

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Histomorphometrische Analyse des rechtsventrikulären
Myokards bei Patienten mit Diabetes mellitus

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Doreen Drews

aus Potsdam-Babelsberg

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. R. Meyer
2. Prof. Dr. med. W. Motz
3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Hausmann

Datum der Promotion: 16.05.2010

Diese Arbeit ist meinem Ehemann und meinem Sohn gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis

DKMP dilatative Kardiomyopathie

KMP Kardiomyopathie

KHK Koronare Herzkrankheit

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untersuchungsgruppen.....	17
Tabelle 2: Histomorphologische Kriterien	24
Tabelle 3: Fibroseprotokoll	30
Tabelle 4: Normwerttabelle für die Myokardzellendurchmesser	32
Tabelle 5: Demographische Daten der untersuchten Populationen.....	37
Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der histomorphologischen Analyse der Herzmuskelhypertrophie.....	39
Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der histomorphologischen Analyse der Fibrose.....	40
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der histomorphometrischen Analyse der Durchmesser der Herzmuskelzellen.....	42
Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der histomorphometrischen Analyse der Fläche der Herzmuskelzellen	44
Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der histomorphometrischen Analyse der Fibrose.....	46
Tabelle 11: Gruppe 0, Vergleichsgruppe, Spenderherzen.....	67
Tabelle 12: Gruppe 1, Patienten mit Diabetes mellitus Typ II.....	68
Tabelle 13: Gruppe 2, Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie	69

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchlichtmikroskop, Kamera und elektronische Bilddarstellung	27
Abbildung 2: Mikroskopisches Bild als Beispiel der Vermessung der Fibrose ..	29
Abbildung 3: Mikroskopisches Bild als Beispiel zur Vermessung der Durchmesser	33
Abbildung 4: Mikroskopisches Bild als Beispiel zur Vermessung der Fläche ...	35
Abbildung 5: Histomorphologische Analyse der Herzmuskelhypertrophie.....	38
Abbildung 6: Histomorphologische Analyse der interstitiellen Fibrose.....	40
Abbildung 7: Histomorphometrische Analyse der Durchmesser der Herzmuskelzellen	42
Abbildung 8: Verteilung der Herzmuskelzelldurchmesser im rechtsventrikulären Myokard.....	43
Abbildung 9: Histomorphometrische Analyse der Fläche der Herzmuskelzellen	44
Abbildung 10: Verteilung der Herzmuskelzellflächen im rechtsventrikulären Myokard.....	45
Abbildung 11: Histomorphometrische Analyse der Fibrose	46
Abbildung 12: Verteilung der Fibrose im rechtsventrikulären Myokard.....	47

IV. Fortsetzung Inhaltsverzeichnis

Datum der Promotion:	2
1 Einleitung.....	8
1.1 Histologischer Aufbau des normalen Myokards.....	9
1.2 Kardiomyopathien.....	10

2	Diabetes und Herz.....	12
3	Ziel der Arbeit und Aufgabenstellung.....	15
4	Material.....	16
4.1	Untersuchungsgruppe 1 (Diabetiker)	18
4.2	Untersuchungsgruppe 2 (Dilatative Kardiomyopathie).....	19
4.3	Untersuchungsgruppe 3 (Sonstige)	19
4.4	Untersuchungsgruppe 4 (Koronare Herzkrankheit)	20
4.5	Untersuchungsgruppe 0 (Vergleichsgruppe)	20
5	Methoden.....	22
5.1	Probengewinnung und histologische Aufarbeitung	22
5.2	Histomorphologische Untersuchungen	24
5.3	Geräte und Datenverarbeitung zur Histomorphometrischen Analyse	26
5.4	Berechnung weiterer Parameter	27
5.5	Messung der Herzmuskelzelldurchmesser	31
5.6	Messung der Herzmuskelzellflächen	34
5.7	Ermittlung des Messumfanges der Zelldurchmesser und der Zellflächen und deskriptive Statistik.....	36
6	Ergebnisse.....	37
6.1	Demographische Daten der untersuchten Patientenpopulation.....	37
6.2	Histomorphologische Analysen.....	38
6.2.1	Herzmuskelzellhypertrophie	38
6.2.2	Interstitielle Fibrose.....	40
6.3	Histomorphometrische Analysen	42
6.3.1	Auswertung der Durchmesser der Herzmuskelzellen	42
6.3.2	Auswertung der Fläche der Herzmuskelzellen	44
6.3.3	Auswertung der interstitiellen Fibrose des Myokards.....	46
7	Diskussion	48

7.1	Diskussion von Material und Methodik.....	48
7.2	Diskussion der Ergebnisse	51
8	Schlußfolgerung	56
9	Zusammenfassung	57
10	Literaturverzeichnis.....	59
11	Anlagen.....	67
12	Danksagung.....	75
13	Erklärung	76
14	Lebenslauf	77

V. Anlagenverzeichnis

Anlage 1: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 0 (Vergleichsgruppe)	70
Anlage 2: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 1 (Diabetiker)	71
Anlage 3: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 2 (DKMP)	72
Anlage 4: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 3 (Sonstige)	73
Anlage 5: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 4 (KHK)	74

1 Einleitung

„Über alles hat der Mensch Gewalt, nur nicht über sein Herz.“ (Friedrich Hebbel, 18.03.1813 bis 13.12.1863) (1). Dieses Zitat von Friedrich Hebbel verdeutlicht uns sehr gut, dass das Herz als Motor des Lebens schon immer im Mittelpunkt des menschlichen Interesses stand und dass es heute noch immer eine zentrale Rolle im medizinischen Forschungsfeld einnimmt. Auch für Aristoteles (384-322 v.Ch.) war das Herz „Sitz der Seele und Quelle jeder Bewegung“. Nach seiner Ansicht verband sich im Herzen die Seele mit den Säften des Lebens. Der Leibarzt (Claudius Galen (129-216 n.Ch)) des römischen Kaisers Marcus Aurelius entdeckte, dass sich das Blut im Körper bewegt. Er wusste jedoch noch nichts über das Vorhandensein eines Kreislaufes. Erst 1628 entdeckte der Londoner Arzt William Harvey (1578-1657 n.Ch.) den Blutkreislauf und dass das Herz als Pumpe wirkt (2). Er veröffentlichte 1628 sein Werk *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (3). Jedoch fehlte der Nachweis, dass Arterien und Venen wirklich miteinander verbunden sind. Harvey konnte dieses nur vermuten. Noch zum Zeitpunkt seines Todes war diese Frage ungeklärt. Nach der Erfindung des Mikroskopes um das Jahr 1590, durch den holländischen Optiker Janssen, bestätigte Marcellus Malpighi (1628-1694) mit der Entdeckung der Kapillaren im Jahre 1660 die Vermutungen Harveys (4). Mit der Mikroskopie war eine neue Wissenschaft entstanden. Lange jedoch wurde das Mikroskop nur aus Neugierde verwandt. Nur wenige Forscher benutzten es damals zu wissenschaftlichen Zwecken, da die Gelehrten dieser Zeit solchen Arbeiten nur wenig Bedeutung beimaßen. 1655 wurde die erste Abhandlung über das „Conspiciolorum“, wie man die Mikroskopie damals nannte, durch Pierre Borel (1620-1689) in dem Werk „De vero telescopii inventore“ publiziert (5). Der holländische Linsenschleifer und Mikroskopbauer Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723) beschrieb erstmalig unter anderem die Querstreifung der Muskulatur und das Netzwerk der Herzmuskelzellen. (6) In den darauf folgenden Jahrhunderten erfolgte durch verschiedene Optiker die Weiterentwicklung der optischen Systeme. Mit der Erfindung des Mikroskops war der Grundstein zur weiteren Erforschung der feingeweblichen Strukturen

des menschlichen Körpers und ihrer krankhaften Veränderungen gelegt. Noch heute stellt es das Basisinstrument der Histopathologie dar. In dieser Arbeit steht die feingewebliche Untersuchung des rechtsventrikulären Myokards von Patienten mit Diabetes mellitus im Vordergrund.

1.1 Histologischer Aufbau des normalen Myokards

Myokard ist eine Gewebereinheit, die aus Herzmuskelzellen, interstitiellen Geweben, versorgenden Blutgefäßen und Nerven besteht.

Die Herzmuskelzellen weisen wie die Skelettmuskulatur eine Querstreifung auf. Hierbei hat jedoch jede Herzmuskelzelle, anders als die vielkernigen Skelettmuskelfasern, nur ein oder zwei zentral gelegene Zellkerne. Um die Herzmuskelzellen befindet sich ein zartes endomyxiales Bindegewebe, welches ein dichtes Kapillarnetz enthält.

Ein zusätzliches, besonderes Charakteristikum der Herzmuskulatur sind dunkelfärbbare, querverlaufende Bänder, welche die Herzmuskelzellen in unregelmäßigen Abständen kreuzen. Da sie im ungefärbten Präparat aufleuchten werden sie als *Disci intercalares* (Glanzstreifen) bezeichnet. Es handelt sich hierbei um die Zellgrenzen der an den Enden aneinanderstoßenden Herzmuskelzellen, die somit eine netzwerkartige Struktur bekommen (7). Beim Erwachsenen ist nahezu jeder Herzmuskelzelle eine Kapillare zugeordnet. Die Kardiomyozyten sind im Längsschnitt circa 50 bis 100 Mikrometer lang und an ihren Enden über Glanzstreifen verbunden. Im Querschnitt haben die Herzmuskelzellen einen Durchmesser von bis zu 20 Mikrometer (8-15).

Das Myokard besteht bis zu 5% aus interstitiellem Bindegewebe. Dieses setzt sich aus der faserhaltigen Interzellulärsubstanz, Plasmazellen, Fibroblasten, einer gelartigen Grundsubstanz aus Glukosaminoglykanen und Glykoproteinen, wie Fibronektin, Laminin, Vimentin und Desmin zusammen (16).

1.2 Kardiomyopathien

Als Kardiomyopathien (CM) werden alle Erkrankungen des Herzmuskels bezeichnet, die mit einer kardialen Funktionsstörung einhergehen (WHO/ISFC = International Society and Federation of Cardiology, heute World Heart Federation, 1995).

Sie werden in fünf Gruppen eingeteilt:

- Dilatative Kardiomyopathie (DKMP)
- Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)
- Restriktive Kardiomyopathie (RCM)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVCM)
- Nicht klassifizierbare Kardiomyopathie (NKCM)

Die Einteilung richtet sich primär nach der charakteristischen Hämodynamik.

Bei der dilatativen Kardiomyopathie handelt es sich um eine systolische Pumpstörung des dilatierten Ventrikels mit assoziierter diastolischer Compliancestörung.

Bei der hypertrophischen Kardiomyopathie liegt eine Störung der Dehnbarkeit des verdickten Herzmuskels in der Diastole durch vermehrte Steifigkeit des Ventrikels vor.

Eine diastolische Dehnbarkeitsstörung bei normaler Myokarddicke liegt bei einer restriktiven Kardiomyopathie vor.

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist durch einen überwiegend rechtsventrikulären kombinierten Pumpfehler mit ventrikulären Tachykardien charakterisiert.

Die nicht klassifizierbare Kardiomyopathie beinhaltet eine Sammlung verschiedener Störungen, z.B. Fibroelastose, Karzinoidherz, Isolierte LV-non-compaction und andere.

Die dilatative Kardiomyopathie mit überwiegend systolischer Pumpstörung des dilatierten Ventrikels wird am häufigsten beobachtet. Zusätzlich liegt meist eine

begleitende Relaxationsstörung mit vor. Histologisch zeigen sich eine Hypertrophie der Herzmuskelzellen, eine fokale oder gitterförmige interstitielle oder endokardiale Fibrose und Kernatypien. Sie entsteht oft postviral, autoreaktiv oder inflammatorisch; wobei bei einem Teil der Fälle die Ätiologie unklar bleibt. Überwiegend sind Männer betroffen. Jährlich erkranken in Europa und den USA sechs von Einhunderttausend Einwohnern. Die jährliche Prävalenz liegt bei 36:100000. Eine familiäre Häufung wird in bis zu 20% der Fälle beschrieben. Je nach Grad der Herzinsuffizienz treten als Leitsymptome Dyspnoe und präkordiales Druckgefühl auf. Bei eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung treten gehäuft ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auf, wobei die Gefahr eines plötzlichen Herztodes besteht. Zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz kommen ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Betablocker, Diuretika und Herzglykoside zum Einsatz. Zusätzlich ist eine körperliche Schonung erforderlich. Die Prognose ist abhängig vom Grad der Herzinsuffizienz. Die 10-Jahres-Überlebensrate wird mit 10 bis 30% angegeben. Die jährliche Mortalität liegt bei 10% (17, 18). Bei bekannter Ursache kann ein Versuch unternommen werden die Kardiomyopathie kausal zu behandeln, beispielsweise mit der strikten Karenz von Alkohol, dem Absetzen kardiotoxischer Medikamente oder der Behandlung einer Chagas-Krankheit. Bei Nachweis von Autoantikörpern gegen den Beta1-Adrenorezeptor kann eine extrakorporale Immunadsorption versucht werden (19).

2 Diabetes und Herz

Der Diabetes mellitus stellt die häufigste Stoffwechselerkrankung der heutigen Zeit dar. Im Jahre 2003 gab es weltweit mehr als 194 Millionen Diabetiker, das entspricht 5,1 Prozent der erwachsenen Bevölkerung. In Deutschland werden zurzeit circa 6,3 Millionen Diabetiker geschätzt, wobei 5 Millionen Fälle diagnostiziert sind (20, 21). Bis zum Jahre 2025 rechnen die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Internationale Diabetes-Vereinigung (IDV) mit einem Anstieg der Erkrankungsfälle auf 333 Millionen, entsprechend 6,3 Prozent der erwachsenen Bevölkerung. Verantwortlich hierfür sind hauptsächlich das Bevölkerungswachstum, eine immer älter werdende Bevölkerung, ungesunde Ernährungsgewohnheiten sowie mangelnde körperliche Bewegung.

Die häufigste Form des Diabetes mellitus ist mit etwa 90% der Typ 2-Diabetes, bei dem zunächst die Insulinresistenz im Vordergrund steht. Diese Insulinresistenz ist genetisch festgelegt, sie kann jedoch durch verschiedene Einflüsse wie fettreiche Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel verstärkt werden. Ebenso nimmt mit steigendem Lebensalter die Insulinempfindlichkeit ab. Es resultieren eine Störung der insulinabhängigen Glukoseverwertung, eine gesteigerte Lipolyse und ein Anstieg der hepatischen Glukoneogenese. Kompensatorisch kann die bestehende Insulinresistenz lange Zeit durch eine gesteigerte Insulinsekretion ausgeglichen werden. Erst wenn es im weiteren Verlauf zu einem Missverhältnis zwischen Insulinsekretion und den Insulinrezeptoren gekommen ist, resultiert ein Anstieg der Blutglukosekonzentration. Eine geringe oder vorübergehende Erhöhung der Blutglukosekonzentration kann häufig asymptomatisch bleiben. Dieses erklärt, warum bis zu 20% der Typ 2-Diabetiker bereits zum Zeitpunkt der Feststellung der Erkrankung diabetische Komplikationen am Organsystem aufweisen. Bevor das Insulin in die Therapie des Diabetes mellitus eingeführt wurde, verstarben die Menschen hauptsächlich im hyperglykämischen Koma (22). Heutzutage stellt die diabetische Makroangiopathie mit 70 bis 80% die wichtigste Todesursache bei Diabetikern dar. Die Lebensqualität und auch die Lebenserwartung dieser Menschen werden also im Wesentlichen durch die

Entwicklung und den Verlauf der Spätkomplikationen beeinträchtigt. Die diabetische Makroangiopathie entspricht morphologisch im weitesten Sinne der Arteriosklerose eines Nichtdiabetikers. Arteriosklerotische Komplikationen treten bei Diabetikern im Vergleich zu stoffwechselgesunden Menschen hierdurch 10 bis 20 Jahre früher auf.

