

Aus dem Institut für Tierpathologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Ist die digitale, histologische Morphometrie zur Diagnostik der feline
Kardiomyopathie geeignet?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Nikola Heblinski
Tierärztin aus Bernau

Berlin 2009

Journal-Nr.: 3368

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Leo Brunberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Achim D. Gruber Ph.D. (Cornell Univ.)
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Johanna Plendl
Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. vet. Corinna Eule

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

cats, heart, heart diseases, cardiomyopathy, hypertrophy, histology,
morphometry, diagnostic techniques

Tag der Promotion: 28.01.2010

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-748-0

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2009

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© mensch und buch verlag 2010

choriner str. 85 - 10119 berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

*Meinen geliebten Eltern,
meiner geliebten Schwester*

Inhalt

Abkürzungen	I
1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Makroskopische Anatomie des gesunden Katzenherzens	3
2.1.1 Allgemein	3
2.1.2 Herzbeutel.....	4
2.1.3 Herzbinnenverhältnisse	4
2.1.4 Wandaufbau des Herzens	6
2.1.5 Gefäße des Herzens	6
2.1.6 Erregungsbildung und -leitung des Herzens	7
2.1.7 Innervation des Herzens.....	8
2.2 Mikroskopische Anatomie des gesunden Katzenherzens	8
2.2.1 Epikard	8
2.2.2 Myokard	8
2.2.2.1 Aufbau.....	8
2.2.2.2 Herzmuskelzelle	9
2.2.2.3 Herzmuskelzellkern	10
2.2.2.4 Kapillaren	11
2.2.3 Endokard.....	12
2.3 Kardiomyopathien	12
2.3.1 Einteilung	12
2.3.2 Hypertrophe Kardiomyopathie	13
2.3.2.1 Prädisposition, Alter und Herzgewicht	13
2.3.2.2 Makroskopisch-morphologische Kenngrößen	13
2.3.2.3 Mikroskopisch-morphologische Kenngrößen	14
2.3.2.4 Kardiomyozyten und ihre Kerne.....	14
2.3.2.5 Disarray.....	15
2.3.2.6 Fibrose	17
2.3.2.7 Small vessel disease	18
2.3.2.8 Zusammenhang zwischen Fibrose und small vessel disease	19
2.3.2.9 Genetik.....	19
2.3.2.10 Thrombembolie und extrakardiale Befunde	20
2.3.3 Dilatative Kardiomyopathie	20
2.3.4 Restriktive Kardiomyopathie	21

2.3.5	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie.....	23
2.3.6	Nichtklassifizierte Kardiomyopathien	23
2.3.7	Spezifische Kardiomyopathien	24
3	Arbeitshypothesen	27
4	Material und Methoden	28
4.1	Untersuchte Tiere	28
4.2	Pathologisch-anatomische Untersuchungen.....	28
4.3	Präparation und Parameter der Herzen	29
4.4	Auswahl der Katzen – Einteilung in Gruppen.....	32
4.5	Bestimmung der makroskopischen Parameter am geschnittenen Herzquerschnitt.....	32
4.5.1	Erhebung der verschiedenen Flächen	32
4.5.2	Messung von Ventrikelwand- und Septumstärke	35
4.6	Bestimmung der histopathologischen Parameter.....	37
4.6.1	Herstellung der Schnittpräparate	37
4.6.2	Morphometrie der Kardiomyozyten und ihrer Kerne.....	39
4.6.2.1	Messungen in den Ebenen A und C	39
4.6.2.2	Messungen in Ebene B	40
4.6.2.3	Ausgabe der erhobenen Daten.....	41
4.6.3	Messung der Fibrose.....	41
4.6.4	Ermittlung des Disarray/Branching	42
4.7	Statistische Methoden	43
4.7.1	Statistische Aufarbeitung der makroskopischen und histologischen Da- ten	44
4.7.2	Statistische Aufarbeitung der Daten der Fibrosemessung	44
4.7.3	Statistische Aufarbeitung der Branchingdaten	45
4.7.4	Graphische Darstellungen der Ergebnisse	45
4.7.5	Probleme bei der statistischen Auswertung, Vorbereitung der Rohdaten zur statistischen Analyse	46
5	Ergebnisse	48
5.1	Makroskopisch-anatomische Parameter der Einzeltiere	48
5.1.1	Körpergewicht, Ernährungszustand, Alter, Geschlecht, Rasse	48
5.1.2	Ursache des Todes und Hauptbefunde	49
5.1.3	Nierenbefunde und endokrine Organe.....	52
5.1.3.1	Nierenbefunde.....	52
5.1.3.2	Schilddrüsenbefunde.....	52
5.1.3.3	Nebennierenbefunde	52
5.2	Makroskopisch-anatomische Herzparameter.....	52

5.2.1	Absolute und relative Herzgewichte.....	52
5.2.1.1	Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel und das Verhältnis zum absoluten Herzgewicht	54
5.2.2	Anatomische Vermessung ausgewählter Abstände des Herzens	57
5.2.3	Histologische, nicht morphometrische Herzbefunde	58
5.3	Makroskopisch-morphologische Untersuchungsergebnisse	59
5.3.1	Ergebnisse der Flächenbestimmung am gescannten Herzquerschnitt.....	59
5.3.2	Ergebnisse der Ventrikelwand- und Septumstärke	64
5.4	Mikroskopisch-morphologische Untersuchungsergebnisse.....	71
5.4.1	Ergebnisse der Messungen in der Ebene A und C	71
5.4.2	Ergebnisse der Messungen in Ebene B.....	78
5.5	Fibrose	80
5.5.1	Anteil der Fibrose: Auswahl der Areale nach Grad der Veränderung	80
5.5.2	Anteil der Fibrose: standardisierte Bereichsauswahl	82
5.6	Branching/Ausbildung von Muskelfaserverzweigungen	86
6	Diskussion	88
6.1	Patientendaten	92
6.2	Makroskopisch-anatomische Parameter	92
6.3	Makroskopische Parameter am gescannten Herzquerschnitt	94
6.3.1	Flächen der Ventrikelwände und der Septen	94
6.3.2	Flächen der Lumina.....	95
6.3.3	Stärken der Ventrikelwände und der Septen	96
6.4	Mikroskopisch-morphologische Parameter	98
6.4.1	Kardiomyozyten.....	98
6.4.2	Kardiomyozytenkerne.....	100
6.4.3	Z-Banden	101
6.5	Fibrose	101
6.6	Desorganisierung/Verzweigung der Muskelfasern.....	103
7	Zusammenfassung	110
8	Summary	113
9	Abbildungsverzeichnis	115
10	Tabellenverzeichnis	120
11	Literaturverzeichnis.....	123
12	Anhang	130
12.1	Detaillierte Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse; statistische Kennzahlen	130

12.1.1	Absolutes Herzgewicht, relative Herzgewichte und anatomische Vermessung ausgewählter Abstände des Herzens	130
12.1.2	Makroskopisch-morphologische Parameter am gescannten Herzquerschnitt in Höhe der Scheibe „B“	131
12.1.2.1	Querschnittsflächen der Ventrikelwände, des Septums und der Lumina..	131
12.1.2.2	Stärken der Ventrikelwände und des Septums in Höhe der gescannten Scheibe „B“	136
12.1.3	Histologisch-morphologische Parameter	142
12.1.4	Fibrose	147
12.1.4.1	Anteil der Fibrose: Auswahl der Areale nach Grad der Veränderung:	147
12.1.4.2	Anteil der Fibrose: standardisierte Bereichsauswahl:.....	148
12.1.4.3	Übersicht der prozentualen Anteile je Tier, Methode und Lokalisation	149
12.1.5	Branching	151
12.2	Liste der eigenen Vorabveröffentlichungen aus dieser Dissertationsschrift.....	152
12.3	Danksagung	153
12.4	Selbständigkeitserklärung	155

Abkürzungen

Abb.	Abbildungen
ARVC	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy
DCM	Dilated Cardiomyopathy
EKH	Europäisch Kurzhaar
engl.	Englisch
et al.	et alii (lat. für: und andere)
eu	euthanasiert
EZ	Ernährungszustand
Gl.	Gleichung
HCM	Hypertrophic Cardiomyopathy
HG	Herzgewicht
KG	Körpergewicht
KMP	Kardiomyopathie
Lok	Lokalisation
MC	Maine Coon
min	Minute
n. a.	nicht angegeben
RCM	Restrictive Cardiomyopathy
resp.	respektive
RHG-KG	Relatives Herzgewicht bezogen auf das Körpergewicht
RHG-TW	Relatives Herzgewicht bezogen auf den Thorakalwirbel- abstand
sec	Sekunde (engl. second)
sp	spontan verendet
std	Stunde
Tab.	Tabelle
UCM	Unclassified Cardiomyopathy

1 Einleitung

Die hypertrophe Kardiomyopathie ist eine der häufigsten kardialen Erkrankungen der Katze. Die Prävalenz bei Tieren mit bereits diagnostizierter kardiovaskulärer Erkrankung liegt bei 67,6 % (Riesen et al., 2007). Betroffen sind vornehmlich männliche Tiere mittleren Alters. Häufiges klinisches Problem ist ein spontanes Versterben der Katzen ohne vorherige klinische Symptome. Trotz des häufigen Auftretens und der hohen Signifikanz für betroffene Patienten sind weder Pathogenese noch objektivierte, diagnostische Kriterien hinreichend geklärt.

In der Vergangenheit wurden an Herzen von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie bereits erste morphologische Untersuchungen auf makroskopischer und histologischer Ebene durchgeführt. Charakteristischerweise ist das absolute Herzgewicht bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie erhöht. Bedingt wird dies bei der linksventrikulären Form durch eine Verdickung der linken Ventrikelwand und des Septums, die in einer Verengung des linken Ventrikellumens resultiert. Bei der globalen Form kommt es sowohl zu einer Zunahme der Stärken der linken und rechten Ventrikelwand als auch des interventrikulären Septums. Typische Folgen sind reduzierte Lumina beider Ventrikel. Klinisch konnten Adin und Diley-Poston im Echokardiogramm eine signifikante Vergrößerung der linken Papillarmuskeln bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie feststellen (Adin und Diley-Poston, 2007). Damit im Einklang stehen die Ergebnisse von Kittleson et al. (1999), die bei allen pathologisch untersuchten Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie als dominierenden kardialen Befund eine Hypertrophie der linken Papillarmuskulatur zeigten. Häufig tritt konsekutiv eine Dilatation des linken Atriums auf (Ferasin, 2009a). Weitere Befunde können linksatriale Thromben mit nachfolgender Thrombembolie in der Aortenendaufzweigung sowie Niereninfarkte sein. Als extrakardiale Befunde werden bei ca. der Hälfte der Tiere ein Lungenödem und bei ca. 20 % der Tiere ein Pleuraerguss beobachtet (Fox, 2003). Untersuchungen von Tilley et al. (1977) ergaben das Auftreten chronischer Stauungserscheinungen in der Leber bei ca. 40 % der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie. Histologisch kann die hypertrophe Kardiomyopathie mit einer Zunahme des interstitiellen Bindegewebes bis hin zu einer myokardialen Fibrose einhergehen. Darüber hinaus kann ein Verlust der strukturellen Organisation der Herzmuskelzellen und Faserbündel, das sog. „Disarray“, beobachtet werden (Cesta et al., 2005; Kittleson et al., 1999; Liu et al., 1993; Tilley et al., 1977).

Dennoch fehlen bisher in der Literatur objektive, in der pathologischen Diagnostik nutzbare Grenzwerte sowohl auf makroskopischer als auch auf histologischer Ebene. Untersuchungen zur Histomorphometrie von Kardiomyozyten und ihrer Kerne bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie sind unvollständig. Daten insbesondere zum klinisch auffälligen linken *M.*

papillaris subatrialis fehlen komplett. Daher stützt sich die Beurteilung einer hypertrophen Kardiomyopathie in der Routinediagnostik derzeit allein auf die Erfahrung und das subjektive Empfinden des Untersuchers. Die Diagnosestellung in Fällen mit konsekutiven Folgeerscheinungen in Organen wie Leber oder Lunge ist meist nicht problematisch. Bei gering- bis mittelgradiger, hypertropher Kardiomyopathie sind jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit Differenzen in der Beurteilung und Diagnose durch zwei oder mehr Untersucher zu erwarten. In der Literatur wurden morphologische Unterschiede bereits aufgedeckt, doch in der Routinediagnostik sind diese kaum sicher nachvollziehbar.

Deshalb sollen die nachstehenden **Hypothesen** in der vorliegenden Arbeit geprüft werden:

1. Es bestehen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der makroskopischen Morphometrie zwischen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und herzgesunden Katzen.
2. Es existieren statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die histologische Morphometrie zwischen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und herzgesunden Katzen.
3. Es erfolgt eine morphologische Umstrukturierung des Myokards hypertropher Katzenherzen, welche einer vermehrten Verzweigung der Herzmuskelfasern zugrunde liegt.

Ziel war es weiterhin, dabei mögliche Mechanismen der Herzvergrößerung aufzudecken und Veränderungen auf zellulärer und histologischer Ebene näher zu charakterisieren. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen sollten in dieser Arbeit die wesentlichen quantitativen Veränderungen digital-morphometrisch und damit möglichst objektiv und reproduzierbar ermittelt werden. Auch eine Einschätzung der möglicherweise diagnostisch relevanten Parameter war ein weiteres Ziel dieser Arbeit. Für aussagekräftige Parameter sollten nach Möglichkeit Grenzwerte ermittelt und genutzt werden, die eine einfache, objektive und sichere Diagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie erlauben.

Für die vorliegende Arbeit wurden zunächst prospektiv Herzen, alle weiteren diagnostisch relevanten Gewebe und sämtliche verfügbaren Daten zu 180 in das Institut für Tierpathologie eingesandten, adulten Katzen gesammelt. Aus diesem Pool wurden 15 geeignete Katzen mit hochgradiger, hypertropher Kardiomyopathie ausgewählt, zu denen anschließend die am besten passenden Kontrollkatzen ausgesucht wurden.

An diesen 30 Tieren wurden nun vergleichend umfangreiche digital-morphometrische Untersuchungen auf makroskopischer und histologischer Ebene vorgenommen, um die gestellten Hypothesen zu prüfen.

2 Literaturübersicht

2.1 Makroskopische Anatomie des gesunden Katzenherzens

2.1.1 Allgemein

Das gesunde Herz entspricht vom Wirkungsprinzip her einer doppelten Druck- und Saugpumpe und stellt so die Blutversorgung im vertebralen Organismus sicher. Dies geschieht durch rhythmische Kontraktionen, bei denen das Blut im großen und kleinen Blutkreislauf in ständiger Bewegung gehalten wird (Nickel et al., 1996). Bei Fleischfressern ist das Herz von stumpfkegeliger bis kugeliger Gestalt (Salomon et al., 2008). Die Herzbasis ist craniodorsal, die Herzspitze caudoventral gerichtet. Bei der Katze liegt das Herz zwischen der 4. und 7. Rippe mit seiner Längsachse in einem Neigungswinkel von ca. 25-30° zu der Körperlängsachse und zu ca. 4/7 rechts und 3/7 links der Medianen in der Brusthöhle. Es wird vom dem in sich geschlossenen Herzbeutel umhüllt (Nickel et al., 1996).

Lee und Kollegen untersuchten bei verschiedenen Säugetieren in Abhängigkeit vom Alter die Gewichte der Vorhöfe, der Hauptkammer- und der Scheidewände. Bei adulten Katzen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von $3,40 \pm 0,13$ kg zeigten die Atrien ein durchschnittliches Gewicht von $1,3474 \pm 0,0988$ g, die rechten freien Ventrikelwände ein durchschnittliches Gewicht von $2,2000 \pm 0,1484$ g und die Septen ein durchschnittliches Gewicht von $2,4658 \pm 0,1304$ g. Die linken freien Ventrikelwände wiesen ein deutlich höheres Gewicht mit $5,2605 \pm 0,3103$ g auf (Lee et al., 1975).

Die Angaben bezüglich des absoluten sowie relativen Herzgewichtes bezogen auf das Körpergewicht (RHG-KG) schwanken in der Literatur (Tab. 1).

Tab. 1: Vergleich der in der Literatur angegebenen Herzgewichte gesunder Katzen

Autoren	Absolutes Herzgewicht	Relatives Herzgewicht bezogen auf das Körpergewicht
(Dahme und Weiss, 2007) (Nickel et al., 1996)	12,7 – 18,4 g	0,51 – 0,55 %
(Schulz, 1991)	13,0 – 19,0 g	0,53 %
(Bolliger, 1958)	7,8 – 19,7 g	0,47 – 0,51 %
(Koch und Berg, 1993)	7,8 – 19,7 g	0,44 – 0,55 %

Das Verhältnis zwischen absolutem Herzgewicht und Körpergewicht liegt nach Liu et al. (1993) bei $4,8 \pm 0,01$ g Herzgewicht/kg Körpergewicht entsprechend einem RHG-KG von 0,48 %. Tilley und Kollegen stellten Werte von $4,2 \pm 0,06$ g/kg fest (Tilley et al., 1977), welche einem RHG-KG von 0,42 % entsprechen würden.

2.1.2 Herzbeutel

Das Herz sowie der Herzbeutel liegen im *Spatium mediastinale*. Die Begrenzung erfolgt durch das *Mediastinum medium*. Der Herzbeutel liegt dem Herzen dicht an. Zwischen Herzbeutel und Herz befindet sich ein schmaler, kapillärer Spalt, welcher mit seröser Flüssigkeit gefüllt ist und somit den Reibungswiderstand bei Herzkontraktionen verringert. Darüber hinaus fixiert der Herzbeutel das Herz in seiner Lage und verhindert aufgrund seiner Morphologie eine übermäßige Erweiterung des Herzens. Er ist aus drei Schichten zusammengesetzt: Die äußere Schicht bildet hierbei die *Pleura pericardiaca*, welche aus lockerem Bindegewebe sowie eingelagertem Fettgewebe besteht, ventrolateral in die *Pleura costalis* übergeht und mit dem *Pericardium fibrosum* verbunden ist. Dieses ist aus mehreren Lagen kollagener sowie elastischer Fasern zusammengesetzt und geht in die Tunica externa der großen Gefäße über. Die innere Schicht des Herzbeutels bildet das *Pericardium serosum*, welches aus der *Lamina parietalis* und der *Lamina visceralis* besteht. Zwischen den beiden Serosablättern befindet sich das *Cavum pericardii*, welches das Herz beinhaltet. Die *Lamina parietalis* ist aus Bindegewebe, elastischen Fasern und dem Mesothel zusammengesetzt und ist darüber hinaus noch von zahlreichen Blutgefäßen und Nervenfasern durchzogen. An der Herzbeutelbasis befindet sich die Umschlagstelle des *Pericardium fibrosum*, an der die *Lamina parietalis* in die *Lamina visceralis* auf das Herz übergeht.

