäßerkrankung. Bei mehr als 90 % der KHK – Patienten liegt eine Atherosklerose der großen, extramuralen Koronararterien vor. Interessant ist, dass der Schweregrad der Koronarsklerose nicht mit dem der anderen Organarterien korreliert. Ebenfalls ist erwiesen, dass Rauchen und KHK in engem Zusammenhang miteinander stehen. Seltene Ursachen einer KHK sind zum Beispiel verschleppte Embolien, primäre und systemische Vaskulitiden oder auch Dissektionen der Arterienwand. Die Einteilung der Plaques erfolgt nach ihrem Stenosegrad. Von einer *stabilen* Plaque spricht man bei einem Stenosegrad < 75%, bei einer *kritischen* Plaque sind > 75% des Gefäßlumens stenosiert und bei *instabilen* Plaques kommt es durch Plaqueruptur, Plaqueeinblutung, Thrombose oder Mediaspasmus zu einer kompletten oder inkompletten Einengung des Restlumens. Bei einem Drittel der Betroffenen lassen sich im Schulterbereich der Plaques chronisch entzündliche und von unterschiedlicher Zelldichte durchzogene Infiltrate in der Media und der tiefer liegenden Adventitia feststellen. Bei diesen Infiltraten handelt es sich hauptsächlich um Infiltrate aus T – Lymphozyten. Ein Teil der Patienten weist auch Viren in den Plaques auf - inwiefern diese mit der Umwandlung von stabilen zu instabilen Plaques zu tun haben ist noch nicht zur Gänze geklärt.

Klinisch imponiert die KHK unter dem Bild einer stabilen oder instabilen Angina pectoris, eines Myokardinfarktes, als Herzrhythmusstörungen, eines plötzlichen Herztodes sowie einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz. Nicht immer muss der Verlauf der KHK massiv sein. Er kann auch stumm sein und die Erkrankung - wenn überhaupt - erst post mortem im Zuge einer Obduktion festgestellt werden (Böcker, Denk, & Heitz, 2004, S. 462f).

Auch geschlechterspezifisch scheint es Unterschiede zu geben. Eine Studie die im American Heart Journal im Jahre 2011 veröffentlicht wurde zeigt auf, dass Frauen, die an einer ischämischen Herzerkrankung verstarben, weitaus weniger Koronarsklerose aufwiesen als Männer gleichen Alters, die ebenfalls an ischämischen Herzerkrankungen verstarben (Smilowitz, Sampson, Albrecht, Siegfried, Hochman, & Reynolds, 2001, S. 683f). Dies beweist, dass pathologische Veränderungen des Myokards - wie sie beim Myokardinfarkt üblich sind - nicht zwingend mit einer schweren Koronararterienstenose (< 75%) vergesellschaftet sind.

Die 3 Bilder der fortgeschrittenen KHK sind die Angina pectoris (stabil und instabil), der akute Koronartod und der Myokardinfarkt.

Erkrankung	koronare Pathologie
asymptomatisch	meist 1 - Stammerkrankung stabile nichtkritische Plaques, selten stabil kritische Pl.
Angina pectoris (AP)	
stabil	meist 2 - 3 Stammerkrankung stabile Plaques
instabil	instabile nichtkritische oder kritische Plaques mit Ruptur inkompletter thrombotischer Verschluss
Herzinfarkt (HI)	
subendokardialer HI	wie instabile AP
transmuraler HI	meist 2 - 3 Stammerkrankung instabile nichtkritische oder kritische Plaques mit Ruptur kompletter thrombotischer Verschluss
abgeheilte HI	meist 2 - 3 Stammerkrankung stabile kritische Plaques u. organisierte Thromben
Chronische myokardiale Ischämie	
	2 - 3 Stammerkrankung, stabile kritische Plaques
akuter Koronartod	
	2 - 3 Stammerkrankung (85-90%), 1 - Stammerkrankung (10-15%), 4 Stammerkrankung (5%) instabile nichtkritische oder kritische Plaques mit Ruptur frischer kompletter oder inkompletter thrombotischer Verschluss

Tabelle 1 – Pathologien der KHK (Böcker, Denk, & Heitz, Pathologie, 2004, S. 464)

(Tabelle 1 zeigt die verschiedenen myokardialen Krankheitsbilder und die dazugehörigen Pathologien. Im norddeutschen Sprachgebrauch findet man statt der bei uns bekannten 1,

2, 3 oder 4-Gefäßkrankung die 1, 2, 3 oder 4 Stammerkrankung, die sich lediglich durch ihren Namen, nicht aber durch ihr Bild voneinander unterscheidet.)

Die *Angina pectoris (AP)* mit relativer Koronarinsuffizienz kann in stabiler und instabiler Form auftreten. Während die stabile auf eine definierbare körperliche Anstrengung zurückzuführen ist, tritt die instabile AP ohne jegliche körperliche oder psychische Anstrengung auf; Anfallsdauer und Frequenz nehmen im Laufe der Zeit zu. Das klinische Bild der AP mit Schmerzen und Druckgefühl ist auf eine inadäquate Sauerstoffversorgung des Myokards durch verminderte Koronardurchblutung zurückzuführen. Morphologisch lassen sich im Myokard nekrobiotische Veränderungen feststellen. Durch den Sauerstoffmangel reagieren auch die Muskelfasern und bauen einen Teil ihrer Myofibrillen ab. Es kommt zur *kolliquativen Myozytolyse*, bei der sich die restlichen Myofibrillen der Muskelfaser dem Sarkolemm anlagern; das Zentrum bleibt leer. Diese Veränderung ist als *hibernating myocardium* bekannt; das Myokard ist in einem Ruhezustand, der Sauerstoffbedarf gedrosselt und der Patient kann somit überleben. Sobald die Situation sich stabilisiert und sich das Sauerstoffangebot wieder einpendelt, nimmt das Myokard seine volle Funktion wieder auf. Ist der Sauerstoffmangel jedoch zu groß und die Hypoxidose zu stark ausgeprägt, entsteht eine spezifische Nekrose des linken Herzens, die *letzte Wiese*. Im Laufe der Zeit wird diese abgebaut und durch kollagenes Bindegewebe ersetzt – es bleibt eine Myokardfibrose bestehen, die im schlimmsten Fall in einer (sekundären) dilatativen Kardiomyopathie gipfeln kann.

Beim *akuten Koronartod* handelt es sich um einen plötzlichen Herztod, der circa 6 Stunden nach dem Auftreten eines Herzinfalles eintritt. Es wird vermutet, dass nicht primär der Herzinfarkt, sondern die durch ihn entstandenen Arrhythmien die Todesursache darstellen. (Böcker, Denk, & Heitz, Pathologie, 2004, S. 463ff).

Der *Myokardinfarkt* ist die schwerste Form der koronaren Herzkrankheit. Er entsteht durch eine länger anhaltende Ischämie bei *akuter, absoluter Koronarinsuffizienz*. Auf der Basis eines arteriosklerotischen Plaques bildet sich ein Parietalthrombus, der das betroffene Gefäß okkludiert. Durch das verminderte Sauerstoffangebot, den erhöhten Sauerstoffbedarf und die Kombination dieser beider Faktoren entsteht eine umschriebene Nekrose der Herzmuskelfasern und des umliegenden Gewebes. Etwa 80% der Fälle weisen einen kompletten Verschluss einer oder mehrerer Koronararterien auf. Makroskopisch wird nach circa 8 Stunden eine lehmfarbene, trockene, feste, landkartenartige Nekrose sichtbar. Größe und Lokalisation dieser Nekrose hängen von der betroffenen Koronararterie ab. Das

Myokard dilatiert und ist ballonartig aufgetrieben. Handelt es sich um einen *transmuralen* Infarkt, ist eine begleitende *Pericarditis epistenocardica* an der Herzoberfläche zu finden. Nach einer Woche sprießt Granulationsgewebe am Rande der Infarktnarbe und wächst zur Mitte hin ein. Etwa 6-8 Wochen später ist eine Bindegewebsschwiele von weißer, derber und sehniger Konsistenz zu erkennen. Diese Myokardnarbe bleibt bestehen (Büttner & Thomas, 2003, S. 229f).

1.1.3 Erkrankungen des Myokards

In Anlehnung an die World Health Organization (WHO) und die International Society and Federation of Cardiology Task Force (ISFC-Task-Force), die 1995 eine neue Klassifikation der Kardiomyopathien einführten, werden diese im folgenden Kapitel besprochen (Maisch, 1998, S. 199ff).

1.1.3.1 Primäre Kardiomyopathien

Die primären Kardiomyopathien beruhen auf einer Erkrankung des Myokards, die eine kardiale Dysfunktion zur Folge hat. Sie kann genetisch, nicht genetisch oder erworben sein. Laut der WHO/ISFC – Klassifikation von 1995 unterscheiden sich hier 5 Arten der primären Kardiomyopathie: Die *dilatative* Kardiomyopathie (DCM), die *hypertrophische* (HCM), die *restriktive* (RCM), die *arrhythmogene rechtsventrikuläre* (ARVD/C) und die *nichtklassifizierbaren* (NKCM) Kardiomyopathie (Maisch, 1998, S. 199ff). Die dilatative Kardiomyopathie ist durch eine systolische Dysfunktion vorwiegend des linken aber auch des rechten Ventrikels gekennzeichnet (Erdmann, 2006, S. 335). Die systolische Insuffizienz, auch Vorwärtsinsuffizienz genannt, beruht auf einem verringerten systolischen Auswurf, der aufgrund einer Myokarderkrankung, einer Druck - oder auch einer Volumenbelastung zustande kommt. Ihr gegenüber steht die diastolische- oder auch Rückwärtsinsuffizienz, bei der die diastolische Füllung aufgrund einer Ventrikelversteifung vermindert ist (Silbernagel & Lang, 2005, S. 224).

Das Myokard ist bei der DCM dilatiert und in seiner Kontraktionsfähigkeit eingeschränkt. Die Folgen sind Herzinsuffizienz, Arrhythmien und plötzlicher Herztod. Mittlerweile ist die DCM die häufigste Indikation für eine Herztransplantation. Morphologisch bietet sich das Bild einer ausgeprägten Dilatation der Ventrikel bei normaler Kammerwandstärke. Parietalthromben und leicht fibrosiertes Endokard sind häufige Begleiterscheinungen. Die Histologie präsentiert eine leicht bis mittelgradige interstitielle Fibrose ohne begleitende

Entzündung, die Myozyten zeigen auffällige Kaliberschwankungen ohne Nekrosezeichen der Herzmuskelzellen. Zur Sicherung der Diagnose kann eine Endokardbiopsie durchgeführt werden.

Die *hypertrophische* Kardiomyopathie (HCM) ist eine genetische Form und beinhaltet eine Einengung der Ventrikellichtung. Sie wird in die obstruktive (HOCM) und die nichtobstruktive Form (HNOCM) unterteilt. Aufgrund einer autosomal - dominant vererbten Störung der Beta - Myosin-Schwerketten, des Alpha - Tropomyosins des Troponin Ts und einer noch nicht näher definierten Störung am Chromosom 11p13-q13 kommt es makroskopisch zu einer asymmetrischen Hypertrophie des Ventrikelseptums. Histologisch ist eine abnormale Anordnung der Herzmuskelzellen mit irregulärem Verlauf zu erkennen; hinzu kommt eine interstitielle Fibrose mit leichten fibrotischen Veränderungen des Myokards. Bei Patienten mit HOCM stehen die durch die morphologischen Veränderungen entstehenden Arrhythmien im Vordergrund. Die häufigste Todesursache bei diesen Patienten ist der plötzliche Herztod. Auch hier schenkt die Endomyokardbiopsie diagnostische Sicherheit. Die *restriktive* Kardiomyopathie (RCM) ist in Mitteleuropa die seltenste Form der primären Kardiomyopathien und weist Ähnlichkeiten zur *Endokarditis parietalis fibroplastica Löffler* auf. Das Endokard weist massive fibrotische Veränderungen auf, Parietalthromben sorgen für eine Einengung des Lumens. Die diastolische Dehnbarkeit ist trotz meist normaler Ventrikelgröße eingeschränkt.

Eine Sonderstellung der primären Kardiomyopathien nimmt die ARVD/C ein. Sie wird im Abschnitt *plötzlicher Herztod* näher behandelt. Die letzte Gruppe der primären Kardiomyopathien ist die Gruppe der *nicht klassifizierbaren*. Sie sind nicht in den Formenkreis der vorher genannten einzuordnen; ihre Ätiologie und die Pathogenese sind unklar (Böcker, Denk, & Heitz, Pathologie, 2004, S. 469ff).

1.1.3.2 Spezifische (sekundäre) Kardiomyopathien

In diese Gruppe reihen sich alle Formen der Kardiomyopathien, die mit der Beteiligung eines anderen Organsystems einhergehen können. Es gibt verschiedene Subformen der sekundären Kardiomyopathien. Am häufigsten findet man jene, die mit *Speicherkrankheiten* (zum Beispiel einer Hämochromatose, Morbus Fabry, Glykogenspeicherkrankheit Typ 2) oder *toxischen* Ereignissen (Medikamente, Schwermetalle, Chemikalien) in Verbindung stehen. Sie kann ihren Ursprung jedoch auch in *inflammatorischen* (bei Sarkoidose), in *endokrinen* (bei Diabetes mellitus, Hyper- und Hypothyreose, Akromegalie) und *neurologischen/neuromuskulären* (Morbus

Recklinghausen, Duchenne-Erkrankung, myotone Dystrophie) Ereignissen haben. Eine sekundäre Kardiomyopathie in *Folge* einer *Krebstherapie* ist ebenfalls bekannt (Fritze & Mehrhoff, 2012, S. 365f).

1.1.3.3 Myokarditis

„Die Myokarditis ist eine durch infektiöse, immunologische, chemisch - toxische oder physikalische Ursachen hervorgerufene Entzündung des Myokards. Der inflammatorische Prozess kann sowohl die Myozyten, das Interstitium und die vaskulären Anteile erfassen. Ist auch das Perikard betroffen, spricht man von einer Perimyokarditis“ (Baenkler, 2001, S. 67).

Laut der WHO und der ISFC-Task-Force 1995 zählt die Myokarditis mittlerweile zu den spezifischen Kardiomyopathien unter dem Namen *entzündliche* Kardiomyopathie. Morphologisch zeigen sich akut entzündliche Veränderungen oder umschriebene myokardiale Narben, die nach durchlebter Myokarditis bestehen bleiben. Man unterscheidet 2 grundlegende Formen: Die *infektiöse* und die *nichtinfektiöse* Myokarditis. Die *infektiöse* Form kann durch Bakterien, Mykosen und Viren, seltener durch Diphtherieerreger oder Protozoen verursacht sein. Bei Immunsupprimierten findet sich häufiger eine durch Pilzinfektionen entstandene Myokarditis, bei Diabetikern durch ihre Infektanfälligkeit eine bakterielle Form. Makroskopisch sind Abszesse des Herzmuskels zu erkennen, die sich als kleine, gelbe Herde zeigen. In der histologischen Untersuchung findet man an den Stellen des untergegangenen Myokards viele Granulozyten. Bei der *nichtinfektiösen* Form sind immunpathologische Mechanismen ursächlich für die Entstehung einer Myokarditis. Bekannte Formen sind die *rheumatische* Myokarditis und die *granulomatöse* Myokarditis. Es zeigen sich in der Morphologie epitheloidzellige Granulome mit Langerhans-Riesenzellen. Diese liegen meist im linken Ventrikel sowie im interventrikulären Septum und können das Reizleitungssystem miteinbeziehen. Im großen Lehrbuch der Pathologie werden in Anlehnung an die Dallas-Klassifikation von 1984 die Formen der Myokarditis und ihr histologisches Bild erläutert:

Die *akute* Myokarditis hat fokale und diffuse mononukleäre Entzündungsinfiltrate mit Myozytolyse und interstitiellem Ödem, während die *abheilende* Myokarditis lymphozytäres Infiltrat ohne Myozytolyse zeigt. Die *abgeheilte* Myokarditis präsentiert sich mit kleinen Narben im Muskelgewebe. Diese Kriterien gelten jedoch nur für die Beurteilung endomyokardialer Biopsien mit histologischer Routinefärbung; chronische

Herzerkrankungen können nicht ohne weiteres durch sie beurteilt werden. Chronische Herzerkrankungen weisen immer eine Myozytenhypertrophie, Degeneration sowie interstitielle Myokardfibrose auf. Auch lymphozytäre Infiltrate ohne offensichtliche Nekrosen werden im Myokard betroffener Patienten gefunden, sodass die WHO und die ISFC-Task-Force Klassifikation von 1996 erstmals den Begriff sowohl der *inflammatorischen Kardiomyopathie* als auch der *akuten* und *chronischen Myokarditis* publizierten (Böcker, Denk, & Heitz, Pathologie, 2004, S. 172ff).

1.1.4 Erkrankungen des Perikards

Die häufigste Erkrankung des Perikards ist die *Perikarditis*. Sie kann vielerlei Ursachen und Erscheinungsformen haben. Die Einteilung erfolgt je nach Pathogenese in *infektiöse* sowie *nicht infektiöse* Perikarditis; je nach Morphologie unterscheidet man die *fibrinöse*, die *eitrige*, die *hämorrhagische* oder die Perikarditis durch *andere Ursachen*. Die *fibrinöse* Perikarditis tritt üblicherweise bei Urämie und rheumatischem Fieber auf. Nach längerem Krankheitsverlauf wird sie bindegewebig umgewandelt und kann zu stranghaften und großflächigen Verwachsungen führen. Histologisch sind ausgedehnte Fibrinauflagerungen zu erkennen, die feinfädig über das Perikard ziehen. Bei der *fibrinös - eitrigen* Perikarditis kommt es durch eine Infektion zu Fibrinausschwitzungen, in denen viele Leukozyten nachweisbar sind. Bei einer schweren Ausprägung sind abszessartige Einschmelzungen tief in das Perikard hinein zu erkennen. Die *hämorrhagische* Form tritt bei schweren Tumorerkrankungen und Tuberkulose auf. Sie ist durch eine hohe Anzahl von Erythrozyten im Exsudat gekennzeichnet. Die *käsige* Perikarditis ist Begleiterscheinung der Tuberkulose; das Epikard ist gespickt von großen, strukturlosen Nekrosen. Epitheloidzellen und Langerhans-Riesenzellen sind hier oft nachweisbar. All diese Erscheinungen haben zur Folge, dass nach der akuten Phase einer Perikarditis das viszerale und parietale Blatt des Perikards verwachsen können und es in der Folge zu einer *Pericarditis constrictiva* kommt. Hierdurch ist die diastolische Kammerfüllung beeinflusst, es entsteht eine Einflusstauung und das Schlagvolumen wird vermindert. Dies kann in einem sogenannten *Panzerherz* gipfeln,- das Perikard ist so steif und verwachsen, dass nur noch die chirurgische Entfernung beziehungsweise *Dekortikation* des Herzbeutels Entlastung verschafft (Thomas, 2006, S. 112f).