Die myokardiale Dysfunktion bei diabetischen Patienten entsteht durch eine koronare Herzkrankheit, eine Hypertonie-bedingte Hypertrophie des Myokards oder eine diabetische Kardiomyopathie. Den Erkrankungen des Herzens wird bei Diabetikern bezüglich der Morbidität und Mortalität eine hohe Bedeutung zugeschrieben. Hierbei steht die koronare Herzkrankheit an der Spitze (23, 24). Zusätzlich weisen Diabetiker vermehrt eine kardiale autonome Neuropathie mit resultierenden Herzrhythmusstörungen sowie eine Mikroangiopathie des Herzmuskels auf (25, 26). Bei älteren diabetischen Patienten, die eine Herzinsuffizienz entwickeln, beträgt die Letalität bis zu 15 Prozent pro Jahr und ist somit im Vergleich zu 4% bei Patienten ohne Herzinsuffizienz signifikant erhöht. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 15% (25).

Der Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und der Entstehung einer Herzinsuffizienz wurde in der Framingham Heart Study verdeutlicht (27). Hierbei handelt es sich um eine prospektive Studie über 5000 Menschen mit einer achtzehnjährigen Beobachtungszeit. Die Männer wiesen ein doppelt und die Frauen ein fünffach erhöhtes Risiko auf, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, im Vergleich zu stoffwechselgesunden Menschen.

Die Existenz einer diabetischen Kardiomyopathie wurde erstmalig im Jahre 1972 vermutet (26). In dieser Studie wurden vier Diabetiker, die an einer Herzinsuffizienz litten, postmortal untersucht. Die Patienten wiesen dabei weder eine arteriosklerotische, hypertensive, valvuläre, alkoholinduzierte noch eine angeborene Herzerkrankung auf. Bei der Autopsie fielen eine myokardiale Dilatation, eine zelluläre Hypertrophie, ein erhöhter Fibroseanteil des Myokards sowie gleichzeitig das Vorliegen einer Glomerulosklerose vom Typ Kimmelstiel-Wilson auf.

Die diabetische Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine diastolische und/oder systolische Funktionsstörung (25). Histologisch wurden verschiedene Veränderungen im Myokard beschrieben: Eine vermehrte interstitielle

Myokardfibrose, die Infiltration des Interstitiums mit PAS-positivem Material (periodic acid schiff), eine Myokardzellhypertrophie, Veränderungen von Kapillarmembranen und die Entstehungen von Mikroaneurysmen (25).

Bezüglich der Genese der diabetischen Kardiomyopathie gibt es verschiedene Hypothesen. Eine Makroangiopathie wird primär ausgeschlossen; vielmehr wird von den meisten Autoren die Mikroangiopathie als Ursache angegeben (28, 29, 30). Es gibt aber auch Autoren, die die Neuropathie (31) und somit das betroffene Reizleitungssystem als ursächlich mitangeben. Zudem gibt es auch Angaben, die eine Genaktivierung beschreiben. Hierbei kommt es zu einer Dissoziation von der Glykolyse und der Pyruvat-Oxidation sowie zu der Akkumulation von Intermediärprodukten der Glykolyse. Bei der verminderten Glykolyse und vermehrten Fettsäure-Oxidation kommt es zu einem vermehrten Angebot an Carnitin, Coenzym A-Derivaten, Ceramiden, sowie von reaktiven Sauerstoffradikalen und deren Reaktionsprodukten. Es folgt eine Induktion glukosesensitiver Gene wodurch es zu strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzmuskels bei Diabetikern kommt (32).

3 Ziel der Arbeit und Aufgabenstellung

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung und weist eine erhebliche psychosoziale Bedeutung auf. Dass es hierbei zu einer Makroangiopathie mit myokardialen Folgeschäden kommt wurde schon zuvor aufgezeigt. Es wurden in der Literatur wiederholt auch myokardiale Veränderungen ohne die Makroangiopathie vermutet, wobei der Beweis und die Genese bisher ungeklärt geblieben sind.

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob es eine diabetische Kardiomyopathie gibt.

Dabei sind folgende Fragestellungen von besonderem Interesse:

1. Welche morphologischen und morphometrischen Veränderungen sind im Myokard von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II feststellbar?
2. Ist morphologisch eine „diabetische Kardiomyopathie“ diagnostizierbar?

4 Material

Für diese Arbeit standen Proben des rechtsventrikulären Myokards von 159 Patienten zur Verfügung. Davon stammen 85 rechtsventrikuläre Biopsien aus dem Klinikum Karlsburg (Diabetes, KHK, Sonstige) und 74 rechtsventrikuläre Proben aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin (DKMP, Vergleichsgruppe). Die Proben wurden in dem Zeitraum von 1996 bis 2005 durch Rechtsherzkatheterisierung (Diabetes, KHK, Sonstige) oder durch direkte Probenentnahme aus dem explantierten Herzen (DKMP, Vergleichsgruppe) gewonnen. Die Proben wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin, in der Abteilung Herzpathologie, unter der Leitung von Prof. Dr. med. R. Meyer aufgearbeitet und anschließend histomorphologisch und histomorphometrisch untersucht.

Auswahlkriterien:

Es war Bedingung, dass alle Myokardproben rechtsventrikulär entnommen wurden und von ihrer Qualität und der Probengröße her durch histomorphometrische Verfahren auswertbar waren. Die Proben die sich als nicht „messbar“ darstellten wurden nicht bewertet.

Es erfolgte eine Ermittlung der demographischen Daten der Diabetiker. Es wurde das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt und die Geschlechtsverteilung ermittelt. Die Diabetiker durften hierbei weder eine koronare Herzerkrankung noch einen signifikanten arteriellen Hypertonus oder eine andere Grunderkrankung, die zu einer Herzinsuffizienz hätte führen können, aufweisen.

Ausgehend von diesen Untersuchungen wurde dann die gesunde Vergleichsgruppe (Spender) ausgewählt, die sich in der Gesamtzahl, der Geschlechtsverteilung und des Alters nicht signifikant von der Diabetesgruppe unterscheidet.

In gleicher Weise wurde die Untersuchungsgruppe mit der dilatativen Kardiomyopathie zusammengestellt. Hierbei wurden alle Patienten ausgewählt, die aufgrund einer terminalen Herzinsuffizienz in dem Zeitraum von 1999 bis

2005 im Deutschen Herzzentrum Berlin zur Herztransplantation gelistet wurden und dem Durchschnittsalter der Diabetespatienten entsprachen. Die Patienten dieser Gruppe wiesen ebenso weder eine koronare Herzerkrankung noch einen arteriellen Hypertonus oder eine andere Grunderkrankung, die zu einer Herzinsuffizienz hätte führen können, auf. Desweiteren litt niemand der Patienten an einem Diabetes mellitus.

Die Patienten des Karlsburger Kollektivs, die an einer Herzinsuffizienz aus verschiedenen Gründen litten und dabei keinen Diabetes mellitus oder eine koronare Herzerkrankung aufwiesen, wurden unter gleichen Gesichtspunkten in die Gruppe der Sonstigen eingeteilt.

Zudem wurden die 17 Karlsburger Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung litten, in einer gesonderten Untersuchungsgruppe aufgeführt.

Das Kollektiv wurde somit anhand klinischer Angaben und Aktenlage in fünf Gruppen eingeteilt:

Gruppe	Name	Anzahl
1	Diabetes	33
2	DKMP	33
3	Sonstige	35
4	KHK	17
0	Vergleichsgruppe	41

Tabelle 1: Untersuchungsgruppen

4.1 Untersuchungsgruppe 1 (Diabetiker)

Die Untersuchungsgruppe 1 (Diabetes) bestand aus 33 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. Es befanden sich 22 Männer und 11 Frauen in dieser Gruppe (siehe Tabelle 12, Anhang).

Das mittlere Lebensalter der Gruppe betrug 58 +/- 8 Jahre. Die Patienten wurden aufgrund einer Herzinsuffizienzsymptomatik kardiologisch invasiv untersucht. Bei jedem Patienten wurden hierzu über eine Rechtsherzkatheterisierung durchschnittlich 4,1 rechtsventrikuläre Biopsien entnommen.

Im Durchschnitt zeigten diese Patienten eine Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II. Die linksventrikuläre Auswurfleistung lag durchschnittlich bei 30%. Bei 27 Patienten wurde echokardiographisch eine diastolische Dysfunktion nachgewiesen. Die mittleren pulmonalarteriellen Drücke lagen bei 30 mmHg. Somit bestand bei dieser Population im Durchschnitt eine am ehesten sekundäre pulmonale Hypertonie. Keiner der Patienten wies eine signifikante koronare Herzerkrankung (KHK) auf. Drei Patienten hatten bereits bei diabetischer Makroangiopathie einen Apoplex erlitten und weitere drei Patienten wiesen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit auf. Bis auf einen Patienten wurden alle Patienten mit mindestens einem und teilweise mit mehr als drei antihypertensiven Medikamenten behandelt. Hierbei muß jedoch erwähnt werden, daß diese vorrangig zur Herzinsuffizienztherapie bei Diabetes eingesetzt wurden. Bis auf acht Patienten, wiesen die weiteren Patienten eine Fettstoffwechselstörung auf. Der Body-Mass-Index lag durchschnittlich bei 30% und damit war die Population im Mittel übergewichtig. Fünf Patienten hatten zudem erhöhte Kreatininwerte. Der Langzeitblutzucker war im Mittel mit 7,5% erhöht. Somit war der Diabetes durchschnittlich unbefriedigend eingestellt. 13 Patienten waren davon insulinpflichtig, 15 Patienten erhielten bis zum Untersuchungszeitpunkt eine orale antidiabetische Medikation und zwei Patienten waren diätetisch eingestellt. Bei drei Patienten war der Diabetes bisher unbehandelt. Die Dauer des Diabetes war leider schwer nachvollziehbar und nur bei 14 Patienten genauer bekannt (siehe Tabelle 12 im Anhang).

4.2 Untersuchungsgruppe 2 (Dilatative Kardiomyopathie)

Die Untersuchungsgruppe 2 enthielt 33 Patienten aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin die an einer dilatativen Kardiomyopathie litten. Es befanden sich 25 Männer und 8 Frauen in dieser Gruppe. Das mittlere Lebensalter dieser Gruppe betrug 57 +/- 5 Jahre (siehe Tabelle 13, Anhang).

Diese Patienten wurden bei terminaler Herzinsuffizienz in dem Zeitraum von März 1999 bis Juli 2005 im Deutschen Herzzentrum Berlin herztransplantiert. Die explantierten Herzen wurden dabei der histologischen Untersuchung zugeführt. Hierbei wurden für diese Arbeit wiederum jeweils die rechtsventrikulären Proben untersucht.

Das durchschnittliche NYHA-Stadium der Herzinsuffizienz lag bei Grad III. Die mittlere linksventrikuläre Auswurfleistung betrug 20%. Bei vier Patienten war ein arterieller Hypertonus bekannt, jedoch auch in dieser Gruppe wurden mehrere antihypertensiv wirksame Medikamente zur Therapie der Herzinsuffizienz verabreicht. 14 Patienten wiesen zusätzlich eine Fettstoffwechselstörung auf. Auch in dieser Gruppe befand sich kein Patient mit einer KHK.

4.3 Untersuchungsgruppe 3 (Sonstige)

Die Untersuchungsgruppe 3 (Sonstige) bestand aus 35 Patienten. Es befanden sich 22 Männer und 13 Frauen in dieser Gruppe.

Das mittlere Lebensalter betrug 54 +/- 11 Jahre.

Diese Patienten wiesen verschiedene Erkrankungen auf, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen können. (Kollagenosen, Speicherkrankheiten und weitere). Kein Patient litt an einer KHK. Im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik wurden mittels Rechtsherzkatheterisierung durchschnittlich 3,4 rechtsventrikuläre Biopsien entnommen.

4.4 Untersuchungsgruppe 4 (Koronare Herzkrankheit)

Die Untersuchungsgruppe 4 (KHK) umfasste 17 Patienten. Die Gruppe enthielt 12 Männer und 5 Frauen.

Das mittlere Lebensalter lag bei 57 +/- 11 Jahren.

Diese Patienten mit einer Herzinsuffizienz wiesen eine signifikante koronare Herzerkrankung auf.

Im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik wurden mittels Rechtsherzkatheterisierung durchschnittlich 3,4 rechtsventrikuläre Biopsien entnommen.

4.5 Untersuchungsgruppe 0 (Vergleichsgruppe)

Die Untersuchungsgruppe 0 (Vergleichsgruppe) bestand aus 41 Organspendern (siehe Tabelle 11, Anhang).

Es befanden sich 26 männliche und 15 weibliche Organspender in dieser Gruppe. Das mittlere Lebensalter der Gruppe lag bei 54 +/- 6 Jahren.

Es handelte sich in allen Fällen um Herzen die aus verschiedenen Gründen für eine Herztransplantation abgelehnt wurden. Hierbei handelte es sich nicht um kardiale sondern zumeist um logistische Gründe. In den Spenderinformationsprotokollen wurden keine kardiovaskulären Erkrankungen oder Erkrankungen die ein Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Leiden darstellen beschrieben. Die Organe wurden mit der Absicht sie zu transplantieren explantiert. Sie wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin im Zeitraum von 1996 bis 2002 untersucht. Das mittlere Herzgewicht betrug 334 g, die mittlere rechtsventrikuläre Wandstärke lag bei 4 mm. Hierbei lagen das maximal akzeptable Herzgewicht bei 400 Gramm und die maximal akzeptable Wandstärke des rechten Ventrikels bei 5 mm. In wenigen Fällen wurde jedoch aufgrund der ansonsten morphologisch unauffälligen Spenderherzen und der

relativ großen Gruppe eine geringe Abweichung nach oben gerade noch toleriert (Siehe Tabelle). Die Herzen wiesen nach dem histopathologischen Befundbericht eine höchstens geringgradige Hypertrophie, maximal eine geringgradige Fibrose und die Abwesenheit von Narbengewebe auf. Weiterhin wurden weitere nach klinischen Angaben schwerwiegende Grunderkrankungen ausgeschlossen.

5 Methoden

5.1 Probengewinnung und histologische Aufarbeitung

Die rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien der Gruppe 1, 3 und 4 wurden durch Rechtsherzkatheterisierung in der kardiologischen Abteilung des Klinikums Karlsburg gewonnen. Zum Transport in das Deutsche Herzzentrum Berlin wurden die Proben in 4% gepuffertem Formol nach Lillie fixiert. Im Arbeitsbereich Herzpathologie erfolgten anschließend durch das Team des histologischen Labors die technologische Bearbeitung sowie die Anfertigung der histologischen Schnitte. Es erfolgten Entwässerungen, Färbungen und Paraffineinbettungen. Unter Kühlung wurden dann 3 µm dünne Schnitte angefertigt und getrocknet.

Die Spenderorgane der Vergleichsgruppe sowie die explantierten kranken Herzen der Gruppe 2 wurden nach Abschluß der Präparation in ihrer Gesamtheit für mindestens 12 Stunden bei Zimmertemperatur in 4%iger gepufferter Formalinlösung fixiert. Die anschließende Probenentnahme erfolgte nach standardisiertem Programm. Aus der Vorderwand des linken und des rechten Ventrikels, jeweils genau 20 mm unterhalb des Klappenschließungsrandes der Taschenklappen, wurden transmyokardiale Proben entnommen. Im Bereich des Septums erfolgte ebenso eine transmyokardiale Probenentnahme auf gleicher Höhe. Die Proben besaßen jeweils eine Kantenlänge von 10 mm. Standardmäßig wurden weiterhin Probenentnahmen aus den zentralen Abschnitten der Koronararterien vorgenommen. Bei spezieller Fragestellung im Spenderprotokoll mußte gegebenenfalls eine erweiterte Probenentnahme erfolgen. Nach Entwässerung und Paraffineinbettung der Proben wurden ebenso 1 bis maximal 3 µm dünne Schnitte angefertigt. In dieser Weise wurde auch mit den explantierten Herzen der 33 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin verfahren. Vor dem Transport in die Abteilung Herzpathologie des Deutschen Herzzentrums Berlin wurden die Herzen direkt nach der Explantation noch im Operationssaal in einen geschlossenen Behälter mit 0,9%iger Kochsalzlösung gelegt und bis zur Weiterversorgung gekühlt.

Alle Proben wurden nun nach den üblichen Techniken gefärbt. Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) ist eine Übersichtsfärbung, die eine genaue Abgrenzung der Herzmuskelzellen erlaubt. Dies ermöglicht eine quantitative Bestimmung der Herzmuskelzellgrößen. Basophile Zellstrukturen stellen sich blau (Zellkerne) und azidophile Bestandteile rot (Herzmuskelzellen) dar. Bei dieser Technik wurde zunächst eine Paraffinentfernung durch Xylol, danach eine Rehydrierung des Gewebes in einer absteigenden Alkoholreihe (90%-70%-destilliertes Wasser) vorgenommen. Zur ersten Anfärbung der Präparate kam dabei Hämalaun zum Einsatz, danach wurden sie mit HCL-Alkohol differenziert und zuletzt mit Eosin (2%) versetzt.