2.1.3 Herzbinnenverhältnisse

Das Herz des Säugetiers ist ein Hohlraumssystem, welches in zwei Vorhöfe (*Atrium dextrum* und *sinistrum*) sowie in zwei Hauptkammern (*Ventriculus dexter* und *sinister*) unterteilt wird (Salomon et al., 2008). Gestützt wird das Herz durch das so genannte Herzskelett. Dieses besteht bei der Katze aus Knorpel- und Bindegewebe und liegt zum Einen zwischen Aorta und Truncus pulmonalis und zum Anderen zwischen der Muskulatur der Vorhöfe und der Hauptkammern. Das Herzskelett wird aus den *Anuli fibrosi* sowie den *Trigona fibrosa* gebildet. Erstere umschließen die Ostien der Ventrikel. Letztere bilden das eigentliche Herzskelett. Bei Fleischfressern sind hier Knorpel einlagerungen vorhanden (*Cartilago cordis*), die mit zunehmendem Alter auch verknöchern können. Das Herzskelett hat verschiedene Aufgaben inne: Es dient nicht nur als Insertionsstelle der Arbeitsmuskulatur, sondern auch der Verankerung des Klappenapparates. Darüber hinaus fungiert es als Isolator. Somit wird gewährleistet, dass die Vorkammererregung gerichtet auf das Ventrikelmyokard übergeleitet wird.

Der rechte und linke Vorhof sind durch das sehr dünne *Septum interatriale* voneinander getrennt und verfügen jeweils über eine blind endende Aussackung, welche als Herzohren bezeichnet werden (*Auriculae cordis*). Diese weisen mit ihren Herzohrspitzen in Richtung *Facies auricularis* des Herzens und umschließen den jeweiligen Ursprung der Aorta sowie

des Truncus pulmonalis (Nickel et al., 1996). Die Hauptkammern sind durch das starke *Septum interventriculare* voneinander getrennt. Äußerlich wird dies durch den zur linken Brustwand gerichteten *Sulcus interventricularis paraconalis* sowie durch den zur rechten Brustwand weisenden *Sulcus interventricularis subsinuosus* deutlich (Salomon et al., 2008). Der *Sulcus coronarius* zeigt die Grenze zwischen Vorhöfen und Hauptkammern an. Auf dieser Ebene liegt die Herzbasis. Diese wird auch als Ventilebene betitelt, da annähernd auf dieser Höhe der Klappenapparat von Aorta sowie Truncus pulmonalis liegt.

In Richtung des Blutflusses beginnend, münden die vordere und hintere Hohlvene (*Vv. caevae cranialis* und *caudalis*) in den rechten Vorhof (*Atrium dextrum*). Hier befindet sich auch das Mündungsgebiet der herzeigenen Venen (Budras et al., 2000). Durch das *Ostium atrio-ventriculare dextrum*, welches durch eine dreisegelige Klappe (*Valva tricuspidalis*) verschlossen werden kann, fließt das Blut in die rechte Hauptkammer (*Ventriculus dexter*). Die Ansatzstellen der Klappensegel befinden sich am *Anulus fibrosus*. Die Enden sind unregelmäßig geformt, hier finden sich die Ansätze der sog. Sehnenfäden (*Chordae tendineae*). Diese entspringen aus den sog. Papillarmuskeln (*Mm. papillares*). Es werden der *M. papillaris magnus*, der *M. papillaris subarteriosus* sowie die *Mm. papillares parvi* unterschieden. Je Papillarmuskel werden Sehnenfäden an jeweils zwei Klappen entlassen. Das Blut fließt durch die Taschenklappe (*Valva trunci pulmonalis*) in den Truncus pulmonalis. Von hier wird das sauerstoffarme Blut in die Lunge fortgeleitet.

Die Segel- und auch Taschenklappen bestehen aus einer gefäßlosen Endothelduplikatur mit zahllosen eingelagerten vegetativen Nervenfasern. Die strukturelle Grundlage der Taschenklappen stellt ein derbes, kollagenfaseriges Gerüst dar. Die freien Ränder der Taschenklappen sind durch mittig gelegene, knötchenartige Verdickungen charakterisiert, die für einen verbesserten Klappenschluss sorgen. Auch sind hier Verbindungen zu Papillarmuskeln, wie sie bei den Atrioventrikularklappen vorherrschen, nicht existent. Ihnen gemeinsam ist jedoch die Fähigkeit als Rückschlagventil zu fungieren (Salomon et al., 2008).

Das mit Sauerstoff angereicherte, aus der Lunge kommende Blut wird über die *Vv. pulmonales* durch die *Ostia venarum pulmonalium* hindurch in den linken Vorhof gesaugt. Von dort gelangt das Blut durch die zweisegelige Klappe (*Valva bicuspidalis*) in die linke Hauptkammer. Auch diese Klappensegel stehen über *Chordae tendineae* mit dem *M. papillaris subauricularis* sowie dem *M. papillaris subatrialis* in Verbindung. Die linke Ventrikelwand weist im Vergleich zur rechten freien Wand eine ca. zwei- bis dreifache Stärke auf. Der Austritt des Blutes in den großen Körperkreislauf erfolgt über die Aorta mit ihren *Valvae aortae*. Die Aortenklappe ist ebenso eine Taschenklappe und entspricht funktionell der *Valva trunci pulmonalis* (Nickel et al., 1996).

2.1.4 Wandaufbau des Herzens

Das Herz ist aus dem äußeren Epikard, dem mittleren Myokard sowie dem inneren Endokard zusammengesetzt. Das Epikard ist eine sehr dünne Serosaschicht und entspricht der *Lamina visceralis* des Herzbeutels. Die äußere Schicht des Epikards besteht aus einschichtigem Mesothel, welches für die stetige Menge an Flüssigkeit zwischen Herz und Herzbeutel verantwortlich ist. Die innere Schicht, auch subepikardiale Schicht genannt, ist aus kollagenen und elastischen Fasern zusammengesetzt und steht mit dem Interstitium des Myokards in Kontakt (Nickel et al., 1996).

Die mittlere, myokardiale Schicht wird in zwei Typen unterteilt: Zum Einen in das Arbeitsmyokard und zum Anderen in das Erregungsleitungsmyokard. Ersteres zeichnet sich durch eine gute Anpassung an lokal variierende Druckunterschiede aus. Zweiteres ist durch eine geringe Anzahl an Myofibrillen charakterisiert, deren Kontraktionsvermögen eine untergeordnete Rolle spielt (Budras et al., 2000). Der oberflächliche Faserverlauf des Ventrikelmyokards, auch subepikardiale Schicht genannt, verläuft vom Herzskelett zur Herzspitze, um dort den Herzwirbel (*Vortex cordis*) zu bilden. Nachfolgend dringen die Fasern in die Tiefe, um subendokardial wieder am Herzskelett zu enden. Die mittlere Schicht besteht vornehmlich aus zirkulär verlaufenden Fasern, die, bevor sie die Herzspitze erreichen, in die Tiefe ziehen. Aus der subendokardialen Schicht entspringen die *Mm. papillares* sowie die *Trabeculae carneae*. Die Herzmuskelfasern der Vorhöfe verlaufen spiralig und bilden subendokardial die *Mm. pectinati* (Salomon et al., 2008).

Felgner untersuchte in Ihrer Arbeit die Wandverhältnisse juveniler und adulter, männlicher wie auch weiblicher Katzen (Felgner, 1999).

Tab. 2: Vergleich der Ventrikelwand- und Septumstärke herzgesunder Katzen nach (Felgner, 1999)

	Linke Ventrikelwand	Septum	Rechte Ventrikelwand
Männlich	3,98 ± 0,67 mm	4,49 ± 1,19 mm	1,58 ± 0,62 mm
Weiblich	4,44 ± 0,96 mm	4,22 ± 0,98 mm	1,44 ± 0,47 mm

Das Endokard überzieht die innere Oberfläche des Herzens sowie die Herzklappen vollständig und setzt sich als Innenauskleidung der zu- und abführenden Gefäße fort (Budras et al., 2000).

2.1.5 Gefäße des Herzens

Hierzu werden die Herzkranzarterien und Herzvenen gezählt. Die Herzkranzarterien verlaufen subendokardial im *Sulcus coronarius* und werden aus dem Anfangsabschnitt der Aorta

entlassen. Ihr Versorgungsgebiet ist tierartspezifisch unterschiedlich. Man unterscheidet einen beidseitig koronaren sowie einen linkskoronaren Versorgungstyp. Fleischfresser und Wiederkäuer zählen zu Letzterem. Ca. 10 % des ausgestoßenen Blutvolumens werden dem Herzen direkt über die *Aa. coronariae* wieder zugeführt. Es unterscheiden sich die *A. coronaria sinistra* sowie die *A. coronaria dextra*. Erstere entlässt den *Ramus interventricularis paraconalis* und den *Ramus interventricularis subsinuosus* sowie den *Ramus circumflexus*. Diese wiederum geben erneut kleinere Äste ab und bilden so ein feines Netz, um die Blutzufuhr des Herzmuskels zu sichern. Die *A. coronaria dextra* besteht aus dem *Ramus circumflexus*, welcher in der rechten Herzkranzfurche verläuft und vier größere Äste an die rechte Kammerwand abgibt.

Es werden vier Herzvenen unterschieden. Die *V. cordis media*, die *V. cordis magna* sowie die kleineren *Vv. cordis parvae* und die *Vv. cordis minimae*. Erstere verläuft im *Sulcus interventricularis subsinuosus* bis zur Herzspitze, um dort mit der *V. cordis magna* zu anastomosieren, nachdem sie zuvor mehrer Äste abgeben hat. Die *V. cordis magna* zieht zunächst am *Sulcus interventricularis paraconalis* und nachfolgend im *Sulcus coronarius* entlang, um im *Sinus coronarius* zu enden. Aus der rechten Ventrikelwand wird das Blut über die *Vv. cordis parvae* dem rechten Vorhof zugeführt. Durch die *Vv. cordis minimae* wird das Blut aus dem subendokardialen Gewebe sowie der endokardnahen Muskulatur in die Vorhöfe und Hauptkammern geleitet (Frewein und Vollmerhaus, 1994).

2.1.6 Erregungsbildung und -leitung des Herzens

Das Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem besteht aus den *KEITH-FLACKS*chen (*Nodus sinuatrialis*) und *ASCHOFF-TAWARA*-Knoten (*Nodus atrioventricularis*), die für die Automatie des Herzens verantwortlich sind. Der *Nodus sinuatrialis*, auch Sinusknoten genannt, ist der Schrittmacher des Herzens und liegt eingebettet zwischen dem rechtem Herzohr und der Einmündung der *Vena cava cranialis*. Er ist für die alleinige Reizbildung des Herzens verantwortlich. Die rhythmische Erregung wird in der Vorhofmuskulatur fortgeleitet, verursacht hier die Vorhofsystole und erreicht sodann den *Nodus atrioventricularis*. Dieser liegt in der Muskulatur des *Septum interatriale* nahe dem *Sinus coronarius* (Nickel et al., 1996). Nachfolgend erreicht die Erregungswelle das *HIS*sche Bündel. Dieses teilt sich in einen linken sowie einen rechten Schenkel auf. Beide verlaufen jeweils in der linken resp. rechten Hauptkammer intramuskulär im Septum und ziehen unter Abgabe von Ästen an Scheidewand und *Mm. papillares* subendokardial Richtung Herzspitze. Eine weitere Aufspaltung der Fasern erfolgt in die *PURKINJE*-Fasern, welche die Erregungswelle weiter zum Arbeitsmyokard fortleiten (Budras et al., 2000).

2.1.7 Innervation des Herzens

Das autonome sympathisch-parasympathische Nervensystem modifiziert die Eigenrhythmik des Herzens. Die sympathischen Nervenfasern werden aus dem *Ganglion stellatum* sowie dem *Ganglion cervicale medium* entlassen. Aus Ersterem entstammen die *Nn. cardiaci thoracici*, aus Letzterem die *Nn. cardiaci cervicales*. Der Parasympathikus verläuft in dem 10. Gehirnnerv, dem *N. vagus*. In der Brusthöhle werden von dem *N. vagus* sowie dem *N. laryngeus recurrens* die *Rami cardiaci craniales* und *caudales* entlassen, die zusammen mit den *Nn. cardiaci* die *Plexus cardiaci* bilden. Aus den zwei am Aortenursprung liegenden Plexus treten Nervenfasern an die herzeigenen Blutgefäße, an die Herzwandschichten und auch an das Erregungsbildungs- und -leitungssystem heran und bilden darüber hinaus noch einen weiteren subendokardialen Plexus. Weitere Nervenzellgeflechte befinden sich zum Einen nahe dem Sinusknoten (*Ganglion sinuatriale*) sowie in der Nähe des AV-Knotens (*Ganglion atrioventriculare*). Sympathikus und Parasympathikus verhalten sich antagonistisch zueinander. Die Wirkung des Sympathikus liegt in der Erhöhung der Herzfrequenz sowie in der Verkürzung der Überleitungszeit. Des Weiteren verursacht er eine erhöhte Schlagkraft. Der Parasympathikus wirkt dem entgegen (Budras et al., 2000; Frewein und Vollmerhaus, 1994).

2.2 Mikroskopische Anatomie des gesunden Katzenherzens

2.2.1 Epikard

Das Herz besteht, wie bereits erwähnt, aus drei Schichten. Die äußere Schicht ist das Epikard. Dieses setzt sich aus dem visceralen Blatt und der *Tela subepicardiaca* des Perikards zusammen (Liebich, 1999). Ein einschichtiges Epithel, welches auf einer dünnen bindegewebigen Schicht liegt, überzieht die Oberfläche des Epikards.

2.2.2 Myokard

2.2.2.1 Aufbau

Zwischen Epi- und Endokard liegt das Myokard. Jede Muskelzelle ist mit feinsten Fasern lockeren Bindegewebes umgeben. Dies wird als Endomysium bezeichnet. Es verbindet einzelne Muskelzellen untereinander sowie Muskelzellen mit benachbarten Kapillaren. Das Perimysium fasst einzelne Muskelfasern in Muskelbündeln zusammen und verbindet diese auch untereinander. In dieser Anordnung sind zusätzlich Blut- und Lymphgefäße sowie Nervenfasern eingeschlossen. Diese Schicht bildet primäre, sekundäre sowie tertiäre Faszikel, die von einer ebenfalls bindegewebigen Hülle, dem Epimysium, umgeben wird. Weber et al. (1994) beschreiben, dass das Epimysium entlang der epi- und endokardialen Oberfläche

des Myokards verlaufe. Die Funktionen des Bindegewebes im Myokard sind vielfältig und nur einige sind nachfolgend aufgeführt. Es dient zum Beispiel der Unterstützung und der Anordnung der Myozyten, Blut- und Lymphgefäße untereinander. Hierbei sorgt es für den Erhalt der Stärke und Architektur des Myokards, der einzelnen Muskelfasern sowie der Kardiomyozyten. Zudem verhindert es eine Überdehnung der Myozyten. Darüber hinaus sorgt es für eine starke Belastungsfähigkeit des Myokards, um einer Ruptur entgegen zu wirken. Medugorac (1980) zeigte durch biochemische und immunologische Analysen, dass Kollagen Typ I und III die Hauptvertreter des fibrillären Kollagens sowohl im gesunden als auch im erkrankten Myokard sind. Sie unterscheiden sich in ihren Eigenschaften insofern, dass Typ III Kollagen deutlich mehr Hydroxyprolin enthält als Typ I. Die großen, gut strukturierten Fasern, die durch das Typ I Kollagen geformt werden, sind durch deutlich geringere Dehnbarkeit auszeichnet als das durch Typ III Kollagen hergestellte, fein-retikuläre Netzwerk (Gay und Miller, 1978; Miller, 1976). Medugorac (1982) fand in späteren Untersuchungen heraus, dass die Zusammensetzung des Kollagens im linken Ventrikel von unterschiedlichen Säugertierspezies (u. a. auch der Katze) heterogen ist. Das Kollagengemisch besteht zum überwiegenden Anteil aus Kollagen Typ I sowie, in weitaus geringerem Maße, aus Kollagen Typ III.

2.2.2.2 Herzmuskelzelle

Die Herzmuskelzelle ist eine quergestreifte Faser von unregelmäßig zylindrischer Form, einer Länge zwischen 60 – 100 μm und einem Durchmesser von 10 – 20 μm (McGavin und Zachary, 2007). Rudolph und Bucholz (1987) geben den maximalen Faserdurchmesser mit 13 μm an. Marino et al. (1985) ermittelten von feline Kardiomyozyten des rechten Papillarmuskels mittels der point counting Methode eine Querschnittsfläche von $123 \pm 17 \mu\text{m}^2$. Kozlovskis et al. (1991) isolierten feline Kardiomyozyten, um zum Einen das Zellvolumen mit Hilfe eines Coulter Channelyzers und zum Anderen die Zelllänge mittels eines Phasenkontrastmikroskopes zu bestimmen. Sie fanden heraus, dass das Zellvolumen, beginnend von der Herzbasis bis zur Herzspitze, sich leicht, jedoch nicht signifikant verringerte. Ihre untersuchten Werte zum Kardiomyozytenvolumen herzgesunder Tiere liegen zwischen $10286 - 32789 \mu\text{m}^3$. Die Querschnittsfläche der Kardiomyozyten wird mit ca. $177 \mu\text{m}^2$, die Zelllänge mit ca. $140 \mu\text{m}$ angegeben. Gotoh (1983) führte ebenfalls quantitative Untersuchungen an Kardiomyozyten von Katzen, jedoch unterschiedlichen Alters, durch. Er nutzte hierzu die elektronenmikroskopische Untersuchung und die point counting Methode. Der maximale Durchmesser von Kardiomyozyten im linken und rechten Ventrikel betrug bei 6 Monate alten Katzen $11,4 \pm 0,4 \mu\text{m}$ resp. $12,2 \pm 0,5 \mu\text{m}$. Auch Felgner (1999) nahm hierzu Messungen bei männlichen und weiblichen adulten Katzen vor. Sie ermittelte die Fläche von Kardiomyozyten sowie die Anzahl und Querschnittsfläche der Myozyten je mm^2 . Hierfür wurden die jeweiligen Strukturen manuell umfahren, sofern sie zuvor nicht durch eine automatische Kontrast-

schwellenerkennung computergestützt ermittelt worden waren. Die im Querschnitt ermittelte Anzahl der Kardiomyozyten je mm^2 im linken Ventrikel bei adulten Tieren beträgt 5909 – 6310 je mm^2 . Die Werte für den rechten Ventrikel adulter Katzen liegen zwischen 6658 und 7810 Myozyten je mm^2 . Es wurden keine geschlechtsabhängigen Unterschiede beobachtet. Die Querschnittsflächen der Kardiomyozyten liegen bei adulten Katzen in der linken Ventrikelwand zwischen 178,8 – 192,0 μm^2 und in der rechten Ventrikelwand zwischen 133,0 – 164,5 μm^2 .