1.1.5 Plötzlicher Herztod

Die WHO definiert den plötzlichen Herztod als einen „*Tod, der sich innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen kardialer Symptome ereignet und eine natürliche Ursache hat. Er tritt unerwartet auf und ist nicht durch extrakardiale Ursachen bedingt*“ (Böcker, Denk, & Heitz, Pathologie, 2004, S. 476). Meist ereignet sich der plötzliche Herztod nach körperlicher Ertüchtigung. Betroffen sind meist sowohl Hobby - als auch Leistungssportler. Die Ursache ist in 80 % eine bis zum Tod unbekannte KHK, gefolgt von Kardiomyopathien, hypertensiven Herzerkrankungen, Klappenerkrankungen, Myokarditis, kongenitalen Herzerkrankungen und pathologischen Veränderungen des Reizleitungssystems. 10 % der Betroffenen weisen keine morphologischen Veränderungen auf. Eine besondere Stellung nimmt hier die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVD/C) ein. Die ARVD/C ist eine seltene Form der rechtsventrikulären Kardiomyopathie, bei der es zu einer segmentalen Verdünnung der Muskulatur mit Einlagerung von Fett – Bindegewebe kommt; histologisch sind diese als fettig - fibröse Myokardegenerationen zu erkennen (Böcker, Denk, & Heitz, Pathologie, 2004, S. 471).

Schon 1763 gab es die ersten Aufzeichnungen des Physikers und Anatomen Giovanni Maria Lancisi in seinem Werk *De Motu Cordis et Aneurysmatibus*, in dem er über eine wundersame Erkrankung berichtete, die 4 Generationen einer Familie wiederkehrend ereilte. Neben dem klinischen Symptom der Palpitationen berichtete er auch, dass diese Menschen an plötzlichem Herztod verstarben und ihr rechter Ventrikel dilatiert und aneurysmatisch erweitert war. 1961 wurden die ersten Studien veröffentlicht, die über nicht - ischämisch bedingte morphologische Veränderungen dilatierter rechter Ventrikel berichteten. 1982 wurde bereits eine umfassende klinische Beschreibung der ARVD/C veröffentlicht, die von betroffenen Erwachsenen handelte, die unter ventrikulären Tachyarrhythmien und Linksschenkelblock litten. 1984 wurde erstmals die für die ARVD/C charakteristische *epsilon wave* beschrieben, die in der Elektrokardiographie als wichtiges Zeichen dieser Erkrankung gilt. In den nächsten Jahren kam das Wissen um den engen Zusammenhang des plötzlichen Herztodes und sportlicher Aktivität hinzu; das klinische Bild der ARVD/C bekam Struktur. (Basso, Corrado, Marcus, Nava, & Thiene, 2009, S. 1289).

Eine Studie der Universität von Padua zeigt auf, dass in mehr als 50 % der ARVD/C Fälle eine familiäre Inzidenz mit autosomal – dominantem Bild besteht. Es werden 7 Loci

beschrieben die Veränderungen aufweisen; sie befinden sich auf Chromosom 14 (14q23-q24 und 14q12-q22), auf Chromosom 1 (1q42-q43), auf Chromosom 2 (2q32.1-q32.2), auf Chromosom 3 (3p23) sowie Chromosom 10 (p12-p14). Trotz dieses Wissens sind die genauen genetischen Aspekte und die molekularen Defekte noch unbekannt. 50 % der ARVD/C Familien, bei denen ein klinisches und genetisches Screening durchgeführt wurde, wiesen in keinen der genannten Loci Veränderungen auf – es wurden jedoch weitere Heterogenitäten gegenüber Gesunden gefunden. Somit ist bis heute kein verlässliches Screeningverfahren möglich. Eine autosomal – rezessive Form der ARVD/C ist höchst selten und wurde in Griechenland (Naxos) gefunden. Die *Naxos – Krankheit* ist mit palmoplantarer Keratose und Wollhaar assoziiert und wird auf eine Mutation im genetischen Code des Plakoglobins zurückgeführt, das für den Zusammenhalt vieler Zellen verantwortlich ist – unter anderem jenen im Herzen. Geschlechterspezifisch sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Ratio 1:3) und zeigen zwischen der dritten - und vierten Lebensdekade klinische Symptome, die sich – wie in diesem Punkt schon besprochen - in Form ventrikulärer Arrhythmien und einem Linksschenkelblock bemerkbar machen (Corrado, Basso, Nava, & Thiene, 2001, S. 259ff).

Selten greift die ARVD/C auf den linken Ventrikel über; so zumindest die langjährige Meinung der Experten. Diese These wurde jedoch von einer Autopsiestudie Tavoras widerlegt, der bei 50 Verstorbenen aus verschiedenen Arealen des Herzens Proben entnahm und diese histologisch untersuchte. Das Ergebnis konnte eindeutig beweisen, dass in den meisten ARVD/C Fällen eine biventrikuläre Beteiligung vorherrscht. Ein Trend zum univentrikulären Vorkommen im rechten Ventrikel war größtenteils bei jungen Patienten gegeben; hier waren auch mehr Entzündungszeichen zu finden sowie unterschiedliche Stadien der Erkrankung. (Tavora, et al., 2011, S. 1ff).

Besonders signifikant ist bei der ARVD/C auch das *dysplastische Dreieck*, in dem es zu einer aneurysmatischen Aussackung kommt. Im MRT in T1w Aufnahmen lässt sich eine massive Fetтанreicherung erkennen. Das Myokard ist an dieser Stelle signalarm und tritt in den Hintergrund (Attenberger, Schönberg, & Runge, 2011, S. 128). Bis dato gehört das Cardiac – MRT zu den wenigen Verfahren, die frühzeitig auf die Erkrankung hinweisen. Eine weitere Diagnosesicherung erfolgt durch eine Endomyokardbiopsie, bei der die ARVD/C durch das Fehlen von Fibrosearealen von einer einfachen Lipomatose strikt abgegrenzt gehört (Böcker, Denk, & Heitz, Pathologie, 2004, S. 471).

In der für diese Diplomarbeit durchgeführten Studie werden die Proben aus vier verschiedenen Arealen des Herzens (Lokalisation A: Rechter Vorhof; Lokalisation B: Rechte Kammer; Lokalisation C: Linker Vorhof; Lokalisation D: Linke Kammer) histologisch auf fettig - fibröse Veränderungen untersucht um eine mögliche Korrelation zur ARVD/C zu finden; da laut der Studie Tavoras eine biventrikuläre Beteiligung häufig vorhanden ist (Tavora, et al., 2011, S. 1ff), werden auch die anderen Areale bezüglich möglicher Degenerationen untersucht.

1.2 Das metabolische Syndrom

Übergewicht, das metabolische Syndrom und die koronare Herzkrankheit stehen in engem Zusammenhang zueinander. Laut Pott handelt es sich beim metabolischen Syndrom um

„das gehäufte, gemeinsame Auftreten von abdomineller Adipositas, Diabetes mellitus (einschließlich Vorstufen wie gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz), atherogener Dyslipidämie und arterieller Hypertonie. Der Begriff Wohlstandssyndrom wurde für das Zusammentreffen dieser Krankheiten bereits 1964 von Mehnert vorgeschlagen. Er verdeutlicht die Ursache des Syndroms, da er andeutet, dass die an ihm beteiligten Erkrankungen in Wohlstandsgesellschaften, wie in Europa und Nordamerika, in Folge einer Über und Fehlernährung auftreten“ (Pott, 2007, S. 1).

Eine wichtige Größe zur Ermittlung des Idealgewichtes ist neben Parametern wie der Messung mit dem Lipometer der *Broca – Index*:

Idealgewicht = Körpergröße in Zentimetern minus 100 = Körpergewicht in kg.

Normalgewicht = Idealgewicht plus 10 % .

Übergewicht = Idealgewicht + 20 % und mehr.

Zur genaueren Bestimmung dient der *Body – Mass – Index* (BMI):

$\text{Körpergewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}]^2$

Daraus ergibt sich schlussfolgernd gemäß Pott (2007, S. 22):

Normalgewicht: 20-25

Übergewicht 1: 25-30

Übergewicht 2: 30-40

Übergewicht 3: über 40

Neben diesen Messgrößen kristallisiert sich immer mehr heraus, dass die viszerale Fettverteilung, bestimmt durch die Messung des Bauchumfanges, einen wesentlichen Bestandteil zur Definition des metabolischen Syndroms darstellt. Laut H. Toplak beträgt der normale Bauchumfang eines weiblichen Europäers < 80 cm und der eines männlichen < 94 cm, kann jedoch auf Grund ethnischer Einflüsse variieren. Ein mäßig erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und somit eine Indikation zur Änderung des Lifestyles hat eine Frau ab 88 cm Bauchumfang und ein Mann ab 102 cm. Ab einem BMI über 30 kg/m² spricht man schon – unabhängig von der Fettverteilung – über ein „krankhaftes Zustandsbild“ (Toplak, 2008, S. 243ff). In Anlehnung an die World Health Organization (WHO) und der International Diabetes Federation (IDF) ergibt sich folgende Definition:

World Health Organization WHO

Hyperinsulinämie* oder Nüchternblutzucker oder Blutzucker 2 Stunden nach OGTT	> 110 mg% (6,1 mmol/l) > 200 mg% (11,1 mmol/l)
Viszerale Fettleibigkeit (min. 2)	
Body-Mass-Index	> 30 kg/m
Bauchumfang/Hüftumfang oder Bauchumfang	> 0,9 > 94 cm
Dyslipidämie	
Serumtriglyzeride	> 150 mg% bzw. 1,7 mmol/l
HDL-Cholesterin	< 35 mg% bzw. 0,9 mmol/l
Blutdruck	> 140/90 mm Hg oder antihypertensive Therapie
Mikroalbuminurie oder Albumin/Kreatininratio	> 20 mg/min > 30 mg/g

* definiert als Nüchterninsulinspiegel oder ein HOMA-Wert in der obersten Quartile der nicht diabetischen Normalbevölkerung.

Tabelle 2 - Definition metabolisches Syndrom laut WHO 1998 (Mayer, 2007)

International Diabetes Federation IDF

Bauchumfang	
Männer	> 94 cm
Frauen	> 80 cm
<i>plus mindestens 2 der folgenden Faktoren:</i>	
Serumtriglyzeride	> 150 mg% (1,7 mmol/l) oder Therapie
HDL-Cholesterin	
Männer	< 40 mg% (1,0 mmol/l) oder Therapie
Frauen	< 50 mg% (1,3 mmol/l) oder Therapie
Blutdruck	> 130/85 mmHg oder Therapie
Nüchternblutzucker	> 100 mg% (5,6 mmol/l)
Diabetes mellitus Typ II	

Tabelle 3 - Definition metabolisches Syndrom laut IDF 2004 (Mayer, 2007)

1.2.1 Morphologische Veränderungen des Myokards bei Hypertonie und Diabetes mellitus

Zwei maßgebliche Bestandteile des metabolischen Syndroms sind der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie. Die *Hypertensive Herzerkrankung* gilt als Synonym für Hypertonie bedingten Schäden des Myokards. Bei den 20 – 30 Jährigen haben weniger als 5%, bei den 40 – 50 Jährigen circa 20% und bei den 60 – 80 Jährigen unglaubliche 50% einen arteriellen Hypertonus. Das zu Anfang der Erkrankung asymptomatische Bild hat bei fast jedem zweiten Hypertoniker kardiale Organmanifestation zur Folge. Diese beinhaltet sowohl eine Hypertrophie des Herzens als auch globale Arteriosklerose, zu der sich auch die Koronarsklerose zählt (Remmele, 1999, S. 138). Die Hypertrophie des Herzens dient als Kompensationsmechanismus für die zunehmende Herzarbeit. Dieser Umbau kommt vor allem bei Patienten mit einem Widerstandshochdruck vor (etwa 95%) und wird durch den erhöhten peripheren Widerstand verursacht. Der Hypertonus fördert die Zunahme der Koronarsklerose einerseits und die Hypertrophie des Myokards andererseits. Beide Faktoren zusammen sind Ursache für einen erhöhten Sauerstoffbedarf, gleichzeitig jedoch auch für die Minderversorgung des Myokards mit selbigem, sodass es bei einer ausbleibenden Behandlung zu Herzinsuffizienz und Herzversagen kommt. Makroskopisch lassen sich spezifische Veränderungen in der linken Herzkammer finden. Das Myokard dort ist verdickt und steif, die Kammerwandstärke liegt weit über den normalen Werten. Im Zuge der *Gefügeveränderung* kann die Kammerwandstärke aufgrund der nachfolgenden Dilatation jedoch wieder dünner werden. Das Herzgewicht ist ein weiteres spezifisches Zeichen und maßgeblich vergrößert. Vor allem der linke Ventrikel kann das 3 – 4 fache an Gewicht haben. Interessant ist, dass bei fast 15% der Hypertoniker die Hypertrophiezeichen irregulär auf Herzspitze, Basis und Septum verteilt sein können. Histologisch präsentiert sich das Bild verbreiteter Muskelzellen, die bei gleichzeitig bestehender Koronarstenose auch disseminierte Schwielen aufweisen. Auch Mikroarteriopathie der kleinen intramyokardialen Arterien kann verstärkt auftreten. Die anatomische Diagnose und das Vollbild der *hypertensiven Herzerkrankung* besteht nur dann, wenn andere Herzerkrankungen wie angeborene Herzfehler und Klappenfehler ausgeschlossen werden können (Remmele, 1999, S. 138f).

Eine weitere Veränderung, die einem metabolischen Grundleiden zuzuordnen ist, ist die *Kardiomyopathie durch Diabetes mellitus*. Obwohl sie als eigenständiger Punkt angeführt wird, handelt es sich eher um alters- als stoffwechselbedingte Veränderungen des

Myokards. Das Zusammenspiel von diabetogener Mikroangiopathie, Kalziumüberladung und Muskelstoffwechselstörung wird dabei diskutiert (Remmele, 1999, S. 152). Faktum ist, dass die meisten morphologischen Veränderungen des Myokards bei metabolischem Syndrom ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren darstellen.

2 Material und Methoden

In diesem Kapitel werden alle praktischen Punkte - angefangen von der Beschau des Verstorbenen über die Entnahme und Beurteilung des Organs und der Gewebeprobe bis hin zur Herstellung und Befundung der Schnitte - erörtert. Der praktische Teil dieser Arbeit ist sehr umfangreich gestaltet und ermöglicht somit einen tiefen Einblick in die tagtägliche Arbeit eines Pathologen. Nachdem in der Einleitung auf das klinische Bild der behandelten Erkrankungen eingegangen wurde, gilt es nun in diesem Punkt strukturelle Veränderungen des Myokards und der Koronararterien makroskopisch und mikroskopisch zu erkennen und mögliche Korrelationen der Gruppen zueinander zu finden.

2.1 Totenbeschau

Den ersten Schritt der praktischen Arbeit stellt die Totenbeschau dar.

Laut Sedivy (1998, S. 17) ist schon seit Maria Theresia eine Totenbeschau üblich. Sie dient zur Feststellung des eingetretenen Todes, ist hinweisend auf die Art und Ursache des Exitus und war damals wie heute vor allem dann von Wichtigkeit, wenn die Todesursache oder die Art des Todes ungeklärt erschien.

Um sich einen allgemeinen Eindruck zu verschaffen, erfolgt zuerst die Beurteilung der Haut. Dabei wird auf verschiedene Kriterien geachtet:

„Farbe, Turgor, Blutungen (Petechien Suffusionen, Hämatome), Striae, Tumoren, Tätowierungen, Operationsschnittwunden, Narben, Ausschläge (Effloreszenzen, Exantheme) und Verletzungen (Abschürfungen, Hämatome, Rißquetschwunden“) (Sedivy, 1998, S. 30).

Sollte einer dieser Punkte zutreffen beziehungsweise der Obduzent Abnormitäten am Körper des Toten finden, so werden diese in ein extra für die Totenbeschau verwendetes Formular eingetragen und an einer darin vorhandenen Vorlage in Form eines menschlichen Körpers eingezeichnet. Solche Auffälligkeiten können unter anderem hinweisend auf Gewalteinwirkung, Vorerkrankungen, ein Unfallgeschehen oder einen Suizid sein. *Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, Ernährungszustand sowie Allgemeinzustand* sind Punkte,

die ebenfalls bei der Beschau erörtert werden; für diese Arbeit wurden sie jedoch in das eigens angefertigte Layout eingetragen und werden somit im nächsten Punkt behandelt.

2.2 Layout zur makroskopischen Beurteilung

Die makroskopische Beurteilung des Herzens ist grundlegender Baustein zur genauen Beurteilung des Myokards wie auch der Koronararterien. Zu diesem Zwecke wurde in Zusammenarbeit mit Cand. Med. Stella Maria Bonschak ein Layout entworfen, das einem Obduktionsprotokoll - ähnlich dem, das auf dem Institut für Pathologie Graz verwendet wird - von der Funktionalität her gleicht und durch seine Spezifität eine makroskopische Beurteilung maßgeblich erleichtert. Anders als bei einem normalen Obduktionsprotokoll wird hier das Augenmerk nicht auf alle Organe, sondern besonders auf das Herz gelegt. Das anonymisierte Protokoll enthält folgende Messgrößen, die im Anschluss der Einteilung in die Gruppen und für die statistische Auswertung behilflich waren:

Anamnese:

- *Alter*

Für diese Studie wurden verstorbene Patienten im Alter von 10 bis 100 Jahren obduziert und in weiterer Folge zur Studie herangezogen.

- *Geschlecht*

Es wurde Patientengut beiderlei Geschlechts analysiert.

- *Allgemeinzustand (AZ)*

Der AZ beinhaltet 4 verschiedene Konstitutionstypen, 3 davon wurden von dem deutschen Psychiater Ernst Kretschmer geprägt: Der Pykniker, der Astheniker und der Athletiker. Der pyknische Typ ist mittelgroß, hat einen gedrungenen Körperbau und kurzen Hals, dazu ein meist breites Gesicht. Der Thorax ist unten meist breiter als oben. Der Athletiker hat einen kräftigen Körperbau, breite Schultern einen breiten, kräftigen Thorax. Der Astheniker hingegen ist mager, zart und schmalgesichtig. Er ist blass, hat einen langen Hals, dünne Arme und Beine und einen relativ kleinen Kopf. Diesen 3 Konstitutionstypen schloss sich im Laufe der Zeit der Mischtyp an, der heute wohl der weit verbreitetste Körperbautyp ist (Siems, Bremer, & Przyklenk, 2009, S. 88f).