Zur Darstellung und Beurteilung der bindegewebigen Strukturen kam die Domagk-Färbung zum Einsatz. Hier präsentiert sich das durch Pikrinsäure gefärbte Zytoplasma gelb. Demgegenüber grenzt sich das durch Thiazinrot gefärbte Bindegewebe gut ab, wodurch weiterführend das Ausmaß der Fibrose und des Narbengewebes beurteilbar wird. Kernstrukturen stellen sich durch Eisenhämatoxylin nahezu schwarz dar.

5.2 Histomorphologische Untersuchungen

Die rechtsventrikulären Biopsien der 159 Patienten wurden nach den von Prof. Dr. med. R. Meyer verfassten Kriterien durch ihn selbst lichtmikroskopisch beurteilt. Zu jeder Probe wurde durch Prof. Dr. med. R. Meyer ein schriftlicher histologischer Befundbericht verfasst, der nach den in der Tabelle 4 dargestellten inneren Standards erstellt wurde.

Tabelle 2: Histomorphologische Kriterien

Herzmuskelzellhypertrophie

Grad 0: keine

Grad 1: geringgradige

Grad 2: mittelgradige

Grad 3: schwere

Kaliberunterschiede zwischen den Herzmuskelzellen

Grad 0: keine

Grad 1: geringe

Grad 2: starke

Herzmuskelzellkernvergrößerung

Grad 0: keine

Grad 1: geringe

Grad 2: erhebliche

Myokardarchitekturstörung

Grad 0: keine Störung

Grad 1: Störung vorhanden

Blutgefäßveränderungen in Form einer Wandverdickung

Grad 0: keine Wandverdickung

Grad 1: geringe Wandverdickung

Grad 2: starke Wandverdickung mit Lumeneinengung

Interstitielle Fibrose

Grad 0: keine

Grad 1: geringe

Grad 2: mittelgradige

Grad 3: schwere

5.3 Geräte und Datenverarbeitung zur Histomorphometrischen Analyse

- Durchlichtmikroskop Axioskop 1 (Carl Zeiss)
- 3 CCD-Kamera MC 3214 (AVT-Horn/Sony)
- Workstation mit NT4 SPA6a und Frame Grabber Matrox Meteor (INTEQ GmbH Berlin)
- Modulare Bildanalysesoftware KS 400 Release 3.0 (Carl Zeiss Vision)
- Automatisiertes Auswertungsprogramm zur Bindegewebsmessung auf der Grundlage von KS 400 (Makro: BGW 7 nach Betz/Meyer)
- Bildanalysesoftware EasyMeasure (INTEQ Informationstechnik GmbH Berlin)
- Microsoft Excel 2002

Für die histomorphometrische Analyse der Myokardproben stand eine Messeinrichtung bestehend aus einem Durchlichtmikroskop (Axioskop) der Firma Zeiss mit angeschlossener CCD-Kamera der Firma Sony zur Verfügung. Die von der Kamera produzierten Bilder des mikroskopischen Blickfeldes wurden mit Hilfe eines Computers auf einen Farbmonitor übertragen. Mit Hilfe der Bildanalyseprogramme KS400 und Easy-Measure erfolgte die Quantifizierung der Herzmuskelzellflächen sowie der Herzmuskelzelldurchmesser.

Abbildung 1: Durchlichtmikroskop, Kamera und elektronische Bilddarstellung



Für die Messung des Anteils des interstitiellen Bindegewebes und des Narbengewebes kam ein von Dipl. Ingenieur T.Bez der Firma Zeiss und von Prof. R. Meyer aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin gemeinsam entwickeltes Makro (BGW 7) zur Anwendung. Es wurde auf der Basis des Programmes KS 400 erstellt.

5.4 Berechnung weiterer Parameter

Der Anteil des myokardialen Bindegewebes wurde mit einer 100-fachen Vergrößerung an den nach Domagk gefärbten Präparaten mit Hilfe der zuvor

beschriebenen Messeinrichtung und dem von Dipl. Ingenieur T. Bez (Zeiss) und Prof. R. Meyer (DHZB) entwickelten Softwarepaket BG 7 gemessen. Diese Software arbeitet nach dem Prinzip der Farbbildsegmentierung, wobei während des Messvorganges die Farben der markierten bindegewebigen Strukturen im Messfeld in Grautöne transferiert werden. Ein bestimmter Grauton wird dann im Messvorgang quantitativ erfasst. Die Narbenareale wurden mit Hilfe des Cursors markiert und durch einen gesonderten Messvorgang erfasst. Dieses ermöglichte eine differenzierte Betrachtung von Narbengewebe, Fibrose und dem Gesamtbindegewebe, welches das Narbengewebe beinhaltet.

Bei jeder Herzmuskelbiopsie wurde grundsätzlich durch die voreingestellte Auswahl von 12 Messstellen eine Gesamtfläche von 1 mm² vermessen.

Die Gewebeproben, die durch Gewebezubereitung aus den explantierten Spenderherzen und den explantierten kranken Herzen der Kardiomyopathiegruppe gewonnen wurden, musste man aufgrund der Probengröße in vier gleichgroße Flächen einteilen. In jeder dieser Flächen wurden 12 sich nicht überlappende Gesichtsfelder vermessen. Die so erzielten 48 Einzelmesswerte wurden gemittelt, und als prozentualer Gesamtfibroseanteil angegeben. Innerhalb eines Messvorganges wurden folgende Parameter erfasst:

- die Gesamtfläche der Fibrose in Quadratmikrometern (µm²) und in Prozent (%)
- das Narbengewebe als Anteil der Gesamtfläche der Fibrose in Prozent (%)
- die reine Fibrose abzüglich des Narbengewebes in Quadratmikrometern (µm²) und in Prozent (%)

Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mit Hilfe des Programms Excel (Microsoft, Version 2002) berechnet.

In einem standardisierten Berechnungsbogen wurden die Mittelwerte der 12 Einzelmessungen des jeweiligen Quadranten, deren Standardabweichungen,

die Gesamtfläche der Fibrose, der Narbenanteil sowie die reine Fibrose angegeben.

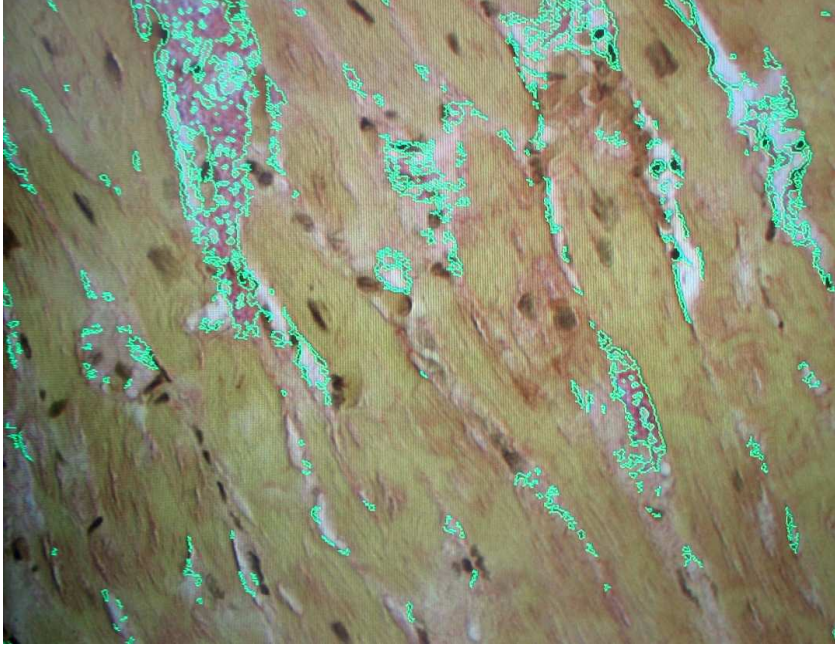
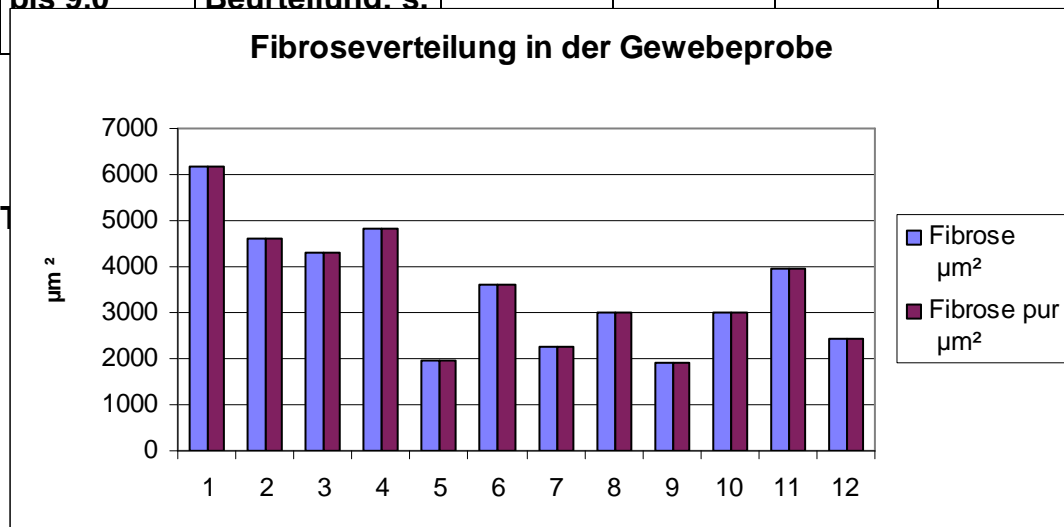


Abbildung 2: Mikroskopisches Bild als Beispiel der Vermessung der Fibrose

Die einzelnen Messwerte der Fibrosegesamtfläche und die reine Fibrose ohne Narbenanteil wurden grafisch dargestellt.

Anzahl der Messungen	Fibrose μm^2	Fibrose %	Fibrose pur μm^2	Fibrose pur %	Narben %
1	6153,1	7,58	6153,1	7,58	0
2	4587,86	5,65	4587,86	5,65	0
3	4294,77	5,29	4294,77	5,29	0
4	4845,01	5,97	4845,01	5,97	0
5	1971,68	2,43	1971,68	2,43	0
6	3599,09	4,44	3599,09	4,44	0
7	2244,96	2,77	2244,96	2,77	0
8	2998,97	3,7	2998,97	3,7	0
9	1927,29	2,38	1927,29	2,38	0
10	2986,49	3,68	2986,49	3,68	0
11	3976,55	4,9	3976,55	4,9	0
12	2447,81	3,02	2447,81	3,02	0
Mittelwert	3503	4	3503	4	0
Stand.ab.	1311	2	1311	2	0
Normalwert Fibrose: bis 9.0					
	Beurteilung: s.				



5.5 Messung der Herzmuskelzelldurchmesser

An den mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Präparaten wurde mit Hilfe der Bildanalysesoftware EasyMeasure (INTEQ GmbH Berlin) und der beschriebenen Meßeinrichtung der Durchmesser der einzelnen Herzmuskelzellen bestimmt. Hierzu wurde vorerst mit der integrierten Kamera der eingestellte mikroskopische Bildausschnitt als Livebild auf den Computerbildschirm übertragen und anschließend als Standbild eingefroren. Im jeweiligen Bildausschnitt wurden nur alle im Querschnitt getroffenen Herzmuskelzellen die in Besitz eines Zellkerns waren zur Bestimmung der Herzmuskelzelldurchmesser herangezogen. Danach erfolgte nach dem einmaligen Anlegen und Laden von geometrischen Kalibrierungen das Einfügen von Linien jeweils durch einen Mausklick am Beginn und am Ende einer jeden Linie. Es wurden durchschnittlich drei Linien pro Herzmuskelzelle gezogen, wobei die erste direkt durch den Nukleus und die beiden anderen jeweils links und rechts daneben in etwa in gleichen Abständen zueinander appliziert wurden. Dabei war darauf zu achten, dass die kleinste Dimension über dem Nukleus eingezeichnet wurde und die anderen Linien parallel dazu verliefen.

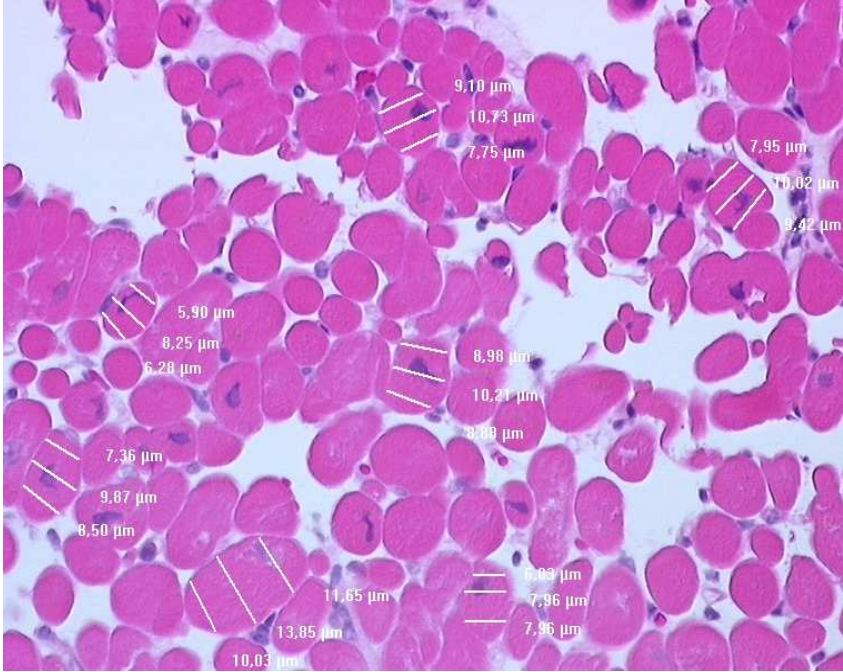
Es wurden für jede Zelle drei Messungen gemacht, obwohl zwischen den einzelnen Messpunkten einer Zelle keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwiesen. Sie erfolgten, um die Standardabweichung niedrig zu halten. Für jeden Patienten wurden zwischen 210 und 240 Messungen durchgeführt, aus deren Summe dann der Mittelwert und die Standardabweichung zur statistischen Auswertung berechnet wurden. Ebenso wurden die Messwerte einer jeden Untersuchungsgruppe in einer Verteilungskurve dargestellt. Es wurden für alle Gruppen zusammen insgesamt über 35700 Einzelmessungen durchgeführt.

Die Normwerte für den Durchmesser der Myokardzellen werden in der Literatur unterschiedlich angegeben:

Autor (Literaturangabe)	Durchmesser in μm (linker Ventrikel)	Durchmesser in μm (rechter Ventrikel)	Untersuchte normale Herzen	Zellvermessungen
Fuster et al. (21)	5,8	-	22	16
Baandrup et al. (22)	14,4	11,6	29	≥ 20
Hoshino et al. (23)	11,2 - 13	9,9	16	100
Gregory et al. (24)	12,8	11,18	10	65
Vliegen et al. (25)	17,5 – 18,4	-	12	50
Jantunen et al. (26)	16,0	-	10	≥ 100
Sawada et al. (27)	18,2	-	5	50
Gerdes et al. (28)	19,0	-	3	40

Tabelle 4: Normwerttabelle für die Myokardzellendurchmesser

Abbildung 3: Mikroskopisches Bild als Beispiel zur Vermessung der Durchmesser



5.6 Messung der Herzmuskelzellflächen

Mit dem oben genannten Durchlichtmikroskop der Firma Carl Zeiss, wurden bei einer 200-fachen Vergrößerung mit Hilfe des zuvor beschriebenen Messprogramms KS 400 die Herzmuskelzellflächen ermittelt. Diese Dimension wurde als zusätzliche Größe für die Untersuchungsgruppe mit Diabetes mellitus und für die Vergleichsgruppe (Spender) bestimmt, um die Messergebnisse der Herzmuskelzelldurchmesser zu bestätigen.