Die Begrenzung der Muskelfasern erfolgt über mindestens einen oder mehrere Glanzstreifen. Eine Faser beinhaltet eine Vielzahl an Myofibrillen. Diese weisen eine strikte Anordnung auf und zeigen im Längsschnitt die typische Querstreifung. Das Sarkomer bildet die kleinste funktionelle Einheit einer Myofibrille. Es wird durch zwei Zwischenscheiben (Z-Streifen) begrenzt und weist eine Länge von 2 μm und eine Breite von 1,5 μm auf. In größerer Zahl agierend können die Sarkomere die Verlängerung oder Verkürzung des Muskels hervorrufen. Charakteristisch für Herzmuskelfasern sind ihre Verzweigungen, wodurch sie ein „synzytiales Netz“ bilden. Dadurch kontrahieren einige Muskelemente zu gleicher Zeit und folgen so dem „Alles-oder-nichts-Gesetz“. Die Muskelfasern sind, wie anfangs bereits erwähnt, durch Glanzstreifen begrenzt. Sie stellen echte Zellgrenzen dar. An den Glanzstreifen sind die Zellgrenzen eng verwoben. Die Zellgrenzen sind darüber hinaus durch zusätzliche Desmosomen verstärkt. Des Weiteren sind Gap junctions eingelagert, die für einen erleichterten Übertritt von Ionen und niedermolekularen Proteinen zwischen den einzelnen Muskelfasern sorgen. Auch wird die Erregung über Gap junctions an benachbarte Muskelzellen weitergeleitet. Somit wird nicht nur ein struktureller, sondern auch eine funktioneller Verbund des Herzmuskelgewebes gebildet (Liebich, 1999).

2.2.2.3 Herzmuskelzellkern

Die Herzmuskelzellen besitzen meistens einen zentral gelegenen Kern von rotationsellipsoider Gestalt. Da ein hoher Anspruch an die Stoffwechselleistung des Organs gestellt wird, besitzen die Zellen einen großen Anteil an metabolisch aktiven Organellen. Gotoh (1983) ermittelte mittels der point counting Methode die maximalen Kerndurchmesser von sechs Monate alten Katzen im Bereich der linken mit $3,6 \pm 0,2 \mu\text{m}$ sowie rechten Ventrikelwand mit $3,4 \pm 0,2 \mu\text{m}$. In der Arbeit von Felgner (1999) wird die im Querschnitt gemessene Anzahl der Kerne je mm^2 bei den männlichen Tieren mit $1701,45 \pm 561,70$ je mm^2 in der linken Ventrikelwand und mit $1722,89 \pm 259,94$ je mm^2 in der rechten Ventrikelwand angegeben. Bei den weiblichen Tieren liegen die Werte mit $1509,16 \pm 519,16$ und $1654,14 \pm 503,43$ je mm^2 in der linken resp. rechten Ventrikelwand deutlich darunter.

2.2.2.4 Kapillaren

Bei den Untersuchungen an menschlichen Herzen im Bereich des linken vorderen Papillarmuskels (*M. papillaris anterior*) hat Hort (1955) zur Darstellung der Kapillarwände eine Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion (PAS-Reaktion) durchgeführt. Im Folgenden wurden sowohl die quer getroffenen Kapillaren als auch die Kardiomyozyten ausgezählt. Die Untersuchungen ergaben bei einem durchschnittlichen 300 g schweren Herzen im Mittel $1,06 \pm 0,04$ Kapillaren auf eine Muskelfaser. Umgerechnet entspricht dies 1970 Kapillaren und 1860 Muskelfasern im Quadratmillimeter. Nach den Berechnungen von Hort (1955) liegt die mittlere Fläche für einen Muskelfaserquerschnitt mit interstitiellem Bindegewebe bei $537 \mu\text{m}^2$. In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei Zunahme des Herzgewichtes auch jenseits des kritischen Herzgewichtes, welches bei ca. 500 g liegt, das Kapillar-Myozyten-Verhältnis gleich bleibt. Hort (1955) postuliert bei steigendem Herzgewicht bis zum kritischen Herzgewicht eine Hypertrophie der Kardiomyozyten. Jenseits des kritischen Herzgewichtes gibt es kaum noch eine Hypertrophie, sondern eine Hyperplasie der Myozyten. Demnach ist die Faservermehrung jenseits des kritischen Herzgewichtes mit einer Kapillarvermehrung assoziiert. In folgender Abbildung ist die Kapillarisation im Myokard schematisch dargestellt.

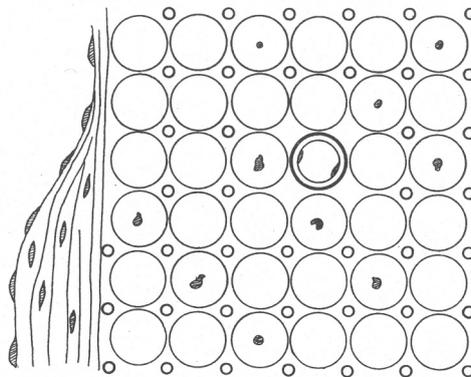


Abb. 1: Schema der Kapillarisation des Herzmuskels beim Menschen; links ist das Endokard abgebildet; mittig eine kleine Arterie sichtbar; Kreise größerer Durchmesser entsprechen den im Querschnitt dargestellten Kardiomyozyten, teilweise mit zentral gelegenen Kernen abgebildet; Kreise kleinerer Durchmesser stellen die Kapillaren dar (Hort, 1955)

In der Realität sind die Querschnitte der Muskelfasern von unterschiedlicher Gestalt und Anordnung. Dem ist das Kapillarnetz insofern angepasst, dass mittelgroßen Fasern häufig vier Kapillaren, größeren mehr und kleineren weniger Kapillaren angelagert sind. Diese Untersuchungen wurden auch im Bereich des rechten Ventrikels durchgeführt. Sowohl bei

physiologischem Herzgewicht als auch bei Hypertrophie wurde annähernd eine Kapillare je Muskelfaser ermittelt. Das durch Felgner (1999) ermittelte Kapillar-Myozyten-Verhältnis bei adulten Katzen beträgt in der linken Ventrikelwand zwischen 0,90 – 1,01 und in der rechten Ventrikelwand zwischen 0,72 – 0,78. Hierbei liegen bei den männlichen Tieren die Werte unter denen der weiblichen Tiere.

2.2.3 Endokard

Das Endokard bildet die innere Schicht des physiologischen Herzens. Es besteht aus dünnem Endothel sowie lockerem Bindegewebe, an das kollagene und elastische Fasern angelagert sind. In diese eingewoben befinden sich glatte Muskelzellen. Vereintigt werden Endo- und Myokard durch die *Tela subendocardialis*. Hier verlaufen nicht nur Gefäße, sondern auch die Purkinje-Fasern des autonomen Reizleitungssystems (Liebich, 1999).

2.3 Kardiomyopathien

2.3.1 Einteilung

In der Humanmedizin werden die Kardiomyopathien als Erkrankung des Myokards im Zusammenhang mit einer kardialen Dysfunktion definiert (Richardson et al., 1996). Auch die Veterinärmedizin orientiert sich an dieser Definition (Ferasin, 2009a).

1996 erweiterte die World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force die ursprüngliche Klassifikation und berücksichtigt nun vier Typen idiopathischer Herzmuskelerkrankungen. Ihre Unterteilung erfolgt pathophysiologisch und, wenn möglich, nach ätiologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten in die hypertrophe, die dilatative, die restriktive sowie die arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Zusätzlich wird noch der Ausdruck „spezifische Kardiomyopathien“ angewandt, um die Herzmuskelerkrankungen zu beschreiben, die mit einer spezifischen kardialen oder systemischen Dysfunktion wie z. B. mit einer hypertensiven, ischämischen, metabolischen oder anderen Kardiomyopathien assoziiert sind. Folglich wäre es auch möglich, die Kardiomyopathien bei Katzen durch klinische, pathologische oder physiologische Eigenschaften wie den morphologischen Phänotyp (z. B. hypertroph oder dilatative Kardiomyopathie), ätiologisch (z. B. Taurinmangel-bedingte Herzinsuffizienz oder thyrotoxische Herzerkrankung), die myokardiale Funktion (z. B. systolische oder diastolische Dysfunktion), pathologisch (z. B. infiltrative Kardiomyopathie) und pathophysiologisch (z. B. restriktive Kardiomyopathie) zu klassifizieren. Dieses Schema ist limitiert, da viele Fälle überlappende Eigenschaften besitzen oder nicht perfekt in eine bestimmte Kategorie passen (Fox et al., 1999). Die Definition einer neuen Kategorie, der nichtklassifizierten Kardiomyopathien von Richardson et al. (1996), wird deshalb favorisiert.

2.3.2 Hypertrophe Kardiomyopathie

Diese ist durch eine links- und/oder rechtsventrikuläre Hypertrophie gekennzeichnet, die meist asymmetrisch und unter Einbeziehung des Septums verläuft. Hierbei ist das linke Lumen üblicherweise von physiologischer Größe oder verkleinert (Richardson et al., 1996). Fox et al. (1995) definieren die feline hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) wie folgt: die kardiale Masse ist im Zusammenhang mit einem hypertrophen, nicht-dilatierten linken Ventrikel erhöht. Charakteristisch sind die Lumeneinengung im linken Ventrikel sowie die Hypertrophie der Papillarmuskulatur.

2.3.2.1 Prädisposition, Alter und Herzgewicht

Von der feline hypertrophen Kardiomyopathie sind vornehmlich Katzen mit einem durchschnittlichen Alter von 5,5 (Liu und Tilley, 1980) bis 7 (Fox et al., 1995) Jahren betroffen, wobei mehr männliche als weibliche Tiere erkranken (Atkins et al., 1992; Tilley et al., 1977). Ein gehäuftes Auftreten bei bestimmten Rassekatzen ist beschrieben und betrifft u. a. Perserkatzen, Amerikanisch und Britisch Kurzhaar, Maine Coon und Ragdoll. Die absoluten Herzgewichte sind bei der hypertrophen Kardiomyopathie erhöht und können ein Gewicht von 19 - 33 g Liu et al. (1993) oder nach Kittleson et al. (1999) zwischen 29 – 37 g aufweisen. Nach Dahme und Weiss (2007) kann das absolute Herzgewicht bis zu 42 g und das relative Herzgewicht bis zu 1,4 % erhöht sein. Das absolute Herzgewicht in Gramm im Verhältnis zum Körpergewicht in Kilogramm ist hierbei ebenfalls erhöht und weist einen durchschnittlichen Wert von $6,4 \pm 0,1$ g/kg, entsprechend einem RHG-KG von 0,64 % auf (Liu et al., 1993). Durchschnittswerte von $7,0 \pm 0,44$ g/kg (RHG-KG = 0,70 %) sind von Tilley et al. (1977) beschrieben.

2.3.2.2 Makroskopisch-morphologische Kenngrößen

In Anlehnung an Fox et al. (1995) kann die myokardiale Hypertrophie in vier verschiedenen Mustern auftreten: 1. Als diffuse und ausgeprägte konzentrische Hypertrophie, die Anteile des interventrikulären Septums sowie Anteile der angrenzenden freien linken Ventrikelwand mit einbezieht. 2. Als diffuse und ausgeprägte asymmetrische Hypertrophie, welche vornehmlich das interventrikuläre Septum oder die linke freie Ventrikelwand betrifft. 3. Als segmentale Hypertrophie, die sich auf ein linksventrikuläres Segment beschränkt, entweder nur auf das interventrikuläre Septum oder auf die linke freie Ventrikelwand. Als 4. Muster tritt die segmentale Hypertrophie auf, welche uneingeschränkt Segmente des interventrikulären Septums und des linken Ventrikels betrifft. Diese Läsionen sind häufig vergesellschaftet mit einer linksatrialen Dilatation, aneurysmalen Verdünnung der linksventrikulären Spitze sowie fokalen myokardialen Infarkten (Fox, 2003). Die atriale Wand kann hypertrophiert sein (Fox et al., 1995).

Liu et al. (1993) haben im Vergleich zu Kontrolltieren eine Zunahme der Stärke der linken Ventrikelwand sowie des interventrikulären Septums bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie festgestellt.

Tab. 3: Vergleich der Ventrikelwand- und Septumstärke zwischen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und Kontrollkatzen (Liu et al., 1993)

	Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie	Kontrollkatzen
Interventrikuläres Septum	9,0 ± 0,2 mm	5,0 ± 0,2 mm
Posteriore linke Ventrikelwand	8,0 ± 0,1 mm	6,0 ± 0,2 mm
Anteriore linke Ventrikelwand	9,0 ± 0,1 mm	6,0 ± 0,3 mm

Nach der Phase der Hypertrophie folgt nach Cesta et al. (2005) die Phase der Dilatation. Hierbei erfolgen eine relative Dilatation der Ventrikelkammern, eine relative Verdünnung der Ventrikelwände sowie eine verminderte ventrikuläre Kontraktilität. Letzteres führt dann zu einer linksatrialen Dilatation durch Volumenmehrbelastung.

2.3.2.3 Mikroskopisch-morphologische Kenngrößen

Die histologischen Parameter für die Diagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie bei Katzen sind nach Liu et al. (1993) die Desorganisation der Muskelfasern, auch *Disarray* genannt, myokardiale Fibrose sowie Veränderungen an intramuralen Gefäßen.

2.3.2.4 Kardiomyozyten und ihre Kerne

Nach Hughes (2004) ist das Kennzeichen der hypertrophen Kardiomyopathie beim Menschen eine Hypertrophie von Kardiomyozyten, welche am stärksten subendokardial ausgeprägt ist. Auch Fox (2003) beschreibt eine Hypertrophie der Kardiomyozyten mit vergrößerten, hyperchromatischen Kernen. Marino et al. (1983) vermaß Kardiomyozytendurchmesser sowie Querschnittsflächen im rechten Ventrikel hypertropher Katzenherzen und stellte signifikante Unterschiede in beiden Parametern im Vergleich zu Werten bei Kontrollkatzen fest. Die durchschnittliche Querschnittsfläche von hypertrophen Kardiomyozyten lag bei $287 \pm 19 \mu\text{m}^2$ im Gegensatz zu Kardiomyozyten von Kontrolltieren, die im Durchschnitt eine Querschnittsfläche von $123 \pm 17 \mu\text{m}^2$ aufwiesen. Hierbei beobachtete er, dass die vergrößerte Querschnittsfläche durch einen vergrößerten minimalen Durchmesser hervorgerufen wird, was der Herzmuskelzelle eine rundere Form verlieh als die ellipsoide Gestalt der Kardiomyozyten von Kontrollkatzen (Marino et al., 1983).

2.3.2.5 *Disarray*

1958 beschrieb erstmals Teare das Auftreten grotesk und desorganisiert angeordneter Muskelbündel in Herzen von Menschen mit hypertropher Kardiomyopathie. Diese Beobachtung tätigte er vornehmlich im Bereich des asymmetrisch hypertrophen interventrikulären Septums (Teare, 1958). In den nachfolgenden Jahren wurde dieses Phänomen immer wieder in der Literatur beschrieben. Es herrschen hierzu jedoch unterschiedlichste Auffassungen.

Das Auftreten des *Disarray* kann im Bereich des interventrikulären Septums (Maron und Roberts, 1981) sowie im Bereich der linken Ventrikelwand und teilweise auch in der rechten Ventrikelwand (Van Vleet et al., 1980) beobachtet werden. Es ist eines der wichtigsten diagnostischen Kriterien in Bezug auf die Diagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie (Fox et al., 1999). Becker und Caruso (1982) sowie Davies und McKenna (1995) befürworten das *Disarray* bei ausschließlich quantitativer Betrachtung. Diese ist von Nöten, da das *Disarray* auch bei gesunden Herzen, bei kongenitalen Herzerkrankungen (Maron et al., 1979) und auch anderen kardiovaskulären Erkrankungen auftritt. Das Ausmaß des *Disarray* ist dann jedoch in diesen Fällen geringer (Tanaka et al., 1986). Ursache des *Disarray* liegt in einer veränderten Kraffteinwirkung auf das Myokard durch im Verlaufe der Erkrankung entstehenden Druckunterschieden. Hierdurch kommt es zur Umstrukturierung und Verzweigung vorhandener Muskelfasern. Die Einteilung des *Disarray* nach Maron et al. (1979) erfolgt in zwei Hauptkategorien (Tab. 4., Abb. 2).

Tab. 4: Einteilung des *Disarray* (Maron et al., 1979)

Typ I	A	Benachbarte Kardiomyozyten sind senkrecht oder schräg zueinander angeordnet – „Feuerrad-ähnliches“ Muster
	B	Breite Bündel von Muskelzellen sind senkrecht oder schräg zueinander angeordnet; Muskelzellen innerhalb dieser Bündel folgen jedoch einer normalen Anordnung; dieser Typ kommt vornehmlich im Septum vor
Typ I-A und -B beziehen ausschließlich Bereiche des ventrikulären Septums mit ein, in denen die Herzmuskelzellen longitudinal angeschnitten sind.		
Typ II	A	Relativ nahe, longitudinal angeschnittene Zellbündel, die auf unterschiedlichste Art miteinander innerhalb größerer Gruppen von transversal angeschnittenen Zellen verknüpft sind – Diese zeigen eine wirbelige Erscheinung
	B	Dieser Typ ähnelt dem Typ II-A, mit der Ausnahme, dass die nahen, longitudinal geschnittenen Bündel gradliniger verlaufen
	C	Besteht aus relativ kleinen Inseln aus desorganisierten, longitudinal geschnittenen Zellen innerhalb weitaus größerer Bereiche von transversal geschnittenen Zellen
Die drei Formen vom Typ II beinhalten sowohl longitudinal als auch transversal geschnittene Herzmuskelzellen.		