- *Ernährungszustand (EZ)*

Der EZ eines Menschen wird als gut, adipös, reduziert oder kachektisch klassifiziert. Oft steht dieser im Zusammenhang mit Krankheiten; so ist zum Beispiel die Tumorkachexie ein allgemein bekannter Zustand von Krebspatienten und auf einen erhöhten Grundumsatz zurückzuführen. Der EZ wurde bei der Beschau der Verstorbenen eingeschätzt und mit Hilfe des Gewichtes und der Körpergröße verifiziert.

- *Bauchumfang*

Der Bauchumfang wird in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und der Oberkante des Hüftknochens gemessen. Er dient der Bestimmung des viszeralen Fettgewebes und steht laut Toplak in engem Zusammenhang mit dem Auftreten des metabolischen Syndroms und somit mit dem Vorhandensein von Diabetes mellitus, Koronarer Herzkrankheit und einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle. Der normale Wert liegt bei Frauen < 80 cm, bei Männern < 94 cm. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Frauen, wenn der Bauchumfang 80-88 cm misst und bei Männern 94-102 cm. Bei einem Umfang > 88 cm bei Frauen und > 102 bei Männern besteht ein stark erhöhtes Risiko, an einer der oben genannten Erkrankungen zu leiden (Toplak, 2008, S. 244).

- *Messung mit dem Caliper*

Bei einem Caliper handelt es sich um einen Hautfalten-Greifzirkel, mit dem Hautfalten gemessen werden. Diese bestehen aus zwei Schichten von Hautgewebe und zwei Schichten von subkutanem Fett. Hierbei handelt es sich um ein Schätzverfahren, das davon ausgeht, dass „*das subkutane Fettgewebe einen konstanten Anteil der total vorhandenen Fettmasse darstellt und dass die ausgewählten Messorte für die durchschnittliche Dicke des subkutanen Fettgewebes repräsentativ sind*“ (Van den Berg, et al., 2007, S. 203). Bei Frauen wird an Trizeps, Bauch und Hüfte, bei Männern an Brust, Bauch und Oberschenkel gemessen und der Wert mittels der *3-Falten Formel* von Jackson und Pollock ermittelt. Diese lautet gemäß Engel (2004, S. 9) wie folgt:

S = Summe der Mittelwerte der 3 Falten in [mm]

A = Alter in Jahren

Männer: $D = 1,1093800 - 0,0008267 * S + 0,0000016 * S^2 - 0,0002574 * A$

Frauen: $D = 1,089733 - 0,0009245 * S + 0,0000056 * S^2 - 0,00012828 * A$

Fett [%] = $495 / D - 450$

Laut einer Empfehlung von Principles + Labs for Physical Fitness und Wellness liegt der Normbereich bei Männern bei 15 - 20 %, der bei Frauen bei 20 - 25 %.

Folglich ist laut dieser Formel zum Beispiel eine weibliche Person unter 20 Jahren mit einem prozentuellen Fettanteil von >27% über dem durchschnittlichen Wert, eine männliche Person unter 20 Jahren bei einem Wert von >22%. Bei den 20 – 30 Jährigen Frauen liegt der kritische Wert bei >28%, zwischen dem 30 – 40.ten Lebensjahr bei >29%, bei 40 – 50 Jahren bei >30% und bei den über 50 Jährigen bei >31%. Bei den Männern ist die Verteilung mit den zunehmenden Lebensjahren etwas anders. Die 20 – 30 Jährigen mit einem Wert >23%, die 30 – 40 Jährigen mit >24%, die 40 – 50 Jährigen mit >25% und die über 50 Jährigen mit >26% entsprechen der Risikogruppe mit einer metabolisch ungünstigen Fettverteilung (Aktiv-Powertours® Ltd. & Co. KG, 2013).

- *Grundleiden*

Das Grundleiden wird den klinischen Vorbefunden entnommen. Die Gruppen dieser Studie wurden in kardiovaskuläre und Herzerkrankungen, Patienten mit metabolischem Syndrom, Tumorpatienten und einer allgemein gültigen Gruppe mit anderen Erkrankungen (Restgruppe) geteilt.

- *Todesursache*

Die Todesursache wurde nach der Obduktion von einem Facharzt aufgrund der vorliegenden Pathologien herausgefunden und in den Totenschein eingetragen.

Myokard:

Beim Myokard wurden in der makroskopischen Untersuchung Hypertrophie und Dilatation getrennt für den linken Vorhof, die linke Kammer, den rechten Vorhof und die rechte Kammer festgehalten:

- *Dilatation*

Die Dilatation wurde in 4 Grade eingeteilt: Keine (0), Grad 1 (+), Grad 2 (++) und Grad 3 (+++). Es handelt sich hierbei um eine subjektive Einschätzung, die laut Sedivy (1998, S. 77) mit der Konfiguration der Herzspitze (gotisch, romanisch) untermauert wird.

- *Hypertrophie*

Um die Hypertrophie der rechten oder der linken Kammer zu erkennen, wird deren Stärke gemessen. Die normale Kammerwandstärke beträgt beim rechten Ventrikel 3 – 5 mm und beim linken Ventrikel 13 – 15 mm (Sedivy, 1998, S. 77). Auch sie wurde in 4 Grade

eingeteilt: Keine (0), Grad 1 (+), Grad 2 (++) und Grad 3 (+++). Je weiter die linke und die rechte Kammerwandstärke von den Normwerten abweicht, desto höher ist der Grad der Veränderung.

Klappenumfänge:

Alle 4 Klappen wurden nach der Eröffnung des Herzens und der Durchführung der Schnitte nach Rokitansky abgemessen und in die Tabelle eingetragen. Die Normwerte für die Klappenumfänge sind wie folgt:

Trikuspidalklappe: 12 cm, Pulmonalklappe: 8,5 cm, Aortenklappe: 7,5 cm und Mitralklappe 10 cm (Sedivy, 1998, S. 103). Abweichungen können Zeichen für eine Klappeninsuffizienz sein, Verbackungen der Segel hingegen für eine Stenose.

Herzgewicht:

Das Herzgewicht ist im Durchschnitt bei Frauen um die 280g und bei Männern 320g. Ab einem Herzgewicht von 500g spricht man vom *kritischen Herzgewicht* (Sedivy, 1998, S. 103).

Koronararterien:

Im Zuge dieser Studie erfolgte die makroskopische Beurteilung der linken Koronararterie (LAD). Es wurden sowohl Stenose- als auch Sklerosegrad beurteilt und durch die abermals bestehenden 4 Grade (siehe oben) klassifiziert. Bei der Stenose galt Grad 0 als frei von Einengungen, Grad 1 (+) bedeutete eine 50%ige Einengung im Längsdurchschnitt (75% im Querschnitt), Grad 2 (++) eine 70%ige (90% im Querschnitt) und Grad 3 (+++) eine 90%ige Einengung im Längsschnitt (99% im Querschnitt) (Lapp & Krakau, 2010, S. 193).

Der Stenosegrad setzt sich normalerweise aus 6 Graden zusammen: Keine (0), Grad 1 (<25% - diffuse, nicht stenosierende Koronararteriosklerose), Grad 2 (25-50% - geringgradige Stenose), Grad 3 (50-75% - mittelgradige Stenose), Grad 4 (>75% - höhergradige Stenose) und Grad 5 (100% - kompletter Verschluss) (Lapp & Krakau, 2010, S. 193). Da eine allzu genaue Beurteilung makroskopisch nicht möglich ist, werden die Grade zusammengefasst und bei der makroskopischen Untersuchung mit Grad 0 (keine Veränderungen), Grad 1 (entspricht demnach 25-50%), Grad 2 (entspricht 50-75%) und Grad 3 (entspricht 75-100%) beurteilt.

All diese Parameter werden in dem Layout jedes Patienten zusammen mit etwaigen Auffälligkeiten eingetragen und in Summe für die makroskopische Beurteilung

herangezogen. Dank dieser genauen Dokumentation wurden die weiteren Arbeitsschritte vereinfacht und somit ein übersichtliches Arbeitsfeld geschaffen.

2.3 Anatomisch korrekte Obduktion des Herzens

Nachdem das Herz bei der Beschau gewogen und äußerlich begutachtet wurde, überprüft man Peri- und Epikard. Danach wird - wie es am Institut für Pathologie Graz üblich ist - die Eröffnung mittels der 4 Herzschnitte nach Rokitansky durchgeführt. Im Anschluss kann so eine Beurteilung des Myokards und der Koronararterien, die zu diesem Zwecke eröffnet wurden, erfolgen. Dieses Kapitel behandelt alle bei der Obduktion durchgeführten Punkte, die maßgeblich an der makroskopischen Beurteilung beteiligt sind.

2.3.1 Beurteilung des Peri- und Epikards

Es erfolgt nun die Beurteilung des Peri- und Epikards. Das Augenmerk wird hierbei auf Verwachsungen, auf Änderungen der Beschaffenheit der Serosa (matt, rau, glanzlos, verdickt), sowie auf Blutungen (petechial, flächenhaft) oder Fibrinablagerungen (abstreifbar, nicht abstreifbar), gelegt. Diese Abnormitäten können auf das Bestehen diverser Erkrankungen hinweisen, zum Beispiel einer akut fibrinösen Perikarditis, die sich als Zottenherz präsentiert, oder auch auf chronische Formen, die im Verlauf ein Verwachsen der Serosablätter mit sich ziehen und als *Concretio pericardii cum epicardio* bezeichnet werden. Normalerweise bleibt ein dreieckiges Areal im Bereich des rechten Ventrikels frei von epikardialem Fettgewebe; das Myokard schimmert hier bräunlich durch die Serosa. Findet sich hier eine Vermehrung des Fettgewebes, eine Lipomatose, kann diese hinweisend auf strukturelle Veränderungen des Myokards darstellen (Sedivy, 1998, S. 50f).

2.3.2 Beurteilung der Blutversorgung

Im folgenden Absatz werden die arterielle Versorgungstypen nach Fanghänel, Pera, Anderhuber und Nitsch (2003, S. 865f) sowie Sedivy (1998) zitiert:

Es werden prinzipiell 3 Versorgungstypen unterschieden. Man orientiert sich daran, welche Koronararterie die A. interventricularis posterior abgibt. Beim Rechts- sowie beim balancierte Versorgungstyp, auch *Normalversorgungstyp* genannt, wird diese von der A. coronaria dextra abgegeben, beim Linksversorgungstyp von der A. coronaria sinistra.

In diesem Bereich herrschen relativ große Anastomosen zwischen hinterer und vorderer intraventrikulärer Arterie vor, sodass im Falle eines Verschlusses der Versorgungstyp ausschlaggebend für die Funktionseinschränkung des Myokards und die daraus resultierenden Folgen ist.

- *Balancierter Versorgungstyp*

Etwa 10-20 % der menschlichen Herzen werden über ihn versorgt. Hier entspringt der Ramus interventricularis posterior der rechten Koronararterie und verläuft im Sulcus interventricularis posterior. Der angloamerikanische Raum bezeichnet diesen als balancierten Typen, da beide Aa. coronariae den Sulcus interventricularis posterior erreichen.

- *Linksversorgungstyp*

Mit 10-15 % ist er der seltenste Versorgungstyp. Der Ramus circumflexus (CX) der linken Koronararterie ist das tragende Gefäß der myokardialen Versorgung. Er erreicht den Sulcus interventricularis posterior und versorgt die linke Hinterwand sowie das hintere Drittel des Septums mit.

- *Rechtsversorgungstyp*

Ist mit 60-85 % der häufigste Versorgungstyp. Es dominiert die rechte Koronararterie (RCA), aus der der Ramus interventricularis posterior entspringt. Die RCA ist bis auf die linke Hinterwand verfolgsbar; sie versorgt diese wie auch Anteile der linken Vorderwand.

Zwischen den Ästen der Koronararterien bilden sich zahlreiche Anastomosen, vor allem im Bereich des Septums sind diese von großer Bedeutung. Kommt es zu einer Unterbrechung des Blutflusses wie beispielsweise bei der koronaren Herzkrankheit, so kann sich an dieser Stelle ein die Versorgung übernehmender Kollateralkreislauf bilden.

2.3.3 Die Beurteilung von Größe und Form

Von großer Aussagekraft sind die Form und das Gewicht des Herzens. Diese können ein wichtiger Hinweis auf eine kardiale Hypertrophie sein. Das normale Herzgewicht des Erwachsenen beträgt bei Frauen 250-300 g (durchschnittlich 230 g) und bei Männern 300-350 g (durchschnittlich 320 g). Prinzipiell gilt: Herzgröße = Größe der Patientenfaut. Vom *kritischen Herzgewicht* spricht man bei einem Gewicht von 7 – 7,5 g/Kg Körpergewicht. Bei einem 90 kg schweren Ausdauersportler würde das kritische Herzgewicht somit bei

650 g liegen (Riede, Werner, & Freudenburg, 2009, S. 225). Ab diesem Zeitpunkt ist eine adäquate koronare Versorgung nicht mehr gewährleistet und die normale Herzfunktion nicht mehr möglich. Bei Sportlern jedoch werden durch wiederholte bzw. langanhaltende Mehrfachbelastung des Herzens die Muskelfasern länger und dicker, sein Volumen und die Masse nehmen dadurch zu. Als Folge kommt es zu einem vergrößerten Schlagvolumen zu einem gesteigerten Herzminutenvolumen bei Belastung. In Ruhe ist die Herzfrequenz wegen des hohen Schlagvolumens gesenkt und der Sportler dadurch bradykard. Das Sportlerherz nimmt jedoch auch an Wandstärke zu, sodass die Zunahme des Radius kompensiert ist und man dadurch von keiner höhergradigen Schädigung des Herzens ausgeht, wie man sie bei der Größenzunahme eines untrainierten Menschen hat. Nichtsdestotrotz wirkt sich diese Hypertrophie auf die kardiale Blutversorgung aus (Lang & Lang, 2007, S. 69).

2.3.4 Die 4 Herzschnitte nach Rokitansky

Carl Rokintansky (1804-1878) war Teil des berühmten *Dreigestirns* der österreichischen Medizin des 19.ten Jahrhunderts und Vorreiter der deskriptiven Pathologie. Nach ihm wurden die bis heute verwendeten 4 Herzschnitte benannt, die dem Obduzenten einen makroskopischen Überblick der Ein- und Ausstrombahn des linken und rechten Ventrikels ermöglichen. (Die Wiener Bezirksmuseen, 2012). Diese gliedern sich laut Rokitansky (Sedivy, 1998, S. 52ff) in folgende Schritte:

Erster Herzschnitt

Durch den ersten Herzschnitt eröffnet der Pathologe den linken Ventrikel entlang des Margo obtusus und somit die linke Einstrombahn.

Unter Orientierung am Einmündungsbereich der Lungenvenen wird unter Erhaltung des linken Vorhofes sowie der Mitralklappe die linke Herzkammer dargelegt. Hierdurch ist der Klappenzustand beurteilbar und etwaige Stenosen klar zu erkennen. Durch die Knopfschere wird der Schnitt in den linken Vorhof erweitert und die Beurteilung der Mitralklappe ermöglicht. Die gesunde Mitralis ist zart und schlussfähig. Zeigt sich jedoch das Bild verdickter, plumper und verwachsener Sehnenfäden, handelt es sich um postendokarditische Umbauten.

Anschließend erfolgt die Beurteilung der Weite des Ventrikels. Eine gesunde Kammer stellt sich in *gotischer Spitzenbogenform* dar. Eine Dilatation hingegen beschreibt Rokintansky als *romanische Grundbogenform*, bei der auch abgeplattete Papillarmuskel

deutlich zu erkennen sind. Ist der Ventrikel jedoch maximal kontrahiert, spricht man von einem *Cor contractum*; Folge eines Schocks jeglicher Genese.

Zweiter Herzschnitt

Der zweite Herzschnitt eröffnet die rechte Einstrombahn.

Der rechte Ventrikel des durch Daumen und Zeigefinger aufgehobenen Herzens wird mit dem Margo acutus in Richtung des Obduzenten zeigend durch einen Stoß mit dem Hirnmesser eröffnet und knapp vor der Trikuspidalklappe wieder durchstoßen. Entlang dieser anatomischen Linie kann nun durch das *Vorfallen* des Messers der rechte Ventrikel geöffnet werden und die analoge Beurteilung der Klappen erfolgen. Im Anschluss wird der Schnitt bis in die Vena cava inferior erweitert, sodass diese gut beurteilbar ist und mögliche Abnormitäten für den Obduzenten sichtbar.

Dritter Herzschnitt

Der dritte Herzschnitt eröffnet die rechte Ausstrombahn.

Nach Überprüfung des Ostiums der Taschenklappe mittels Zeigefinger wird das Hirnmesser in den Truncus pulmonalis eingeführt und knapp oberhalb der Klappenebene die Arterienwand durchstoßen. Die septumwärts gerichtete Messerspitze durchtrennt das Myokard an dieser Stelle, wodurch die dreieckige Vorderwand des rechten Ventrikels nun angehoben und die Pulmonalklappe auf mögliche Pathologien untersucht werden kann.

Vierter Herzschnitt

Der vierte und letzte Herzschnitt eröffnet die linke Ausstrombahn.

Mit einer Sonde folgt man der Lichtung der Aortenklappe und überprüft deren Beschaffenheit. Danach hebt man das gesamte Herz an und führt die Spitze des Hirnmessers hinter dem septal gelegenen Segel der Aortenklappe in die Aorta ein. Das Myokard wird mit sägenden Bewegungen nach oben bis etwa zur Hälfte der Kammer durchschnitten. Nach einem Griffwechsel kann dieser Schnitt ohne Behinderung zu Ende geführt werden. Durch ihn werden die rechte Vorderwand als auch das Septum geteilt. Da diese Schnittführung bei kongenitalen Vitien von Nachteil sein kann, wird in diesen Fällen die Sektionstechnik nach Langer angewandt (Sedivy, 1998, S. 52ff).

