

Erik Rauchfuß
Dr. med.

Morphologie linksventrikulärer Endomyokardbiopsien bei Dilatativer und Hypertropher Kardiomyopathie gegenüber Kontrollen

Geboren am	28.05.1968 in Limburg
Reifeprüfung am	15.06.1988 in Weilburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin	vom SS 1990 bis WS 1997/98
Physikum am	01.09.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg	
Praktisches Jahr in Heidelberg	
Staatsexamen am	11.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Ph. A. Schnabel

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, inwieweit diagnostische Aussagen zu Kardiomyopathien durch quantitative/morphometrische licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von linksventrikulären Endomyokardbiopsien (LVEMB) zu erhärten sind.

Folgende Fragestellungen wurden anhand von LVEMB bearbeitet:

1. Welche Einflüsse haben unterschiedliche Fixierungs- und Einbettungsverfahren auf myokardiale Strukturen?
2. Lassen sich Kardiomyopathien von "Kontrollen" histologisch und/oder ultrastrukturell abgrenzen?
3. Können quantitative/morphometrische Parameter zwischen der dilatativen und hypertrophen Kardiomyopathie morphologisch unterscheiden?
4. Sind LVEMB repräsentativ für den linken Ventrikel explantierter Herzen?

LVEMB von 36 Patienten (25 männlich, 11 weiblich, Alter: 45 ± 16 Jahre) wurden nach klinischen und qualitativ morphologischen Kriterien in drei Gruppen eingeteilt: dilatative Kardiomyopathie (**DCM**, n = 18), hypertrophe Kardiomyopathie (**HCM**, n = 10) und nicht an einer Kardiomyopathie Erkrankte ("**Kontrollen**", n = 8). Bei sieben dieser Patienten wurden LVEMB mit später bei der Herztransplantation entnommenen Proben des Explantats verglichen.

Pro Patient standen für Licht- und Elektronenmikroskopie unterschiedlich vorbehandelte Proben (mittlere Anzahl in Klammern) zur Verfügung:

- a) Fixierung in 4% Formalin, Einbettung in Paraffin (n=2)
- b) Fixierung in je 1,5% Glutar- und Paraformaldehyd mit 0,2 M Phosphatpuffer, Einbettung in Paraffin (n=1)
- c) Fixierung in je 1,5% Glutar- und Paraformaldehyd mit 0,2 M Phosphatpuffer, Einbettung in Epon-Araldit (n=1,5)

Lichtmikroskopisch wurden bei 100facher Vergrößerung Volumendichten von Myozytenbündeln, Gewebespalten, perimysialem Bindegewebe (BG), Arterien und Venen, bei 1000-facher Vergrößerung Volumendichten von Myozyten, freiem Interstitium, endomysialem BG und Kapillaren mit dem Punktezahlverfahren ermittelt. Planimetrisch wurden Narbenfläche bezogen auf Biopsiefläche, Wand-zu-Lumen-Verhältnis der Arteriolen, Fläche des perivaskulären BG bezogen auf Fläche der Arteriolen und Kernfläche der Kardiomyozyten bestimmt. Gemessen wurden minimaler Myozytendurchmesser auf Kernhöhe und Sarkomerenlänge. Elektronenmikroskopisch wurden Volumendichten von Myofibrillen, freiem Sarkoplasma und Mitochondrien sowie Oberflächendichte und Oberflächen-Volumen-Verhältnis der Mitochondrien mit dem Punkte- und Schnittpunktezahlverfahren erfaßt.

Quantitativ morphometrisch wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Die untersuchten Fixierungs- und Einbettungsverfahren bewirkten wesentliche Unterschiede in der Zusammensetzung des Myokards (signifikante Beeinflussung der Volumendichten von Myozytenbündeln, Myozyten und Myozytenzellkernen, Gewebespalten, freiem Interstitium, peri- und endomysialem Bindegewebe, großen Blutgefäßen und Kapillaren). Die quantitativen metrischen (minimaler Myozytendurchmesser, Sarkomerenlänge, Dicke des subendokardialen Bindegewebes und der Lamina elastica) und planimetrischen Parameter (Wand-zu-Lumen-Verhältnis der Arteriolen und Verhältnis von perivaskulärer Bindegewebs- zu Arteriolenfläche) wurden nicht signifikant beeinflusst.
2. Kardiomyopathien und "Kontrollen" unterscheiden sich anhand von LVEMB in den meisten myozytären, interstitiellen und vaskulären Parametern weitgehend unabhängig von den Fixierungs- und Einbettungsverfahren.
3. Zwischen DCM und HCM waren nach Formalinfixierung quantitativ und morphometrisch keine statistisch signifikanten Unterschiede zu finden. Nach Glutar- und Paraformaldehyd-Fixierung zeigten sich für einzelne lichtmikroskopische Parameter signifikante Unterschiede (Volumendichten von Myozytenbündeln, großen Blutgefäßen, freiem Interstitium, Kapillaren und Kapillaren bezogen auf Myozyten; tendenziell für den minimalen Myozytendurchmesser). Elektronenmikroskopisch waren die Volumendichte der Myofibrillen bezogen auf das subendokardiale Arbeitsmyokard bei DCM signifikant

niedriger als bei HCM und die Oberflächendichte der Mitochondrien bei DCM tendenziell höher als bei HCM.

4. LVEMB waren in den meisten Parametern für das endomyokardiale Drittel transmuraler Proben des linken Ventrikels der später explantierten Herzen repräsentativ. Für das mittlere und epikardiale Drittel fanden sich bei mehreren quantitativen Parametern Abweichungen.

Folgende Schlußfolgerungen lassen sich daraus ziehen:

LVEMB sind in den meisten quantitativen/morphometrischen Parametern für das subendokardiale Drittel transmuraler linksventrikulärer Proben der später explantierten Herzen repräsentativ. Histopathologisch/ultrastrukturell kann man anhand von LVEMB zwischen nicht und an einer Kardiomyopathie erkrankten Herzen anhand zahlreicher quantitativ/morphometrischer Parameter unterscheiden (bei einer ausreichenden Anzahl von Biopsieproben). Die Unterschiede bestehen weitgehend unabhängig von verschiedenen Fixierungs- / Einbettungsverfahren, die generell die meisten Parameter wesentlich beeinflussen. Für eine Differenzierung zwischen dilatativer und hypertropher Kardiomyopathie ist jedoch - neben einer adäquaten Zahl von Biopsien - die Analyse ausgewählter quantitativ/morphometrischer Parameter nach Fixierung und Einbettung für die Elektronenmikroskopie erforderlich.