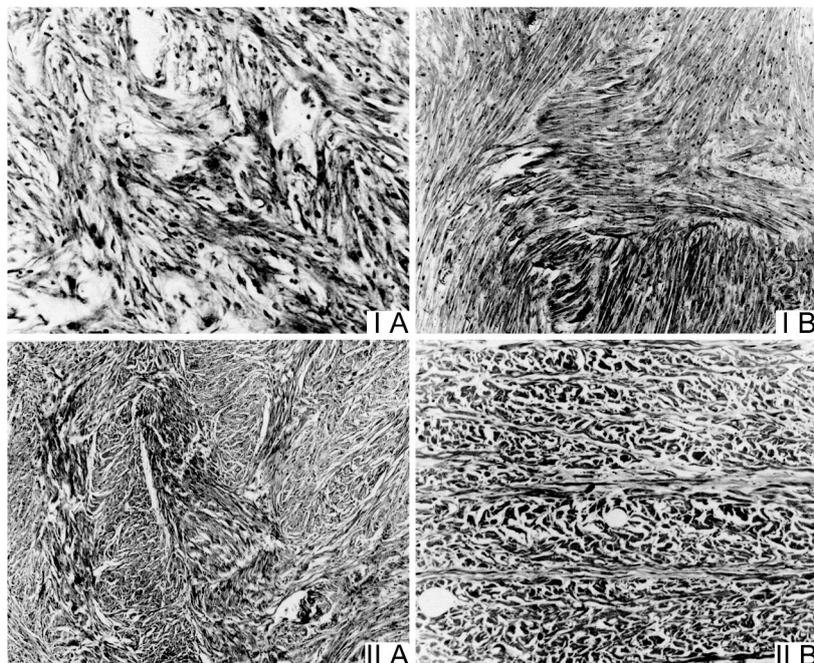


Abb. 2: Unterschiedlich auftretende Muster des *Disarray* im interventrikulären Septum (Maron et al., 1979); Beschriftung der einzelnen Abbildungen beziehen sich auf Tab. 4

Liu et al. (1993) lehnen sich an die Einteilung nach Maron et al. (1979) an, indem sie eine Unterteilung in zwei Hauptgruppen, Typ-I sowie Typ-II, vornehmen. Von einer weiteren Differenzierung in Typ-I-A und -B resp. Typ-II-A, -B und -C sieht er jedoch ab. Nach Fox et al. (1999), Maron und Roberts (1981) sowie Tanaka et al. (1986) sollten mindestens 5 % der Muskulatur vom *Disarray* betroffen sein, um als sensitiver und spezifischer Marker für eine hypertrophe Kardiomyopathie zu gelten. Davies und McKenna (1995) geben die Zahl mit mindestens 20 % in insgesamt zwei Gewebelöcken an, da 5 % zu falsch-positiven Ergebnissen führen könnten. Laut Hughes (2004) besteht die Gefahr der Fehlinterpretation im Übergang vom Septum zur rechten freien Ventrikelwand, da hier die physiologische Muskelfaseranordnung dem *Disarray* sehr ähnlich sieht. Auch in Bereichen von Narbengewebe und angrenzend an intramurale Blutgefäße und ebenso im gesunden Herz ist eine Desorganisation von Muskelfasern zu beobachten. Sowohl Maron et al. (1979) als auch Liu et al. (1993) hielten das *Disarray* für nicht repräsentativ in Bereichen, in denen das Ventrikelseptum mit beiden freien Ventrikelwänden in Verbindung tritt, bei Trabeculae, an Randgebieten von Fibrosen sowie an Punkten des Zusammentreffens von großen Muskelbündeln und darüber hinaus in Arealen, die interstitiellen Löcken mit enthaltenen Blutgefäßen anliegen. Diese Gebiete sollten bei der Diagnostik außen vor gelassen werden. Das *Disarray* ist abhängig von der Schnittrichtung im Block und im Gewebe (Becker und Caruso, 1982; Hughes, 2004). Stellt man eine standardisierte Entnahmelokalisation im Gewebe und eine plane Schnittrichtung im Block sicher, so kann das *Disarray* auch quantitativ beurteilt werden (Dirsch, 2009). In der Vergangenheit wurden die Bereiche fotografiert und 2000-fach vergrößert. Nachfolgend wurde ein transparentes Cellulose-overlay über die Fotografie gelegt und das *Disarray* mit einem Stift umfahren. Die Auswertung erfolgte mittels eines Video-gestützten Flächenmesssystems (Liu et al., 1981).

2.3.2.6 Fibrose

Ein weiteres diagnostisches Kriterium ist die myokardiale und endokardiale Fibrose. Liu et al. (1993) stellten einen deutlich erhöhten Anteil von interstitieller oder reparativer Fibrose bei Menschen (86 %) im Vergleich zu Katzen (53 %) mit hypertropher Kardiomyopathie fest. Bei 157 von 183 Gewebeproben von Tieren mit hypertropher Kardiomyopathie fanden Liu et al. (1993) entweder keine oder nur eine geringgradige Fibrose, wohingegen bei 26 Proben diese mittel- bis hochgradig war. Ebenso Fox (2003) stellte bei 53 % der untersuchten Katzen an Masson's Trichrome gefärbten Schnitten eine myokardiale Fibrose fest.

Auch Varnava et al. (2000) stellten Untersuchungen zur Fibrose bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie an. Hierzu wurden histologische Schnitte mittels Elastica-van-Gieson gefärbt, mit einem Optomax automatisierten System untersucht und der prozentuale Anteil

an Fibrose ermittelt. Die Herzen individuell betrachtet, stellten Varnava et al. (2000) eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hypertrophie mit dem Schweregrad der Fibrose und dem *Disarray* fest. Des Weiteren fanden sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem absoluten Herzgewicht und der Fibrose sowie zwischen dem absoluten Herzgewicht und der *small vessel disease*. Ein Zusammenhang zwischen dem absolutem Herzgewicht und dem Auftreten von *Disarray* konnte unterdies nicht festgestellt werden. Darüber hinaus war der Anteil der Fibrose in Herzen mit dilatativer Kardiomyopathie höher als bei Herzen mit hypertropher Kardiomyopathie und höher in männlichen als in weiblichen Patienten. Sowohl bei Katzen als auch bei Menschen mit hypertropher Kardiomyopathie verursachen myokardiale Infarkte mit nachfolgender fibrotischer Organisation eine signifikant hohe Morbidität und werden mit einer intramuralen Arteriosklerose in Verbindung gebracht (Fox et al., 1999).

2.3.2.7 *Small vessel disease*

Maron et al. (1987) stellte Untersuchungen bezüglich der *small vessel disease* bei Menschen mit hypertropher Kardiomyopathie an. Er fand heraus, dass veränderte intramurale Koronararterien häufiger bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie auftraten. Die *small vessel disease* ist durch deutlich verdickte Wände und ein verengtes Lumen charakterisiert. Die Wandverdickung ist auf eine Proliferation der medialen oder intimalen Komponenten, im Speziellen der Zellen der glatten Muskulatur zurückzuführen. Auch eine Vermehrung der elastischen und kollagenen Fasern sowie der mukoiden Bestandteile war häufig zu beobachten.

Nach Maron et al. (1987) wiesen 83 % der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie veränderte intramurale Gefäße im ventrikulären Septum auf. Deutlich weniger Patienten hingegen hatten diese Befunde in der linken Ventrikelwand.

Studien von Liu et al. (1993) zeigten indessen, dass ca. 66 % der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie veränderte intramurale Gefäße im Septum, jedoch mit 74 % deutlich mehr Patienten die *small vessel disease* in der linken Ventrikelwand aufwiesen. Des Weiteren stellten Liu et al. (1993) fest, dass bei der Katze und beim Hund die Wandverdickung vornehmlich aufgrund einer erhöhten Anzahl an Bindegewebskomponenten in der Intima und Media und sehr viel weniger aufgrund einer Proliferation der glatten Muskulatur hervorgerufen wird. Bei 74 % der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie wurde die *small vessel disease* im Septum und auch in der linken Ventrikelwand diagnostiziert. Fox et al. (1995) fanden veränderte intramurale Gefäße bei ca. 69 % der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie im Bereich des Septums.

2.3.2.8 Zusammenhang zwischen Fibrose und *small vessel disease*

Veränderte intramurale Gefäße waren signifikant häufiger in den Gewebeproben mit mittel- bis hochgradiger Fibrose vertreten. Auch sind die veränderten intramuralen Gefäße häufiger innerhalb oder am Rand von fibrotischen Arealen anzutreffen. Dies impliziert einen kausalen Zusammenhang und lässt die Vermutung zu, dass das Vorkommen der *small vessel disease* bei Tieren wie auch beim Menschen mit hypertropher Kardiomyopathie pathophysiologisch signifikant ist. Darüber hinaus ist sie möglicherweise Auslöser oder zumindest beteiligter Faktor einer myokardialen Ischämie und Nekrose (Liu et al., 1993).

Nach Cesta et al. (2005) liegt die Ursache der Fibrose in den veränderten intramuralen Gefäßen. Da aufgrund des verengten Lumens eine verringerte Perfusion hervorgerufen wird, kommt es zu einer myokardialen Ischämie, die wiederum einen myokardialen Zelltod bewirkt. Folge ist eine reparative Fibrose der betroffenen Areale sowie Septum- und Ventrikelwandverdünnung. Varnava et al. (2000) wiederum stellten keinen Zusammenhang zwischen der Fibrose und der *small vessel disease* fest. Auch war kein Zusammenhang zwischen *Disarray* und der *small vessel disease* ersichtlich. Allerdings fanden sie einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang zwischen der *small vessel disease* und dem Herzgewicht sowie der *small vessel disease* und der maximalen Stärke der linken Ventrikelwand.

2.3.2.9 Genetik

Bei der humanen familiären hypertrophen Kardiomyopathie mit einem autosomal dominanten Vererbungsmuster handelt es sich um eine genetisch und phänotypisch heterogene Erkrankung, die in der Bevölkerung mit einer Prävalenz von 1 zu 500 auftritt (Abchee und Roberts, 1996). Bisher sind bereits über 450 verursachende Mutationen in 20 Sarkomer- und Myofilament-verwandten Genen bekannt. Die beim Menschen am häufigsten von Mutationen betroffenen Gene sind die, die für die schwere und leichte Kette des Myosins, das kardiale Myosin-bindende Protein C, das kardiale Troponin T, I, und C kodieren. Darüber hinaus können Mutationen in den essentiellen und regulatorischen leichten Ketten, Aktin und Titin, auftreten (Meurs et al., 2009). Die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie ist auch bei verschiedenen Katzenrassen vertreten. Bei der Maine Coon Katze wurde durch Meurs et al. (2005) eine verursachende Mutation in dem für das kardiale Myosin-bindende Protein C kodierendem Sarkomergen beschrieben. Zwei Jahre später fand Meurs et al. (2007) bei Ragdoll-Katzen eine von der Maine Coon Katze völlig unabhängig entstandene Mutation, welche zwar das gleiche Gen, aber eine andere Domäne betrifft. Somit wurden zwei separate Mutationen des felines Myosin-bindenden Protein C in zwei unterschiedlichen Katzenrassen entdeckt. Es ergibt sich daraus ein gleiches Muster in der Heterogenität der Allele, wie sie bei der humanen familiären hypertrophen Kardiomyopathie bereits beschrieben wurde (Meurs et al., 2007). Obgleich diese Form der hypertrophen Kardiomyopathie eine

genetische Erkrankung ist, bei der Sarkomerproteine verändert sind, weisen die feline und die humane HCM viele makroskopische und histopathologische Veränderungen auf, welche die bindegewebigen Anteile betreffen. Diese schließen Mitralklappenveränderungen, veränderte intramurale Gefäße sowie Umstrukturierungen in der Kollagenmatrix mit ein. Somit liegt der Verdacht nahe, dass der Phänotyp der hypertrophen Kardiomyopathie durch andere Faktoren wie z. B. modifier genes oder Umweltfaktoren beeinflusst wird (Fox et al., 1999).

2.3.2.10 Thrombembolie und extrakardiale Befunde

Bei ca. 10 – 20 % der betroffenen Katzen tritt eine Parese der Hintergliedmaßen aufgrund einer Thrombembolie der kaudalen abdominalen Aorta sekundär zu einer Thrombenbildung im linken Atrium auf. Weitere prozessbegleitende Organbefunde können ein Lungenödem und –fibrose sowie Hydrothorax sein. Tilley et al. (1977) stellten chronische Stauungsercheinungen in der Leber bei ca. 40 % der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie fest.

2.3.3 Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie wird laut der WHO durch eine Dilatation und verminderte Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels oder beider Ventrikel charakterisiert. Sie kann idiopathischen Ursprungs sein, sie kann aber auch familiär/genetisch, viral und/oder immunbedingt, alkoholisch/toxischen Ursprungs sein oder assoziiert mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen auftreten. Die Histologie ist hier unspezifisch. St John Sutton et al. (1980) stellten einen erhöhten Anteil an Fibrose bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie fest.

Die feline dilatative Kardiomyopathie war in der Vergangenheit die zweithäufigste Form feliner kardialer Erkrankungen, bis Pion et al. (1987) den Zusammenhang zwischen Taurinmangel und der dilatativen Kardiomyopathie sowie der Normalisierung der linksventrikulären Funktion nach oraler Tauringabe feststellten. Nachfolgend wurde der Tauringehalt im Katzenfutter erhöht, was eine deutliche Reduktion in der Prävalenz der feline dilatativen Kardiomyopathie nach sich zog (Ferasin et al., 2003). Darüber hinaus wurde eine positive Korrelation zwischen ungenügender Taurinaufnahme und feliner zentraler retinaler Degeneration beschrieben (Lawler et al., 1993). Nach Studien von Dow et al. (1992) lässt sich ein direkter oder indirekter Zusammenhang zwischen dem Kalium- und Taurinverhältnis und darüber hinaus dem Entstehen einer dilatativen Kardiomyopathie erahnen. Eine genetische Disposition wird als weitere Ursache der Erkrankung vermutet (Lawler et al., 1993).

Betroffene Katzen sind meist männlich und mittleren Alters. Das Herzgewicht kann physiologisch oder erhöht sein. Häufig sind sowohl beide Ventrikel als auch die Atrien dilatiert. Die Ventrikelwände sind unverändert oder dünner, die Papillarmuskulatur wie auch die Trabecu-

lae sind atrophiert. Eine aneurysmaähnliche Aussackung der Herzspitze kann vorkommen (Fox et al., 1999).

Die histologischen Befunde sind häufig wenig auffällig. Van Vleet et al. (1980) beschreiben eine mittelgradige Hypertrophie der Muskelfaser in den Ventrikelwänden, diffuse myokardiale Fibrose und hin und wieder kleine Foci von Ersatzfibrose. *Disarray* wurde nicht beobachtet. Nach Tilley et al. (1977) erscheinen die Muskelfasern dünner als normal und werden durch eine ödematöse, extrazelluläre Grundsubstanz oder Bindegewebe separiert. Bereiche von gewellten Muskelfasern wurden im Myokard als dominierende pathologische Veränderung beobachtet. Einige wenige Fasern zeigten sich hypertrophiert. Das Endokard präsentierte sich verdickt aufgrund des vermehrten Kollagens. Die Herzmuskelzellen können verschiedene Grade der Degeneration aufweisen. Koagulation, Granulierung und auch sarkoplasmatische Vakuolisierung bis hin zur Myozytolyse werden beschrieben (Fox et al., 1999). Dahme und Weiss (2007) beschreiben eher Tendenzen einer Fibrosierung.

2.3.4 Restriktive Kardiomyopathie

Die restriktive Kardiomyopathie (RCM) ist durch ein restriktives Füllen und vermindertes diastolisches Volumen eines oder beider Ventrikel mit normaler oder annähernd normaler systolischer Funktion und Wandstärke definiert (Richardson et al., 1996). Als Ursache neben idiopathischen Fällen (ca. 50 %) werden Fälle im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie z. B. Amyloidose, endomyokardiale Erkrankungen mit oder ohne Hypereosinophilie beim Menschen beobachtet. Nach Fox (2004) ist die Ätiologie bei Katzen noch immer unbekannt, obwohl ein myokardialer Schaden gefolgt von einer reparativen Fibrose möglicherweise mit einer Hypereosinophilie, viraler oder immun-bedingter Erkrankungen im Zusammenhang stehen könnte.

Die restriktive Kardiomyopathie ist mit einer Häufigkeit von ca. 20 % die zweithäufigste Kardiomyopathieform bei Katzen (Ferasin et al., 2003). Das Spektrum der klinischen Manifestation und pathologischen Phänotypen ist weit gefächert. Es werden in der Humanmedizin zwei Formen, die myokardiale sowie die endomyokardiale Form unterschieden, welche nach Fox (2004) auch zur Charakterisierung der restriktiven Kardiomyopathie bei Katzen geeignet wären.

Die myokardiale Form der felines RCM ist eine idiopathische, myokardiale Erkrankung, welche durch eine verminderte diastolische Ventrikelfüllung bei unveränderter, oder geringgradigen Verdickung der linken freien Ventrikelwand oder des interventrikulären Septums gekennzeichnet ist. Darüber hinaus ist sie durch eine erhaltene systolische Funktion und eine hochgradige, häufig bilaterale atriale Vergrößerung charakterisiert (Ferasin, 2009a).

Die endomyokardiale Form der felines RCM, auch als endomyokardiale Fibrose (EMF) bekannt, zeichnet sich durch großflächige Reparations- sowie Ersatzfibrose im Bereich des Endokards oder des Endo- und Myokards aus. Fibrotische Läsionen betreffen vorwiegend den linken Ventrikel und können sich als große Narben brückenbildend zwischen dem ventrikulären Lumen der linken freien Ventrikelwand zum interventrikulären Septum erstrecken. Folgeerscheinungen sind eine eingeschränkte Funktion der mittleren bis apikalen, linken Kammer sowie Verwirbelungen des Blutflusses (Fox, 2004). Eine weniger häufig auftretende morphologische Variante beinhaltet diffuse endomyokardiale Narben, welche große Anteile der linken Kammer betreffen. Bei dieser schwerwiegenden, „obliterativen“ Form der RCM führt eine ausgeprägte Fibrose zu einer deutlichen Einengung des linksventrikulären Lumens. Das veränderte fibröse Gewebe kann eine Kammerdeformation an unterschiedlichen Lokalisationen, u. a. im Bereich der Papillarmuskulatur und *Chordae tendineae* hervorrufen. Folglich entstehen Verformungen im Mitralklappenapparat mit teilweiser Fixierung des posterioren Mitralklappensegels und schlussendlich ein mitraler Rückfluss. Das Herzgewicht-Körpergewicht-Verhältnis der betroffenen Tiere ist gering- bis mittelgradig erhöht. Darüber hinaus ist oftmals das ventrikuläre Septum und/oder die linke freie Ventrikelwand hypertrophiert. Häufig geht dies mit einer deutlichen strukturellen Umgestaltung der linksventrikulären Spitze, des ventrikulären Septums, oder der linken freien Ventrikelwand einher. Chronische myokardiale Infarkte werden bisweilen im linken Ventrikel beobachtet. Der rechte Ventrikel kann sich dilatieren, hypertrophiert oder auch physiologisch darstellen. Beide Atria, insbesondere jedoch das linke, wie auch die dazugehörigen Herzohren sind hochgradig dilatiert. In der Histologie ist die RCM durch eine hochgradige endokardiale Verdickung sowohl aufgrund von hyalinen und fibrösen Bindegewebes als auch aufgrund von Granulationsgewebe und interstitieller Fibrose charakterisiert. Die Narben beinhalten vornehmlich straffes Bindegewebe mit hyalinem und wenig elastischem, lockeren Bindegewebe. Unterhalb dessen sowie in Angrenzung an das Myokard befinden sich locker angeordnete Zellen, vornehmlich Histiozyten sowie fibröses Granulationsgewebe. In einigen Fällen ist eine ausgeprägte Endomyokarditis ersichtlich. Endomyokardiale Infiltrate sind für gewöhnlich Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen mit gelegentlich vorkommenden neutrophilen Granulozyten. Zusätzliche Befunde können Myozytenhypertrophie, Nekrose, interstitielle Fibrose sowie intramurale Arteriosklerose sein. Die Atria können diffuse endokardiale Verdickungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kollagenanteil aufweisen. Ein Verdünnen der atrialen und aurikularen Wände aufgrund von diffuser Myozytennekrose sowie Ersatzfibrose ist z. T. zu beobachten. Myozytendisarray kann bei der RCM nicht beobachtet werden (Fox, 2004).