Nach der Darstellung des Herzens durch diese 4 Schnitte werden Arcus aortae, seine großen Äste, die Halsgefäße bis zur Bifurkation der Karotiden und die Aorta descendens ebenfalls eröffnet und auf das Vorhandensein arteriosklerotischer Ablagerungen, aneurysmatischer Ausbuchtungen und anderer pathologischer Veränderungen untersucht. Diese nach Rokintansky durchgeführte Sektion bildet den Grundstein für eine adäquate makroskopische Beurteilung des Herzens und ist somit fundamentaler Bestandteil dieser Studie (Sedivy, 1998, S. 53)

2.3.5 Makroskopische Beurteilung der Koronararterien und des Myokards

Bei der makroskopischen Beurteilung des Myokards wird auf Farbe und Oberflächenbeschaffenheit geachtet. Das gesunde Myokard präsentiert sich braunrot und glatt. Je nach Erkrankung kann sich die Farbe ändern; bei einem frischen Infarkt (6-24 Stunden) lässt sich makroskopisch ein abgeblasstes Areal feststellen, in dessen Mitte eine lehmgelbe Nekrose zu sehen ist, gesäumt von einem hyperämischen Randsaum. Nach 3-7 Tagen kommt zu der gelben Nekrose rotes Granulationsgewebe im Randbereich hinzu, ein Zeichen für den beginnenden Abbau der Koagulationsnekrose durch Makrophagen. Nach 6 Wochen ist nur noch eine Narbe zu erkennen, histologisch zeigt sich fibrotisches Gewebe (Böcker, Denk, & Heitz, 2004, S. 158). Abgeblasste, ischämische Areale können auch ein Hinweis auf eine hochdosierte Katecholamingabe bei kardiopulmonaler Reanimation sein. Eine Myokarditis liefert schlaffes, poröses, gelb - scheckiges Myokard. Kleine, weißliche Flecken und streifige Bindegewebszüge geben Hinweis auf eine diffuse Myokardfibrose (Sedivy, 1998, S. 54). Dabei handelt es sich um eine überproportionale Vermehrung des Kollagenanteils im Myokard, wie sie sich bei dem hypertrophen Gewebe von Patienten mit arterieller Hypertonie und solchen mit chronischer Herzinsuffizienz findet. Somit ist die Myokardfibrose ein wesentliches Merkmal der dilatativen Kardiomyopathie und der koronaren Herzerkrankung (Rosenthal & Kolloch, 2004, S. 252).

Nach der Beurteilung des Myokards erfolgt die der Koronararterien. Vorsichtig werden diese mit einer kleinen Schere eröffnet und entlang ihres Verlaufes so weit wie möglich aufgeschnitten. Es gibt verschiedene Formen der Koronarsklerose. Bei dem *ektatischen* Typ wird das betroffene Gefäß in ein starres, kalkhartes Rohr umgewandelt. Die *stenosierende* Sklerose ist manschettenförmig und betrifft meist den Ramus interventricularis anterior (RIVA). Sie ist 1 – 2 cm unterhalb des Abganges aus der Aorta zu finden. Im Querschnitt zeigt sich eine halbmondförmige, durch grauweiße Kalkeinlagerungen verursachte Lumeneinengung. An der Intima präsentieren sich fest

verhaftete *Atherome*, die kaum zu entfernen sind. Bei einem thrombotischen Geschehen ist die Gefäßlichtung durch ein dunkelrotes Blutgerinnsel verlegt (Thomas, 1996, S. 171).

Je nach Ausmaß des Verschlusses wird die Koronarsklerose in der Pathologie in leicht, mittel- bis schwergradig eingeteilt.

2.4 Histologische Beurteilung

Nach der im vorangegangenen Kapitel behandelten makroskopischen Beurteilung wird in diesem die unter dem Mikroskop erfolgte histologische Beurteilung näher beleuchtet. Die bei der Obduktion entnommenen Proben wurden so schnell wie möglich weiterverarbeitet, um Autolyseschäden des Gewebes zu vermeiden. Nach einer eintägigen Ruhezeit in Formalin wurden sie eigenhändig in Paraffin gegossen und die fertigen Paraffinblöcke zur Weiterverarbeitung an die Medizinisch - technischen Assistentinnen (MTAs) des Institutes für Pathologie Graz weitergereicht. Die Medizinisch - technischen Assistentinnen fertigten von den Blöcken mittels Mikrotom hauchdünne Schnitte an und fixierten diese auf Objektträgern, sodass sie bereit für die Auswertung waren.

Es folgte die histologische Beurteilung des Myokards und die durch ein Computerprogramm unterstützte Auswertung der Breite von Epikard und Myokard sowie deren Verhältnis (Ratio) zueinander. Die daraus gewonnenen Ergebnisse wurden in einer Exceltabelle eingetragen und die gefragten Größen mittels selbiger errechnet.

2.4.1 Einbettung der Proben und Herstellung der Paraffinblöcke

Nach der Entnahme der Proben aus dem Myokard wurden diese vor Ort mit einem Skalpell in die passende Größe geschnitten (ungefähr 1x1x1 cm) und in eine 4%ige gepufferte Formalin - Lösung eingelegt. Die schnelle Verarbeitung und Einbettung der Proben ist deshalb so wichtig, weil das Gewebe schon nach kurzer Zeit autolytisch wird und somit weniger gut zu beurteilen ist. Um eine 1 cm³ große Gewebeprobe zu fixieren, reicht eine Einbettung über Nacht bei Zimmertemperatur aus. Bei größeren Proben sollte die Dauer des Fixierens dementsprechend verlängert werden. Bemerkt man, dass Blut aus dem Gewebe austritt, sollte die Formalin-Lösung gewechselt werden, um ein gutes Ergebnis zu erzielen. Ist die Fixierung unzureichend lange oder das Formalin zu stark von Blut durchtränkt gewesen, kann dies bei weiteren Arbeitsschritten, zum Beispiel immunhistochemischer Anfärbung, von Nachteil sein und die Qualität der Proben wird

durch unzureichende Färbung herabgesetzt (Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, 2012). Nach der Fixierung durch Formalin wurden die Proben in Paraffin eingebettet und auf einer Kühlplatte circa 10 bis 15 Minuten gekühlt und ausgehärtet, um sie im Anschluss durch die medizinisch - technischen Assistentinnen (MTAs) am Mikrotom schneiden zu lassen. Das Mikrotom ist ein Schneidegerät, das von Paraffinblöcken Mikrometer dünne Schichten abschneiden kann. Die hauchzarten Paraffinschnitte werden auf Glasobjektträger aufgezogen und für 45 Minuten bei 60 - 70 Grad in den Brutschrank zur sogenannten *Entparaffinierung* gegeben. Anschließend werden sie für 15-20 Minuten in eine mit Xylol gefüllte Küvette eingetaucht. Danach folgt 2 minütig das Eintauchen in 100%, 70% und 50%igen Alkohol. Ist dieser Schritt getan, wird in eine weitere Küvette Phosphat gepufferte Salzlösung geschüttet und der Schnitt in diese getaucht, um kurz darauf mit Wasser abgespült zu werden. Danach beginnt die eigentliche Färbung; erst wird der Schnitt 3 Minuten mit Hämalaun gefärbt, danach 3 Minuten mit heißem Wasser *gebläut*, dann im Abstand von jeweils 2 Minuten in Eosin, in 90%igem und danach in 100%igem Alkohol getränkt. Zum Abschluss folgt das Eindecken in Butylacetat, bis der fast fertige Schnitt im letzten Schritt ein passendes Deckglas bekommt, das mit Eindeckmedium angestrichen wurde. Dieses verteilt sich gleichmäßig unter dem Glas; somit ist der letzte Schritt zur Vollendung des Schnittes getan und dieser so weit, um unter dem Mikroskop histologisch beurteilt zu werden (Friedrich, 2010).

2.4.2 Histologische Beurteilung des Myokards

Herzmuskelfasern sind dünner als die Skelettmuskelfasern, jedoch dicker als glatte Muskelzellen. Durch die im spitzen Winkel zusammenlaufenden Anastomosen bilden sie ein Netzwerk, indem sich für die Herzmuskulatur spezifische Glanzstreifen - sogenannte *Disci intercalati* - befinden. Sie liegen neben den viel häufiger vorkommenden *Z* - Streifen und sind durch ihren starken Glanz in ungefärbten Zupfpräparaten sowie durch ihre stärker ausfallende Färbung vor allem mit Eisenhämatoxylin gut zu erkennen, während dies in Routinepräparaten schwer ist. An der Faseroberfläche setzen sich die *Disci intercalati* in das Sarkolemm fort. Ihr Verlauf ist meist treppenförmig, selten jedoch auch geradlinig. Durch sie wird das Herzmuskelgewebe in 15 – 20 Mikrometer lange Abschnitte geteilt, die meist nur einen Zellkern beinhalten. In den elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen die Glanzstreifen Zellgrenzen mit einem Zellulerspalt von 15 – 20 nm. Die Zellkerne sind blass und liegen meist einzeln, selten zu zweit inmitten der Herzmuskelfaser. Ihre Form imponiert linsenförmig mit einer durchschnittlichen Länge

von 12 Mikrometern. Die Myofibrillen gestalten die deutliche Längsstreifung der Fasern. Im Querschnitt bieten diese eine Felderung vorwiegend radiär gestellter, interfibrillärer Sarkoplasmasepten, indem die Myofibrillen in kleinen Bündeln gruppiert sind. Innerhalb dieser sind die Fibrillen eng aneinanderstehend und nur durch dazwischenliegende Mitochondrien und das sarkoplasmatische Retikulum getrennt. Da die Herzmuskulatur unter extremen Bedingungen arbeiten muss, herrscht hier ein reicher Bedarf an Sarkoplasma. Dieses ist besonders deutlich in der Faserachse zu sehen, im spindelförmigen Endoplasma. Da der Stoffwechsel der myokardialen Muskulatur sehr hoch ist, finden sich auch reichlich Mitochondrien.

An der Oberfläche der Herzmuskelfasern liegt eine Membran, die aus Plasmalemm, Basalmembran und vielen argyrophilen Fasern besteht. Diese dienen vermutlich der Bildung von Sehnenfäden, wie zum Beispiel den Chordae tendinae des Papillarmuskels. Zwischen den Muskelfasern findet sich Bindegewebe sowie Blut- und Lymphkapillaren. Eine Besonderheit findet sich in den Vorhoffasern, in denen man elektronenmikroskopisch membranbegrenzte Granula finden kann, die atriales natriuretisches Peptid (atrial natriuretic peptide, ANP) beinhaltet. Die lockere Anordnung des Myokards bei der histologischen Untersuchung ist völlig normal, da durch den hohen Gehalt des Endomysiums, das während des Einbettens schrumpft, die Muskelfasern den Kontakt verlieren (Bucher & Wartenberg, 1997, S. 151ff).

2.4.3 Myokardiale Degenerationen

Im Zuge dieser Arbeit wurden mehrere Parameter histologisch und makroskopisch beurteilt, um später statistisch ausgewertet und verglichen zu werden. Das Hauptaugenmerk wurde hierbei auf das etwaige Vorliegen von Degenerationen, auf die *Art* der Degeneration (fettig, fibrös, fibrös - fettig), auf den *Grad* der Ausbreitung, *Grade of Replacement* (Grad 1, Grad 2, Grad 3) sowie auf Kaliberschwankungen der Myozytenkerne (vorhanden, nicht vorhanden) gelegt. Bei der Degeneration des Myokards wurde weiters auf Nekrosen, Atrophie, Verfettung, das Vorhandensein einer Lipomatosis cordis und Verkalkung geachtet. Es wurden zur mikroskopischen Beurteilung folgende Beschreibungen der verschiedenen myokardialen Veränderungen herangezogen:

Bei der *Atrophie* des Herzens finden sich kleine Kerne in verschmälerten Einzelfasern, die eine stärkere Basophilie als gewöhnlich aufweisen. An den Kernpolen findet sich reichlich Lipofuszin, das nicht altersspezifisch ist, jedoch gehäuft bei Menschen höheren

Lebensalters auftritt. Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine Abnahme der Myofibrillen. Neben dem Alter sind auch Tumorkachexie und Inanition Ursache der kardialen Atrophie. So tritt sie bei Anorexia nervosa ebenfalls auf; diese Patienten sterben oft unter dem Bild des plötzlichen Herztodes. Finden sich feintropfige Fettablagerungen mit Fettfarbstoffen in den Muskelzellen, handelt es sich um eine *Verfettung*. Die häufigste Ursache der Verfettung ist die Hypoxie bei absoluter und relativer Koronarinsuffizienz, wie sie zum Beispiel bei einer Anämie auftritt. Auch toxische Verfettung wurde beobachtet. Sie findet ihre Ursache in akuten Infektionen (Diphtherie, Sepsis) und Vergiftungen beispielsweise mit Arsen, Phosphor oder Kohlemonoxid. Während die hypoxische Verfettung reversibel ist, scheint die toxische durch diverse Stoffwechselgifte andere Strukturschäden zur Folge zu haben und so prognostisch ungünstiger zu sein. Bei mehr als 50% der gewaltsam Verstorbenen finden sich einzelne Fetttropfen. Eine minimale Anzahl einzelner Tropfen scheint jedoch physiologisch zu sein und sich in fast jedem Myokard zu finden. Der gewöhnlichen Verfettung des Myokards gegenüber steht die *Lipomatosis cordis*. Sie ist eine Fettgewebsthroughwachstum der Herzmuskulatur und wird nach Bachor et al. in 3 Grade eingeteilt und bezieht sich auf den Fettgewebsgehalt und dessen Verteilung in der rechten Kammerwand; *Grad 1 (gering)* steht für Fettgewebe im epikardialen Drittel der rechten Kammerwand, *Grad 2 (mittel)* bedeutet, dass Fett im epikardnahen und im mittleren Drittel vorhanden ist und bei *Grad 3 (stark)* ist das Fettgewebe über die gesamte rechte Kammerwand verteilt. Laut dieser Verteilung wurden für diese Arbeit nicht nur die Proben aus der rechten Kammer beurteilt, sondern auch die des rechten Vorhofes, des linken Vorhofes und der linken Kammer um den Degenerations- und Fettgehalt zu quantifizieren (Remmele, 1999, S. 124ff).

Von diesen Veränderungen abzugrenzen sind die *postmortalen Veränderungen*. Der *Rigor mortis* (Leichenstarre) beginnt im linken Ventrikel innerhalb einer Stunde und besteht dort 12 – 24 Stunden. Somit setzt die Leichenstarre in der Herzmuskulatur schneller als im Skelettmuskel ein. Das Myokard wird zunehmend weicher. Unter mangelnder Kühlung tritt aus dem Endokard Blutfarbstoff aus, sodass es eine schmutzig-rötliche Farbe bekommt. Später kommt es auch im Myokard zum Austritt von Blutfarbstoff.

Die auf *zellulärer* Ebene entstehenden *postmortalen Autolyseschäden* ähneln sehr denen der Ischämie. Es lässt sich ein intrazellulärer *Glykogenschwund* in weniger als 30 Minuten feststellen, der seinen Höhepunkt nach circa 5 Stunden in der absoluten Freiheit an Glykogen in den Herzmuskelzellen findet. Auch die *Kernwandhyperchromatose* stellt eine fein strukturelle Veränderung dar. Der Mitochondrienschaden präsentiert sich als *trübe*

Schwellung, eine dem Namen nach bekannte Veränderung der Zellen. Nach 12 Stunden ist im gesamten Myokard das *Lösen einzelner Myofilamente* gut zu erkennen. *Segmentationen* der einzelnen Muskelfasern sind dadurch gekennzeichnet, dass es zur bruchstückhaften Trennung der Herzmuskelzellen im Gebiet der Glanzstreifen kommt. Die *Fragmentation* der Herzmuskelfaser läuft quer durch das Sarkoplasma der Zelle (Remmele, 1999, S. 124ff).

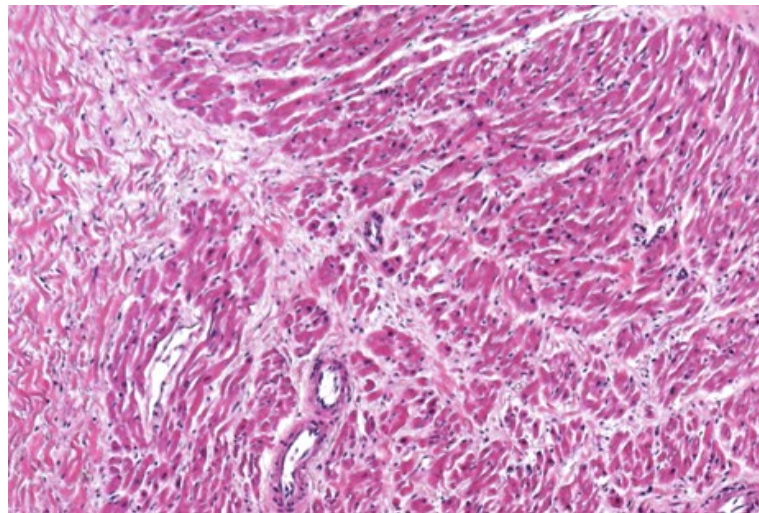


Abbildung 1 – Fibröse Degeneration

Abbildung 1 zeigt eine fibröse Myokarddegeneration (Grad 3). Das gesamte Myokard ist von fibrotischen Strängen durchzogen; in und zwischen den Myofibrillen finden sich einzelne Entzündungszellen als Zeichen einer Abräumreaktion; die Myozytenkerne weisen Kaliberschwankungen auf.

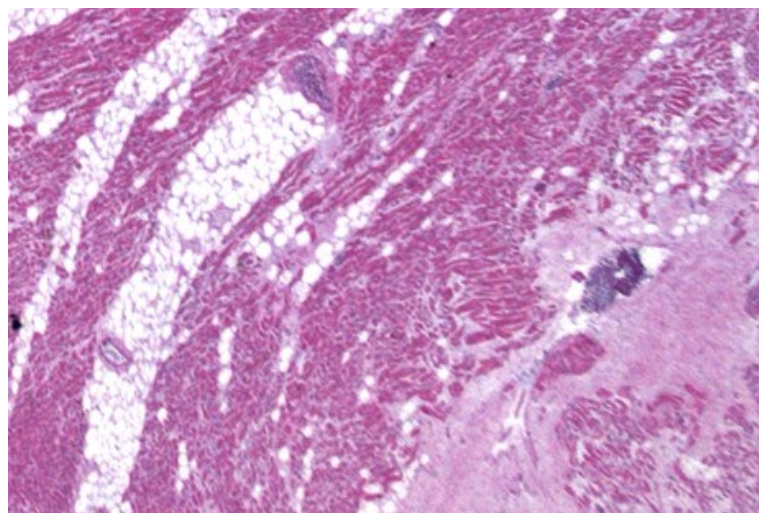


Abbildung 2 – Fettig-fibröse Degeneration

Abbildung 2 präsentiert sich mit fettig - fibrösen Degenerationen, die in gleichem Ausmaß das Myokard durchwachsen. Zwischen den Fettgewebsinseln ziehen sich schmale Fibrosestränge durch die Muskulatur, die Myozytenkerne sind ungleich groß.