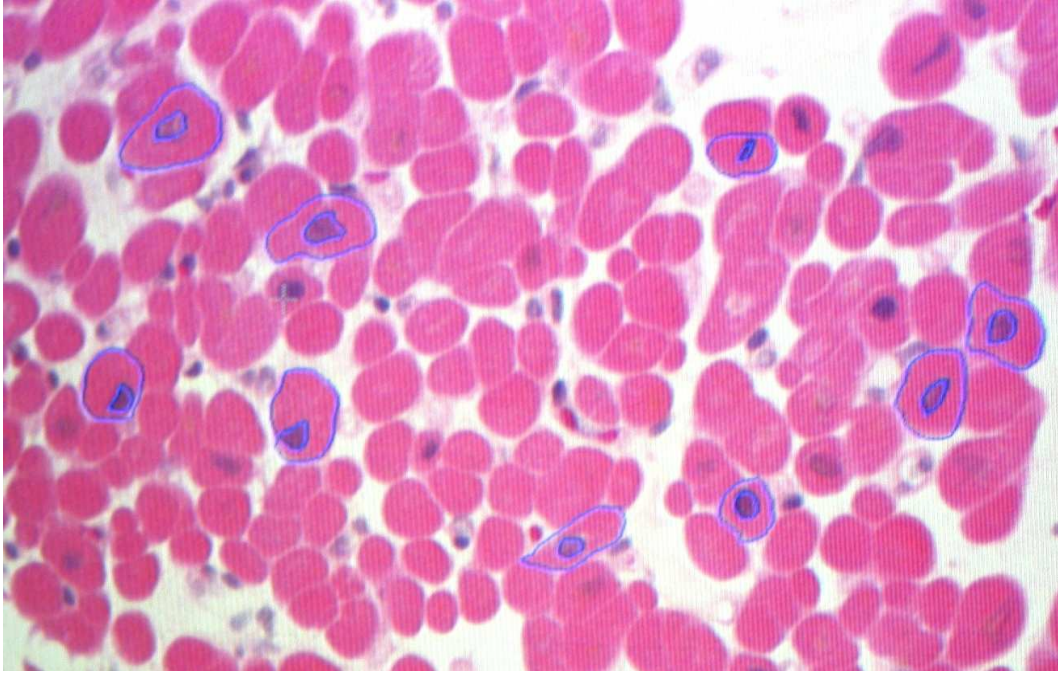
Ausschließlich die im Querschnitt getroffenen Herzmuskelzellen, die scharf begrenzt waren und einen Zellkern aufwiesen, wurden zur Messung herangezogen, da sich je nach Anschnittwinkel erhebliche Größenunterschiede ergeben können (33).

Die in einem Gesichtsfeld befindlichen, den zuvor genannten Kriterien entsprechenden Herzmuskelzellen und ihre Kerne, wurden mit der Computermouse markiert. Sie wurden hierzu mit einem Cursor umfahren. Innerhalb dieser definierten Objekte konnten die gezählten Pixel über eine Kalibrierung automatisch in Flächen umgerechnet werden. Die gewonnenen Meßwerte wurden anschließend in das Excel-Tabellenkalkulationsprogramm übertragen. Für jede Herzmuskelzellbiopsie wurden durchschnittlich 170 Herzmuskelzellen vermessen. Insgesamt wurden 12629 Zellen vermessen. Im Einzelnen konnten die folgenden Parameter durch Vermessen bestimmt werden:

- die Gesamtfläche einer Herzmuskelzelle (HMZ) in μm^2
- die Fläche eines Herzmuskelzellkerns (HMZK) in μm^2
- die Fläche des Zytoplasmas einer Herzmuskelzelle (ZYTOPL) in μm^2
- die Kern-Plasma-Relation einer Herzmuskelzelle

Die Flächenmessung (KS-400) ist ein weiteres Verfahren die Größe der Herzmuskelzellen zu bestimmen. Diese zusätzliche Methode sollte dazu dienen, die durch Distanzmessung (Easy-Measure) ermittelten Zellgrößen zu bestätigen.

Abbildung 4: Mikroskopisches Bild als Beispiel zur Vermessung der Fläche



5.7 Ermittlung des Messumfanges der Zelldurchmesser und der Zellflächen und deskriptive Statistik

Um einen statistisch aussagekräftigen Umfang der mindestens erforderlichen Messungen zu erhalten wurde die folgende Methode angewandt („Methode der kleinen Schritte“): Von jeweils drei Messungen wurden der Mittelwert (X) und die Standardabweichung (S) berechnet. Anschließend wurde diese Gruppe um drei weitere Messwerte ergänzt und abermals Mittelwert und Standardabweichung der Werte berechnet. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt bis sich X und S nicht mehr signifikant veränderten. Das Ziel wurde erreicht, als der Quotient aus Standardfehler des Mittelwertes und Standardabweichung den Wert von 0,1 erreichte.

Die statistische Aufarbeitung erfolgte computergestützt mit Hilfe eines Auswertungsprogrammes (SPSS für Microsoft Windows, Version 13.0).

Es wurde eine deskriptive Auswertung mit Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung durchgeführt. Da die Ergebnisse keiner Normalverteilung unterlagen, erfolgte die Signifikanzprüfung mit einem nichtparametrischen Test für zwei unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-U-Test). Für den Vergleich der Werte innerhalb der Zeitverläufe wurde der Wilcoxon-Test benutzt. Die Auswertung der demographischen Daten erfolgte mit Hilfe des χ^2 -Tests. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

6 Ergebnisse

6.1 Demographische Daten der untersuchten Patientenpopulation

Gruppe	Name	Anzahl	Geschlechtsverteilung (weibl. / männl.)	Alter (x ± SD)
1	Diabetes mellitus Typ II	33	11 / 22	58 ± 8
2	DKMP	33	8 / 25	57 ± 5
3	Sonstige	35	13 / 22	54 ± 11
4	KHK	17	5 / 12	57 ± 11
0	Vergleichsgruppe	41	15 / 26	54 ± 6

Tabelle 5: Demographische Daten der untersuchten Populationen

Die Gruppen eins, zwei und drei unterschieden sich weder bezüglich der Anzahl, der Geschlechtsverteilung noch im Altersdurchschnitt.

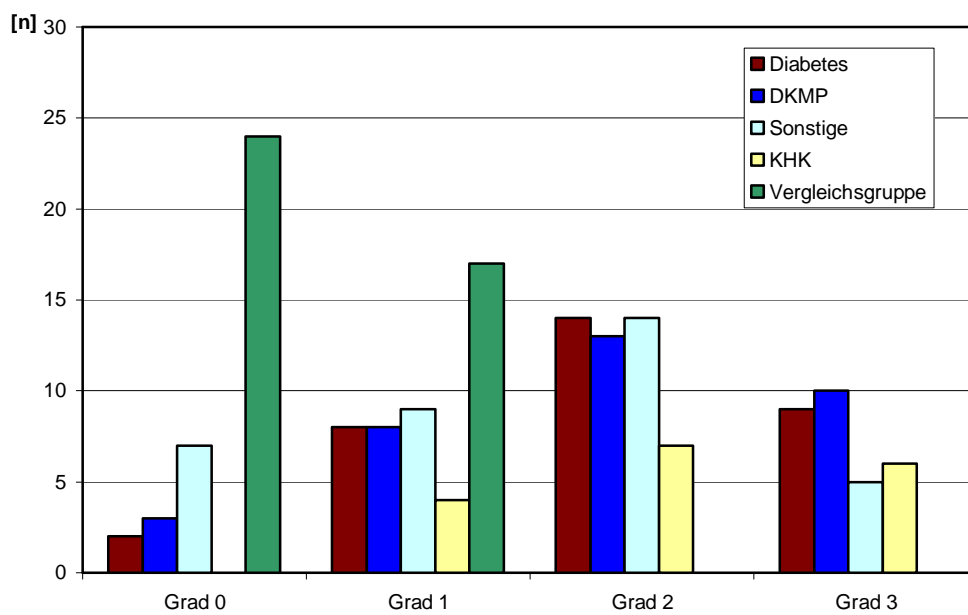
Demgegenüber gab es in der Gruppe 4 (KHK) deutlich weniger und in der Vergleichsgruppe mehr Patienten. Die Geschlechtsverteilung und der Altersdurchschnitt unterschieden sich jedoch auch hier nicht signifikant im Vergleich zu den anderen Gruppen.

6.2 Histomorphologische Analysen

Nach den bereits erwähnten und von Prof. Dr. R. Meyer entwickelten histopathologischen Kriterien wurden alle rechtsventrikulären Herzmuskelbiopsien lichtmikroskopisch beurteilt.

6.2.1 Herzmuskelzellhypertrophie

Abbildung 5: Histomorphologische Analyse der Herzmuskelhypertrophie



Gruppe	Name	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
1	Diabetes	2	8	14	9
2	DKMP	3	8	13	10
3	Sonstige	7	9	14	5
4	KHK	0	4	7	6
0	Vergleichsgruppe	24*	17*	0	0

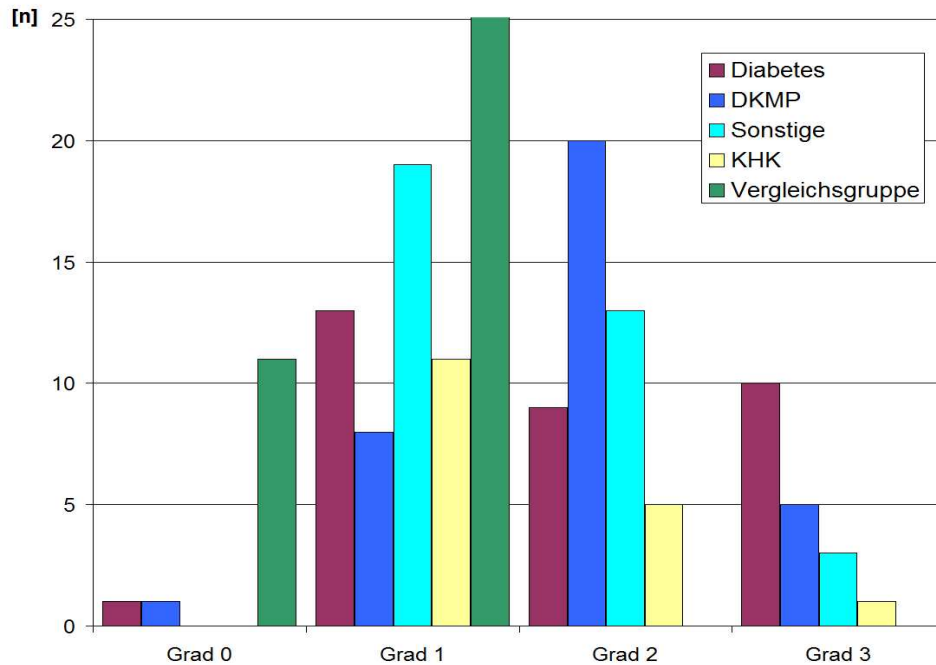
Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der histomorphologischen Analyse der Herzmuskelhypertrophie

*p<0,05

Die histomorphologische Analyse der Herzmuskelhypertrophie erfolgte nach subjektiven Kriterien. Es fand sich hierbei zwischen den vier Patientenpopulationen kein signifikanter Unterschied. Demgegenüber wies das Myokard der Vergleichsgruppe signifikant geringere Grade der Hypertrophie auf.

6.2.2 Interstitielle Fibrose

Abbildung 6: Histomorphologische Analyse der interstitiellen Fibrose



Gruppe	Name	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
1	Diabetes	1	13	9	10
2	DKMP	1	8	20	5
3	Sonstige	0	19	13	3
4	KHK	0	11	5	1
0	Vergleichsgruppe	11*	30*	0	0

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der histomorphologischen Analyse der Fibrose

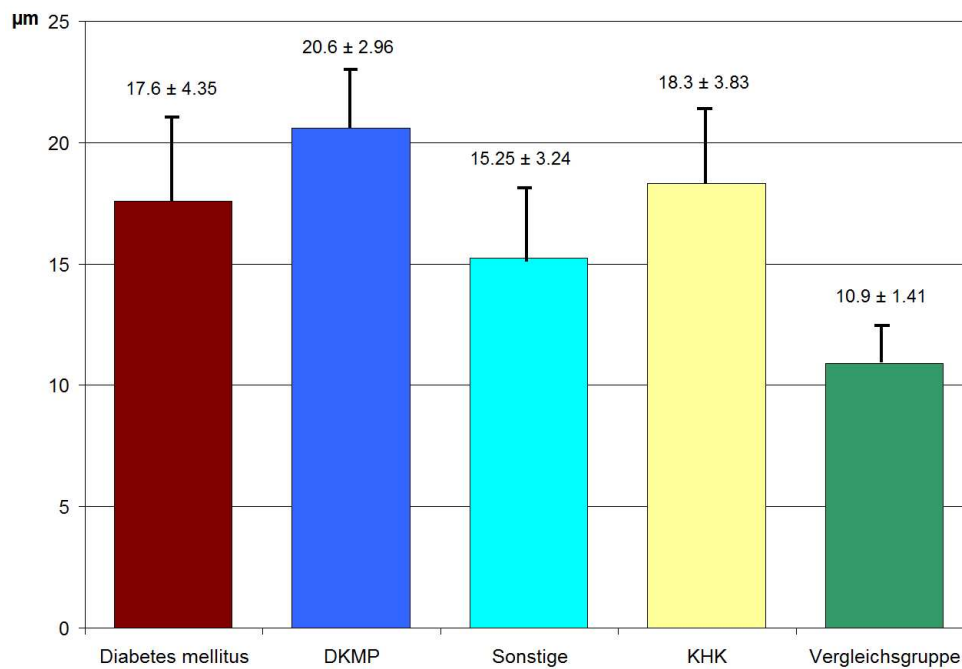
*p<0,05

Auch die histomorphologische Analyse der interstitiellen Fibrose erfolgte nach subjektiven Kriterien. Bei der Beurteilung fand sich zwischen den vier Patientenpopulationen kein signifikanter Unterschied. Das Myokard der Vergleichsgruppe wies hierbei jedoch signifikant geringere Grade der Fibrose auf.

6.3 Histomorphometrische Analysen

6.3.1 Auswertung der Durchmesser der Herzmuskelzellen

Abbildung 7: Histomorphometrische Analyse der Durchmesser der Herzmuskelzellen



Gruppe	Name	µm	Standardabweichung	Standardabweichung in Prozent
1	Diabetes	17,6	4,35	24,7
2	DKMP	20,6*	2,96	14,4
3	Sonstige	15,25	3,24	21,2
4	KHK	18,3*	3,83	20,9
0	Vergleichsgruppe	10,9*	1,41	12,9

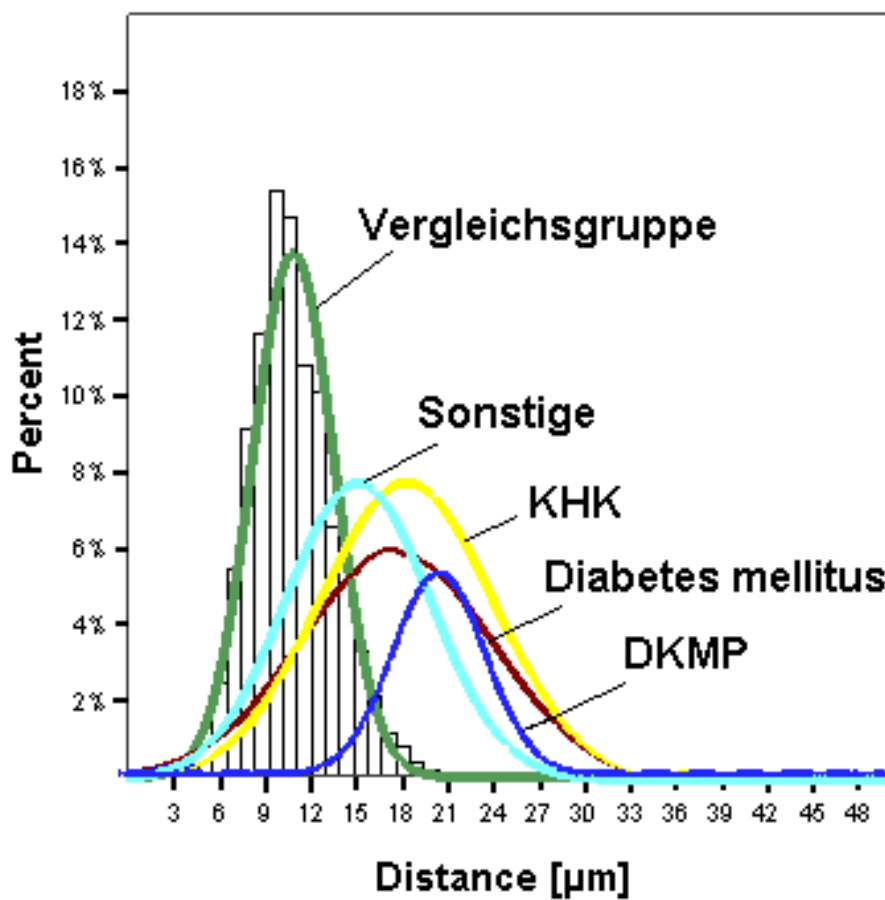
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der histomorphometrischen Analyse der Durchmesser der Herzmuskelzellen

*p<0,05

Es erfolgten durchschnittlich 240 Messungen bei den Proben von jedem Patienten.