2.3.5 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Diese ist durch einen progressiven Ersatz des rechten Ventrikelmyokards durch Binde- und/oder Fettgewebe charakterisiert. Anfangs ist eine regionale, später eine globale rechts- und manchmal auch linksventrikuläre Beteiligung typisch, tendenziell ohne Beteiligung des Septums. Eine familiäre Genese mit einem autosomal dominanten Vererbungsmuster sowie unvollständiger Penetranz ist häufig. In der Literatur wurde bereits über eine rezessive Form der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) berichtet (Richardson et al., 1996). Die Kennzeichen der feline ARVC sind nach Ferasin (2009a) ein hochgradig vergrößerter rechter Ventrikel und hochgradig vergrößertes rechtes Atrium. Die rechte freie Ventrikelwand erscheint sehr dünn und hypokinetisch. Fox et al. (2000) beschreiben darüber hinaus noch das Auftreten von Aneurysmen insbesondere apikal, subtrikuspidal sowie in infundibulären Regionen der rechten Ventrikelwand.

In der Histologie ist für Fox et al. (2000) der Nachweis von myokardialer Atrophie im rechten Ventrikel mit Kardiomyozytenersatz durch Fettgewebe oder Bindegewebe ausschlaggebend. Fox et al. (2000) unterscheiden zwei Formen, die fibröse/fibroadiipöse Form sowie die adipöse Form. Erstere besteht aus fokaler oder diffuser myokardialer Atrophie. Diese ist mit Fettgewebe und Ersatzfibrose assoziiert und breitet sich am Epikard beginnend Richtung Endokard aus. Die Fettgewebsform ist durch multifokale Bereiche von Adipozyteninfiltrationen mit nur sehr wenig interstitieller Fibrose innerhalb der rechten Ventrikelwand und Trabekulae gekennzeichnet. In beiden Formen liegen verstreute Residuen von Myozyten innerhalb von Gebieten mit Fibrose oder Fettgewebe. Auch in der linken freien Ventrikelwand kann z. T. Ersatzfibrose nachgewiesen werden.

Bei den Katzen mit der Binde- und Fettgewebsform fanden sich zudem eine fokale oder eine multifokale, rechtsventrikuläre Myokarditis. Das Epikard zeigte häufig winzige Areale fibröser Verdickung im Zusammenhang mit fokalen, lymphoplasmazellulären Infiltraten. Diese fanden sich zumeist im Bereich des Atriums. Weder bei den Kontrolltieren noch bei den Katzen mit ARVC konnte ein *Disarray* des Myokards festgestellt werden.

2.3.6 Nichtklassifizierte Kardiomyopathien

Die nichtklassifizierten Kardiomyopathien (unclassified cardiomyopathies, UCM) beinhalten einige wenige Fälle, welche nicht in eine der anderen Gruppen eingeordnet werden können. Die Fibroelastose sowie die systolische Dysfunktion mit minimaler Dilatation sind einige Beispiele aus der Humanmedizin (Richardson et al., 1996). Nach Ferasin (2009a) ist die Pathogenese der nichtklassifizierten Kardiomyopathie noch nicht geklärt. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Form der Kardiomyopathien auch eine frühe oder späte Form einer anderen Kardiomyopathieform sein kann. Darüber hinaus können segmentale, myokardiale

Veränderungen begleitet von ventrikulären Dysfunktionen auftreten, welche sekundär nach myokardialer Ischämie oder Infarkt entstanden sind. Es ist somit nach Ferasin (2009a) eher wahrscheinlich, dass die UCM keine eigene pathologische Entität darstellt.

2.3.7 Spezifische Kardiomyopathien

Die spezifischen Kardiomyopathien werden genutzt, um Herzmuskelerkrankungen zu beschreiben bzw. einzuteilen, welche mit spezifischen kardialen oder systemischen Erkrankungen assoziiert sind (sekundäre Kardiomyopathien). Hierzu zählt u. a. die ischämische Kardiomyopathie, welche eine dilatative Kardiomyopathie mit verminderter kontraktile Leistungsfähigkeit ist, die nicht durch das Ausmaß einer Koronararterienerkrankung oder eines durch Ischämie entstandenen Schadens zu erklären wäre. Des Weiteren beinhaltet diese Gruppe die valvuläre Kardiomyopathie, bei der die ventrikuläre Dysfunktion nicht mehr im Verhältnis zum veränderten Füllungsstatus des Herzens steht. Die entzündlichen Kardiomyopathien sind durch eine Myokarditis mit kardialer Dysfunktion definiert. Diese wird durch histologische, immunologische und immunhistochemische Kriterien diagnostiziert. Es sind bereits die idiopathische, die autoimmune sowie die infektiöse Form als entzündliche Kardiomyopathieform bekannt (Richardson et al., 1996).

Die Myokarditis spielt auch in der Veterinärmedizin eine wichtige Rolle bei bestimmten myokardialen Erkrankungen, wie z. B. der RCM, der DCM sowie der ARVC (Ferasin, 2009a). Liu (1985) beobachtete bei 25 jungen Katzen mit plötzlichem Versterben eine akute, nicht-eitrige Myokarditis. Pathologische Läsionen waren diffuse oder fokale endomyokardiale Infiltrationen mit Lymphozyten und Plasmazellen sowie vereinzelt neutrophilen Granulozyten. Eine Ätiologie dieser Läsionen blieb unbekannt. Der Zusammenhang zwischen der Endomyokarditis und anderen Kardiomyopathien von Katzen ist unbekannt (Ettinger und Feldmann, 1995). Andere mögliche Ursachen von Myokarditiden bei Katzen sind eine Toxoplasmose oder bakterielle Absiedelungen im Rahmen einer Sepsis oder einer bakteriellen Endokarditis (Ferasin, 2009a).

Die metabolische Kardiomyopathie ist eine weitere Form der spezifischen Kardiomyopathien. Sie beinhaltet in der Humanmedizin verschiedene Kategorien wie z. B. die Endokrinopathie, die familiäre Speichererkrankung, Mangelkrankungen und die Amyloidose (Richardson et al., 1996).

In der Veterinärmedizin stellen endokrine Erkrankungen, die eine Kardiomyopathie hervorrufen, z. B. Hyperthyreoidismus, Akromegalie, ein funktionelles Phäochromozytom, Diabetes mellitus (McGavin und Zachary, 2007), oder eine systemische Hypertonie dar. Letztere kann entweder idiopathischer Natur sein oder aufgrund einer renalen Erkrankung (Ettinger und Feldmann, 1995) entstehen. Hyperthyreoidismus ist die häufigste ursächliche endokrine

Erkrankung bei Katzen (Ferasin, 2009a). Darunter wird eine Überfunktion der Schilddrüse verstanden, die zu einer erhöhten Sekretion von Schilddrüsenhormen, Thyroxin und Trijodthyronin, führt. Dies wird bei der Katze häufig durch Schilddrüsenadenome hervorgerufen. Folgen sind ein gesteigerter Stoffwechsel zusammen mit erhöhtem Grundumsatz und einem erhöhtem Sauerstoffverbrauch. Kardiale Folgen sind Arrhythmien und Hypertrophie (Kraft und Hirschberger, 2000).

Die Akromegalie (Hypersomatotropismus) betrifft vornehmlich mittelalte bis ältere Katzen. Kastrierte Kater scheinen prädisponiert zu sein. Betroffene Tiere wiesen einen Wachstumshormon-sezernierenden Tumor der Hypophyse auf (Morrison et al., 1989; Peterson et al., 1990). Darüber hinaus zeigten sie Herzgeräusche, röntgenologisch eine Kardiomegalie und darüber hinaus im Echokardiogramm eine septale sowie linksventrikuläre Hypertrophie. Histologische Läsionen sind Muskelfaserhypertrophie, multifokale Myozytolyse, interstitielle Fibrose sowie intramurale Arteriosklerose (Peterson et al., 1990). Zusätzlich wird auch häufig eine Gewichtszunahme, Organomegalie und auch ein Diabetes mellitus beobachtet (Kraft und Hirschberger, 2000). Die Pathogenese der Herzerkrankung bei Katzen mit Akromegalie ist bisher ungeklärt (Ettinger und Feldmann, 1995).

Eine Vielzahl von systemischen und metabolischen Erkrankungen ist mit einer systemischen Hypertonie assoziiert. Insbesondere können Erkrankungen wie z. B. Hyperthyreoidismus, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Akromegalie und primärer Aldosteronismus ursächlich beteiligt sein. Die pathologischen Befunde der durch Hypertonie induzierten Kardiomyopathie wurden bisher nicht systematisch erhoben und sind nach Ettinger und Feldmann (1995) auch möglicherweise schwer von einer hypertrophen Kardiomyopathie zu differenzieren.

In der Humanmedizin werden noch weitere Kardiomyopathieformen unterschieden, u. a. die generalisierte systemische Erkrankung, die Muskeldystrophie, die neuromuskuläre Erkrankung, die Sensitivität oder Toxin-bedingte Reaktionen und auch die peripartale Kardiomyopathie.

Die generalisierte systemische Erkrankung umfasst Bindegewebserkrankungen, wie z. B. ein systemischer Lupus erythematosus, Polyarteritis nodosa, oder auch Infiltrationen und Granulome wie die Sarkoidose oder die Leukämie, um nur einige zu nennen (Richardson et al., 1996). In der Veterinärmedizin spielt zusätzlich die Feline Infektiöse Peritonitis eine wichtige Rolle.

Nach Ettinger und Feldmann (1995) sowie Fox et al. (1999) sind infiltrative, myokardiale Erkrankungen bei der Katze eher selten zu beobachten. Am häufigsten handelt es sich um Lymphosarkome, Chemodektome, metastatische Hämangiosarkome, pulmonäre Karzinome und Mammakarzinome. Als kardiale Folgen können Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz sowie Thorax- und/ oder Perikarderguß auftreten.

Die Muskeldystrophien stellen genetisch determinierte Erkrankungen dar, welche durch fortschreitende Muskelschwäche, Nekrose und Ersatz des verlorenen Muskels durch Fett- und Bindegewebe definiert sind. Als Ursachen kommen Fehlfunktionen oder Fehlen bestimmter, muskelspezifischer Proteine in Betracht (Krüger, 2006).

Gaschen et al. (1999) stellte Untersuchungen zum Dystrophinmangel bei hypertropher feliner Muskeldystrophie an. Mittels Echokardiographie und Röntgen stellte er bei den betroffenen Tieren eine Verstärkung der linken Ventrikelwand und auch des interventrikulären Septums fest. Darüber hinaus zeigten sich hyperechogene Bezirke im Myokard und in der Papillarmuskulatur. Bei der makroskopischen Untersuchung bestätigten sich die zuvor erhobenen Befunde. Es fanden sich nicht nur eine Verstärkung der linken Ventrikelwand, sondern auch multifokale Mineralisierungen. Die Läsionen betrafen hauptsächlich das Myokard der linken freien Ventrikelwand, das interventrikuläre Septum, die Papillarmuskulatur und das Endokard.

Die Ursachen der Toxin-bedingten Kardiomyopathien sind von vielfältiger Natur. In der Veterinärmedizin wird dem Doxorubicin die meiste Bedeutung beigemessen (Mauldin et al., 1988; O'Keefe et al., 1993). Doxorubicin gehört zur Stoffgruppe der Anthracycline und wird als Zytostatikum in der Chemotherapie angewandt. Beschriebene Nebenwirkungen sind u. a. Kardiotoxizität (Christiansen und Autschbach, 2006). Pathologische Befunde bei mit Doxorubicin-behandelten Katzen waren großflächige Vakuolisierung der Myozyten und Myozytolyse. Herzversagen oder Arrhythmien wurden nur selten beobachtet (Mauldin et al., 1988).

Untersuchungen zur peripartalen Kardiomyopathie, wie sie bereits beim Menschen beschrieben sind, wurden bisher bei den Katzen noch nicht angestellt.

3 Arbeitshypothesen

Wie in Einleitung und Literaturübersicht ausgeführt, stellt die Kardiomyopathie bei der Katze eine relevante und häufige Erkrankung dar. Trotz ihrer Bedeutung und Häufigkeit ist die Diagnose der Erkrankung in mild ausgeprägten Fällen oder beim Fehlen von schwerwiegenden Folgeerscheinungen oft ein diagnostisches Problem, da objektiv messbare Grenzwerte fehlen. Dies betrifft sowohl die makroskopische als auch die histologische Ebene. Neben metrischen Parametern scheinen dabei auch strukturelle Faktoren eine große Rolle zu spielen. Hierzu gehören beim Menschen insbesondere die Fibrose und das *Disarray*. Im Bezug auf die zuletzt genannten Parameter fehlen bei der Katze Erkenntnisse zu Ursachen, Formen und Bedeutungen der Veränderungen nahezu vollständig.

Die vorliegende Arbeit sollte daher folgende Hypothesen prüfen:

1. Morphometrische Kenngrößen zeigen auf makroskopischer Ebene statistisch belegbare Unterschiede zwischen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und herzgesunden Katzen.
2. Die histologische Morphometrie betreffend liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und herzgesunden Katzen vor.
3. Die Kardiomyopathie geht mit einer vermehrten Ausbildung von Verzweigungen der Herzmuskelfasern (*Disarray/Branching*) einher. Als morphometrisch messbares Korrelat zeigen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie folglich vermehrt Kardiomyozyten kleinerer Querschnittsflächen.

Ziel war es, diese Unterschiede mittels digitaler Messmethoden herauszuarbeiten. Dadurch sollte ermöglicht werden, zukünftig bei Grenzfällen, in denen die Hypertrophie des Herzens nicht eindeutig ist, die zuvor ermittelten histologischen Unterschiede als Parameter heranzuziehen und diese gezielt zu vermessen, um in der Routinediagnostik die hypertrophe Kardiomyopathie objektiver, eindeutiger und einfacher diagnostizieren zu können. Darüber hinaus bestand das Ziel dieser Arbeit darin, ein besseres Verständnis für die Pathomechanismen der Herzvergrößerung zu gewinnen. Auch mögliche zelluläre Veränderungen sollten auf histologischer Ebene im Zuge dieser Arbeit aufgedeckt werden.

4 Material und Methoden

4.1 Untersuchte Tiere

Zur Untersuchung gelangten insgesamt 180 adulte Katzen, welche in dem Zeitraum von 2007 bis 2009 im Sektionsgut des Institutes für Tierpathologie an der Freien Universität Berlin anfielen. Die Sektion der Tiere erfolgte nach der Anleitung zur Sektionstechnik des Institutes für Tierpathologie der Freien Universität Berlin (http://www.vetmed.fu-berlin.de/einrichtungen/institute/we12/studium/sonstige_materialien/210sektionstechnik.pdf). Von diesen Tieren wurden separat die Rasse, das Körpergewicht (KG) in Kilogramm, das Herzgewicht (HG) in Gramm sowie das Geschlecht erfasst. Das Alter der Katzen wurde den Vorberichten der Tierärzte und Tierbesitzer entnommen. Waren keine Angaben über das Alter des Tieres vorhanden, wurde mit Hilfe des Zahnbefundes festgestellt, ob die Katze bereits ausgewachsen ist. Das Alter der Katze wurde nachfolgend als fehlender Wert definiert, um zu verdeutlichen, dass das genaue Alter unbekannt ist.

4.2 Pathologisch-anatomische Untersuchungen

Der Ernährungszustand (EZ) der Katzen wurde in fünf Kategorien eingeteilt:

Kategorie 1 = Kachexie

Kategorie 2 = mäßiger EZ

Kategorie 3 = guter EZ

Kategorie 4 = sehr guter EZ

Kategorie 5 = Adipositas

Des Weiteren wurde das relative Herzgewicht bezogen auf das Körpergewicht (RHG-KG) bestimmt. Dieses ist die in der Literatur beschriebene klassische Variante zur Ermittlung des relativen Herzgewichtes und bezieht sich auf das Körpergewicht in Kilogramm. Hierbei wird der Ernährungszustand des Tieres nicht in Betracht gezogen. Dies kann jedoch zu Verschiebungen des relativen Herzgewichtes je nach Kondition der Katze führen. Bei mageren Tieren erhöht sich das relative Herzgewicht und bei adipösen Tieren würde sich das relative Herzgewicht entsprechend verringern, auch wenn das relative Herzgewicht bei gutem Ernährungszustand physiologisch wäre. Das RHG-KG wurde mittels nachfolgender Gleichung errechnet.

$$\text{RHG-KG in \%} = \frac{\text{abs. HG in g} \times 100}{\text{KG in kg}}$$

Gl. 1: Berechnung des relativen Herzgewichtes in %

Zudem wurde der Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel mit einer Nonius Monoblock Schieblehre 150 mm/0,05 vermessen. Diese Messung wurde als Alternative zur Körpergewichts-abhängigen Bestimmung des relativen Herzgewichtes vorgenommen, da hier der Ernährungszustand keine Störgröße darstellt.

Die Berechnung des relativen Herzgewichtes, bezogen auf den Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel (RHG-TW) wird in nachfolgender Gleichung dargestellt:

$$\text{RHG-TW in g/cm} = \frac{\text{abs. HG in g}}{\text{Wirbelabstand in cm}}$$

Gl. 2: Berechnung des Körpergewichts-unabhängigen relativen Herzgewichtes

4.3 Präparation und Parameter der Herzen

Folgend wurde das Herz entnommen und die großen Gefäße sowie das Herzkranzfett inklusive Herzbeutel wurden durch Feinpräparation entfernt. Durch sorgfältiges Spülen unter Zuhilfenahme einer Spritze wurde sichergestellt, dass möglichst kein Blut mehr im Herzen enthalten war. Danach erfolgte die Erfassung des absoluten Herzgewichtes in Gramm, des Abstands zwischen Sulcus coronarius und Herzspitze in Zentimeter sowie der Herzdurchmesser, an der weitesten Stelle, in Zentimeter. Diese Parameter wurden ebenfalls unter Zuhilfenahme der Schieblehre vermessen. Des Weiteren wurde das Herz hängend in 4 %iger Formaldehydlösung drei bis fünf Tage fixiert. Nachfolgend wurde die Mitte zwischen Sulcus coronarius und Herzspitze abgeschätzt und anschließend jeweils oberhalb sowie unterhalb der Mitte, 2,5 mm von dieser entfernt, mit zwei parallel geführten Schnitten die erste Scheibe „B“ gewonnen. Sodann schloss sich in Richtung Herzspitze die Scheibe „C“ und in Richtung Herzbasis die Scheibe „A“ an. Die Scheiben „A“ und „C“ entsprachen jeweils der Dicke der Scheibe „B“.