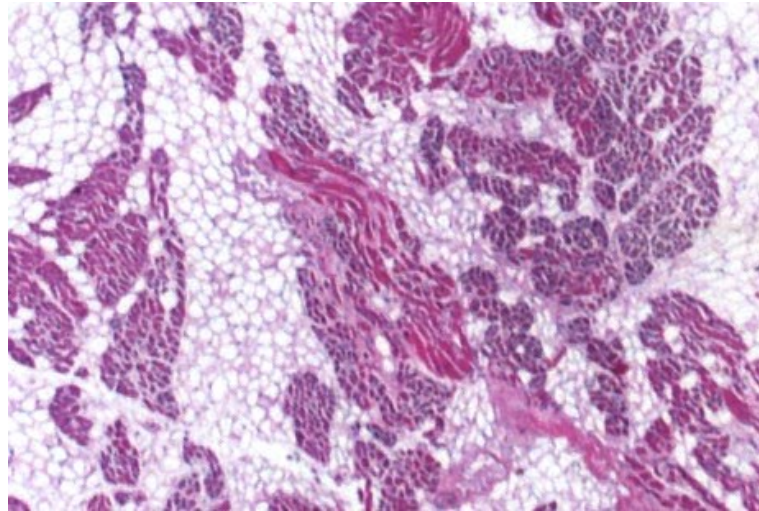


Abbildung 3 – Fettige Degeneration

Abbildung 3 zeigt eine fettige Myokarddegeneration. Zwischen den auseinandergetriebenen Herzmuskelzellen liegen große, weiße Fettgewebszellen zu Inseln gruppiert, das Myokard ist atrophisch, die Myozytenkerne weisen geringe Kaliberschwankungen auf.

2.5 Computerunterstützte Auswertung

Die computerunterstützte Auswertung wurde für die Untersuchung der durchschnittlichen Breite des Epikards, des Myokards sowie deren Verhältnis zueinander herangezogen. Mit Hilfe eines Mikroskops und der Mikroskopsoftware NIS- Elements D, die zur Dokumentation und Analyse der histologischen Bilder dient, wurde ein Teilbereich des histologischen Schnittes fotografiert und ausgewertet. Mit diesem Programm war es möglich, die für das Bild geeignetste Größe im Livebild zu erhalten und im Anschluss die Areale zu markieren. Die in dem fotografierten Histoschnitt vorkommenden Zonen (Epikard und Myokard) werden an 4 Stellen gemessen und in eine Exceltabelle eingetragen. Dies bedeutet, dass pro Patient 4 Areale des Herzens untersucht werden (Region A: Rechter Vorhof, Region B: Rechte Kammer, Region C: Linker Vorhof, Region D: Linke Kammer) die jeweils 4 Messungen für die Breite des Epikards und 4 Messungen für die Breite des Myokards beinhalten. Für die statistische Auswertung wurden die

Mittelwerte für die Breite des Epikards, für die Breite des Myokards und deren Verhältnis zueinander berechnet. Das hierbei untersuchte Areal steht stellvertretend für die gesamte Region einer Probe. Es wurden die Verteilungen des gesamten Patientenkollektives von Epikard, Myokard und deren Verhältnis zueinander errechnet sowie die der jeweiligen Lokalisationen in den jeweiligen Gruppen. Die Ergebnisse werden in Tabellen im Kapitel Ergebnisse - Resultate behandelt.

2.5.1 Einteilung der Gruppen

Die Einteilung der Gruppen erfolgte zum Zeitpunkt der Obduktion nach Grundleiden. War die genaue Zuordnung durch das Grundleiden alleine nicht möglich, so wurde die Todesursache als zweiter aussagekräftiger Punkt herangezogen. Gab es zum Beispiel einen Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK), der auch an einem Diabetes mellitus litt, so wurde die Todesursache und die dem Layout entnommenen Parameter genau beleuchtet. War der Tod eindeutige Folge der KHK (in diesem Fall ein Myokardinfarkt), so wurde der Patient der kardiovaskulären und Herzerkrankungen Gruppe zugeordnet. Die 4 Gruppen wurden einander gegenübergestellt und statistisch verglichen.

Gruppe der kardiovaskulären und Herzerkrankungen:

Die Gruppe der kardiovaskulären und Herzerkrankungen umfasst 14 Patienten. Diese Patienten litten unter anderem an Koronarsklerose, (dilatativer) Kardiomyopathie und globaler Herzinsuffizienz mit Dekompensation (New York Heart Association/ NYHA 1 – 4). Diese Grundleiden konnten den vorbestehenden klinischen Befunden entnommen werden und durch die anschließende Obduktion mit besonderem Augenmerk auf Koronararterienstenose, Sklerose, Herzgewicht so wie Beschaffenheit des Myokards verifiziert werden. Die unten stehende Tabelle zeigt die 14 Patienten der Herzgruppe mit Geschlecht und Grundleiden:

Herzgruppe	Grundleiden
Patient 1 m	kardiale Dekompensation
Patient 2 w	Koronararterienbypass und Mitralklappenersatz
Patient 3 m	KHK III, ischämische Kardiomyopathie, Aortenstenose und AV-Block
Patient 4 m	KHK II, ischämische Kardiomyopathie
Patient 5 m	Koronarsklerose und Myokardinfarkt
Patient 6 m	Kardiomyopathie und art. Hypertonus
Patient 7 w	Vorhofflimmerarrhythmie und Rechtsherzdilatation
Patient 8 m	Koronararterienstenose und art. Hypertonie

Patient 9 w	Koronararterienstenose und globale Arteriosklerose
Patient 10 w	Aortenaneurysma
Patient 11 m	Koronararterienstenose und kardiogener Schock, Herz – Kreislaufstillstand
Patient 12 w	KHK, kardiogener Schock, Status post cardiopulmonaler Reanimation
Patient 13 m	Koronarsklerose und Arteriosklerose, Gipfel in globale Herzdilatation
Patient 14 w	Aortenklappenstenose und Mitralinsuffizienz - zweifacher Klappenersatz
8 Männer/ 6 Frauen	

Tabelle 4 - Grundleiden und Geschlecht der Patienten in der Herzgruppe

Gruppe der metabolischen Erkrankungen:

Die Gruppe der 7 Patienten mit metabolischem Syndrom hatten als Grunderkrankung einen Diabetes mellitus, eine gestörte Glukosetoleranz oder eine Normoglykämie mit Hyperinsulinämie. Diese und andere das metabolische Syndrom bestimmende Blutparameter waren den klinischen Vorbefunden der Patienten zu entnehmen. Um die Kriterien des metabolischen Syndroms nach der Definition der WHO beziehungsweise der IDF zu erfüllen, mussten neben dem Diabetes mellitus, der gestörten Glukosetoleranz und der Normoglykämie mit Hyperinsulinämie mindestens 2 weitere Kriterien von den in Punkt 1.1.1 behandelten verifiziert werden. Diese wurden in praktischer Arbeit entweder durch die Errechnung des BMI oder die Faltenmessung mit dem Caliper vervollständigt. Die folgende Tabelle zeigt die Grundleiden und die Geschlechterverteilung:

Metabolische Gruppe	Grundleiden
Patient 1 w	Erhöhter Nüchternblutzucker, art. Hypertonie, Bauchumfang 99 cm, Arteriosklerose
Patient 2 w	Diabetes m., art. Hypertonie, Bauchumfang 124 cm, Arteriosklerose
Patient 3 m	Diabetes m. (dekompensiert), art. Hypertonie, Bauchumfang 97 cm
Patient 4 m	Diabetes m., art. Hypertonie, Bauchumfang 114 cm, Arteriosklerose
Patient 5 w	Diabetes m., art. Hypertonie, Hypercholesterinämie
Patient 6 m	Erhöhter Nüchternblutzucker, art. Hypertonie, Hypercholesterinämie
Patient 7 w	Erhöhter Nüchternblutzucker, art. Hypertonie, Hypertriglyzeridämie
3 Männer/ 4 Frauen	

Tabelle 5 - Grundleiden und Geschlechterverteilung in der Gruppe des metabolischen Syndroms

Gruppe der Tumorerkrankungen:

Die 12 durch eine Tumorerkrankung verstorbenen Patienten werden in dieser Arbeit nur geringgradig erwähnt, da sie in der Arbeit von Stella Maria Bonschak genauer beleuchtet werden. Durch die klinischen Vorbefunde und die anschließende Obduktion mit positiver Tumoranamnese konnten die Patienten dieser Gruppe zugeordnet werden. Neben Bronchuskarzinomen beinhaltete diese Gruppe unter anderem auch Larynx - und Mammakarzinome, wie die folgende Tabelle zeigt:

Tumorgruppe	Grundleiden
Patient 1 m	Sigmakarzinom mit Lebermetastasen
Patient 2 m	Lungenkarzinom
Patient 3 m	Burkitt – Lymphom
Patient 4 m	Bronchuskarzinom
Patient 5 w	Lungenkarzinom
Patient 6 w	Mamma - Karzinom mit Metastasen
Patient 7 m	Larynxkarzinom
Patient 8 m	Adenokarzinom der Lunge
Patient 9 w	Malignes Melanom (Stadium IV), Metastasen
Patient 10 m	Lymphom
Patient 11 m	Lungenkarzinom mit Metastasen
Patient 12 m	Ösophaguskarzinom mit Lungenmetastasen
9 Männer/ 3 Frauen	

Tabelle 6 – Grundleiden und Geschlecht der Patienten in der Tumorgruppe

Gruppe anderer Erkrankungen – Restgruppe:

Der Anteil der Patienten der Restgruppe umfasst 8 Personen. Diese wiesen weder ein Tumorleiden, eine metabolische Störung noch eine kardiale Grunderkrankung auf. Neben Pneumonien, nekrotisierender Pankreatitis und nekrotisierender Faszitis war auch ein Suizid in dieser Gruppe vertreten. Hier war die Auswertung der Proben besonders interessant, da sich einige überraschende Ergebnisse boten. Tabelle 7 zeigt die Grundleiden und Geschlechterverteilung der Gruppe anderer Erkrankungen (Restgruppe):

Restgruppe	Grundleiden
Patient 1 w	Suizid
Patient 2 m	Multimorbidität im Alter, Gipfel durch Herz - Kreislaufversagen
Patient 3 m	Nekrotisierende Pankreatitis
Patient 4 m	Zustand nach Lobektomie, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Gipfel in Multiorganversagen (MOV)
Patient 5 w	Stammganglienblutung

Patient 6 w	Alkohol, Benzodiazepin und Nikotinabusus mit COPD, Gipfel in MOV
Patient 7 m	Enzephalomyelitis
Patient 8 m	Akutes Subduralhämatom (SDH), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)
5 Männer/ 3 Frauen	

Tabelle 7 - Grundleiden und Geschlecht der Patienten in der Restgruppe

2.6 Statistische Verfahren und Auswertung

Es wurden die Daten von 41 Patienten gesammelt und manuell in eine Exceltabelle übertragen. Die anonymisierten Proben des Patientenkollektivs wurden zur Archivierung der Biobank des Institutes für Pathologie der Meduni Graz übergeben. Sämtliche andere Unterlagen wurden digitalisiert und verschlüsselt gespeichert und sind nach der Bearbeitung ausschließlich dem Diplomarbeitsbetreuer und der Diplomandin zugänglich. Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm *STATA* verwendet. Die in einer Tabelle gesammelten Werte wurden den vier Gruppen der verschiedenen Grundleiden zugeteilt und mittels Excelprogramm und Pivot - Tabelle ausgewertet. Aus den Summenwerten der jeweils zu errechnenden Daten wurde der Mittelwert bestimmt, der zur Ermittlung der statistischen Signifikanz *p* mittels *Stata* - Programm diente.

Nach der Einteilung in die vier Patientengruppen mittels Grundleiden wurden folgende histologische sowie makroskopische Zielgrößen beurteilt:

Art der Degeneration: Hierbei wurden *keine Veränderung (0)*, *fettige (1)*, *fibröse (2)* und *fettig - fibröse (3) Veränderungen* beurteilt. Es wurden pro Patient alle vier Areale (A= Rechter Vorhof, B= Rechte Kammer, C= Linker Vorhof, D= Linke Kammer) histologisch beurteilt.

Grade of Replacement: Dabei handelte es sich um die *Stärke der Degeneration*. Diese wurde ebenfalls für jedes Areal beurteilt und in *keine Veränderung (0)*, *vereinzelt fokale Herde (1)*, *diffuse Infiltration über 40 % (2)* und *massive Veränderung ab 60 % (3)* unterteilt. Ausschlaggebend hier war der Grad der Infiltration, dessen Einteilung in Punkt 2.2 (Layout zur makroskopischen Beurteilung) genau erläutert wird.

Stenosegrad: Der Stenosegrad der linken Koronararterie (LAD) wurde für diese Arbeit mittels makroskopischer Einschätzung ermittelt. Auch hier unterscheidet man vier Grade; *keine Veränderungen (0)*, *geringe (1)*, *mittlere (2)* und *massive (3) Veränderungen*. Der

erhöhte Stenosegrad wird in der Gruppe der Herzpatienten aufgrund ihrer kardio – vaskulären Beteiligung am höchsten geschätzt.

Der *Sklerosegrad* geht mit dem Stenosegrad einher und wird ebenfalls in *keine (0), geringe (1), mittlere (2) und massive (3) Veränderungen* unterteilt.

Art der Degeneration	Grad	Grade of Replacement	Grad	Stenose	Grad	Sklerose	Grad
keine	0	keine Veränderung	0	keine	0	keine	0
Fettig	1	vereinzelte, fokale Herde	1	gering	1	gering	1
fibrös	2	diffus (ab 40% Infiltration)	2	mittel	2	mittel	2
fettig-fibrös	3	massiv	3	massiv	3	massiv	3

Tabelle 8 – Strukturelle Veränderungen des Myokards und der Koronararterien

Ratio Myokard/Epikard: Es wurde die Summe der 4 Messungen des Epikards sowie die 4 Messungen des Myokards in den jeweiligen Patientengruppen berechnet und der Mittelwert dieser einander gegenübergestellt.

Die Bestimmung der *Hypertrophie* und *Dilatation* des Herzmuskels sowie das *Herzgewicht:* Für jede Patientengruppe wurde der Mittelwert der Summe des Herzgewichtes für Mann und Frau eruiert und dem Normwert eines Gesunden gegenübergestellt. Das Herzgewicht einer gesunden Frau beträgt 280g und jenes eines gesunden Mannes 320g. Daraus resultierend wurde als Normwert für den Gesunden als Mittelwert ein Herzgewicht von 300g errechnet. In dieser Arbeit wurde diese Messmethode gewählt, da die Angaben der durchschnittlichen Kammerwandstärken beim Gesunden auch geschlechterunspezifisch bestehen.

Ebenso wurde die *Kammerwandstärke* der *linken* sowie der *rechten* Kammer gemessen und die Resultate der verschiedenen Gruppen verglichen, um zu erkennen, ob in einer der 4 Gruppen eine erhöhte linke oder rechte Kammerwandstärke vorherrscht. Zu erwarten war diese in der Gruppe der Patienten mit kardio – vaskulären Erkrankungen. Die normale Kammerwandstärke der linken Kammer beträgt 13 – 15mm und die der rechten Kammer 3 -5mm.

Auch die *Klappenumfänge* der *Aorta, Pulmonalklappe, Mitral- und Trikuspidalklappe* wurden errechnet und den Normwerten gegenübergestellt. Diese betragen für die Aorta 7,5 cm, für die Pulmonalis 8,5 cm, für die Trikuspidalis 12 cm und für die Mitralis 10 cm.

Bauchumfang und die *3 - Faltenmessung* waren wichtige Parameter in der Gruppe des metabolischen Syndroms. Der Bauchumfang der jeweiligen Gruppen wurde

gegenübergestellt, nicht aber das Ergebnis der 3 - Faltenmessung. Diese diente hauptsächlich der Zuteilung in die metabolische Gruppe.

Nebenzielaten	Normwerte
<i>Herzgewicht</i>	
Mann	320 g
Frau	280 g
<i>Hypertrophie</i>	Grad 0
<i>Dilatation</i>	Grad 0
<i>Kammerwandstärke</i>	
links	13-15 mm
rechts	3-5 mm
<i>Klappenumfänge</i>	
Aorta	7,5 cm
Pulmonalklappe	8,5 cm
Trikuspidalklappe	12 cm
Mitralklappe	10 cm
<i>Bauchumfang</i>	
Mann	< 94 cm
Frau	< 80 cm

Tabelle 9 - Nebenzielgrößen

3 Ergebnisse – Resultate

Insgesamt wurden 41 Patienten untersucht, von denen 25 Männer und 16 Frauen waren. Die folgenden Parameter wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes STATA auf ihre statistische Signifikanz (p) hin überprüft.

3.1 Analyse des Herzgewichtes

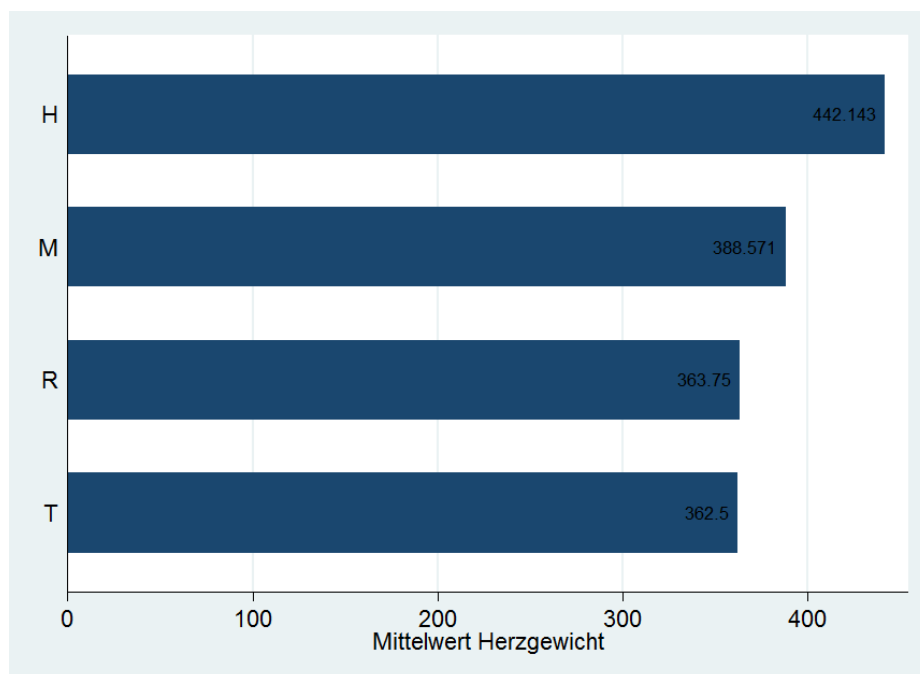


Abbildung 4 – Mittleres Herzgewicht

Bei der Analyse des Herzgewichtes wurde aus den Gewichten der männlichen und weiblichen Herzen innerhalb einer Gruppe ein Mittelwert errechnet. Dieser Mittelwert jeder Gruppe wurde den anderen gegenübergestellt. Man entschied sich für diese Art der einheitlichen Messmethode, da auch die Kammerwandstärken links und rechts ausgewertet wurden und es für diese in der Literatur keine geschlechterspezifischen Angaben gibt.