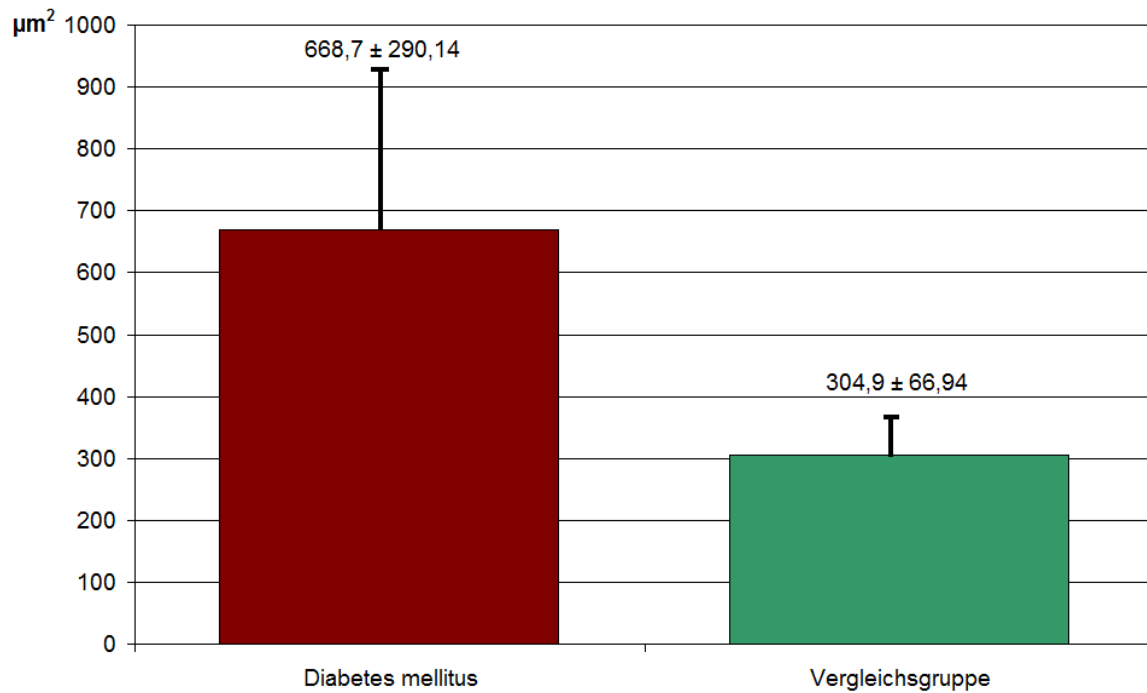
Bis auf den Unterschied zwischen Gruppe 1 (Diabetes) und der Gruppe 3 (Sonstige), welcher nicht signifikant war, wiesen alle anderen Messergebnisse zwischen den einzelnen Gruppen statistisch signifikante Unterschiede auf ($p < 0.05$).

Abbildung 8: Verteilung der Herzmuskelzellendurchmesser im rechtsventrikulären Myokard



6.3.2 Auswertung der Fläche der Herzmuskelzellen

Abbildung 9: Histomorphometrische Analyse der Fläche der Herzmuskelzellen



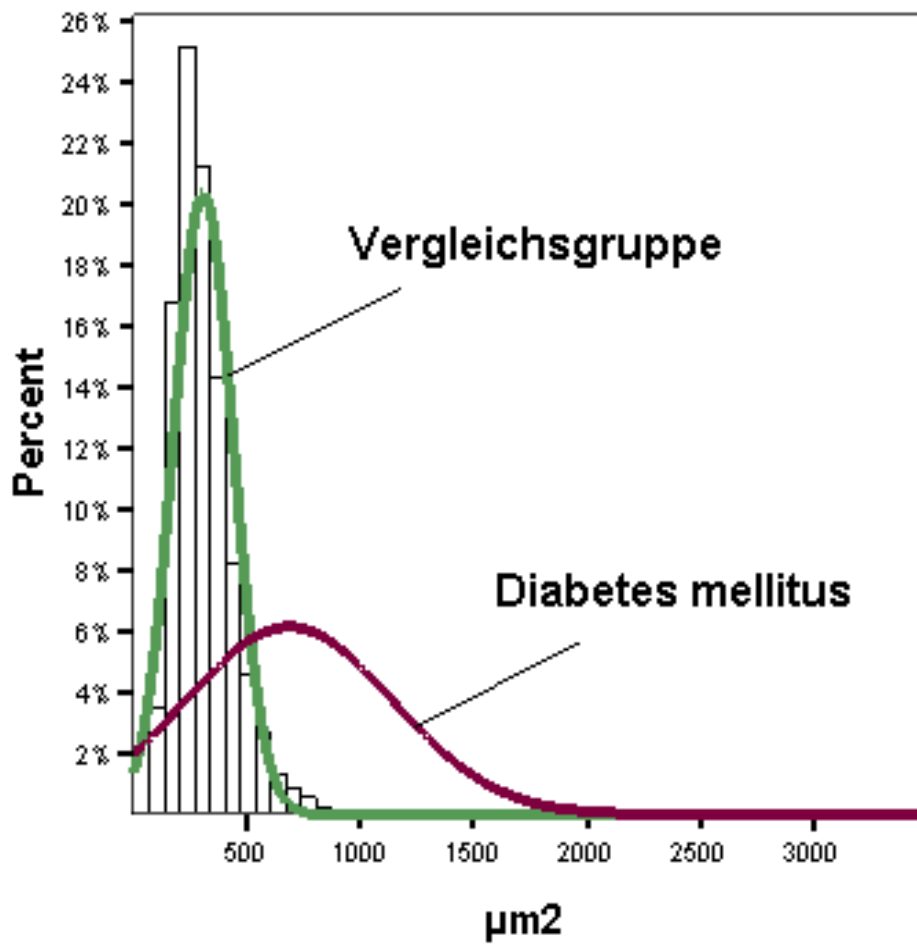
Gruppe	Name	µm ²	Standardabweichun g	Standardabweichung in Prozent
1	Diabetes	668,7*	290,14	43,4
2	Vergleichsgruppe	304,9*	66,94	21,9

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der histomorphometrischen Analyse der Fläche der Herzmuskelzellen

*p<0,05

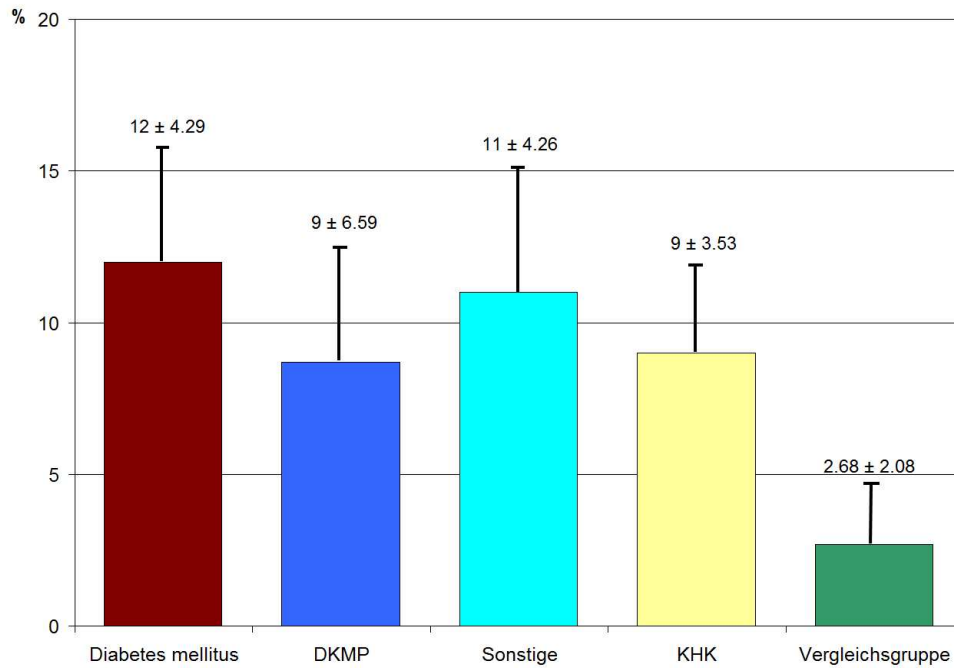
Es bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Fläche der Myokardzellen der Gruppe ‚Diabetes mellitus‘ zu der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

Abbildung 10: Verteilung der Herzmuskelzellflächen im rechtsventrikulären Myokard



6.3.3 Auswertung der interstitiellen Fibrose des Myokards

Abbildung 11: Histomorphometrische Analyse der Fibrose



Gruppe	Name	%	Standardabweichung	Standardabweichung in Prozent
1	Diabetes	12*	4,29	35,8
2	DKMP	8,7*	6,59	75,7
3	Sonstige	11*	4,26	38,7
4	KHK	9*	3,53	39,2
0	Vergleichsgruppe	2,68	2,08	77,6

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der histomorphometrischen Analyse der Fibrose

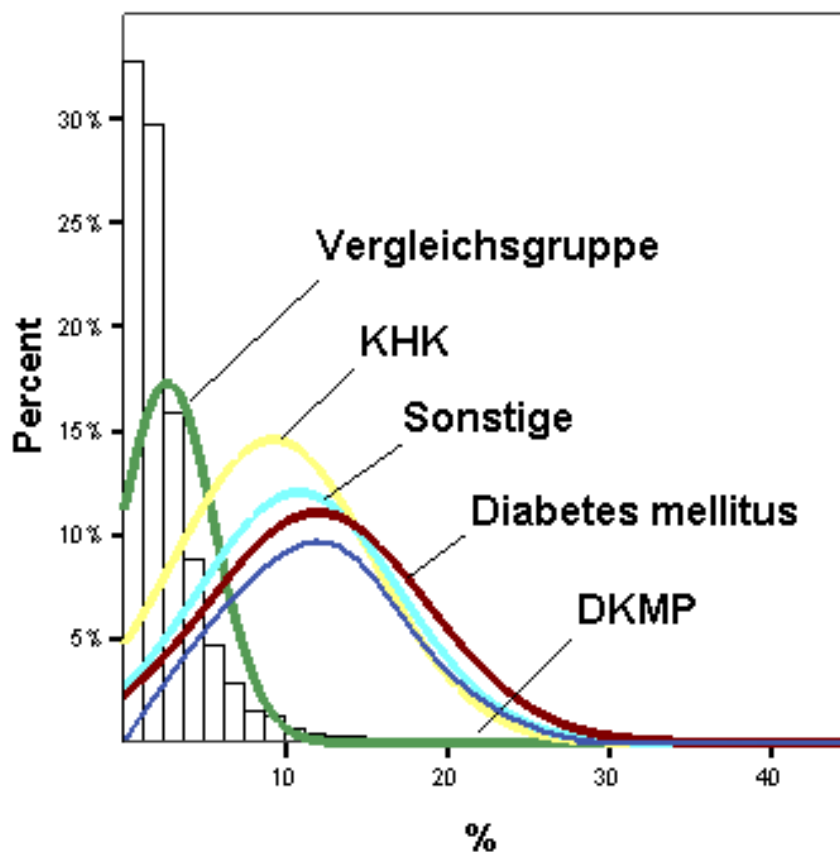
*p<0,05

Es bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der interstitiellen Fibrose im Myokard der vier Patientengruppen zu der Kontrollgruppe ($p < 0.001$).

Zusätzlich gab es nicht nur einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe 1 (Diabetes) und der Gruppe 2 (DKMP) ($p < 0.001$), sondern auch einen zwischen der Gruppe 2 (DKMP) und der Gruppe 3 (Sonstige) ($p = 0.009$).

Signifikante Unterschiede zu der Gruppe 4 (KHK) gab es nicht.

Abbildung 12: Verteilung der Fibrose im rechtsventrikulären Myokard



7 Diskussion

7.1 Diskussion von Material und Methodik

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob es spezifische Veränderungen im Myokard bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus gibt. Zusätzlich galt es zu beantworten, ob die Erfassung von morphologischen und morphometrischen Veränderungen am Myokard und das vorhandene Material hierzu geeignet waren.

In dieser Studie wurden hierzu rechtsventrikuläre Biopsien von 85 Patienten aus dem Klinikum Karlsburg untersucht, welche in dem Zeitraum vom 16.01.2001 bis zum 22.01.2003 durch Rechtsherzkatheterisierung entnommen wurden. Bei diesen Patienten war zuvor klinisch eine Herzinsuffizienz festgestellt worden. Die Biopsien bestanden in 33 Fällen von Typ II-Diabetikern und in 35 Fällen von Patienten die eine Herzinsuffizienz aus verschiedenen Gründen, jedoch in Abwesenheit einer koronaren Herzerkrankung, einer dilatativen Kardiomyopathie, einer abgelaufenen Myokarditis oder eines Diabetes mellitus aufwiesen. Hierbei handelte es sich beispielsweise um Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (z.B.: Sjögren-Syndrom oder Sklerodermie), mit angeborenen Herzfehlern oder Speicherkrankheiten. Bei 17 Patienten lag eine koronare Herzerkrankung vor. Zusätzlich standen 33 rechtsventrikuläre Proben von Patienten mit gesicherter dilatativer Kardiomyopathie aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin zur Verfügung, die im Rahmen einer Organtransplantation aus dem explantierten Herzen entnommen wurden. Es handelte sich hierbei um Patienten die aufgrund einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie in Abwesenheit eines Diabetes mellitus sowie einer koronaren Herzerkrankung in dem Zeitraum von 1999 bis 2005 im Deutschen Herzzentrum Berlin transplantiert wurden.

Desweiteren wurden 41 rechtsventrikuläre Proben von gesunden abgelehnten Spenderherzen untersucht, die aus verschiedenen Gründen für

eine Organtransplantation nicht geeignet waren (Vergleichsgruppe). Diese Organe wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin im Zeitraum von 1996 bis 2002 untersucht.

Das Kollektiv der Vergleichsgruppe wurde denen der Untersuchungsgruppen bezüglich der Verteilung des Alters und des Geschlechtes angepasst. Unterschiede waren diesbezüglich unerwünscht, um den Einfluss dieser Größen möglichst gering zu halten. Es bestand somit kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung zwischen den einzelnen Gruppen. Somit war eine Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Die Gruppe der Patienten mit koronarer Herzerkrankung bestand lediglich aus 17 Patienten, jedoch war die Patientenzahl für die statistische Auswertung ausreichend. Die Untersuchungsgruppe drei war aufgrund der unterschiedlichen Ursachen, die zu einer Herzinsuffizienz geführt haben, inhomogen. Ein Vergleich der Ergebnisse war daher nur eingeschränkt möglich.

Alle Proben wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin, in der Abteilung Herzpathologie, unter der Leitung von Prof. Dr. med. R. Meyer, histomorphologisch und histomorphometrisch untersucht. Die mikroskopische Untersuchung der Gewebeproben zur histomorphologischen Analyse erfolgte einzig und allein durch Prof. Dr. med. R. Meyer und wurde durch ihn ausführlich dokumentiert. Daher war die Kontinuität bezüglich der Materialaufarbeitung und Materialuntersuchung gegeben.