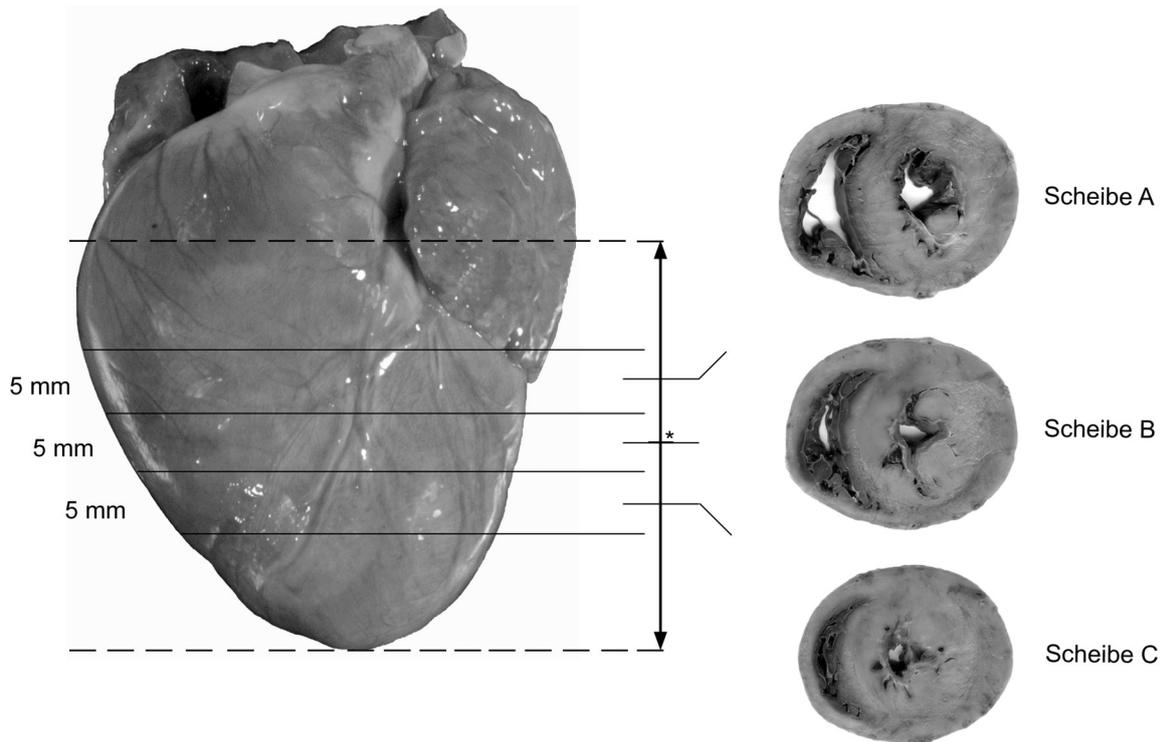


Abb. 3: Darstellung der Schnittebenen durch das Herz; links: Ansicht auf *Facies auricularis*; obere gestrichelte Linie: *Sulcus coronarius*; untere gestrichelte Linie: Herzspitze; mittig werden drei 5 mm dicke Scheiben entfernt; Stern kennzeichnet die Mitte zwischen *Sulcus coronarius* und Herzspitze; rechts, Querschnitte: die *Facies auricularis* befindet sich am oberen, die *Facies atrialis* am unteren Rand der Scheiben, Blick ist Richtung Herzspitze gerichtet

Die mittlere Scheibe „B“ wurde mit einem Flachbrettscanner (HP Scanjet 4890 mit 600dpi) gescannt, um im weiteren Verlauf Computer-gestützte morphometrische Parameter zu erheben. Anschließend wurde nun von der Scheibe „B“ mittig eine ca. 0,5 cm dicke Scheibe entfernt. Auch hier wurde zunächst eine Linie zur Orientierung gezogen. Diese Linie teilte die Scheibe mittig in ihrer Längsachse. Sodann wurden oberhalb und unterhalb 2,5 mm von dieser Linie entfernt zwei parallele Schnitte vollzogen. Der so gewonnene Streifen wurde sodann auf die zum Betrachter gerichtete Schnittfläche gekippt. Nur so konnte sichergestellt werden, dass die Muskelfasern im *M. papillaris subatrialis* längs erfasst wurden (Abb. 4).

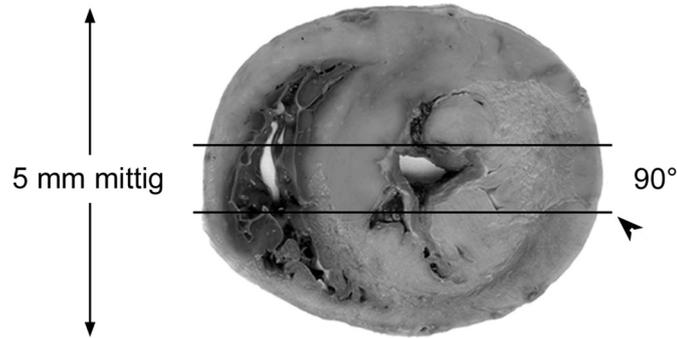


Abb. 4: Mittig wird ein 5 mm breiter Streifen entfernt; die Linien zeigen die Schnittebenen in der Scheibe B an; die Gewebeprobe wird im 90° Winkel zum Betrachter auf die untere schwarze Linie gekippt, welche die untere Schnittebene andeutet, hier mit der Pfeilspitze gekennzeichnet

Nachfolgend wurde die Entwässerung der Proben mittels eines Einbettautomaten (Tissue-Tek® VIP, Sakura Finetek Germany GmbH, Heppenheim) durchgeführt. Die Einbettung der Proben in Paraffin folgte nun anschließend (Tab. 5). Nach Abschluss der Einbettung wurde das Gewebe in Metallformen gelegt. Diese wurden sodann mit flüssigem Paraffin aufgefüllt und auf einer Kälteplatte bei mindestens 4°C zum Aushärten gelagert, so dass die in Paraffin gegossenen Gewebeproben gut abgelöst werden können. Die Blöcke wurden bis zum Anfertigen der Schnitte bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Tab. 5: Programm der Entwässerung und Paraffineinbettung im Tissue-Tek® VIP

Schritt	Reagenz	Zeit	Temperatur
1	Formalin 10 %	60 min	40°C
2	Wasser	50 min	40°C
3	Ethanol 70 %	50 min	40°C
4	Ethanol 80 %	50 min	40°C
5	Ethanol 96 %	50 min	40°C
6	Ethanol 96 %	50 min	40°C
7	Ethanol 100 %	50 min	40°C
8	Ethanol 100 %	50 min	40°C
9	Xylol	50 min	40°C
10	Xylol	50 min	40°C
11	Paraffin	50 min	60°C
12	Paraffin	50 min	60°C
13	Paraffin	50 min	60°C
14	Paraffin	50 min	60°C

4.4 Auswahl der Katzen – Einteilung in Gruppen

Die Auswahl der Katzen erfolgte nach mehreren Gesichtspunkten. Zum Einen wurde das absolute Herzgewicht herangezogen. Hierbei war ein erhöhtes Herzgewicht > 19 g entscheidend. Zum Anderen wurden die morphologischen Kriterien wie Hypertrophie der linken freien Ventrikelwand, der Papillarmuskulatur und des Septums und auch, falls vorhanden, Hypertrophie der rechten freien Ventrikelwand in Betracht gezogen. Des Weiteren wurden bei der routinemäßigen, histologischen Untersuchung die Organe der Katzen auf chronische Stauungserscheinungen hin untersucht. Hierbei wurde als Hilfsmittel eine Turnbullblau-Färbung der Lungenproben nach (Böck, 1989) angefertigt. Diese war diesbezüglich hilfreich, da eventuell vorhandene Herzfehlerzellen sicherer zu identifizieren sind, welche hinweisgebend auf eine chronische Herzinsuffizienz sind. Es wurden 15 Tiere ausgewählt und zwar all jene, die eine hochgradige, hypertrophe Kardiomyopathie aufwiesen. Zu jeder einzelnen dieser 15 Katzen wurde die optimale Kontrollkatze ausgesucht. Dies bedeutet, dass das jeweilige „Paar“ nach Möglichkeit das gleiche Geschlecht und die gleiche Rasse, annähernd gleiches Alter, ein ähnliches Körpergewicht und eine vergleichbare Körperkondition aufwiesen.

4.5 Bestimmung der makroskopischen Parameter am gescannten Herzquerschnitt

4.5.1 Erhebung der verschiedenen Flächen

Das Bild der gescannten Herzscheibe „B“ wurde mittels *analySIS*[®] (*analySIS*[®] Five, Digital Imaging Solutions 2004; Soft Imaging System, GmbH) aufgerufen. Um eine Reproduzierbarkeit der erhobenen Daten zu gewährleisten, wurde bei jedem Bild eine Maske gezeichnet, welche die Eckpunkte definierte und eine zweite Maske, die zusätzlich die Papillarmuskulatur optisch abgrenzte (Abb. 5). Zunächst wurde mit Hilfe von einem Linienzeichenwerkzeug von *analySIS*[®] der maximale Durchmesser des gescannten Herzquerschnitts eingezeichnet. Diese Linie teilt die gescannte Scheibe optisch in der Längsachse. Nachfolgend wurde auf Höhe des linken Ventrikels der längste Abstand zwischen der im Bild „oben“ liegenden *Facies auricularis* und der sich am „unteren“ Rand befindenden *Facies atrialis* gezogen. Diese beiden Linien sind auch gleichzeitig der maximale sowie minimale Durchmesser der gescannten Scheibe „B“ (Abb. 13).

Des Weiteren wurde nun zwischen dem Schnittpunkt der beiden Achsen und der „oberen“ bzw. „unteren“ Begrenzung des rechten Ventrikellumens eine Verbindungslinie gezogen. Diese Linie definiert das interventrikuläre Septum. Nachfolgend wurde nun von der Begrenzung des rechten Ventrikellumens und dem Epikard ein Lot gefällt. Dieses Lot stellt die

Grenze zum interventrikulären Septum dar. Der Blick bei den nachfolgend dargestellten Beispielmessungen ist jeweils gen Herzspitze gerichtet.

Nun wurden mit einem Zeichenwerkzeug zur Flächenmessung die rechte Ventrikelwand, die linke Ventrikelwand und das Septum jeweils mit (Abb. 6) und ohne (Abb. 7) Papillarmuskulatur und Trabeculae umfahren. Des Weiteren erfolgte die Ausmessung der gesamten Querschnittsfläche und der linken Ventrikelwand mit Septum und linkem Ventrikellumen (Abb. 8). Darüber hinaus wurden die Querschnittsflächen der linken und rechten Ventrikellumen erfasst (Abb. 9).

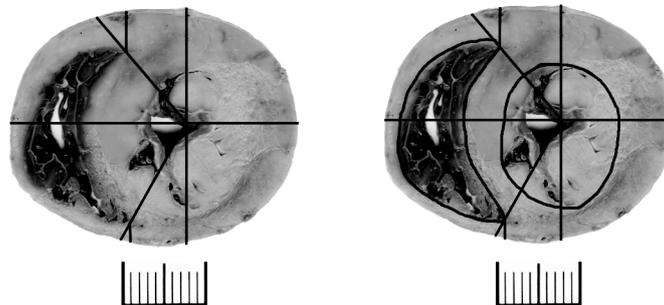


Abb. 5: links: Maske zur Definition der Ventrikel- und Septumbereiche; rechts: Maske zur zusätzlichen Abgrenzung der Papillarmuskulatur; Maßstab = 1 cm

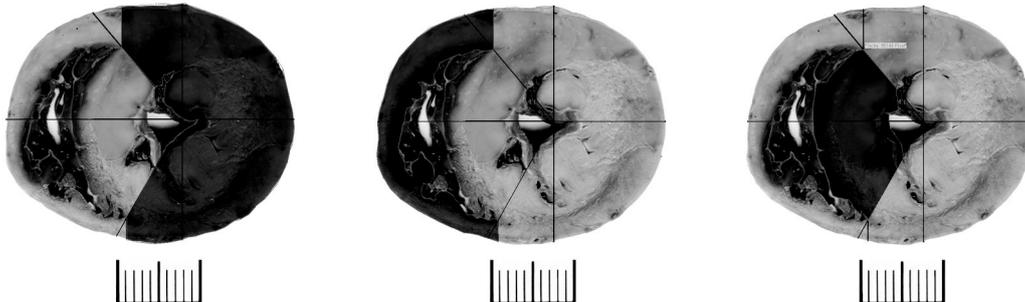


Abb. 6: Darstellung der Querschnittsflächenmessungen mit Papillarmuskel in Höhe der gesannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm

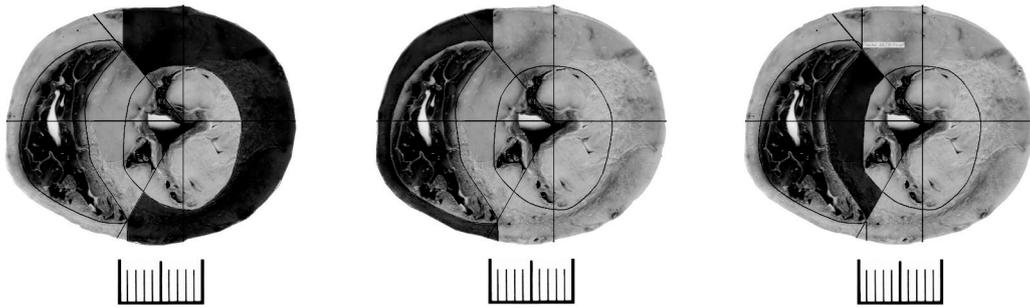


Abb. 7: Darstellung der Querschnittsflächenmessungen ohne Papillarmuskel in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm

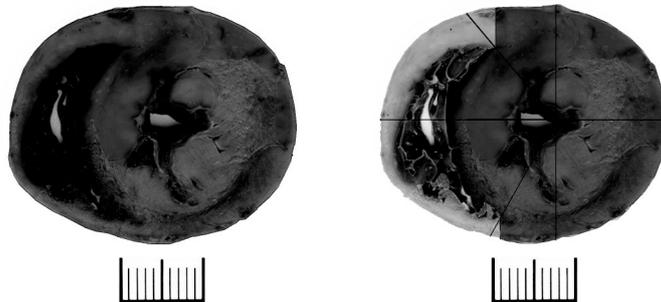


Abb. 8: Darstellung der Messungen der gesamten Querschnittsfläche sowie der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand, des linken Ventrikellumens und des Septums in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm

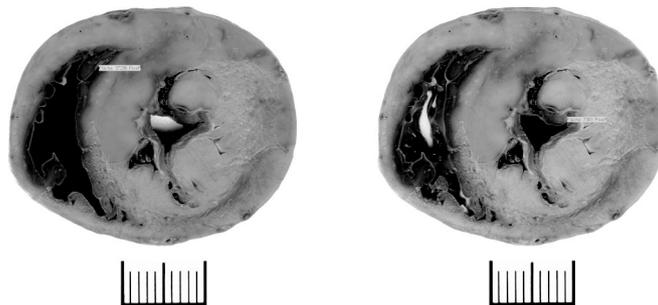


Abb. 9: Darstellung der Messungen der Querschnittsflächen des linken und rechten Lumens in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm

Die durch das Programm ausgegebenen Daten wurden mit Pixel (px) angegeben. Die Umrechnung in eine metrische Einheit erfolgte mittels dieser Formel:

$$\text{Gesamte Fläche in cm}^2 = \frac{\text{Anzahl der Pixel}}{(\text{Pixel/cm})^2}$$

Gl. 3: Umrechnung der Einheiten von Pixel in Quadratzentimeter

4.5.2 Messung von Ventrikelwand- und Septumstärke

Zur Erfassung dieser Daten wurden mit Hilfe von analySIS[®] jeweils mit einem Zeichenwerkzeug zur Längenmessung die linke und die rechte Ventrikelwand sowie das interventrikuläre Septum jeweils mit (Abb. 11) und ohne (Abb. 12) Papillarmuskulatur und Trabeculae vermessen. Im Bereich der Ventrikelwände wurden jeweils sechs Messungen an fünf definierten Punkten durchgeführt. Im Bereich des Septums wurde die Wandstärke durch jeweils sechs Messungen an drei definierten Punkten erhoben (Abb. 10).

Im Bereich der linken Ventrikelwand wurde zunächst die Lokalisation (Lok) 1, 3 und 5 vermessen. Hilfestellung hierfür gaben die zuvor eingezeichneten Hilfslinien, welche die Ventrikel- und Septumflächen genau definierten (s. o.). Mittig zwischen den Lokalisationen 1 und 3 sowie 3 und 5 wurden sodann die Lokalisationen 2 und 4 vermessen. Für die rechte Ventrikelwand verhielt es sich gleich. Hier gaben die vorab gefällte Lote für die Lokalisationen 1 und 5 die Anhaltspunkte. Nachfolgend wurde die Lokalisation 3 genau auf der in der Längsachse eingezeichneten Hilfslinie markiert. Die Lokalisationen 2 und 4 repräsentieren die Mitte zwischen der Lokalisation 1 und 3 sowie 3 und 5. Im Bereich des Septums wurde die Verbindungslinie zwischen Schnittpunkt der beiden senkrecht zueinander stehenden Hilfslinien und der Begrenzung des rechten Ventrikellumens, die zu der jeweiligen Facies zeigt, herangezogen. Die beiden Messlokalisationen stellen die Lokalisationen 1 und 3 dar. Die Lokalisation 2 entspricht der genauen Mitte des Septums und liegt ebenfalls auf der längs verlaufenden Hilfslinie.

Der maximale sowie minimale Durchmesser wurde bereits beim Einzeichnen der Maske 1 ermittelt (s. o.) (Abb. 13).