Das mittlere Herzgewicht beträgt in der Herzgruppe 442,143g, gefolgt von der des metabolischen Syndroms mit 388,571g, danach die Restgruppe mit 363,75g und der Tumorguppe, deren durchschnittliches Herzgewicht 362,5g beträgt. Das durchschnittliche Herzgewicht aus dem Mittelwert des weiblichen und männlichen Herzens beträgt beim Gesunden 300g. Somit liegen alle Gruppen über den Werten bei Gesunden, unterscheiden

sich jedoch voneinander knapp nicht signifikant ($p=0,0617$ /Pillais trace). Die Herzgruppe unterschied sich von ihrem Gewicht signifikant von den Normwerten ($p=0,0020$), genauso wie die Restgruppe ($p=0,0294$). Sowohl die Patienten der Tumorgruppe ($p=0,185$) und die mit metabolischem Syndrom waren nicht signifikant verändert ($p=0,2328$).

3.2 Analyse der Ratio Epikard/Myokard

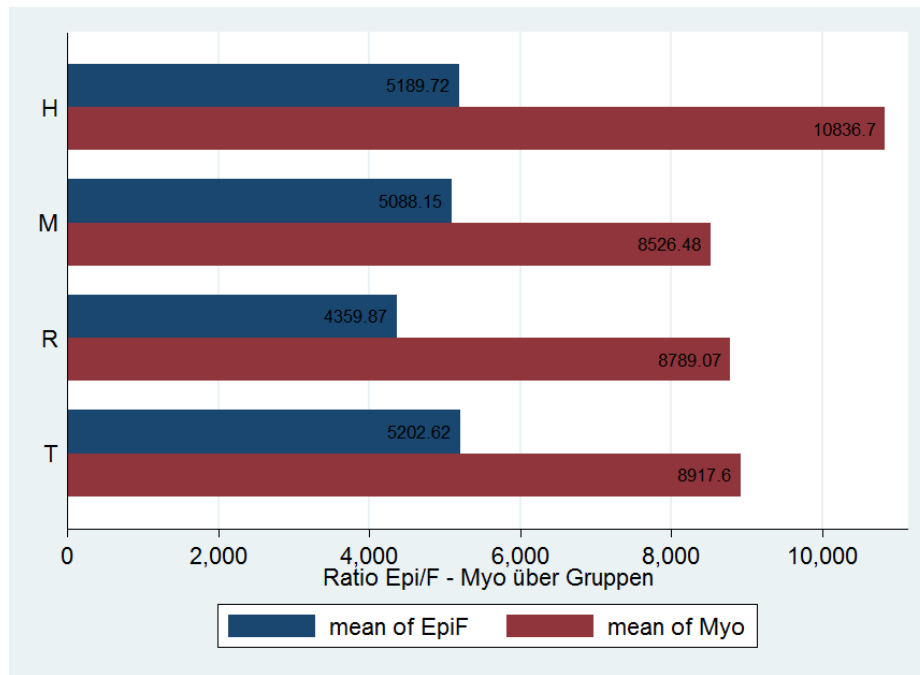


Abbildung 5 – Ratio Epi/F zu Myo

Es wurde das Verhältnis von Epikard und Myokard für jede Gruppe errechnet und deren Ergebnisse wieder einander gegenübergestellt. Die Herzgruppe hat von allen Gruppen den größten Anteil an Myokard, die Tumorgruppe im Verhältnis zum Myokardanteil den höchsten Epikardanteil.

Bei der Analyse des Verhältnisses (der Ratio) Epikard zu Myokard zeigte sich zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,4690$ /Jennrich Qui).

3.3 Analyse der linken Kammerwandstärke

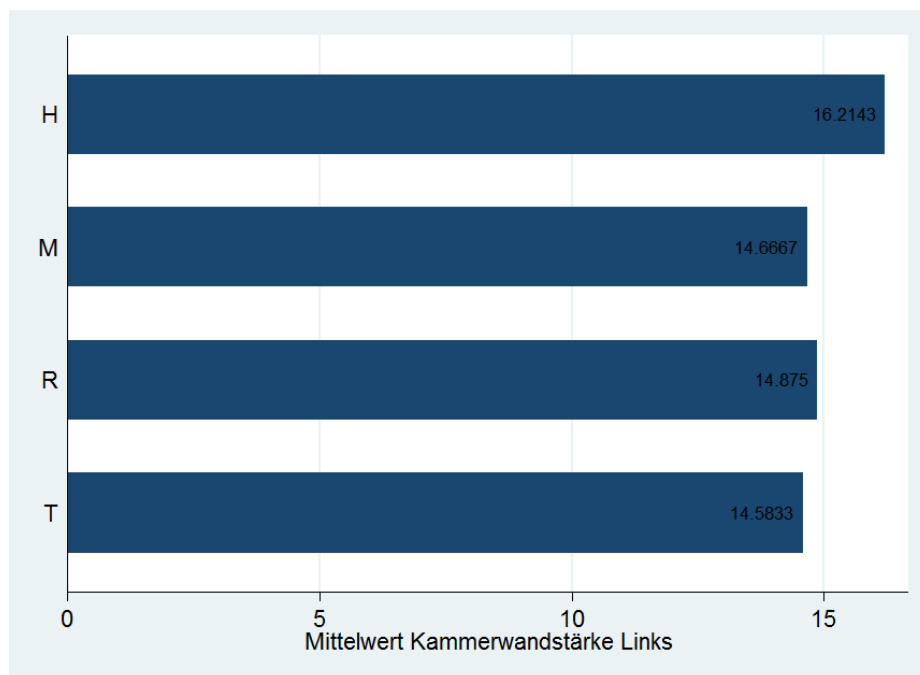


Abbildung 6 – Mittlere Kammerwandstärke links

Die durchschnittliche Kammerwandstärke der linken Kammer betrug bei der Herzgruppe 16,2143mm, bei der Gruppe mit metabolischem Syndrom 14,6667mm, bei der Restgruppe 14,875mm und bei den Tumorpatienten 14,5833mm. Zwischen den Gruppen herrschten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,408$ /Fisher - Test). Der Normalwert der linken Kammerwand beträgt geschlechterunspezifisch 13 - 15mm. Im Vergleich zu den Werten einer gesunden linken Kammerwand waren die Werte der Herzgruppe deutlich verändert ($p= 0,0006$) die der Gruppe mit metabolischem Syndrom ($p= 0,2354$), der Restgruppe ($p= 0,2910$) und der Tumorgruppe ($p= 0,4012$) zeigten jedoch keine signifikanten Änderungen.

3.4 Analyse der rechten Kammerwandstärke

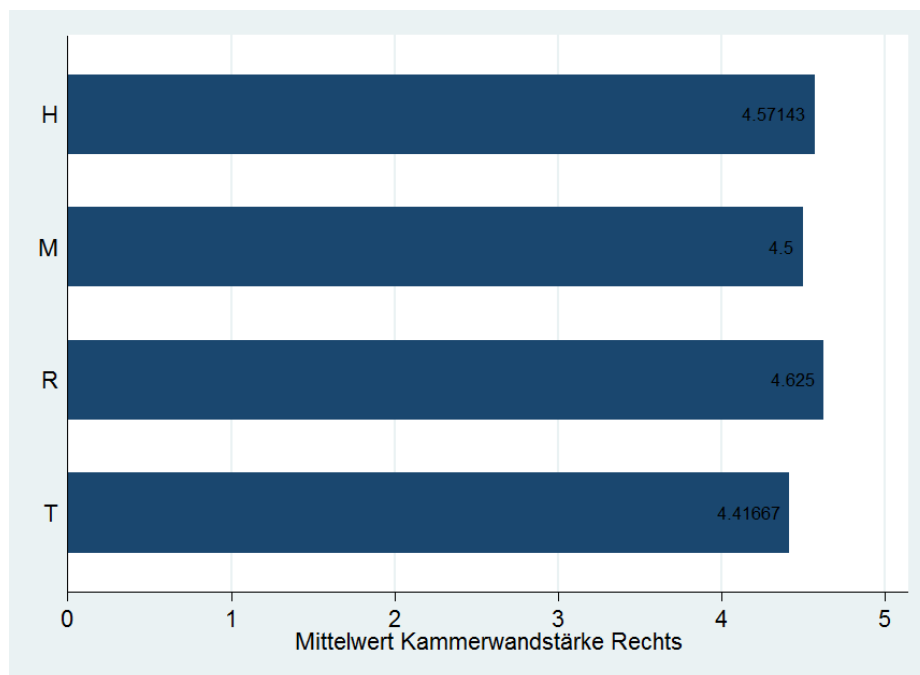


Abbildung 7 – Mittlere Kammerwandstärke rechts

Die durchschnittliche Kammerwandstärke der rechten Kammer betrug bei der Herzgruppe 4,57143mm, bei der Gruppe mit metabolischem Syndrom 4,5mm, bei der Restgruppe 4,625mm und bei den Tumorpatienten 4,41667. Zwischen den Gruppen herrschten keine signifikanten Unterschiede ($p= 0,681$ /Fisher - Test). Der Normalwert der linken Kammerwand beträgt geschlechterunspezifisch 3 - 5mm. Die jeweiligen Gruppen wichen den normalen Werten der rechten Kammerwand wie folgt ab:

Wieder waren die Unterschiede der Herzgruppe ($p= 0,0401$) aber auch die der Restgruppe ($p= 0,0492$) signifikant verändert, die Gruppe mit metabolischem Syndrom ($p= 0,4150$) und die Tumorgruppe ($p= 0,1753$) hatten keine signifikanten Veränderungen.

3.5 Analyse der Klappenumfänge

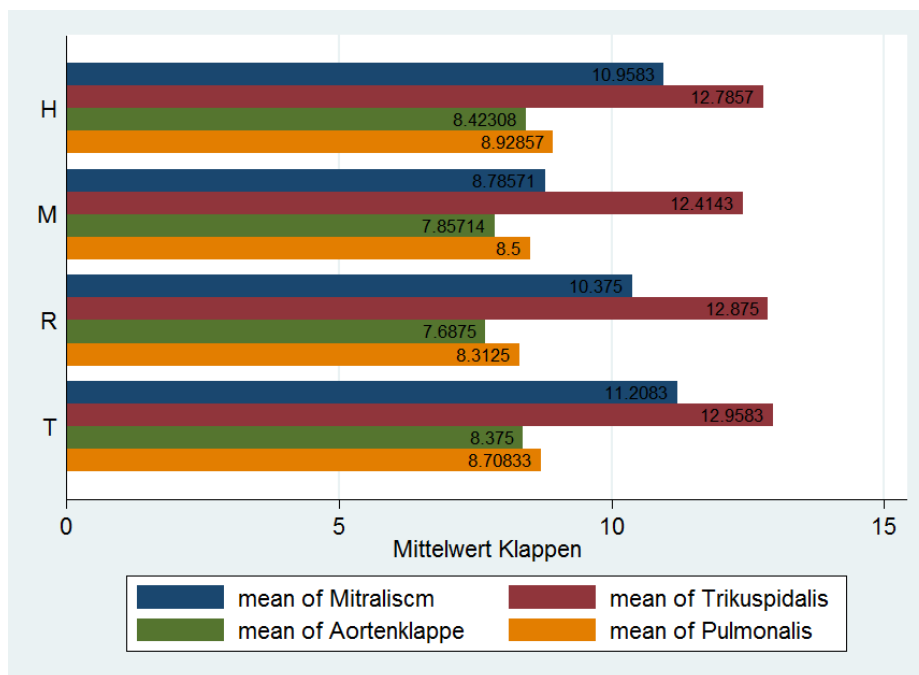


Abbildung 8 – Mittlere Herzklappenumfänge

Die *Mitralklappe* hatte in der Herzgruppe einen mittleren Umfang von 10,9583 cm, in der Gruppe mit metabolischem Syndrom 8,78571 cm, in der Gruppe mit Resterkrankungen 10,375 und bei den Tumorpatienten 11,2083. Der Normwert des Mitralklappenumfanges beim Gesunden beträgt durchschnittlich 10 cm. Der größte Umfang war in der Gruppe der Tumorpatienten zu finden.

Die *Trikuspidalklappe* hatte in der Herzgruppe einen mittleren Umfang von 12,7857 cm, in der Gruppe mit metabolischem Syndrom 12,4143 cm, in der Gruppe mit Resterkrankungen 12,875cm und bei den Tumorpatienten 12,9583cm. Der Normwert des Trikuspidalklappenumfanges beim Gesunden beträgt durchschnittlich 12 cm.

Wieder hatten die Tumorpatienten den größten Messwert.

Der *Umfang der Aortenklappe* betrug in der Herzgruppe 8,42308 cm, in der Gruppe mit metabolischem Syndrom 7,85714 cm, in der Gruppe mit Resterkrankungen 7,6875 cm und bei den Tumorpatienten 8,357 cm. Der Normwert des Aortenklappenumfanges beim Gesunden beträgt durchschnittlich 7,5 cm. Die Herzpatienten wiesen den größten Umfang auf, dicht gefolgt von den Tumorpatienten.

Die *Pulmonalklappe* in der Herzgruppe maß 8,92857 cm, in der Gruppe mit metabolischem Syndrom 8,5 cm, in der Gruppe mit Resterkrankungen 8,3125 cm und bei

den Tumorpatienten 8,70833 cm. Der Normwert des Pulmonalklappenumfanges beim Gesunden beträgt 8,5 cm.

Die Herzgruppe hatte wieder die höchsten Werte, danach folgten die Tumorpatienten. Zwischen den Patientengruppen gab es bei allen 4 Herzklappenumfängen keine signifikanten Unterschiede (Aortenklappe: $p= 0,401$, Pulmonalklappe: $p= 0,054$, Trikuspidalklappe: $p= 0,872$, Mitralklappe: $p= 0,843$ /Fisher - exact Test). Die Pulmonalklappe innerhalb der Gruppen zeigt jedoch einen Trend zur Signifikanz. Bei der Analyse der einzelnen Gruppen und der Signifikanz gegenüber den Normwerten ergab sich folgendes: Die Mitralklappe unterschied sich in der Herzgruppe signifikant ($p= 0,0044$), bei der Gruppe mit metabolischem Syndrom gab es keine signifikanten Unterschiede ($p= 0,0734$), die Restgruppe ($p= 0,0009$) und die Tumorgruppe ($p= 0,0398$) hingegen unterschieden sich signifikant zu den normalen Klappenumfängen der Mitralklappe.

Bei den Pulmonalklappen hatte die Herzgruppe ($p= 0,0026$) als einzige signifikante Änderungen. Die Gruppe mit metabolischem Syndrom ($p= 1,0000$), die Restgruppe ($p= 0,4015$) und die Tumorgruppe ($p= 0,2691$) wiesen keine signifikanten Veränderungen auf.

Die Trikuspidalklappenumfänge bei der Herzgruppe ($p= 0,0058$), bei der Restgruppe ($p= 0,0092$) und bei der Tumorgruppe ($p= 0,0047$) hatten ebenfalls signifikante Änderungen. Lediglich die Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom wies keine relevanten Veränderungen auf ($p= 0,5626$). Auch der Umfang der Aortenklappen jeder Gruppe wurde untersucht. Wieder waren die Werte der Herzgruppe ($p= 0,0005$), der Tumorgruppe ($p= 0,0030$) signifikant verändert. Die Restgruppe ($p= 0,4015$) und die Gruppe mit metabolischem Syndrom ($p= 0,941$) zeigten keine Signifikanzen.

3.6 Art der myokardialen Degeneration

Lokalisation	A			B			C			D		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
H	0	5	9	1	3	10	0	5	8	0	6	8
M	0	3	4	0	0	7	0	0	6	0	6	1
R	0	5	3	1	2	5	2	4	2	0	5	3
T	0	4	8	0	1	11	0	4	8	0	8	4
Gesamtergebnis	0	17	24	2	6	33	2	14	24	0	25	16

Tabelle 10 – Art der myokardialen Degeneration

Die Art der myokardialen Degeneration wurde in *fettig* (1), *fibrös* (2) und *fettig - fibrös* (3) eingeteilt und für jede Gruppe und deren Lokalisation analysiert. Es wurde eine Pivot -

Tabelle erstellt, die die Degenerationen innerhalb der verschiedenen Gruppen (H= Herz, M= metabolisches Syndrom, R= Restgruppe, T= Tumorgruppe) und deren Lokalisationen (A= rechter Vorhof, B= rechte Kammer, C= linker Vorhof, D= linke Kammer) zeigt. (siehe Tabelle 10).

Es stellte sich heraus, dass in der *Herzgruppe* in der Lokalisation *A* kein einziger Patient eine fettige Degeneration hatte, 5 Patienten hatten *fibröse* Veränderungen und der größte Teil der Herzgruppe (9 Patienten) hatte in dieser Lokalisation eine fettig - fibröse Veränderung des Myokards. In *B* gab es eine fettige, 3 fibröse und 10 fettig - fibröse Veränderungen. Eine Probe konnte aufgrund einer Laborfehlbeschriftung nicht zugeordnet werden. Lokalisation *C* zeigt ebenfalls keine fettige, jedoch 5 fibröse und 8 fettig-fibröse Degenerationen. Lokalisation *D* ist ebenfalls frei von reiner fettiger Degeneration, zeigt jedoch 6 fibröse und 8 fettig - fibröse Proben.

Die Gruppe der Patienten mit *metabolischem Syndrom* zeigt in *A* keine fettigen, 3 fibröse und 4 fettig - fibröse Veränderungen, in *B* wurden nur fettig - fibröse (7) gefunden, in *C* zeigten sich wieder nur 6 fettig-fibröse (und eine nicht beurteilbare) und *D* zeigte 6 fibröse und eine fettig - fibröse Probe.

Die *Restgruppe* zeigt in *A* keine fettigen, 5 fibröse und 3 fettig - fibröse Veränderungen, in *B* wurden eine fettige, 2 fibröse und 5 fettig - fibröse gefunden, in *C* zeigten sich 2 fettige Degenerationen, 4 fibröse und 2 fettig - fibröse und *D* zeigte keine fettige, 5 fibröse und 3 fettig - fibröse Proben. Die Restgruppe war die Gruppe mit den meisten fettigen Degenerationen (3 Proben).

Die *Tumorgruppe* zeigt in *A* keine fettige, 4 fibröse und 8 fettig - fibröse Veränderungen, in *B* wurden keine fettige, eine fibröse und 11 fettig - fibröse gefunden, in *C* zeigten sich keine fettigen Degenerationen, 4 fibröse und 8 fettig - fibröse und *D* zeigte keine fettige, 8 fibröse und 4 fettig - fibröse Proben.