Die Weiterbehandlung und Aufbereitung der entnommenen rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien erfolgte nach allgemein anerkannten und standardisierten Methoden. Für diese Studie wurden zwei unterschiedliche histologische Färbemethoden verwendet. Die Messung der Myokardzelldurchmesser und der Myokardzellfläche wurde an HE-gefärbten Präparaten durchgeführt. Die quantitative Ermittlung des Fibrosegehaltes hingegen erfolgte an Masson-gefärbten Präparaten. Diese Färbung zählt zu den Spezialfärbungen auf dem Gebiet der Fibrosedarstellung. Die Reproduzierbarkeit der Färbequalität war von der Größe der rechtsventrikulären Myokardprobe unabhängig. Dies lässt die Folgerung zu, daß bei gleichem Standard vergleichbare Ergebnisse in einer

Beobachtungspopulation erzielt werden konnten.

Die halbautomatische Bildanalyse, die zur Erfassung der histomorphologischen Parameter verwendet wurde, ist für histomorphometrische Untersuchungen sehr gut geeignet. Die Auswertung der Zielstrukturen erfolgte unter strenger Wahrung morphometrischer Messprinzipien. Die bisher vorliegenden computergestützten Bildanalyzesysteme sind jedoch für die Durchführung solcher Untersuchungen nicht trennscharf genug. Durch integrierte Korrekturverfahren im Rahmen des Messvorganges ist es möglich Berichtigungen vorzunehmen. Erfahrung und genaue Kenntnisse des angewandten Softwareprogramms sind jedoch für die korrekte Ausführung der Vermessungen erforderlich.

Um bezüglich der Herzmuskelzelldurchmesser und Herzmuskelzellflächen ein repräsentatives Messergebnis für eine Probe zu erhalten, war es erforderlich so viele Messungen durchzuführen und Mittelwerte hieraus zu berechnen bis es zu keiner Veränderung der Standardabweichung mehr kam. Somit waren für jedes Präparat bis zu 240 Durchmesserbestimmungen erforderlich. Jedes Präparat wurde Gesichtsfeld für Gesichtsfeld nach messbaren Zellen abgesucht (Zellen mit eindeutigen Grenzen und Zellkern). Die Messungen waren daher auf das gesamte Präparat verteilt. Damit waren die Ergebnisse für das gesamte Präparat repräsentativ. Zudem wurden jeweils nur die quer angeschnittenen Zellen vermessen um die Vergleichbarkeit sicherzustellen.

Zur Messung des Fibrosegehaltes der Gewebeschnitte wurde aufgrund der Größe der Proben jedes Präparat in vier gleich große Quadranten eingeteilt. In jedem Quadranten wurden 12 Gesichtsfelder untersucht. Somit wurde es ermöglicht, das gesamte Präparat zu untersuchen und eine möglicherweise subjektive Auswahl der zu vermessenden Gesichtsfelder auszuschließen.

Bei den Biopsien wurde grundsätzlich durch die voreingestellte Auswahl von 12 Messstellen jeweils 1 mm² vermessen. Zur Untersuchung wurden nur repräsentative Proben herangezogen. Daher waren die Messergebnisse vergleichbar.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

Es konnte in dieser Arbeit anhand der Untersuchung der Proben festgestellt werden, dass im Myokard der diabetischen Patienten gegenüber dem gesunden Myokard der Vergleichsgruppe signifikant größere Herzmuskelzellen sowie eine verstärkte Fibrose vorliegen. Diese Veränderungen (Herzmuskelzellgröße, Fibrose, Verteilung) entsprachen weitestgehend denen von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie.

Es wurde erstmalig im Jahre 1966 durch Karlefors (34) eine reduzierte myokardiale Auswurfleistung bei asymptomatischen männlichen Diabetikern beobachtet. Diese trat unabhängig von der Krankheitsdauer auf. In einer folgenden Studie aus dem Jahre 1970 (35) wurde ebenfalls ein reduziertes Auswurfvolumen bei körperlicher Belastung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Das Herzzeitvolumen war jedoch nicht signifikant reduziert, da die Diabetiker eine höhere Herzfrequenz aufwiesen. Ein Jahr nach einer adäquaten Insulinsubstitution waren diese hämodynamischen Veränderungen gemäß dieser Studie komplett reversibel.

In multiplen Untersuchungen wurden Veränderungen der enddiastolischen und der endsystolischen Dimension des linken Ventrikels beobachtet: Erstmals im Jahre 1972 wurde der Begriff „diabetische Kardiomyopathie“ durch Rubler geäußert (36). Er beobachtete bei vier verstorbenen Diabetikern eine erworbene Herzinsuffizienz, ohne dass sie Zeichen einer Arteriosklerose, eines Hypertonus oder eines exzessiven Alkoholkonsums aufwiesen. Bei den Patienten lag ein Kimmelstiel-Wilson-Syndrom kombiniert mit einer myokardialen Vergrößerung, einer Hypertrophie und einer interstitiellen Fibrose vor. Es folgte im Jahre 1974 eine prospektive Studie. In der sogenannten ‚Framingham Heart Studie‘ wurden über 5000 Patienten beobachtet (37). Es konnte festgestellt werden, dass Männer, die an einem Diabetes mellitus litten, ein doppelt und Frauen ein fünffach erhöhtes Risiko hatten, eine Kardiomyopathie zu entwickeln. sekundäre

Risikofaktoren konnten ursächlich ausgeschlossen werden. Auf die histomorphologischen Veränderungen am Myokard gingen diese Arbeiten nicht ein.

In experimentellen Untersuchungen mit der Entwicklung eines iatrogenen Diabetes durch die Gabe von Streptozotocin (38) bei Ratten, konnten Veränderungen in Funktion und Metabolismus des ‚diabetischen‘ Herzens vor Auftreten von makroangiopathischen Veränderungen und unter Vermeidung einer Ketoazidose beobachtet werden. Es zeigte sich hierbei ein Abfall der Herzleistung schon nach kurzer Diabetesdauer und somit ebenfalls in Abwesenheit einer Makroangiopathie. Dieser iatrogene Diabetes mit kurzem Krankheitsverlauf ist bei menschlichem Myokard nicht möglich, weshalb eine Makroangiopathie mit Koronargefäßveränderungen mit angiographischen Untersuchungen ausgeschlossen werden musste.

Die Probenentnahme aus dem rechten Ventrikel erlaubte sekundäre myokardiale Veränderungen aufgrund eines arteriellen Hypertonus auszuschließen (39). Demgegenüber könnte ein pulmonaler Hypertonus zu den Veränderungen geführt haben. Dieser lag sowohl bei dem Patientenkollektiv mit der dilatativen Kardiomyopathie als auch bei den Patienten mit dem Diabetes mellitus vor. Zu dem pulmonalen Hypertonus kam es am ehesten sekundär aufgrund der bestehenden Linksherzinsuffizienz. Diese konnte nicht auf der Basis einer Makroangiopathie entstanden sein, da bei allen Patienten mit dem Diabetes mellitus eine koronare Herzerkrankung invasiv ausgeschlossen worden war. Es ist somit davon auszugehen, daß die rechtsmyokardialen Veränderungen auch linkskardial bestanden haben müssen.

Offen ist die Frage, ob es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit Diabetes um Diabetiker handelt, die sekundäre myokardiale Veränderungen erlitten, oder ob womöglich die myokardialen Veränderungen schon vor der diabetischen Erkrankung vorlagen. In einer Studie aus dem Jahre 1974 wurde bei Patienten mit einer idiopathischen Kardiomyopathie eine erhöhte Inzidenz eines Diabetes mellitus beobachtet (28). Der prozentuale Anteil von Diabetikern betrug nämlich bei diesem Patientenkollektiv 22%, während er

normalerweise 11% einer altersentsprechenden Bevölkerungsgruppe beträgt. Es konnte hier zwar nicht geklärt werden welche Erkrankung zuerst bestand, es wurde jedoch beobachtet, daß die Patienten mit Diabetes eine Mikroangiopathie aufwiesen, welche als ursächlich für die diabetische Kardiomyopathie angenommen wurde. In einer anderen Studie (29) bei der Patienten ohne signifikante Koronarstenosen untersucht wurden, wurde festgestellt, daß nur bei Diabetikern, bei denen auch eine Mikroangiopathie vorliegt, myokardiale Veränderungen beobachtet werden. In einer weiteren Studie aus dem Jahre 1978 (30) wurden Paraffinblöcke aus 78 Herzen untersucht. Auch hier wurde eine Mikroangiopathie für die myokardialen Veränderungen verantwortlich gemacht. In einer weiteren Studie (40) wurden angiographische und hämodynamische Untersuchungen bei 17 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II durchgeführt. Hierbei wurde bei vier Patienten eine myokardiale Funktionsstörung ohne Koronargefäßveränderungen nachgewiesen. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck, das Auswurfvolumen und die Ejektionsfraktion waren signifikant reduziert. In einer Studie aus dem Jahre 1979 (41) wurde bei einer Gruppe von Diabetikern, bei denen mit Hilfe einer Herzkatheteruntersuchung eine Koronargefäßveränderung ausgeschlossen werden konnte, in 59% der Fälle eine systolische und diastolische linksventrikuläre Funktionsstörung festgestellt. Herr Sokolov (42) beschreibt, dass die myokardiale Schädigung bei Diabetikern unabhängig von einer Koronarsklerose auftritt. Diese so genannte ‚Diabetische Kardiopathie‘ komme durch eine Veränderung der Mikrozirkulation (diabetische Mikroangiopathie) und der bioelektrischen Aktivität (diabetische autonome Neuropathie) zustande. Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und zu einer Herabsetzung der Relaxationsgeschwindigkeit. Es tritt eine myokardiale Hypertrophie auf, die die schon eingeschränkte myokardiale Perfusion noch weiter einschränkt. Eine so genannte ‚Kardiofibrose‘ führt letztendlich zu einer Reduzierung der linksventrikulären Füllung. Dieses würde die auch in dieser Arbeit festgestellte vermehrte Fibrose erklären können.

In der vorliegenden Arbeit wurde adultes Myokard untersucht. Daß es auch

zu Veränderungen am juvenilen Myokard kommt zeigte sich in einer Untersuchung von 25 jugendlichen Diabetikern, wo bei echokardiographischen Untersuchungen signifikante Veränderungen der systolischen Funktion festgestellt wurden. Das Fractional shortening und die Ejektionsfraktion waren erniedrigt, während das linksventrikuläre endsystolische Volumen und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser vergrößert waren (43). In einer anderen Studie wurden 107 diabetische Jugendliche untersucht, bei denen nicht nur eine Vergrößerung der endsystolischen sondern auch der enddiastolischen Dimension beobachtet wurde (44).

Veränderungen der myokardialen Funktion am humanen Myokard von Diabetikern wurde auch anhand von Ventrikulographien mit Radionukliden beobachtet (45 - 48). In dieser Studie wiesen in Ruhe 30 Patienten, die zwischen 21 und 35 Jahre alt waren, eine normale Ejektionsfraktion auf; bei körperlicher Aktivität nahm sie jedoch bei 43 % der Diabetiker ab. Eine Ischämie lag ursächlich nicht vor, da sie weder Angina pectoris, noch elektro- oder echokardiographische Zeichen einer lokalen Minderperfusion mit Wandbewegungsstörungen aufwies. Bei vier Patienten, die eine reduzierte Ejektionsfraktion aufwies, erfolgten Szintigraphien, mit denen myokardiale Minderperfusions ausgeschlossen werden konnten. Zola (46) wies als Ursache für die ventrikuläre Dysfunktion eine autonome Dysfunktion nach. Die systolische Wandbewegungsstörung korrelierte bei seinen untersuchten Patienten weder mit der Krankheitsdauer vom Diabetes noch mit den mikrovaskulären Gefäßveränderungen. Das gleiche Ergebnis fand Kahn (49) als er bei 6 von 28 jungen asymptomatischen Diabetikern eine anormale diastolische Funktion feststellte. Diese fand sich bei Patienten, die eine autonome Neuropathie aufwies. Ähnliche Befunde fand Zarich (50) bei echokardiographischen Untersuchungen mit der Messung des transmitralen Flusses. Es zeigte sich, dass 30% der Diabetiker diastolische Funktionsstörungen aufwies, die weder mit der Dauer des Diabetes noch den mikrovaskulären Veränderungen korrelierte.

In der Untersuchung aus dem Jahre 1970 (51) wurde von einer Regredienz der hämodynamischen Veränderungen nach einer verbesserten

diabetischen Kreislaufge berichtet. Das ideale Therapieziel für die Einstellung eines Diabetes mellitus Typ II liegt für den Langzeitblutzucker (HbA1c) bei kleiner oder gleich 6,5 % (52). In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv mit Diabetes betrug der durchschnittliche HbA1c-Wert 7,5 % und war somit erhöht. Der Diabetes war nicht optimal therapiert, was jedoch erfolgen sollte, um die myokardiale Veränderungen im Langzeitverlauf in ihrer Progredienz zumindest zu bremsen.

8 **Schlußfolgerung**

Das Myokard von Diabetikern weist gegenüber gesundem Myokard signifikant größere Herzmuskelzellen und eine verstärkte Fibrose auf. Diese myokardialen Veränderungen werden sowohl bei der dilatativen Kardiomyopathie als auch bei einer koronaren Herzerkrankung und bei verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz nachgewiesen (53, 54).

Die in dieser Arbeit nachgewiesenen myokardialen Veränderungen bei diabetischen Patienten können somit nicht als spezifisch für eine diabetische Kardiomyopathie angesehen werden. Zusätzlich korreliert, wie Zarich (50) schon zeigte, weder der Typ, noch die Dauer oder die Schwere des Diabetes mit der myokardialen Veränderung.

Als ursächlich für die diabetische Kardiomyopathie wird bevorzugt die Mikroangiopathie (28, 29, 30), vereinzelt auch die Neuropathie (31) als auch die Aktivierung von spezifischen Genen (32) angesehen. Es mag bei einem optimal eingestellten Diabetes womöglich auch zu einer Regredienz dieses Krankheitsbildes kommen (35).

Zusammenfassend muss jedoch gesagt werden, dass es sich bei der diabetischen Kardiomyopathie um eine unspezifische Kardiomyopathie mit multifaktorieller Genese handelt. Es gilt in diesem Bereich weitere Untersuchungen durchzuführen, um nicht nur die näheren Zusammenhänge aufzuzeigen, sondern auch um die Prognose dieser sehr häufigen Erkrankung entscheidend zu verbessern.

9 Zusammenfassung

Die Zielsetzung dieser Studie war es festzustellen, welche histomorphologischen und histomorphometrischen Veränderungen im Myokard von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II zu finden sind. Hierbei war von besonderem Interesse, ob morphologisch eine diabetische Kardiomyopathie diagnostizierbar ist.

Hierzu erfolgten histomorphometrische Bestimmungen der Fibrose, der Herzmuskelzelldurchmesser und der Herzmuskelzellflächen. Desweiteren wurde eine standardisierte Beurteilung nach folgenden Kriterien vorgenommen: Hypertrophie, Kaliberunterschiede, Herzmuskelzellkerngröße, Myokardarchitektur, Fibrose, Narben und Blutgefäße. Es wurden Myokardproben aus dem rechten Ventrikel verwandt. Es wurden fünf Untersuchungsgruppen gebildet, welche sich bezüglich des Lebensalters und der Geschlechtsverteilung statistisch nicht unterschieden. Die Gruppe I enthielt Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II, die Gruppe II bestand aus Patienten, die unter einer Myokarditis / Kardiomyopathie litten, die Gruppe III aus Patienten, die eine Herzinsuffizienz verschiedener Genese aufwiesen, die Gruppe IV enthielt Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung. Die Gruppe 0, bestehend aus 41 abgelehnten Spenderherzen ohne pathologisch-anatomischen Befund im Myokard, bildete die Vergleichsgruppe.