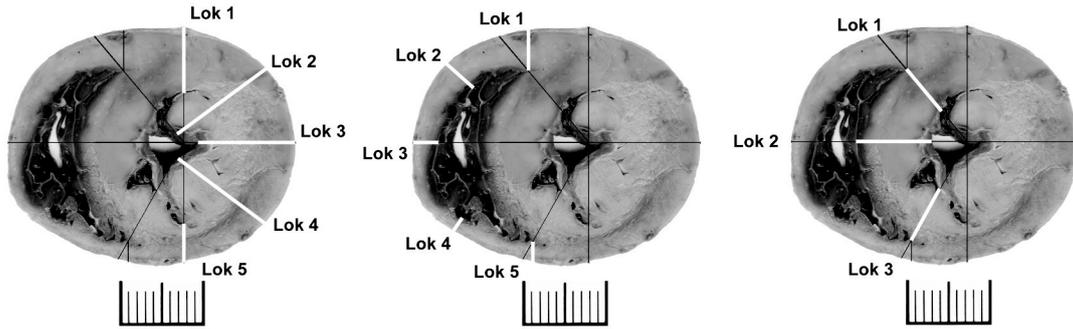


Abb. 10: Definition der Messlokalisationen in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Lok = Lokalisation; Maßstab = 1 cm

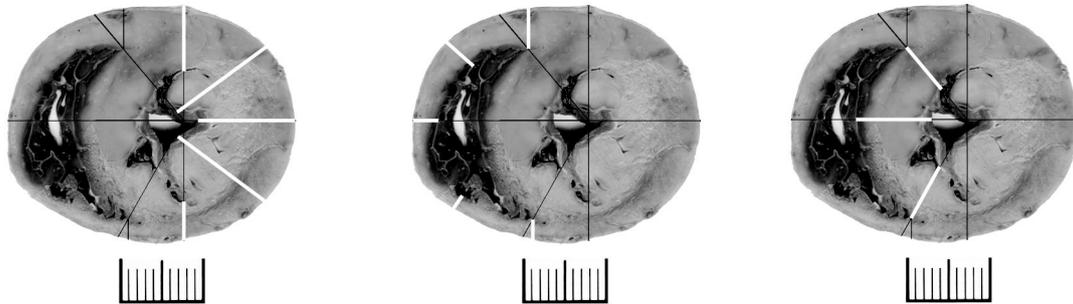


Abb. 11: Darstellung der Messungen der Ventrikelwand- und Septumstärken mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm

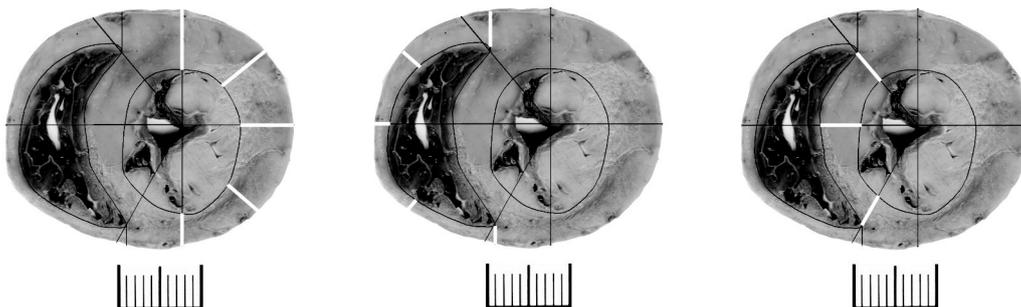


Abb. 12: Darstellung der Messungen der Ventrikelwand- und Septumstärken ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm

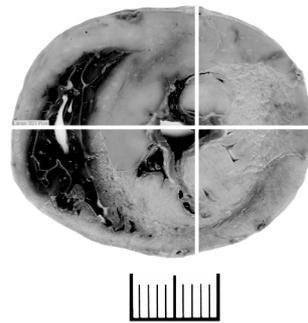


Abb. 13: Bestimmung der maximalen sowie minimalen Durchmesser in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm

4.6 Bestimmung der histopathologischen Parameter

4.6.1 Herstellung der Schnittpräparate

Von den in Paraffin gegossenen Gewebeproben wurden jeweils 4 µm dicke Schnitte der Blöcke A, B und C mittels des Microm HM 325 und unter Zuhilfenahme von SEC 35 p Microm Klingen angefertigt und auf SuperFrost® Objektträgern aufgezogen und getrocknet. Die Färbung der Schnitte erfolgte abhängig vom jeweiligen Bereich in Anlehnung an die Färbemethoden nach Böck (1989). Zunächst erfolgte die Entparaffinierung bei allen Färbemethoden auf gleiche Weise. Die zuvor getrockneten Schnittpräparate wurden in Xylol entparaffiniert. Des Weiteren erfolgte die Rehydratisierung in einer absteigenden Alkoholreihe mit nachfolgender Überführung in Leitungswasser (Tab. 6).

1. Ebene A: Hämalan-Eosin (Tab. 7), Pikro-Siriusrot (Tab. 8)
2. Ebene B: Hämalan-Eosin, Pikro-Siriusrot, Toluidinblau (Tab. 10)
3. Ebene C: Hämalan-Eosin, Pikro-Siriusrot

Die Behandlung der Proben wurde standardisiert durchgeführt, um die Einflüsse konstant zu halten, die auf die zu erhebenden Daten einwirken.

Tab. 6: Protokoll des Entparaffinierens

Schritt	Reagenz	Zeit	Wiederholungen
1	Xylol	5 min	2
2	Ethanol 100 %	3 min	2
3	Ethanol 96 %	3 min	2
4	Ethanol 70 %	3 min	1
5	H ₂ O	1 min	1

Tab. 7: Färbeprotokoll Hämalaun-Eosin (H.E.)

Schritt	Reagenz	Zeit	Wiederholungen
1	Hämalaun nach Mayer	5 min	1
2	H ₂ O	15 min	1
3	1 %-iges, wässriges Eosin	10 sec	1

Tab. 8: Färbeprotokoll Pikro-Siriusrot nach Puchtler

Schritt	Reagenz	Zeit	Wiederholungen
1	Pikro-Siriusrot	1 std	1
2	Verdünnte Essigsäure (31 %)	Waschen	2

Nach dem Färben erfolgte das Entwässern durch die aufsteigende Alkoholreihe (Tab. 9). Der Schritt der Entwässerung war nötig, da nachfolgend das Eindecken mittels dem xylol- und nicht wasserlöslichem Balsam erfolgt. Würde die Entwässerung des Schnittpräparates nicht erfolgen, wäre nach dem Eindecken der Schnitt getrübt und ein Mikroskopieren nicht möglich.

Tab. 9: Protokoll der aufsteigenden Alkoholreihe

Schritt	Reagenz	Zeit	Wiederholungen
1	H ₂ O	Kurzes Spülen	1
2	Ethanol 70 %	1 min	1
3	Ethanol 96 %	2 min	2
4	Ethanol 100 %	3 min	2
5	Xylol	3 min	2

Bei der Toluidinblaufärbung wird nach der Färbung bei der aufsteigenden Alkoholreihe nach anderem Protokoll verfahren. Dies wird bei der Färbung gesondert dargestellt:

Tab. 10: Färbeprotokoll Toluidinblau

Schritt	Reagenz	Zeit	Wiederholungen
1	Toluidinblaulösung 0,02 %	5 – 10 min	1
2	H ₂ O	Kurzes Spülen	1
3	Ethanol 96 %	1 min	2
4	Ethanol 100 %	1 min	1
5	Xylol	3 min	2

Nach den Färbungen der Schnittpräparate und Entwässern durch die aufsteigende Alkoholreihe erfolgt das Eindecken durch Deckgläschen mithilfe von Balsam (Leica CV MOUNT).

4.6.2 Morphometrie der Kardiomyozyten und ihrer Kerne

4.6.2.1 Messungen in den Ebenen A und C

Zunächst wurden mittels des Olympus BX41 Mikroskops sowie des ColorView Soft Imaging Systems und analySIS® bei 400-facher Vergrößerung entsprechend viele Fotos aus dem Bereich des Papillarmuskels im Querschnitt der Ebenen A und C angefertigt, so dass in Summe 50 Kardiomyozyten vermessen wurden, bei denen auch der Kern im Querschnitt abgebildet war. Da es nicht immer gegeben war, dass zehn messbare Kardiomyozyten im Bildausschnitt vorhanden waren, variieren die Messungen pro Bild sowie die Bildanzahl pro Tier und Ebene. An diesen Bildern wurden nun manuell mit einem Messwerkzeug für Längenmessungen an maximal zehn Kardiomyozyten pro Bild und insgesamt 50 Kardiomyozyten in der Ebene A und auch C der maximale sowie minimale Durchmesser im Querschnitt ermittelt. Nachfolgend wurden der maximale sowie minimale Querschnitt der entsprechenden Kerne vermessen. Im Anschluss wurden mit einem Werkzeug für Flächenmessungen die Querschnittsflächen der jeweiligen Kardiomyozyten und ihrer Kerne ausgemessen (Abb. 14). Die gerade beschriebenen Messungen wurden an Hämalaun-Eosin gefärbten Schnittpräparaten durchgeführt.

Nicht nur, damit eine Reproduzierbarkeit der Daten gewährleistet, sondern auch ein möglicher Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur ermöglicht wird, wurden zunächst alle histologischen Messungen auf Kernebene der Kardiomyozyten erhoben.

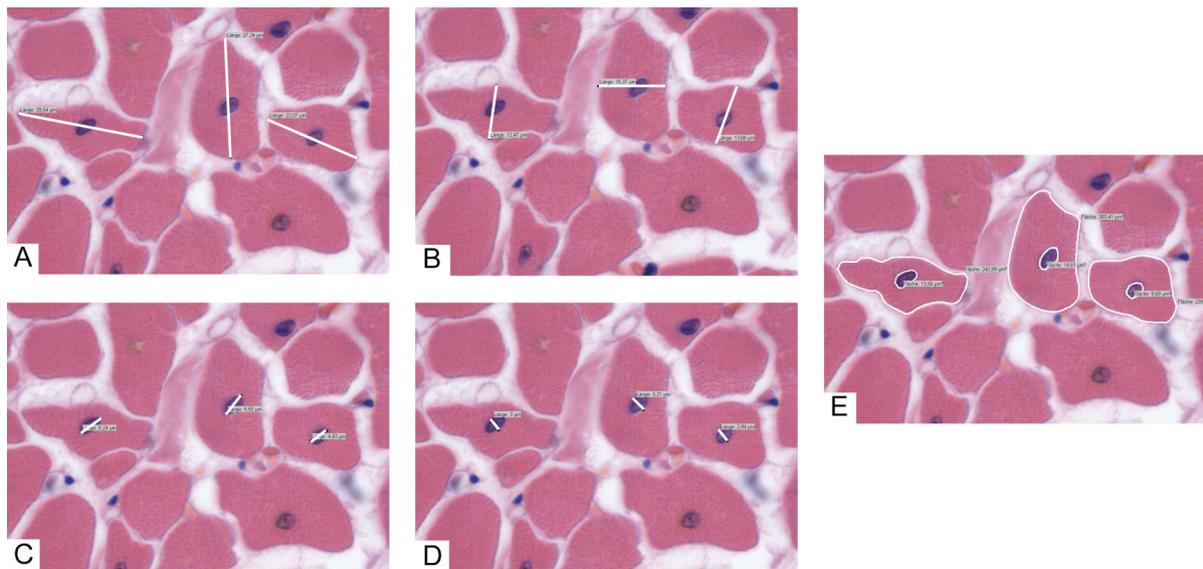


Abb. 14: Darstellung der Messungen in Ebene A und C; A: maximaler Durchmesser der Kardiomyozyten im Querschnitt; B: minimaler Durchmesser der Kardiomyozyten im Querschnitt; C: maximaler Kerndurchmesser im Querschnitt; D: minimaler Kerndurchmesser im Querschnitt; E: Querschnittsfläche von Kardiomyozyten und Kerne; 400x Vergrößerung; H.E.

Darüber hinaus wurde das Verhältnis der Querschnittsfläche des Kerns zur Querschnittsfläche des Kardiomyozyten ermittelt. Die Querschnittsfläche des Kerns wurde hierbei der Querschnittsfläche des Kardiomyozyten hinzugezählt. Folgende Gleichung wurde angewendet:

$$\text{Kern-Kardiomyozyten-Flächen-Verhältnis} = \frac{\text{Fläche des Kerns}}{\text{Fläche des Kardiomyozyten inklusive Kernfläche}}$$

Gl. 4: Berechnung des Flächenverhältnisses von Kern zu seinem Kardiomyozyt

4.6.2.2 Messungen in Ebene B

Wie oben bereits näher beschrieben, wurden auch in Ebene B aus dem Bereich des Papillarmuskels, hier jedoch im Längsschnitt, entsprechend viele Fotos angefertigt, so dass in Summe 50 Kardiomyozytenkerne vermessen wurden (s. o). Nachfolgend wurde von maximal zehn Kardiomyozytenkernen pro individuellem Bild und insgesamt 50 Kardiomyozytenkernen die Länge sowie die Breite vermessen. Diese Messungen wurden an Hämalaun-Eosin gefärbten Schnittpräparaten und bei 400-facher Vergrößerung durchgeführt (Abb. 15). Des Weiteren wurde an Toluidinblau-gefärbten histologischen Schnitten in 600-facher Vergröße-

nung der Abstand zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarkomeren bestimmt. Auch hier wurden pro Katze jeweils 50 Einzelmessungen ausgeführt.

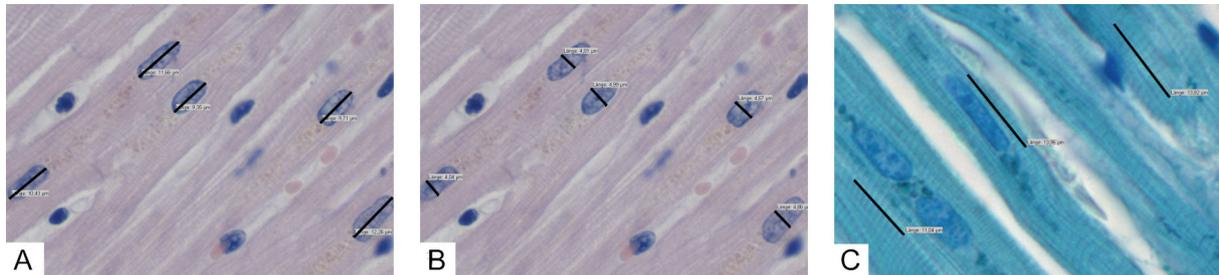


Abb. 15: Darstellung der Messungen in Ebene; A: Länge der Kern im Längsschnitt; B: Breite der Kerne im Längsschnitt; 400x Vergrößerung, H.E.; C: Abstand zwischen 2 Z-Banden über einer Länge von 10 Sarkomeren; 600x Vergrößerung, Toluidinblau

4.5.2.3 Ausgabe der erhobenen Daten

Aus den zuvor gemessenen Parametern wurde jeweils eine Exceltabelle (Excel für Windows Version 2003) pro Bild durch das Programm erstellt. Die jeweilige Exceltabelle konnte nun nachfolgend gespeichert werden. Die Längeneinheit wurde hierbei in μm und die Flächeneinheit in μm^2 ausgegeben.

4.6.3 Messung der Fibrose

Zur Bestimmung des Anteils der Fibrose wurden histologische Schnittpräparate von den Ebenen A, B und C angefertigt und anschließend mit Pikro-Siriusrot gefärbt.

Nun wurde nachfolgend nach zwei Methoden verfahren. Die erste Methode zielte darauf ab, die vier maximalen fibrotischen Areale in Ebene A und C sowie die drei maximalen fibrotischen Anteile in Ebene B, hier aus dem Bereich des Papillarmuskels, zu fotografieren. Die rechte Ventrikelwand wurde hierbei außer Acht gelassen.

Die zweite Methode sollte standardisiert durchgeführt werden, und so wurde eine mittig durch das Herz verlaufende Linie, welche den maximalen Durchmesser im Querschnitt darstellte, auf dem Objektträger gezeichnet. Diese Linie bildete die genaue Längsachse des Gewebeschnittes. An dieser Linie orientierend wurden nun insgesamt vier Fotos in den Ebenen A und C und ein Foto in Ebene B aus dem Bereich des Papillarmuskels gemacht. Es wurde je ein Bild der linken und rechten freien Ventrikelwand, des Septums und aus dem Bereich des Papillarmuskels angefertigt. Insgesamt wurden so vier Fotos erzeugt. Alle angefertigten Fotos wurden bei 100-facher Vergrößerung hergestellt.

Nun wurde mit Hilfe von AxioVision® der Anteil der rot gefärbten Fasern (= Kollagenfasern), der Anteil der orange-gelb gefärbten Fasern (= Muskulatur) und der Anteil der weißen Flächen pro Bild berechnet. Hierbei wurden pro Bild zwei Binärbilder erstellt. Im ersten Binärbild wurde das Kollagen/Bindegewebe weiß und die Muskelfasern schwarz dargestellt. Im zweiten Bild wurden die Myokardfläche und die Fibrose schwarz und die weiße Fläche weiß dargestellt. Nachfolgend errechnete AxioVision® den Anteil, den die Fibrose, das Myokard sowie die weiße Fläche prozentual pro Bild einnahmen. Anschließend wurde von der Gesamtfläche des Bildes die weiße Fläche abgezogen. Nun konnte der prozentuale Anteil der Fibrose zur Myokardfläche berechnet werden.

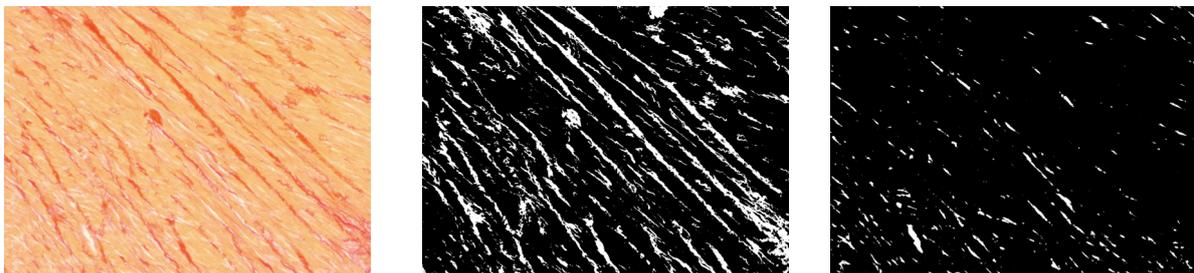


Abb. 16: Darstellung der Berechnung des Anteils der Fibrose im Myokard; links: Originalbild Piko-Siriusrot-Färbung, Mitte: Binärbild Fibrose (weiß) und Muskulatur (schwarz); rechts: Binärbild weiße Fläche (weiß), übriges Gewebe (schwarz); 100x Vergrößerung

4.6.4 Ermittlung des *Disarray/Branching*

Zur Quantifizierung des *Disarray* im Bereich des *M. papillaris subatrialis* wurden jeweils bei 400-facher Vergrößerung fünf Fotos in Ebene A und fünf Fotos in Ebene C mittels der bereits beschriebenen Methode angefertigt. AxioVision® stellte zunächst auch hier ein Binärbild her (Abb. 17). Des Weiteren erfolgten die Zählung der einzelnen Kardiomyozyten und die Berechnung der Querschnittsflächen der Kardiomyozyten pro Bild mit Hilfe von AxioVision®. Die Kardiomyozyten, welche die Bildwände berührten oder von diesen geschnitten wurden, wurden nicht gezählt. Somit wurde nur bei vollständig auf dem Bild befindlichen Kardiomyozyten der Flächeninhalt bestimmt. Ergaben sich Schwierigkeiten bei der Erkennung der Zellgrenzen der Kardiomyozyten, folgte eine Einzeichnung dieser manuell. Die Angabe der Flächeneinheit des Kardiomyozytenquerschnitts erfolgte in Pixel.