Im Gesamtergebnis ist zu erkennen dass jeder Patient eine Degeneration aufwies. Es gab keine einzige Probe, die keine Veränderung beinhaltet hätte. In allen Gruppen in den Lokalisationen *A* (rechter Vorhof), *B* (rechte Kammer), *C* (linker Vorhof) überwiegen die fettig - fibrösen Veränderungen. Lediglich in Lokalisation *D* (linke Kammer) überwiegen die fibrösen Schädigungen. Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen beziehungsweise den verschiedenen Lokalisationen konnten jedoch nicht gefunden werden.

3.7 Grade of Replacement

Grade of Replacement:	1	2	3
H	40,00%	50,91%	9,09%
M	50,00%	35,71%	14,29%
R	59,38%	34,38%	6,25%
T	50,00%	31,25%	18,75%
Gesamtergebnis	48,47%	39,26%	12,27%

Tabelle 11 – Grade of Replacement

Der *Grade of Replacement* zeigt die Stärke der Degeneration. Sie wurde in *leicht* (1), *mittel* (2) und *schwer* (3) unterteilt. Die genaue Bestimmung wurde bereits in Punkt 2.2 - Layout beschrieben. Wieder wurden die Werte mikroskopisch beurteilt und in einer Pivot - Tabelle zur Auswertung niedergeschrieben. Da sich wie in Punkt 3.6 beschrieben keine einzige Patientenprobe ohne eine Degeneration fand, wurde auch hier in jeder Probe eine Degeneration verifiziert. Die Werte der Tabelle 11 beziehen sich auf die Gruppen und zeigen, dass eine *geringgradige* Veränderung in allen 4 Gruppen die häufigste Form war. Die Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom und die Herzgruppe hatten zu 50% nur leichte Veränderungen, bei den Herzpatienten waren es 40% und bei der Restgruppe 59,38%. Das bedeutet, dass die Patienten der Restgruppe die geringsten myokardialen Veränderungen hatten.

Die *mittelgradigen* Veränderungen sind mit 50,91% die häufigste Veränderungsform der Herzpatienten. Die Gruppe mit metabolischem Syndrom hat zu 35,71%, die Restgruppe zu 34,38% und die Tumorgruppe zu 31,25% eine mittelgradige Veränderung. *Schwere* Veränderungen sind mit einem Gesamtergebnis von 12,27% für alle Gruppen die am seltensten vorkommende Art. Bei den Tumorkranken und denen mit metabolischem Syndrom ist sie mit 18,75% beziehungsweise 14,29% am stärksten vertreten. Am wenigsten fand man sie in der Restgruppe (6,25%) und in der Herzgruppe (9,09%).

3.8 Stenosegrad des LAD

Stenosegrad	0	1	2	3
H	0	5	4	5
M	1	2	2	2
R	4	1	2	1
T	2	7	2	1
Gesamtergebnis	7	15	10	9

Tabelle 12 – Stenosegrad des LAD

Auch der Stenosegrad der linken Koronararterie wurde wie in Punkt 2.2 besprochen behandelt.

Tabelle 12 zeigt, dass es in der *Herzgruppe* keinen einzigen Fall gab, der keine Koronararterienstenose aufwies, 5 Fälle hatten eine leichte, 4 eine mittlere und 5 eine schwere Stenose. Bei den Patienten der Gruppe des metabolischen Syndroms hatte ein Fall eine freie Koronararterie und 6 weitere jeweils 2 Proben mit leichter, mittlerer und hochgradiger Stenose. In der Restgruppe zeigten sich 4 Patienten die frei von Stenosen waren, eine leichte, 2 mittlere und eine schwere Stenose waren bei den restlichen Patienten dieser Gruppe zu finden. Die Tumorgruppe hatte 2 stenosefreie Patienten, 7 hatten eine leichte Stenose, 2 eine mittlere und nur eine Person eine schwere Stenose.

Im Gesamtergebnis zeigt sich, dass in allen Gruppen hauptsächlich leichte (15) und mittlere (10) Stenosen des LAD zu finden waren. 9 Patienten hatten ein schweres Krankheitsbild; die meisten davon waren in der Herzgruppe (5). Lediglich 7 Patienten wiesen keine Stenose auf; die meisten davon fanden sich in der Restgruppe (4).

3.9 Sklerosegrad des LAD

Sklerosegrad	0	1	2	3
H	0	5	3	6
M	0	3	1	3
R	2	3	2	1
T	0	7	3	2
Gesamtergebnis	2	18	9	12

Tabelle 13 – Sklerosegrad des LAD

Die Sklerosegrade wurden gleich behandelt wie die Stenosegrade.

Die Auswertung des Sklerosegrades zeigt, dass die meisten Patienten der *Herzgruppe* eine schwere Sklerose aufweisen (6), gefolgt von einer leichten Form (5), der die mittlere Sklerose folgt (3). Keiner der Patienten der Herzgruppe war frei von Koronararteriosklerose, genauso wie die Gruppe der Patienten mit metabolischem Syndrom. Hier hatten 3 Fälle eine leichte und 3 Fälle eine schwere Koronarsklerose. Nur ein Patient hatte ein mittelschweres Leiden. In der Restgruppe waren 2 Patienten frei von Sklerose, 3 zeigten eine leichte, 2 eine mittelgradige und nur ein Patient eine schwere Form. In der Tumorgruppe wies kein Patient eine freie linke Koronararterie auf. 7 Personen hatten eine leichte Sklerose, 9 eine mittelschwere und nur 2 Patienten eine schwere Sklerose. Im Gesamtergebnis ist zu sehen, dass die meisten Patienten (18) eine

leichte Sklerose aufwiesen, 12 Patienten hatten schwere Koronarsklerose, 9 eine mittelschwere Skleroseform und nur 2 Patienten hatten eine nicht sklerosierte linke Koronararterie.

3.10 Grad der Hypertrophie des Herzens

Lokalisation	A				B				C				D			
Grad d. Hypertrophie	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
H	3	6	4	1	3	5	5	1	2	5	6	1	2	4	7	1
M	5	2	0	0	3	3	1	0	6	1	0	0	4	2	1	0
R	5	1	2	0	5	1	2	0	7	0	1	0	7	0	1	0
T	9	2	1	0	8	2	2	0	9	2	1	0	7	2	2	1
Gesamtergebnis	22	11	7	1	19	11	10	1	24	8	8	1	20	8	11	2

Tabelle 14 – Hypertrophie des Herzens

Der Grad der Herzhypertrophie wurde in jeder Patientengruppe und jeder Lokalisation beurteilt (siehe Tabelle 14).

Die *Herzgruppe* hatte die meisten Fälle einer schweren Hypertrophie (jeweils eine in Region A, B, C und D). Die *Tumorgruppe* hatte in Lokalisation D ebenfalls eine schwere Hypertrophie. Sonst wurde in keiner Lokalisation einer anderen Gruppe eine schwere Hypertrophie gefunden. Lokalisation D (linke Kammer) zeigte die häufigste schwere Hypertrophie. Das Gesamtergebnis zeigt, dass Region D die meisten mittelgradigen Hypertrophien aufweist (11), gefolgt von B (10), C (8) und A (7). Region A zeigt allgemein die geringsten Hypertrophiezeichen.

3.11 Grad der Dilatation des Herzens

Lokalisation	A				B				C				D			
Grad d. Dilatation	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
H	0	8	5	1	0	5	7	2	0	7	7	0	0	4	9	1
M	2	0	4	1	2	0	4	1	3	0	3	1	3	0	3	1
R	3	3	2	0	3	3	2	0	4	3	1	0	4	3	1	0
T	5	4	2	1	4	4	3	1	6	3	3	0	3	4	3	2
Gesamtergebnis	10	15	13	3	9	12	16	4	13	13	14	1	10	11	16	4

Tabelle 15 – Grad der Dilatation des Herzens

Die hochgradige Dilatation in der *Herzgruppe* ist in der Region B am höchsten (2), und auch in Region A(1) und D (1) vertreten. In der Gruppe der Patienten mit *metabolischem Syndrom* ist in jeder Lokalisation ein Patient mit einer schweren Dilatation. Die

Restgruppe hat keinen einzigen Fall von schwergradiger Dilatation. In der *Tumorgruppe* ist *D* in 2 Fällen betroffen, *A* und *B* in jeweils einem.

Region *D*(4) und *B*(4) weisen im Gesamtergebnis die meisten Fälle einer schweren Hypertrophie auf. Es ist in allen Regionen ein Trend hin zu leichter bis mittelgradiger Hypertrophie zu erkennen.

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen teilweise signifikante morphologische Veränderungen gegenüber gesunden Herzen. Die Gruppe der Patienten mit kardio – vaskulären Veränderungen zum Beispiel lag mit ihrem Herzgewicht deutlich über den Normwerten von Gesunden. Wie die Analyse des Verhältnisses (der Ratio) von Epikard zu Myokard zeigt, hatte die Herzgruppe zwar die gleich großen Anteile an Epikard wie die anderen Gruppen, jedoch einen deutlich höheren Anteil an Myokard. Sie unterschied sich somit von den anderen Patientengruppen. Der erhöhte Myokardanteil ist wohl mit der vermehrten Druck- und Volumenbelastung vor allem des linken Herzens bei einer kardialen Grunderkrankung zu erklären. Die in der Herzgruppe am stärksten vertretene mittelgradige und am häufigsten in allen Gruppen vorkommende schwere Hypertrophie ist durch die sich über einen längeren Zeitraum erstreckende kardiale Mehrbelastung wahrscheinlich Ursache für die erhöhte linke Kammerwandstärke. Die rechte Kammerwandstärke hingegen war unauffällig. Interessant ist, dass die Herzgruppe von all ihren Arealen in der rechten Kammer am häufigsten fettig - fibröse Veränderungen aufwies. Diese Art der Degeneration in Bezug auf ihre Lokalisation korreliert mit dem Erscheinungsbild der ARVD/C. Die Zeitschrift *Human Pathology* veröffentlichte einen Artikel über die ARVD/C und deren biventrikuläre Verteilung. Es wurden 50 Patienten die an plötzlichem Herztod verstarben retrospektiv untersucht. Geachtet wurde hierbei auf die die Erkrankung ausmachenden myokardialen Veränderungen, die neben den fettig-fibröse Degenerationen auch subepikardiale Fettzunahme und degenerative Veränderungen der Myozyten beinhalten. Wie bei der in dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie wurden auch bei Tavora aus verschiedenen Arealen des Herzens Proben entnommen und histologisch untersucht. Das Ergebnis zeigt, dass in den meisten Fällen eine biventrikuläre Beteiligung bei der ARVD/C vorherrscht (Tavora, et al., 2011, S. 1ff).

Lediglich bei den jüngeren Patienten war eine reine rechtsventrikuläre Beteiligung häufiger. Das mittlere Herzgewicht der Studie (438g) von Tavora war fast identisch mit dem in dieser Diplomarbeit (442g). Ebenso herrschten Kaliberschwankungen der Myozytenkerne vor, ein den anderen Gruppen gegenüber signifikant erhöhter epikardialer Fettanteil war jedoch nicht zu finden. Auch die Linke Kammer der Patienten der

Herzgruppe zeigte deutlich mehr fettig - fibröse als rein fettige oder fibröse Veränderungen. Demnach ist in dem hier untersuchten Patientenkollektiv eventuell eine Ähnlichkeit zu den Ergebnissen der anderen Studie bezüglich der ARVD/C zu erkennen. Allerdings starben die Patienten der Herzgruppe in unserer Studie nicht alle an plötzlichem Herztod; zudem ist das untersuchte Patientenkollektiv zu gering für eine fundierte Aussage.

Wie zu erwarten, waren auch mittelgradige und schwere Stenose - und Sklerosegrade der linken Koronararterie in der Herzgruppe am häufigsten. Eine Studie von Anna Silvanto, Sofia Victoria de Noronha und Mary N. Sheppard die im Februar 2012 publiziert wurde zeigt allerdings, dass Herzinfarkte auch bei normalen Koronararterien ohne signifikante Veränderungen auftreten können (Silvanto, De Noronha, & Mary N., 2012, S. 511ff). Zwischen 1996 und 2010 wurden in einer retrospektiven nicht – fallkontrollierten Studie 19 Fälle mit Myokardinfarkt ohne begleitende Koronararterienveränderungen untersucht. Die geschlechterspezifische Aufteilung verhielt sich annähernd gleich (1:1,1). Es wurde festgestellt, dass die Koronararterien von normaler Beschaffenheit waren und die Myokardinfarkte multifaktoriell bedingt und in direktem Zusammenhang mit Drogen- und Alkoholabusus standen (Silvanto, De Noronha, & Mary N., 2012, S. 512). Es wurde nicht explizites Augenmerk auf einen ähnlichen Fall in dem Patientenkollektiv dieser Diplomarbeit gelegt, da es in der Herzgruppe auch keinen Patienten gab, der frei von arteriosklerotischen Veränderungen gewesen wäre. Somit wurden keine ähnlichen Veränderungen in den für diese Diplomarbeit durchgeführten Analysen gefunden.

Weiters hatten die für diese Diplomarbeit untersuchten Patienten der Herzgruppe, die an einer KHK oder anderen kardialen Grunderkrankung litten, ein schwereres arteriosklerotisches Krankheitsbild als die Patienten der Gruppe mit metabolischem Syndrom. Diese wiesen deutlich erhöhte Triglyceride und Cholesterinwerte auf. Da beim metabolischen Syndrom erhöhte Blutfettwerte ein Hauptkriterium der Diagnose sind und man sich aufgrund dieser eine auch die Koronararterien betreffende globale Arteriosklerose erwartet, waren die relativ milden Veränderungen überraschend. Betrachtet man letztlich den Ausprägungsgrad der myokardialen Veränderungen in der Herzgruppe so stellt man fest, dass die Hälfte mittelschwere und etwas weniger Patienten (40%) leichte Degenerationen aufweisen. Nur etwa 9% hatten schwere Degenerationen. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die über einen längeren Zeitraum entstehende Schädigung durch ein langsames Fortschreiten besser kompensiert wird. Ein plötzliches kardiales Versagen wie es zum Beispiel bei vielen Patienten der Tumorgruppe und der Gruppe mit

metabolischem Syndrom der Fall war kann vielleicht schlechter toleriert werden. Bei ihnen stand zwar eine andere Grunderkrankung im Vordergrund, die meisten von ihnen starben jedoch an Herz – Kreislaufversagen. Bei diesen Patientengruppen ist die schwere Myokarddegeneration am höchsten.

Bei den Patienten mit metabolischem Syndrom war der Anteil des Epikards nicht höher als in anderen Patientengruppen. Diese Erkenntnis erstaunt, da sie von den vier Gruppen das zweithöchste Herzgewicht hatten und man neben der Myokardhypertrophie auch einen erhöhten epikardialen Fettanteil vermutet. Diese Tatsache bestätigte sich jedoch genauso wenig wie ein vermehrter Fettanteil im Myokard. Bei den Patienten mit metabolischem Syndrom hatte nur einer eine rein fettige Degeneration, die in der linken Kammer zu finden war. Auch beide Kammerwandstärken und die Klappenumfänge waren im Vergleich zu den drei anderen Gruppen nicht deutlich verändert. Zu erkennen war allerdings, dass der Grad der Dilatation im rechten Vorhof und in der rechten Kammer höher ist als links. Möglicherweise deutet dies auf ein langsam - fortschreitendes Rechtsherzversagen bei Patienten mit metabolischem Missverhältnis hin, die durch ihr (massives) Übergewicht eine schlechtere körperliche Konstitution aufweisen und möglicherweise pulmonale Mehrbelastung haben, die sich schließlich kardial manifestiert. Weder die linke Koronararterie war in Stenose und Sklerosegrad auffällig. Das Journal of Forensic and Legal Medicine veröffentlichte im Oktober 2011 eine Autopsiestudie, die Arteriosklerose in Korrelation mit Adipositas bei Männern untersuchte. Als Messgrößen für das Übergewicht wurden wie in dieser Diplomarbeit auch BMI und Bauchumfang gemessen. Gleich wie in der Studie dieser Diplomarbeit wurden bei der histologischen Untersuchung der Arterien ebenfalls die 6 verschiedenen Arteriosklerosegrade in nicht vorhanden (0), mild (1-2), mittel (3-4) und schwer (5-6) zusammengefasst. Bei der Untersuchung der Patienten wurden im Gegensatz zu der in dieser Diplomarbeit besprochenen Studie alle Koronararterien beurteilt. Schaut man sich selektiv die Ergebnisse der Untersuchungen der linken Koronararterie an, so wurden in dieser Studie ebenfalls keine Korrelation zwischen einem erhöhten BMI beziehungsweise dem Bauchumfang und dem Grad der Arteriosklerose gefunden (Rastogi, Pinto, Pai, & Tanuj, 2011, S. 12ff). Auch die Hypertrophie der Herzen in der metabolischen Gruppe war nicht bedeutsam erhöht. Womit dies zusammenhängt ist schwer zu sagen. Die Degenerationen der Gruppe mit metabolischem Syndrom im linken Vorhof, der linken Kammer und dem rechten Vorhof zeigen sich hauptsächlich fettig - fibrös. Es ist anzunehmen, dass diese Veränderungen aus der Grunderkrankung und der daraus resultierenden Belastung

entstanden sind. Die rechte Kammer der Patienten mit metabolischem Syndrom sticht dadurch heraus, dass fibröse Degenerationen deutlich überwiegen. Eine Studie der Universität von Queensland untersuchte 2004 in einer umfassenden Studie die diabetische Kardiomyopathie. In engem Zusammenhang mit dieser standen eine linksventrikuläre Dysfunktion, myokardiale Fibrose und der Untergang der Myozyten (Fang, Prins, & Marwick, 2004, S. 543ff). Cerutti fand in seiner Studie heraus, dass bei 50 Kindern mit einem Typ 1 Diabetes eine signifikant verspätete linksventrikuläre Füllung beobachtet wurde (Cerutti, et al., 1994, S. 109). Diese scheint in engem Zusammenhang mit einer myokardialen Degeneration zu stehen, die durch einen erhöhten HbA1C beeinflusst wird.

In der für diese Diplomarbeit durchgeführten Analyse der Patienten mit metabolischem Syndrom lässt keine im Vergleich zu den anderen Arealen vermehrte Fibrose mit assoziierter Dilatation erkennen. Die myokardiale Fibrose, wie Fang et al. sie in seiner Arbeit beschreibt, war in der hier präsentierten Arbeit von den Degenerationen der anderen Gruppen nicht signifikant zu unterscheiden. Zwar war auch die von ihm beschriebene Hypertrophie der Myozyten zu erkennen, die jedoch nicht nur auf die diabetische Kardiomyopathie zurückzuführen ist; sie könnte ebenfalls eine postmortale Degeneration darstellen.