Bei der histomorphologischen Analyse der Herzmuskelhypertrophie fand sich zwischen den vier Patientenpopulationen kein signifikanter Unterschied. Demgegenüber wies das Myokard der Vergleichsgruppe signifikant geringere Grade der Hypertrophie auf. Auch bei der histomorphologischen Beurteilung der Fibrose war zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Lediglich bei der Vergleichsgruppe waren deutlich geringere Fibrosegrade feststellbar. Auch im Rahmen der histomorphometrischen Analyse der Herzmuskelzellgrößen der Gruppen I bis IV ergaben sich keine signifikanten

Unterschiede (Gruppe I: 17,6 μm +/- 4,3; Gruppe II: 20,6 μm +/- 2,9; Gruppe III: 15,3 μm +/-3,2; Gruppe IV: 18,3 μm +/-3,8). Lediglich die Vergleichsgruppe wies eine geringere Größe auf (10,9 μm +/-1,4). Das Meßergebnis in Bezug auf den Fibrosegehalt zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der interstitiellen Fibrose im Myokard der vier Patientengruppen zu der Kontrollgruppe ($p < 0.001$). Zusätzlich gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe 1 (Diabetes) und der Gruppe 2 (DKMP) ($p < 0,001$) und zwischen der Gruppe 2 (DKMP) und der Gruppe 3 (KHK) ($p = 0,009$). Signifikante Unterschiede zu der Gruppe 4 (Sonstige) gab es nicht.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass das Myokard von Diabetikern gegenüber gesundem Myokard signifikant größere Herzmuskelzellen und eine verstärkte Fibrose aufweist. Diese myokardialen Veränderungen werden sowohl bei der dilatativen Kardiomyopathie als auch bei einer koronaren Herzerkrankung und bei verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz nachgewiesen. Die in dieser Arbeit nachgewiesenen myokardialen Veränderungen bei diabetischen Patienten können somit nicht als spezifisch für eine diabetische Kardiomyopathie angesehen werden. Zusätzlich korreliert weder der Typ, noch die Dauer oder die Schwere des Diabetes mit der myokardialen Veränderung.

Es muss somit gesagt werden, dass es sich bei der diabetischen Kardiomyopathie um eine unspezifische Kardiomyopathie mit multifaktorieller Genese handelt. Es gilt in diesem Bereich weitere Untersuchungen durchzuführen, um nicht nur die näheren Zusammenhänge aufzuzeigen, sondern auch um die Prognose dieser sehr häufigen Erkrankung entscheidend zu verbessern.

10 Literaturverzeichnis

1. Zitate im Internet. Online im Internet:
URL: http://zitate.net/zitat_2861.html
(Stand 31.03.2008)
2. Schweizerische Herzstiftung. Online im Internet:
URL: <http://www.swissheart.ch/d/forschung/meilensteine.shtm>
(Stand: 30.03.2008)
3. W. Harvey
Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus
(Anatomische Studien über die Bewegung des Herzens und des Blutes)
New York: The Classics of Medicine Library /
Gryphon Editions, 1978
4. M. Malpighii
Anatome plantarum
London, 1675
5. Die Entstehung einer neuen Wissenschaft: Die Mikroskopie
aus: Geschichte der Medizin, Prof. Dr. med. Richard Toellner
Andreas Verlag, Bd. 4, 1990 S.1840-76
6. Robert D. Huerta
Giants of Delft: Johannes Vermeer and the natural philosophers;
the parallel search for knowledge during the age of discovery
Bucknell University Press, Lewisburg, Pa., U.S.A. 2003
7. Herzmuskulatur, S. 235-241
aus: Histologie, Junqueira und Carneiro
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1996
8. Fuster V, Danielson MA, Robb RA, Broadbent JC, Brown AL Jr,
Elveback LR
Quantitation of left ventricular myocardial fiber hypertrophy and

interstitial tissue in human hearts with chronically increased volume and pressure overload

Circulation. 1977 Mar;55(3):504-8

9. Baandrup U, Florio RA, Rehahn M, Richardson PJ, Olsen EG
Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. II: Comparison of histology and clinical/haemodynamic information

Br Heart J. 1981 May;45(5):487-93

10. Hoshino T, Fujiwara H, Kawai C, Hamashima Y
Myocardial fiber diameter and regional distribution in the ventricular wall of normal adult hearts, hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy

Circulation. 1983 May;67(5):1109-16

11. Gregory MA, Brouckaert CJ, Whitton ID
Characterisation of normal human myocardium by means of morphometric analysis

Cardiovasc Res. 1983 Mar;17(3):177-83

12. Vliegen HW, van der Laarse A, Huysman JA, Wijnvoord EC, Mentar M, Cornelisse CJ, Eulderink F
Morphometric quantification of myocyte dimensions validated in normal growing rat hearts and applied to hypertrophic human hearts

Cardiovasc Res. 1987 May;21(5):352-7

13. Jantunen E, Halinen MO, Romppanen T, Kosma VM, Collan Y
Morphometric study of human myocardium in acquired valvular diseases

Ann Med. 1989 Dec;21(6):435-40

14. Sawada K, Kawamura K
Architecture of myocardial cells in human cardiac ventricles with concentric and eccentric hypertrophy as demonstrated by quantitative scanning electron microscopy

Heart Vessels. 1991;6(3):129-42

15. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, Muffly KE, Clark LC, Reaves PY, Malec KB, McKeown PP, Schocken DD
Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy
Circulation. 1992 Aug;86(2):426-30
16. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. Br Heart J. 1986 Jun;55(6):575-81
17. Kardiomyopathien, S. 187-189
aus: Innere Medizin
Gerd Herold, Köln, 2005
18. Kardiomyopathien, S. 1204-1225
aus: Thiemes Innere Medizin TIM
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1999
19. Müller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Nissen E, Kunze R, Hetzer R
Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy
Circulation. 2000 Feb 1;101(4):385-91
20. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H
Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030
Diabetes Care. 2004 May;27(5):1047-53
21. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Second Edition 2003
22. Kardiomyopathien, S. 288-310
aus: Thiemes Innere Medizin TIM
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1999
23. Goetz, F.C.
Prognosis in diabetes mellitus
aus: Diabetes mellitus, diagnosis and treatment

Hamiwi, G.J. , Danowski, T.J., editors New York 1967
American Diabetes Association, Inc. Vol. 2, 177-183

24. Kessler II

Mortality experience of diabetic patients. A twenty-six-year follow-up study

Am J Med. 1971 Dec;51(6):715-24

25. Schneider CA

Risikofaktor Diabetische Kardiomyopathie

CME Compact, 3/2005, S 5-8

26. Mehnert H

Das diabetische Herz

Diabetes, Stoffwechsel und Herz, 5, 374-5, 2007

27. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP

Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study

Am J Cardiol 1974; 34:29-34

28. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L

Diabetic cardiomyopathy

JAMA 1974; 229:1749-54

29. Seneviratne BI

Diabetic cardiomyopathy: the preclinical phase

Br Med J 1977 Jun 4;1(6074):1444-6

30. Myocardial small vessel disease in diabetic patients

aus: Diabetes and the Heart, p 3-18

Samuel Zoneraich, Charles C Thomas

Springfield, Illinois, USA 1978

31. Zarich SW, Nesto RW

Diabetic cardiomyopathy

Am Heart J. 1989 Nov;118(5 Pt 1):1000-12

32. Rösen P
Diabetische Kardiomyopathie
Z Kardiol 93: Suppl 5 (2004)
33. Sánchez L, Regh M, Biesterfeld S, Chatelain R, Böcking A
Performance of a TV image analysis system as a
microdensitometer
Anal Quant Cytol Histol. 1990 Aug;12(4):279-84
34. Karlefors T
Hemodynamic studies in male diabetics
Acta Med Scand 1966; 449 (suppl): 45-73
35. Carlstrom S, Karlefors T
Haemodynamic studies on newly diagnosed diabetics before and
after adequate insulin treatment
Br Heart J 1970; 32:355-8
36. Rubler S, Dlugash J, Yuceloglu YZ, Kumral T, Branwood AW,
Grishman A
New type of cardiomyopathy associated with diabetic
glomerulosclerosis
Am J Cardiol 1972; 30:595-602
37. Kannel WB, Hjortland N, Castelli WP
Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham
Study
Am J Cardiol 1974; 34:29-34
38. Windeck, P
Diabetische Kardiomyopathie – Funktionelle und biochemische
Untersuchungen an Herzen diabetischer Ratten
Universität Düsseldorf ,1989

39. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, Morita H, Senda S, Matsuo H
Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique
Jpn Circ J. 1982 Jan;46(1):92-102
40. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B
Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus
J Clin Invest 1977; 60: 885-99
41. D'Elia JA, Weinrauch LA, Healy RW, Libertino JA, Bradley RF, Leland OS Jr
Myocardial dysfunction without coronary artery disease in diabetic renal failure
Am J Cardiol 1979; 43:193-9
42. Sokolov E
Das diabetische Herz
Wissenschaft und Technik Verlag Berlin, 2003
43. Friedman NE, Levitsky LL, Edidin DV, Vitullo DA, Lacina SJ, Chiemmongkoltip P
Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with type I diabetes mellitus
Am J Med. 1982 Dec;73(6):846-50
44. Lababidi ZA, Goldstein DE
High prevalence of echocardiographic abnormalities in diabetic youths
Diabetes Care. 1983 Jan-Feb;6(1):18-22
45. Vered A, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M, Neufeld HN
Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy)
Am J Cardiol. 1984 Sep 1;54(6):633-7

46. Mildenberger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, Jablonsky G, Morch JE, Hilton JD, Kenshole AB, Forbath N, McLaughlin PR
Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients
J Am Coll Cardiol. 1984 Aug;4(2):234-8
47. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI
Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease
J Clin Endocrinol Metab. 1986 Jul;63(1):208-14
48. Arvan S, Singal K, Knapp R, Vagnucci A
Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. Chest
1988 May;93(5):1031-4
49. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI
Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy
J Am Coll Cardiol. 1986 Jun;7(6):1303-9
50. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW
Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography
J Am Coll Cardiol. 1988 Jul;12(1):114-20
51. Carlstrom S, Karlefors T
Haemodynamic studies on newly diagnosed diabetics before and after adequate insulin treatment
Br Heart J 1970; 32:355-8
52. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Online im Internet:
URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL_DD2007_Diabetes_Typ2
(Stand: 01.04.2008)

53. D. Drews, R. Meyer, J.-U. Hahn, W. Motz, R. Hetzer
Histomorphometric analysis of right ventricular myocardium in
patients with diabetes mellitus
Pathology - Research and Practice, 2004; 200 (4); 291
54. Hahn J-U, Drews D, Meyer R, Hetzer R, Motz W
Histomorphologische und histomorphometrische Analyse des
rechtsventrikulären Myokards bei Patienten mit Diabetes mellitus
Diabetes und Stoffwechsel, 2005; 14: 82

11 Anlagen

<u>Histo-Nr.</u>	<u>Eingangsdatum</u>	<u>m/f</u>	<u>Alter (Jahre)</u>	<u>Herzgewicht (g)</u>	<u>Wandstärke (mm)</u>
98/1210	10.08.1998	m	50	401*	3
01/3315	08.11.2001	m	57	417*	4
99/1312	30.06.1999	m	50	423*	5
00/144	19.01.2000	m	60	430*	3
98/642	27.04.1998	m	50	432*	3
00/871	16.04.2000	m	52	432*	6**
02/4061	05.12.2002	m	49	439*	5
97/1492	17.11.1997	m	47	321	6**
01/627	20.02.2001	f	44	413*	3
00/3361	18.12.2000	f	52	347	6**
02/841	11.03.2002	f	54	287	6**
01/2551	03.09.2001	f	56	271	6**
01/477	09.02.2001	m	43	265	5
01/3502	21.11.2001	m	59	226	4
01/3356	09.11.2001	m	61	390	3
01/3180	24.10.2001	m	64	371	3
01/432	05.02.2001	m	47	215	2
02/2913	29.08.2002	m	64	276	4
02/4114	10.12.2002	m	60	349	5
02/1463	26.04.2002	m	60	293	5
96/1235	23.09.1996	m	49	394	2
97/1024	23.07.1997	m	60	254	5
97/072	15.01.1997	m	52	395	4
97/040	09.01.1997	m	57	338	3
98/1104	21.07.1998	m	58	291	2
99/1919	01.09.1999	m	46	395	4
99/1110	07.06.1999	m	49	320	3
98/581	20.04.1998	m	62	398	4
01/2402	23.08.2001	m	44	265	4
02/4199	18.12.2002	m	53	360	3
00/3382	19.12.2000	f	57	397	4
00/3255	07.12.2000	f	57	237	2
00/1325	05.06.2000	f	53	312	2
00/1233	22.05.2000	f	62	325	4
00/409	18.02.2000	f	49	330	5
02/3311	07.10.2002	f	60	364	2
02/3291	07.10.2002	f	47	190	2
02/2970	03.09.2002	f	46	221	4
01/2914	08.10.2001	f	55	278	5
01/763	06.03.2001	f	60	289	4
00/155	20.01.2000	f	52	326	2

Tabelle 11: Gruppe 0, Vergleichsgruppe, Spenderherzen

* Diese Spender überschreiten das akzeptable Herzgewicht um maximal 39 g.

** Diese Spender überschreiten die akzeptable Wandstärke um maximal 1 mm.

Nr.	Alter	Erkr.	PA-MAD	NYHA	LVEF	art. HTN	Makro-ang	Dia Dys.	Fette	BMI	Krea	HbA1c	Therapie	Diab. Dauer
1	50	T II Diab	16	0	55	kein		0	Trig	34,6	n.b.	8,1	oral	n.b.
2	80	T II Diab	35	3	45	> 3 Med		ja	Chol	34,9	89,1	6,5	keine	n.b.
3	51	T II Diab	22	3	25	2-3 Med		ja	komb	26,3	80,6	6,5	Insulin	10 J.
4	66	T II Diab	35	2	35	> 3 Med		ja	0	35,5	82,8	9	Insulin	4 J.
5	61	T II Diab	19	1	25	2-3 Med		ja	komb	24,7	89,3	6,8	keine	frisch
6	61	T II Diab	30	4	15	2-3 Med	Apoplex	ja	0	24,8	102,2	6,4	Diät	n.b.
7	66	T II Diab	24	1	25	>3 Med		ja	komb	27,5	97,6	9,3	oral	n.b.
8	65	T II Diab	50	4	25	2-3 Med		ja	Trig	n.b.	101,3	n.b.	oral	n.b.
9	53	T II Diab	26	1	15	2-3 Med		ja	Trig	28,3	110,9	9,6	oral	n.b.
10	57	T II Diab	22	2	35	>3 Med	Apoplex	ja	0	24,4	92,3	8,7	oral	n.b.
11	49	T II Diab	47	3	15	>3 Med		ja	Chol	36,3	93,7	6,4	keine	n.b.
12	64	T II Diab	48	3	15	2-3 Med		ja	0	27,5	105,2	7	oral	n.b.
13	57	T II Diab	29	1	45	> 3 Med		ja	komb	31,8	100	5,6	oral	n.b.
14	62	T II Diab	19	0	25	kein	pAVK	ja	Trig	25,4	97	5,6	oral	1 J.
15	56	T II Diab	26	3	15	2-3 Med		ja	komb	n.b.	97,2	7,9	oral	n.b.
16	52	T II Diab	23	2	35	2-3 Med		0	komb	28,4	75,7	10,4	Insulin	19 J.
17	49	T II Diab	n.b.	2	35	2-3 Med		ja	Chol	n.b.	72,7	7,5	Insulin	n.b.
18	47	T II Diab	28	4	15	2-3 Med	Apoplex	ja	komb	39,5	129,3	7,9	Insulin	n.b.
19	58	T II Diab	36	3	15	2-3 Med		ja	0	26,1	107	7,9	Insulin	n.b.
20	59	T II Diab	20	3	35	2-3 Med		ja	komb	26,9	109,9	8,9	oral	n.b.
21	49	T II Diab	42	2	55	2-3 Med		ja	Trig	25,5	89,3	7	oral	n.b.
22	49	T II Diab	42	3	15	2-3 Med		ja	Chol	n.b.	90,1	7,4	Insulin	n.b.
23	63	T II Diab	35	3	15	> 3 Med	pAVK	ja	0	24,9	117,2	6,5	oral	4 J.
24	64	T II Diab	27	3	45	2-3 Med		ja	komb	n.b.	98,5	5,9	Insulin	3 J.
25	44	T II Diab	30	2	45	2-3 Med		ja	komb	37	76,3	7	Insulin	1 J.
26	50	T II Diab	32	0	45	> 3 Med		ja	Trig	36,3	94,5	9,6	oral	frisch
27	64	T II Diab	22	3	25	2-3 Med		ja	komb	21,4	77	6	oral	n.b.
28	75	T II Diab	23	3	35	2-3 Med		ja	komb	27,1	107,2	6,1	Diät	n.b.
29	64	T II Diab	45	2	15	> 3 Med		0	Chol	31,6	107,8	11,2	Insulin	15 J.
30	65	T II Diab	32	4	15	2-3 Med		0	Trig	27,3	88,4	7,1	Insulin	6 J.
31	53	T II Diab	19	2	35	2-3 Med		ja	0	42,2	65,6	6,3	oral	7 J.
32	60	T II Diab	40	0	15	2-3 Med	pAVK	0	0	28,3	125,3	7,4	Insulin	8 J.
33	50	T II Diab	26	2	45	2-3 Med		0	komb	27,5	84,8	8,1	Insulin	4 J.
Mittelw.	57,97		30,31	2,24	28,94					29,71		7,55		
STABW	8,26		9,48	1,20	13,21					5,29		1,43		