Eine weitere Studie, die von Grossmann und Messerli durchgeführt wurde befasst sich mit der These, dass Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonus eine höhere Inzidenz haben an Arteriosklerose zu erkranken als Patienten, die nur unter Diabetes oder nur unter arteriellem Hypertonus leiden (Grossmann & Messerli, 1996, S. 304). Die Patienten der Gruppe mit metabolischem Syndrom, die in dieser Diplomarbeit analysiert wurden, hatten alle einen arteriellen Hypertonus und zumindest einen erhöhten Nüchternblutzucker, der auch schon als Kriterium für das Vorhandensein eines metabolischen Syndroms herangezogen wird. Zwar war die Gruppe mit metabolischem Syndrom nach den Herzpatienten die zweite Gruppe in der am meisten schwere sklerotische Veränderungen vorhanden waren, diese jedoch unterschieden sich nur gering von der Rest- und der Tumorgruppe. Es war somit kein deutlicher Unterschied auszumachen. In der Arbeit von Grossmann und Messerli wird auch wie schon in einer vorhergehenden Arbeit die erhöhte Stärke des linken Ventrikels besprochen, die in der Gruppe mit metabolischem Syndrom jedoch nicht vorhanden war.

Das Herzgewicht der Restgruppe zeigte sich wie das der anderen Gruppen zwar ebenfalls klar über dem von gesunden Herzen, in Gegenüberstellung zu den anderen Gruppen jedoch

war es weniger stark verändert. Auch die Ratio von Epikard und Myokard sowie die beiden Kammerwandstärken und die Klappenumfänge waren im Vergleich unauffällig. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass die Grundleiden dieser Gruppe ihren Ursprung in den unterschiedlichsten Erkrankungen hatten die keine primäre Schädigung des Herzens nach sich zogen. So waren zum Beispiel eine Stammganglienblutung und ein Suizid in dieser Gruppe vertreten, deren primäre Schädigung das Gehirn und die Leber durch eine Leberruptur betrafen. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass der Grad der Hypertrophie und der Dilatation der Herzen in der Restgruppe in allen 4 Arealen am häufigsten als gering oder nicht vorhanden bewertet wurde. In dieser Gruppe gab es keinen einzigen Fall einer schweren Dilatation. Auch die Koronararterien dieser Patienten waren im Vergleich unauffällig. Sie hatten, gemessen an den anderen Gruppen, die meisten Fälle in denen keine Stenose des LAD nachzuweisen war. Einher mit dieser Tatsache ging auch der Sklerosegrad des LAD, der gegenüber den anderen Gruppen am mildesten war. So fand sich in der Restgruppe (Gruppe mit anderen Erkrankungen) lediglich ein Patient, der einen hohen Sklerosegrad der linken Koronararterie aufwies. Die Art der myokardialen Degeneration ist im rechten Vorhof sowie dem linken Vorhof und der linken Kammer hauptsächlich fibrös. Nur die rechte Kammer zeigt einen höheren Anteil an fettig-fibrösen Degenerationen. Diese Tatsache zeigt, dass im Gegensatz zu den Patienten mit metabolischem Syndrom unter dem Patientenkollektiv der Restgruppe der ARVD/C ähnlichen strukturellen Veränderungen zu finden waren. Trotzdem hatte die Restgruppe bezogen auf alle Analysen wie angenommen die Herzen mit den wenigsten myokardialen Veränderungen. Dies bestätigt auch die Untersuchung der Stärke der Degeneration (Grade of Replacement); fast 60% hatten eine leichte Form der Veränderung und knapp 6% eine schwere Degeneration, womit die Restgruppe die Gruppe mit den wenigsten schweren degenerativen Veränderungen aller 4 Gruppen darstellt.

Die Tumorgruppe soll hier nur kurz besprochen werden, da sie Teil einer anderen Diplomarbeit ist und dort näher beleuchtet wird. Auffällig war, dass bei der Messung des Herzgewichtes die Tumorgruppe die leichtesten Herzen hatte. Das Verhältnis (die Ratio) von Epikard und Myokard fiel in dieser Gruppe deutlich zu Gunsten des Epikards aus. Vergleicht man das Verhältnis mit dem der anderen Gruppen so erkennt man, dass das Epikard der Tumorgruppe deutlich dicker ist als in den anderen. Diese degenerativen Umbauten sind wohl durch die Myokardatrophie bei Tumorpatienten zu erklären, die aufgrund ihres stark erhöhten Grundumsatzes im Endstadium der Erkrankung an

Tumorkachexie leiden, welche sich auch in den Organen manifestiert und dort zu deutlicher Atrophie führt.

Betrachtet man alle Patientengruppen dieser Studie, so ist zu erkennen, dass jeder Patient eine Degeneration aufwies und es keine einzige Probe gab, bei der keine Veränderungen gefunden wurde. Hierbei ist anzumerken, dass ein leichter degenerativer Umbau des Myokards mit einzelnen Bindegewebssträngen und Fettzellen physiologisch ist, vor allem im höheren Alter. Da die meisten untersuchten Patienten zumindest über 50 Jahre alt waren, waren leichte Veränderungen zu erwarten. Was auffiel war eine hohe Anzahl an Proben, die im Myokard einzelne Entzündungszellen aufwiesen – unabhängig von ihrer Gruppeneinteilung. Dies ist in erster Linie als Abräumreaktion zu bewerten; bei keinem Patienten konnte eine Myokarditis nachgewiesen werden. Ebenfalls zu erkennen war, dass alle Proben Kaliberschwankungen der Myozytenkerne beinhalteten. Daran ist erkennbar, dass alle Patienten leichte Hypertrophiezeichen aufwiesen. Faktum ist, dass das postmortale Herzgewicht aller Gruppen deutlich über dem von gesunden Herzen lag. Auch die Klappenumfänge und die Kammerwandstärken links und rechts waren mit ihren durchschnittlichen Messwerten über denen gesunder Herzen. Dies kann auch teilweise damit zusammenhängen, dass sich postmortal mehr Flüssigkeit im Myokard sammelt als zu Lebzeiten. Auch ein bestimmter Grad an Dilatation sowohl des Herzens per se als auch der Klappen lässt sich durch den Tod und die plötzliche Funktionseinschränkung erklären.

Abschließend ist zu dieser Studie zu sagen, dass Veränderungen die der ARVD/C entsprechen zwar gefunden wurden, jedoch keine gruppenspezifischen Korrelationen bestanden und das Ausmaß der Veränderungen nicht dazu ausreicht, eine fundierte wissenschaftliche Aussage zu treffen. Van der Wall beschreibt in seiner Arbeit, dass die schlussendliche Diagnose einer ARVD/C auf histologischer Ebene basiert und durch den Austausch von gesundem Myokard zu transmuralen fettig – fibrösen Degeneration verifiziert wird. Demnach liegt eine ARVD/C vor, wenn mehr als 3 % Fett und mehr als 40 % fibröses Gewebe und eine Beteiligung von mehr als 45 % der Myozyten nachzuweisen ist (Van der Wall, Bootsma, Wellens, Bax, de Roos, & Schalij, 2003, S. 18). Diese Werte beziehen sich jedoch auf die Analyse bioptischen Materials, das für gewöhnlich mehrere kleine Proben beinhaltet. Bei den Proben der Studie für diese Diplomarbeit war zwar das histologische Material größer (circa 1x1x1 cm), jedoch waren die Veränderungen oft jeweils nur an einem Teil der zu untersuchenden Regionen nachweisbar. Somit ist es möglich, dass die gefundenen Degenerationen des Myokards der ARVD/C ähnlich sind, sich jedoch nur auf einen kleinen Anteil der Herzmuskulatur beziehen. Auch müsste ein

größeres Patientenkollektiv untersucht werden, um etwaige Korrelationen histologisch verifizieren zu können. Faktum ist, dass die ARVD/C eine Erkrankung darstellt, die aufgrund ihrer bis dato noch relativ unbekanntem genetischen Aspekte eine Grauzone der Kardiologie und der Kardio – Pathologie präsentiert.

Da ein genetisches Screening bis heute noch nicht möglich ist (Corrado, Basso, Nava, & Thiene, 2001, S. 260), muss sich der behandelnde Arzt bei Verdacht auf eine ARVD/C auf schon bekannte klinische und histologische Erscheinungsformen der Erkrankung stützen – eine schwierige Aufgabe, der sich 1994 die Studiengruppe zur ARVD/C der Arbeitsgruppe für myokardiale und perikardiale Erkrankungen der European Society of Cardiology und das Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation widmeten. Sie errichteten Guidelines, die der Diagnosesicherung dienen sollten. Es wurden Haupt – und Nebenkriterien beschrieben; als Hauptkriterien dienten unter anderem eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion, segmentale Dilatation des rechten Ventrikels mit oder ohne linksventrikulärer Beteiligung und – sofern auch eine Biopsie durchgeführt wurde – charakteristische fettig – fibröse Umbauten des Myokards (Corrado, Buja, Basso, & Thiene, 2000, S. 50f).

Bei der Obduktion der für diese Arbeit untersuchten Patienten wurden diese Veränderungen teilweise auch gefunden – sie korrelierten jedoch nicht mit Gruppen oder waren signifikant häufiger im rechten Ventrikel zu finden als im linken. Um eine ARVD/C diagnostizieren zu können, ist das Gesamtbild eines Patienten und dessen klinische Vorgeschichte sowie die Familienanamnese ein essenzieller Teil der Diagnosefindung.

Es bleibt zu hoffen, dass in der Zukunft der genetische Schlüssel zur Entstehung der ARVD/C gefunden wird um diese Erkrankung frühzeitig zu erkennen und betroffene Familien vor dem Schicksal des plötzlichen Herztodes zu bewahren.

5 Literaturverzeichnis

- Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf*. (15. Oktober 2012). Abgerufen am 18. Januar 2013 von Prodekanin-Forschung: http://www.uke.de/medizinische-fakultaet/core-facilities/downloads/prodekanin-forschung/Probenvorbereitung_Paraffin_Kryo.pdf
- Aktiv-Powertours® Ltd. & Co. KG. (2013). *Sport- & Diät- GesundheitsPortal*. Abgerufen am 19. Januar 2013 von Fett - Caliper Fettmessung: <http://aktiv-powertours.com/korperfett-messmethoden/fett-caliper-fettmessung.html>
- APA-Austria Presse Agentur. (10. Juni 2011). *Ö: 33.000 Todesfälle wegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen*. Abgerufen am 16. Dezember 2012 von http://diepresse.com/home/panorama/oesterreich/669239/Oe_33000-Todesfaelle-wegen-HerzKreislaufErkrankungen
- Attenberger, U. I., Schönberg, S. O., & Runge, V. M. (2011). *Essentials der klinischen MRT* (1. Ausg.). Stuttgart: Georg Thieme - Verlag.
- Baenkler, H.-W. (2001). *Duale Reihe - Innere Medizin Sonderausgabe*. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag.
- Basso, C., Corrado, D., Marcus, F. I., Nava, A., & Thiene, G. (11. April 2009). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Lancet*, S. 1289-1300.
- Böcker, W., Denk, H., & Heitz, U. (2004). *Pathologie* (3. Ausg.). München, Jena: Urban & Fischer Verlag.
- Böcker, W., Denk, H., & Heitz, U. (2004). *Repetitorium Pathologie* (1. Ausg.). München, Jena: Urban & Fischer Verlag.
- Bucher, O., & Wartenberg, H. (1997). *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen* (12. Ausg.). Bern: Verlag Hans Huber.
- Büttner, R., & Thomas, C. (2003). *Allgemeine Pathologie* (3. Ausg.). Stuttgart: Schattauer-Verlag.

- Cerutti, F., Vigo, A., Sacchetti, C., Bessone, A., Barattia, G., Morella, M., et al. (September 1994). Evaluation of left ventricular diastolic function in insulin dependent diabetic children by M-mode and Doppler echocardiography. *Panminerva Med*, S. 109-114.
- Corrado, D., Basso, C., Nava, A., & Thiene, G. (2001). Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Current Diagnostic and Management Strategies. *Cardiology in Review*, S. 259-265.
- Corrado, D., Buja, G., Basso, C., & Thiene, G. (2000). Clinical Diagnosis and Management in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology*, S. 49-55.
- Die Wiener Bezirksmuseen. (30. Dezember 2012). *Die Wiener Bezirksmuseen*. Abgerufen am 30. Dezember 2012 von <http://www.bezirksmuseum.at/default/index.php?id=914>
- Engel, M. (2004). *Trainingsplanung und -steuerung im Krafttraining nach der ILB-Methode* (1. Ausg.). Norderstedt: GRIN-Verlag.
- Erdmann, E. (2006). *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße* (8. Ausg.). Köln: Springer-Verlag.
- Fang, Z. Y., Prins, J. B., & Marwick, T. H. (August 2004). Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews*, S. 543-567.
- Fanghänel, J., Pera, F., Anderhuber, F., & Nitsch, R. (2003). *Waldeyer - Anatomie des Menschen* (17. Ausg.). Berlin: Walter de Gruyter.
- Friedrich, B. (2010). H/E Färbung von Paraffinschnitten. Biobank Medizinische Universität Graz: O-FIS Qualitätsmanagementsystem.
- Fritze, J., & Mehrhoff, F. (2012). *Die Ärztliche Begutachtung: Rechtsfragen, Funktionsprüfungen, Beurteilungen* (8. Ausg.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Grossmann, E., & Messerli, F. H. (15. August 1996). Diabetic and Hypertensive Heart Disease. *Annals of Internal Medicine*, S. 304-310.

- Lang, P., & Lang, F. (2007). *Basiswissen Physiologie* (2. Ausg.). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Lapp, H., & Krakau, I. (2010). *Das Herzkatheterbuch- Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken* (3. Ausg.). Erfurt: Thieme- Verlag.
- Maisch, B. (April 1998). Einteilung der Kardiomyopathien nach der WHO/ISFC Task Force-Mehr Fragen als Antworten? *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, S. 199-209.
- Mayer, G. (November 2007). Hypertonie bei metabolischem Syndrom: Epidemiologie, Bedeutung, Pathogenese und Therapie. *Journal für Hypertonie*, S. 16-21.
- Mörl, H., Haders, P., & von Fallois, J. (1998). *Koronare Herzkrankheit: Diagnostik und Therapie in der Praxis*. Berlin, New York: de Gruyter.
- Pott, G. (2007). *Das metabolische Syndrom: Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus mit den Folgen Herzinfarkt und Schlaganfall* (2. Ausg.). Nordhorn: Schattauer Verlag.
- Rastogi, P., Pinto, D. S., Pai, M. R., & Tanuj, K. (7. Oktober 2011). An autopsy study of coronary atherosclerosis and its relation to anthropometric measurements/indices of overweight and obesity in men. (Elsevier, Hrsg.) *Journal of Forensic and Legal Medicine*, S. 12-17.
- Remmele, W. (1999). *Rechtsfragen in der Pathologie.: Einführung in die bioptische Diagnostik. Herz und Gefäßsystem. Hämatologie. Milz. Thymus.* (2. Ausg.). Wiesbaden: Springer DE.
- Riede, U.-N., Werner, M., & Freudenburg, N. (2009). *Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Freiburg: Springer Verlag.
- Rosenthal, J., & Kolloch, R. (2004). *Arterielle Hypertonie* (4. Ausg.). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Schäberle, W. (2009). *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: Therapieorientiertes Lehrbuch und Atlas* (3. Ausg.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

- Sedivy, R. (1998). *Klinisch-Pathologisches Praktikum*. Wien: Verlag für medizinische Wissenschaften Wilhelm Maudrich.
- Siems, W., Bremer, A., & Przyklenk, J. (2009). *Allgemeine Krankheitslehre für Physiotherapeuten*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Silbernagel, S., & Lang, F. (2005). *Taschenatlas der Pathophysiologie* (2. Ausg.). Würzburg und Tübingen: Thieme-Verlag.
- Silvanto, A., De Noronha, S. V., & Mary N., S. (29. Februar 2012). Myocardial infarction with normal coronaries: an autopsy perspective. *Journal of Clinical Pathology*, S. 511-516.
- Smilowitz, N. R., Sampson, B. A., Albrecht, C. R., Siegfried, J. S., Hochman, J. S., & Reynolds, H. R. (April 2001). Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: An autopsy study. *American Heart Journal*, S. 681-688.
- Tavora, F., Zhang, M., Franco, M., Oliveira, J. B., Li, L., Fowler, D., et al. (2011). Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Human Pathology*, S. 1-5.
- Thomas, C. (1996). *Spezielle Pathologie*. Stuttgart: Schattauer - Verlag.
- Thomas, C. (2006). *Pathologie - Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik* (14. Ausg.). Stuttgart: Schattauer-Verlag.
- Toplak, H. (April 2008). Update: Das Metabolische Syndrom. *Journal für Kardiologie*, S. 243-246.
- Van den Berg, F., Cabri, J., Gosselink, R., Haas, H.-J., Heesen, G., Horst, R., et al. (2007). *Angewandte Physiologie - Therapie, Training, Tests* (2. Ausg., Bd. III). Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Van der Wall, E., Bootsma, M., Wellens, H., Bax, J., de Roos, A., & Schalij, M. (Januar 2003). Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: new avenues for diagnosis and treatment. *Netherlands Heart Journal*, S. 15-27.

Anhang A – Layout

PatientenNr.:		Obduzent/in:		
<i>Anamnese</i>			Grundleiden:	
Alter		Bauchumfang		cm
Geschlecht <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w				
Hautfaltenmessung		Bauch (w+m)		mm
		Trizeps		mm
		Hüfte	mm	
		Brust	mm	
		Oberschenkel	mm	
AZ:		EZ:		Todesursache:
Mischtyp <input type="checkbox"/>		gut <input type="checkbox"/>		
pyknisch <input type="checkbox"/>		adipös <input type="checkbox"/>		
asthenisch <input type="checkbox"/>		reduziert <input type="checkbox"/>		
athletisch <input type="checkbox"/>		kachektisch <input type="checkbox"/>		

<i>Myokard</i>	Vorhof rechts	Kammer rechts	Vorhof links	Kammer links
Lokalisation	A	B	C	D
Hypertrophie				
Dilatation				
s.B.				
Klappen	Mitralis	Trikuspidalis	Aorta	Pulmonalis
AN				
Umfang (cm)				
s.B.				
Kammerwandstärke:	rechts:		links:	
Koronararterie LAD	Grade			Herzgewicht:
Stenosegrad	0	I	II	III
Sklerosegrad	0	I	II	III
Sonstiges:				

Übersicht der histologischen Beurteilung:

Lokalisationen:	
Lokalisation A	Rechter Vorhof
Lokalisation B	Rechte Kammer
Lokalisation C	Linker Vorhof
Lokalisation D	Linke Kammer
Art der Degeneration:	
0	keine
1	fettig
2	fibrös
3	fettig-fibrös
Grad der Degeneration:	
0	keine
1	leicht (vereinzelte fokale Herde)
2	mittel (diffuse Infiltration über 40 %)
3	schwer (massive Veränderung ab 60 %)

Tabelle 16 – Übersicht der histologischen Beurteilung