Tabelle 12: Gruppe 1, Patienten mit Diabetes mellitus Typ II

Nr.	Alter bei TX	Erkrankung	TX-Datum	PA-MAD	NYHA	LVEF	art. HTN	Fette
1	56	DKMP	18.06.2004	34	3	20	kein	komb.
2	58	DKMP	19.10.2001	29	3	25	ja	Hyperchol
3	58	DKMP	26.08.2003	23	3	25	kein	kein
4	54	DKMP	21.10.2004	27	3	15	kein	komb
5	58	DKMP	10.11.2001	45	3	15	kein	komb
6	59	DKMP	19.06.2002	25	3	15	kein	Hyperchol
7	52	DKMP	21.06.2002	15	4	20	kein	kein
8	64	DKMP	09.08.2004	43	3	15	kein	kein
9	52	DKMP	16.10.2004	33	4	25	kein	kein
10	58	DKMP	17.06.2000	17	3	20	kein	kein
11	50	DKMP	02.11.2001	24	3	15	ja	kein
12	65	DKMP	29.05.2001	31	4	20	kein	komb.
13	58	DKMP	05.01.2002	30	3	25	kein	kein
14	50	DKMP	15.10.2000	35	2	20	kein	Hyperchol
15	63	DKMP	13.11.2003	27	4	15	kein	komb
16	62	DKMP	06.10.2002	26	3	20	kein	komb
17	50	DKMP	19.03.1999	12	3	20	kein	kein
18	57	DKMP	25.01.2003	20	3	20	kein	komb
19	64	DKMP	20.11.2003	36	3	15	kein	kein
20	62	DKMP	12.02.2004	23	3	10	kein	komb
21	52	DKMP	14.03.2002	16	3	20	ja	komb
22	55	DKMP	12.11.2001	40	4	20	ja	kein
23	56	DKMP	08.03.2001	21	4	20	kein	komb
24	57	DKMP	23.09.2001	25	3	15	kein	kein
25	54	DKMP	31.05.2001	39	4	20	kein	kein
26	64	DKMP	23.03.2004	38	3	20	kein	komb
27	50	DKMP	09.10.2003	25	3	25	kein	kein
28	61	DKMP	09.02.2005	48	3	20	kein	kein
29	60	DKMP	11.06.2002	11	3	25	kein	kein
30	55	DKMP	26.07.2005	33	3	15	kein	kein
31	63	DKMP	06.08.2004	20	4	15	kein	kein
32	64	DKMP	03.08.2003	32	3	20	kein	kein
33	55	DKMP	21.04.2001	41	4	15	kein	kein
Mittelw.	57,45			28,61	3,24	18,94		
STABW	4,72			9,55	0,50	3,90		

Tabelle 13: Gruppe 2, Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie

Nr	Nummer	Geschlecht f0m1	Alter	<u>M Fibr %</u>	<u>EM/Distanz</u>	<u>SD (EM/Distanz)</u>	<u>Zahl der Messungen</u>	<u>Fläche</u>
1	SP/98/1104	1	58	1,5	10,06	2,06	210	285,81
2	SP/98/642C	1	50	3,5	13,36	3,61	210	337,9
3	SP/ 98/1210	1	50	3,5	12,21	2,78	210	266,6
4	SP/02/0144	1	60	1,5	9,77	2,05	211	310,86
5	SP/00/3254	0	57	4	10,57	2,53	210	395,99
6	SP/00/3360	0	52	2	12,34	3,07	210	268,42
7	SP/00/3381	0	57	3,5	10,59	2,20	211	301,13
8	SP/01/0431	1	47	1	9,5	1,71	210	247,49
9	SP/01/0476	1	43	3	11,17	2,03	210	255,94
10	SP/01/0626	0	44	2,5	12,1	2,52	210	429,55
11	SP/01/2402	1	44	1,5	9,6	1,83	210	291,45
12	SP/01/2550	0	56	5,5	10,3	2,08	210	309,9
13	SP/01/2913	0	55	2	10,02	2,63	210	304,57
14	SP/01/3180	1	64	2	8,74	1,86	210	247,91
15	SP/01/3314	1	57	2	11,26	2,61	210	378,07
16	SP/01/3356	1	61	3	12,54	2,85	210	446,53
17	SP/01/3502	1	59	5	9,84	1,97	210	352,43
18	SP/02/0840	0	54	8	10,99	2,02	210	337,48
19	SP/02/1462	1	60	3	10,10	1,99	210	297,64
20	SP/02/2912	1	64	1,5	10,38	2,13	210	312,47
21	SP/2969	0	46	4	10,99	2,02	210	249,36
22	SP02/3290	0	47	2	11,17	2,03	210	224,86
23	SP/02/3310	0	60	1,5	8,06	1,76	210	408,87
24	SP/01/0762	0	60	1,5	10,51	2,40	210	200,98
25	SP/02/4060	1	49	3	11,71	2,28	210	267,16
26	SP/02/4113	1	60	6	9,53	2,01	210	251,58
27	SP/02/4198	1	53	4,5	8,58	1,66	210	257,01
28	SP/00/1233	0	62	2	11,78	2,56	210	350,24
29	SP/00/0871	1	52	0,5	9,68	2,16	210	236,59
30	SP/97/1492	1	47	1	11,49	2,70	210	305,65
31	SP/97/1024	1	60	2	11,63	2,32	210	286,80
32	SP/00/1325	0	53	1,5	8,83	2,17	210	238,47
33	SP/02/0155	0	52	1,5	9,22	1,95	210	206,96
34	SP/96/1235	1	49	0,5	12,36	2,64	210	348,35
35	SP/99/1312	1	50	6	13,05	3,19	210	211,86
36	SP/99/1919	1	46	2,5	12,59	2,76	210	472,21
37	SP/97/0040	1	57	5	12,83	2,75	210	398,65
38	SP/99/1110	1	49	5	11,92	2,62	210	343,59
39	SP/98/0581	1	62	2	14,12	3,10	210	341,21
40	SP/97/72	1	52	1,5	10,33	2,23	210	245,94
41	SP/02/0409	0	49	3	10,57	2,53	210	277,28

**Anlage 1: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 0
(Vergleichsgruppe)**

Nr	Nummer	Geschlecht f0m1	Alter	<u>M Fibr %</u>	<u>EM/Distanz</u>	<u>SD (EM/Distanz)</u>	<u>Zahl der Messungen</u>	<u>Fläche</u>
42	SP/01/2670	1	50	19	15,99	3,32	240	611,42
43	SP/02/0874	0	80	6	20,58	5,42	240	738,71
44	SP/02/3903	1	51	14	32,98	10,22	240	1215,21
45	SP/02/2390	0	66	10	14,66	3,16	240	425,73
46	SP/01/1615	0	61	16	13,97	3,23	240	414,8
47	SP/02/1180	1	61	16	15,52	3,32	240	404,43
48	SP/02/0791	1	66		13,64	4,16	240	558,77
49	SP/01/3556	1	65	14	22,18	6,26	240	1111,49
50	SP/02/3138	1	53	6	23,60	6,56	240	1334,58
51	SP/01/1084	0	57	16	16,07	3,10	240	405,17
52	SP/01/2252	1	49	8	20,07	4,56	240	662,36
53	SP/02/0754	1	64	15	19,16	4,22	240	836,61
54	SP/02/0755	1	57	8	17,83	4,23	240	517,65
55	SP/01/1000	1	62	7	15,45	3,85	240	506,03
56	SP/01/2189	1	66	5	12,55	2,92	240	355,97
57	SP/01/3661	1	52	13	13,66	3,13	240	358,26
58	SP/02/3351	0	49		12,32	2,34	240	370,28
59	SP/02/1104	0	47	18	21,96	5,24	240	878,78
60	SP/02/0609	1	58	10	20,23	5,48	241	1031,64
61	SP/02/0094	1	59	11	18,63	4,30	241	620,69
62	SP/01/0854	1	49	9	14,29	3,99	240	649,2
63	SP/01/2985	1	49	7	20,06	4,54	240	800,38
64	SP/02/3444	1	63	6	21,53	6,54	240	1014,48
65	SP/01/2406	1	64	9	22,19	5,79	240	1205,65
66	SP/01/1775	1	44	10	12,55	3,01	240	334,81
67	SP/01/2893	1	50	15	18,11	5,24	240	501,4
68	SP/01/3096	0	64	19	12,80	2,45	240	304,56
69	SP/01/1953	0	75	17	14,86	3,23	240	451,86
70	SP/01/2799	0	64	14	18,34	3,56	240	721,47
71	SP/02/3902	0	65	8	19,1	4,60	240	820,75
72	SP/01/1480	0	53	14	11,99	2,63	240	432,82
73	SP/02/0753	1	60	16	15,89	4,02	240	957,18
74	SP/01/3077	1	50	15	18,31	4,54	240	513,23

**Anlage 2: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 1
(Diabetiker)**

Nr	Nummer	Geschlecht f0m1	Alter	<u>M Fibr %</u>	<u>EM/Distanz</u>	<u>SD (EM/Distanz)</u>	<u>Zahl der Messungen</u>
75		0	55	4,25	23,6	6,64	126
76	2814/03	1	64	11,5	16,1	3,89	126
77		1	54	7,25	20,4	4,88	126
78		1	64	6,25	15,9	3,23	126
79		0	50	5,75	19,7	4,78	126
80		1	64	7,75	22,3	5,41	126
81	793-96/01	1	56	2,25	16,6	5,17	240
82		1	63	7	23,7	6,65	126
83		0	58	7,25	17,9	5,23	126
84	02.05.3302	1	62	5,5	25,4	6,40	240
85	299-302/03	1	57	7,25	18,8	4,60	240
86	3371-74/01	1	58	8,25	20,8	4,02	126
87		0	59	5,5	17,8	4,51	126
88	3267-70/01	1	50	10,5	23,7	5,39	126
89	894-97/02	1	52	6,75	17,8	4,20	240
90		0	58	5,25	20,4	4,91	126
91		0	50	10	17	3,76	126
92		1	63	4,75	20,8	4,13	126
93		1	55	9,5	18,9	3,90	126
94		1	62	13,75	19,3	4,70	126
95	2786-89/01	1	57	2	20	6,56	240
96	3120-23	1	58	36,25	20,1	5,64	120
97		1	52	7,25	26,5	6,60	126
98		1	64	8,5	20,4	5,08	126
99		0	56	7,5	21	4,58	126
100	2131-33/02	1	52	13	15,6	3,65	242
102		0	65	4,5	24,3	4,89	126
103	055-58/02	1	58	7,25	24,7	6,35	242
104		1	54	14,5	21,4	6,87	126
105	2021-23/02	1	60	4	18,8	4,54	240
106	3775-78	1	50	24,75	21,9	6,09	126
107		1	61	8,5	22,6	5,81	126

Anlage 3: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 2 (DKMP)

Nr	Nummer	Geschlecht f0m1	Alter	<u>M Fibr %</u>	<u>EM/Distanz</u>	<u>SD (EM/Distanz)</u>	<u>Zahl der Messungen</u>
108	1212-14/01	1	55	1,5	25,4		
110	SP/02/1952	1	56	5	13,34	1,97	240
111	SP/02/2764	1	47	7	11,6	2,39	240
112	SP/03/0161	1	55	11	17,2	3,39	240
113	SP/03/0091	1	62	12	15,96	3,44	240
114	SP/02/3195	1	58	19	13,58	2,26	240
115	SP/01/3044	1	66	9	11,89	2,30	240
116	SP/02/3297	0	47	14	13,60	3,11	240
117	SP/01/2251	1	49	4	14,80	3,90	240
118	SP/02/1429	1	60	9	12,54	2,25	240
119	SP/02/2833	0	33	10	9,41	1,95	240
120	SP/01/1433	1	57	12	20,66	5,53	240
121	SP/01/3463	0	64	6	19,89	4,85	240
122	SP/01/2646	0	65	13	15,48	3,44	240
123	SP/01/1515	0	37	11	15,89	3,31	240
124	SP/01/1131	1	58	16	14,85	2,65	240
125	SP/01/2016	1	50	5	13,31	2,87	240
126	SP/01/0910	0	69	11	16,55	4,33	240
127	SP/01/0438	1	50	12	14,61	3,28	240
128	SP/02/1603	1	46	6	15,49	3,02	240
129	SP/01/2064	0	25	11	21,87	5,48	240
130	SP/01/0583	1	51	9	16,11	4,38	241
131	SP/01/3671	0	60	8	10,05	1,79	240
132	SP/01/2303	1	52	15	12,74	2,07	240
133	SP/01/0345	1	50	12	19,97	5,38	240
134	SP/03/0197	1	64	18	19,46	4,79	240
135	SP/01/0651	1	62	17	22,42	6,25	240
136	SP/02/3415	0	79	8	13,58	2,51	240
137	SP/02/1419	1	51	6	13,53	2,68	240
138	SP/01/3670	1	60	12	18,26	3,70	240
139	SP/01/0798	0	33	10	10,24	2,03	240
140	SP/01/0151	1	50	10	14,84	3,74	240
141	SP/01/0178	1	55	9	13,71	2,86	240
142	SP/01/2062	0	69	12	17,32	3,65	240
143	SP/01/2331	0	58	5	13,18	2,52	240
144	SP/01/2908	0	52	19	15,94	3,66	240

**Anlage 4: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 3
(Sonstige)**

Nr	Nummer	Geschlecht f0m1	Alter	<u>M Fibr %</u>	<u>EM/Distanz</u>	<u>SD (EM/Distanz)</u>	<u>Zahl der Messungen</u>
145	SP/01/1532	1	63	8	19,38	3,88	240
146	SP/01/1533	0	69	12	16,88	3,45	240
147	SP/02/3132	1	47	11	14,86	3,12	240
148	SP/01/1719	1	60	9	20,83	5,20	240
149	SP/01/2138	1	52	10	19,72	6,59	241
150	SP/02/1087	1	42	5	19,52	3,17	240
151	SP/01/2084	1	60	14	22,35	5,44	240
152	SP/01/1459	0	76	9	22,6	4,99	240
153	SP/02/0810	0	43	9	15,5	3,13	240
154	SP/02/0682	0	53	10	27,85	5,61	240
155	SP/01/0790	1	52	5	15,52	3,24	240
156	SP/01/2565	1	60	7	17,29	4,00	240
157	SP/01/1533	1	37	8	16,02	3,06	240
158	SP/03/0066	1	74	8	14,07	3,13	240
159	SP/02/4210	1	68	3	20,33	4,90	240
160	SP/01/3078	1	58	14	13,43	3,47	240
161	SP/01/0604	0	62	16	14,29	2,83	240

Anlage 5: Daten der histomorphometrischen Messungen der Gruppe 4 (KHK)

12 Danksagung

Ich bedanke mich bei Professor Dr. med. R. Meyer für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Erarbeitung dieser Dissertation. Er begleitete mich während der ganzen Zeit meiner Promotionsarbeit mit Rat und Tat.

Mein besonderer Dank gilt den technischen Mitarbeiterinnen des Arbeitsbereichs Herzpathologie im Deutschen Herzzentrum Berlin, Frau Fricke, Frau Thomann, Frau Schmitzer und Frau Czerlinski für deren Unterstützung und Frau Julia Stein für die statistische Bearbeitung der Untersuchungsergebnisse.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Hetzer für Möglichkeit, an seinem Hause die Promotion durchzuführen und die Möglichkeit das Untersuchungsmaterial und den Laborarbeitsplatz zu nutzen.

Berlin, den 25. September 2009

13 Erklärung

„Ich, Doreen Drews, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Histomorphometrische Analyse des rechtsventrikulären Myokard bei Patienten mit Diabetes mellitus“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum: Berlin, den 25.09.2009

14 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.