Für die Umrechnung von Pixel in μm wurden zunächst die Höhe und die Breite eines Pixels bei Herstellung der Bilder bei analySIS® notiert. Die Pixelhöhe und -breite wurde stets mit $0,08586 \mu\text{m}$ angegeben. Sodann wurde die Fläche eines Pixels mittels Quadrierung ermittelt (Gl. 5). Des Weiteren folgte die Umrechnung nach Gl. 6:

$$\text{Fläche eines Pixels} : 0,08586 \mu\text{m} \times 0,08586 \mu\text{m} = 0,0073 \mu\text{m}^2$$

Gl. 5: Berechnung der Fläche eines Pixels, bei standardisierter Vergrößerung

$$\mu\text{m}^2 = \text{Anzahl der ausgegebenen Pixel} \times 0,0073 \mu\text{m}^2$$

Gl. 6: Umrechnung der Pixel in μm^2

Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit, dass Werte $< 30 \mu\text{m}^2$ nur Artefakte oder Kerne und keine Querschnittsflächen von Kardiomyozyten darstellen, wurden diese Werte nicht in der Untersuchung und Auswertung berücksichtigt. Auch Werte $\geq 700 \mu\text{m}^2$ wurden aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines Artefakts in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Sowohl die Anzahl der Kardiomyozyten pro Bild als auch die Flächen der einzelnen Kardiomyozyten wurden in einer Tabelle aufgeführt. Die Fläche der Kerne wurde der Fläche des zugehörigen Kardiomyozyten zugezählt.

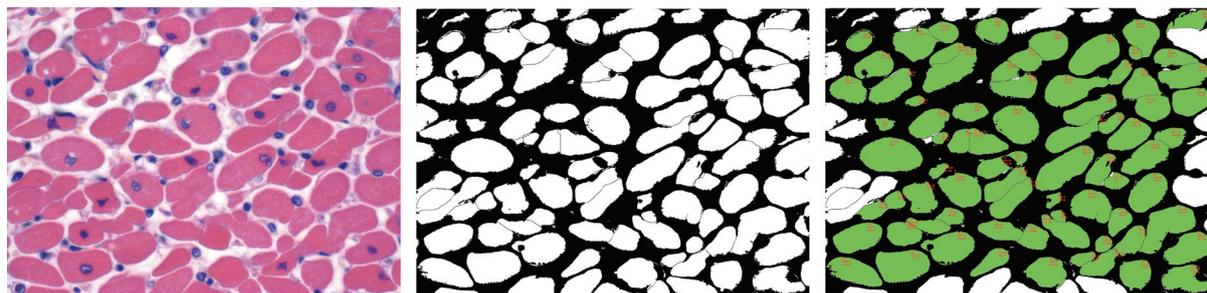


Abb. 17: links: Fotografie aus dem Bereich des *M. papillaris subatrialis*, 400-fache Vergrößerung, H.E.; Mitte: „Editor“-Bild Fläche der Kardiomyozyten weiß, Hintergrund schwarz; rechts: Binärbild, Fläche der gemessenen Kardiomyozyten grün, Kardiomyozyten, die den Rand berühren und nicht gezählt werden weiß; Flächenbestimmung der Kardiomyozyten im Querschnitt durch AxioVision®

4.7 Statistische Methoden

Die Aufbereitung der Daten erfolgte mittels einer Excel-Tabelle (Excel für Windows, 2003). Zur statistischen Auswertung und Analyse der Daten und für die graphische Darstellung derselben wurde SPSS für Windows, Version 16 herangezogen.

Die ausgewählten Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt: In die Gruppe der Kontrollkatzen (Gruppe 1) und in die Gruppe der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (Gruppe 2).

4.7.1 Statistische Aufarbeitung der makroskopischen und histologischen Daten

Grundlage der statistischen Berechnungen bildete der arithmetische Mittelwert pro Tier und Parameter bei den histologischen Mehrfachmessungen. Bei den makroskopisch-anatomischen und den makroskopischen Parametern am gescannten Herzquerschnitt, abgesehen von der Ventrikelwand- und Septumstärke, konnten zunächst die Werte als solche für statistische Untersuchungen herangezogen werden, da es sich hier um Einzelmessungen handelte. Bei den Messungen der Stärke der Ventrikelwände und der Septen wurde das arithmetische Mittel aus sechs Messungen je Lokalisation und Tier gebildet. In Bezug auf die makroskopischen Parameter, bei denen Querschnittsflächen ermittelt wurden, musste zunächst die Quadratwurzel aus den Daten gezogen werden bevor der t-Test durchgeführt werden konnte. Bei der Querschnittsflächenberechnung von Kardiomyozyten und ihrer Kerne in den Ebenen A und C verhält es sich gleich. In den Graphiken sind jeweils die ermittelten Originalwerte abzulesen. Diese, wie auch die Werte, mit denen die statistischen Tests durchgeführt worden sind, sind im Tabellenanhang mit einem jeweiligen Vermerk ersichtlich.

Sowohl bei den makroskopischen als auch histologischen Messwerten konnte aufgrund der Datenstruktur eine Normalverteilung der Werte angenommen werden. Für den Vergleich zweier Gruppen wurde unter Annahme der Normalverteilung ein t-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt, um die Mittelwerte zu vergleichen.

Das Signifikanzniveau der Tests in dieser Arbeit wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Liegt der p-Wert unter 0,05 so kann die Nullhypothese, die besagt, dass zwei Gruppen im Mittel in Bezug auf die getestete Variable gleich sind, abgelehnt werden.

4.7.2 Statistische Aufarbeitung der Daten der Fibrosemessung

Da der Anteil der Fibrose in Prozent angegeben ist und die prozentualen Werte somit nicht symmetrisch verteilt sind, kann hier nicht von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen und aufgrund dessen der t-Test an dieser Stelle nicht angewendet werden.

Zu diesem Zweck wird hier der Mann-Whitney-U-Test (U-Test) angewendet, um den Anteil der Fibrose in den beiden Gruppen zu vergleichen. Der U-Test ist ein Rangsummentest und dient dem Vergleich von Rangsummen. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt.

4.7.3 Statistische Aufarbeitung der Branchingdaten

Die erhobenen Einzeldaten beim *Branching* wurden zunächst in 10 Kategorien eingeteilt.

Kategorie 1	=	30 - < 70 μm^2
Kategorie 2	=	70 - < 140 μm^2
Kategorie 3	=	140 - < 210 μm^2
Kategorie 4	=	210 - < 280 μm^2
Kategorie 5	=	280 - < 350 μm^2
Kategorie 6	=	350 - < 420 μm^2
Kategorie 7	=	420 - \leq 490 μm^2
Kategorie 8	=	490 - < 560 μm^2
Kategorie 9	=	560 - < 630 μm^2
Kategorie 10	=	630 - < 700 μm^2

Folgend wurde je Tier unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit die prozentuale Verteilung der Querschnittsfläche je Kategorie berechnet. Wie bei der Bestimmung des Anteils der Fibrose liegen auch hier Prozentangaben vor. Darüber hinaus wurden die Werte in Bereiche eingeteilt, so dass hier die Voraussetzungen für einen t-Test nicht gegeben sind. Aufgrund dessen erfolgte die Auswertung der Daten mittels des U-Tests.

4.7.4 Graphische Darstellungen der Ergebnisse

Zur graphischen Darstellung wurde der Boxplot verwendet. Dieser stellt eine Fünf-Punkte-Zusammenfassung der Daten in einem Überblick dar (Abb. 18). Die Box kennzeichnet die mittleren 50 % aller Werte. Die Begrenzung findet sich im oberen (75 %) und unteren (25 %) Quartil. Die Höhe der Box entspricht dem Interquartilsabstand und ist ein Maß für die Streuung der Werte. Der Interquartilsabstand ist die Differenz zwischen dem oberen und unteren Quartil. Der Median teilt das gesamte Diagramm und somit die Gesamtheit der Daten in zwei Hälften. Er bildet eine Trennlinie, bei der genau 50 % der Werte oberhalb und 50 % der Werte unterhalb liegen. Die Lage des Medians in der Box lässt sich die Schiefe der Daten erkennen. Das obere bzw. das untere Ende des Whiskers charakterisiert den größten resp. kleinsten beobachteten Wert, der kein Ausreißer ist (Brosius, 2007). Ein Wert, wird als Ausreißer charakterisiert, der größer als das 1,5-fache des Interquartilabstandes ist. Ein Extremwert ist jener Wert, der mehr als das 3-fache des Interquartilabstandes beträgt (Müller-Benedict, 2007).

Der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung werden in der Darstellung des Box-Whisker-Plots nicht deutlich. Aufgrund dessen werden diese Daten in Tabellenform im Tabellenanhang aufgeführt. In Bezug auf die Darstellung der Flächen wurde bei den makroskopisch-morphologischen Daten sowie bei den Querschnittsflächen von Kardiomyozyten und ihrer Kerne jeweils eine Tabelle mit Angabe des Mittelwertes, des Medians und des Interquartilabstandes angegeben. Diese Daten beziehen sich auf die Quadratwurzel der Messwerte. In der zugehörigen Abbildung sind die eigentlichen Messwerte in μm^2 (histologische Daten) bzw. cm^2 (makroskopische Daten) zur Veranschaulichung der Messergebnisse angegeben.

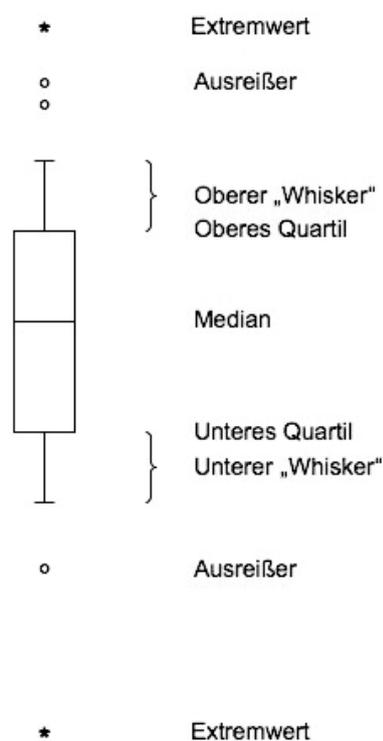


Abb. 18: Kommentiertes Schema eines Boxplots

4.7.5 Probleme bei der statistischen Auswertung, Vorbereitung der Rohdaten zur statistischen Analyse

Ein weiteres Problem lieferte das multiple Testen. Dies könnte zu einer fehlerhaften Interpretation der Daten führen, welche aufgrund der fälschlicherweise abgelehnten Nullhypothese entsteht. Dieses Problem spielte hier jedoch eine untergeordnete Rolle, da nur die oben

genannten Gruppen in den näher erläuterten Parametern gegeneinander geprüft wurden. Ein nochmaliges Durchführen anderer Testverfahren, um die Daten auch untereinander zu vergleichen, fand nicht statt.

Vor der Durchführung des t-Tests erfolgte die Transformation mittels der Quadratwurzel in eindimensionale Einheiten.

Des Weiteren muss angemerkt werden, dass eine Verallgemeinerung auf die Katzenpopulation nicht erfolgen kann. Die Auswahl der Tiere war hierfür zu limitiert. Dies war der Fall, da nur die Tiere einer genaueren Untersuchung unterzogen worden sind, die im Institut für Tierpathologie eingeliefert wurden. Aufgrund dessen sind die Aussagen im Ergebnisteil nur auf die hier untersuchte Katzenpopulation anzuwenden. Es muss zudem noch angemerkt werden, dass aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nur eine rein deskriptive statistische Auswertung gewählt wurde. Diese bezieht sich nur auf die hier untersuchten Organe. Des Weiteren wird eine Verallgemeinerung auf die Tierart oder die Rasse der Tiere an dieser Stelle nicht vorgenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Makroskopisch-anatomische Parameter der Einzeltiere

5.1.1 Körpergewicht, Ernährungszustand, Alter, Geschlecht, Rasse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 30 Katzen untersucht. Unter den Kontrollkatzen waren 11 männlich-kastrierte (m, k) und 2 männliche (m) sowie 2 weiblich-kastrierte (w, k) Tiere. In der Gruppe der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) waren ebenfalls 11 der Katzen männlich-kastriert. Es waren jedoch 3 der Katzen männlich und nur 1 Tier weiblich-kastriert.

Das durchschnittliche Alter der Kardiomyopathie-Katzen betrug 105,92 Monate (= 8,75 Jahre), das der Kontrolltiere 92,08 Monate (= 7,66 Jahre). In der Gruppe der Kontrolltiere waren ausschließlich Europäisch Kurzhaarkatzen (EKH) und in der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen waren 14 Europäisch Kurzhaarkatzen und 1 Maine Coon (MC) Katze vertreten.

Im Durchschnitt wogen die Kardiomyopathie-Katzen mit 5,167 (\pm 1,492) kg etwas mehr als die herzgesunden Katzen, die ein durchschnittliches Körpergewicht von 4,480 (\pm 0,932) kg aufwiesen. Drei der Kontrollkatzen und 1 Kardiomyopathie-Katze wiesen einen mäßigen Ernährungszustand auf. 4 Kontrollkatzen und 6 Kardiomyopathie-Katzen zeigten einen guten Ernährungszustand. 4 Kontrolltieren, aber nur 2 Kardiomyopathie-Katzen waren durch einen sehr guten Ernährungszustand gekennzeichnet. Es zeigten in der Gruppe der Kontrollen 4 und in der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen 6 Katzen einen adipösen Ernährungszustand. Die genauen Einzeldaten zu den jeweiligen Tieren sind auf der Folgeseite (Tab. 11) aufgelistet.

Tab. 11: Körpergewicht, Ernährungszustand, Alter, Geschlecht und Rasse der untersuchten Katzen; 1-15 sind Kontrolltiere, 16-30 Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie

Tier-Nr.	Körpergewicht in kg	Ernährungszustand ¹	Alter in Monaten	Geschlecht ³	Rasse ⁴
1	4,1	4	- ²	m, k	EKH
2	3,7	2	96	m, k	EKH
3	3,8	3	120	m	EKH
4	5,8	4	48	m, k	EKH
5	3,5	3	156	m, k	EKH
6	4,1	5	43	m, k	EKH
7	3,7	2	96	m, k	EKH
8	5,6	4	84	m, k	EKH
9	6,0	5	144	m, k	EKH
10	4,8	5	180	w, k	EKH
11	3,6	3	-	w, k	EKH
12	3,2	2	-	m, k	EKH
13	5,0	4	24	m, k	EKH
14	5,5	5	54	m	EKH
15	4,8	3	60	m, k	EKH
16	2,7	2	-	m, k	EKH
17	4,8	4	156	m	EKH
18	3,7	3	144	m, k	EKH
19	7,0	5	72	m, k	EKH
20	4,2	4	48	m, k	EKH
21	7,5	5	173	m, k	EKH
22	5,6	5	168	m, k	EKH
23	6,7	5	108	m, k	EKH
24	7,5	3	24	m	MC
25	5,6	5	-	m, k	EKH
26	3,9	3	72	m, k	EKH
27	5,5	5	186	m	EKH
28	3,6	3	120	w, k	EKH
29	4,8	3	24	m, k	EKH
30	4,4	3	100	m, k	EKH

¹: Einteilung des Ernährungszustandes (EZ): 1 = Kachexie; 2 = mäßiger EZ; 3 = guter EZ; 4 = sehr guter EZ; 5 = Adipositas; ²: - bedeutet, das Alter des Tieres ist nicht bekannt, jedoch ist das Tier adult; ³: Geschlecht des Tieres: m = männlich; m, k = männlich-kastriert, w = weiblich; w, k = weiblich-kastriert; ⁴: Rasse des Tieres: EKH = Europäisch Kurzhaar; MC = Maine Coon

5.1.2 Ursache des Todes und Hauptbefunde

Acht der Kontrollkatzen (Gruppe 1) waren laut Vorbericht spontan verendet (sp), wohingegen 5 Katzen euthanasiert (eu) wurden. Zu 2 Tieren lagen keine Angaben (n. a.) vor. In der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen (Gruppe 2) waren 8 Tiere ebenfalls spontan verendet und 6 Katzen wurden euthanasiert. Bei einem Tier fehlten diesbezügliche Angaben.

In der Gruppe der Kardiomyopathie-Tiere zeigten die Tiere Nr. 18 und Nr. 27 als zusätzlichen Hauptbefund eine Parvovirose. Die Katze Nr. 27 hatte darüber hinaus noch Anzeichen eines Katzenschnupfens. Bei zwei Tieren (Nr. 16 und 26) lagen zusätzliche Tumorerkrankungen vor.

kungen vor. Erstere wies ein Plasmozytom im Knochenmark und letztere ein multiples Myelom mit Metastasierung in die Leber auf.

Die dominierenden Sektionsbefunde der Kontrollkatzen waren vielfältiger Natur. Bei 5 Katzen lag eine Parvovirose vor, diese Infektion war somit die am häufigsten vertretene Krankheitsursache. Weiterhin lagen folgende Hauptbefunde vor:

Tab. 12: Todes- und Erkrankungsursache sowie Gruppenzugehörigkeit der Katzen

Tier-Nr.	Gruppenzugehörigkeit ¹	Todesursache ²	Hauptbefunde
1	1	sp	Parvovirose
2	1	sp	Malignes Blastom im weichen Gaumen, Nasenhöhle, Stirnhöhle, Gehirn
3	1	sp	Parvovirose
4	1	eu	Feline Infektiöse Peritonitis
5	1	n. a.	Schädeltrauma; hochmalignes Übergangsepithelzellkarzinom in der linken Niere mit Metastasierung in die Lunge
6	1	sp	Epilepsie
7	1	sp	Parvovirose
8	1	eu	Trauma im Rückenmark, 12./13. Brustwirbel
9	1	eu	Hochgradige, subakute, diffuse, eitrige Otitis media
10	1	eu	Streptotrichose
11	1	sp	Hochgradige, akute Magenblutungen aufgrund von hochgradigen, multifokalen Magenulcera
12	1	n. a.	Trauma
13	1	sp	Parvovirose
14	1	sp	Feline Infektiöse Peritonitis; Parvovirose
15	1	eu	Nichteitige Meningoenzephalitis; regenerative Anämie
16	2	eu	Hypertrophe Kardiomyopathie; Plasmozytom im Knochenmark
17	2	eu	Hypertrophe Kardiomyopathie
18	2	eu	Hypertrophe Kardiomyopathie; Parvovirose
19	2	sp	Hypertrophe Kardiomyopathie
20	2	sp	Hypertrophe Kardiomyopathie
21	2	eu	Hypertrophe Kardiomyopathie
22	2	sp	Hypertrophe Kardiomyopathie
23	2	eu	Hypertrophe Kardiomyopathie
24	2	sp	Hypertrophe Kardiomyopathie
25	2	n. a.	Hypertrophe Kardiomyopathie
26	2	sp	Hypertrophe Kardiomyopathie; multiples Myelom mit Metastasierung in die Leber
27	2	sp	Hypertrophe Kardiomyopathie; Parvovirose; Katzenschnupfen
28	2	sp	Hypertrophe Kardiomyopathie
29	2	sp	Hypertrophe Kardiomyopathie
30	2	eu	Hypertrophe Kardiomyopathie

¹: 1 = Kontrollkatzen; 2 = Kardiomyopathie-Katzen; ²: sp = spontan verendet; eu = euthanasiert; n. a. = nicht angegeben

5.1.3 Nierenbefunde und endokrine Organe

5.1.3.1 Nierenbefunde

In der makroskopischen sowie histologischen Untersuchung zeigten in der Kardiomyopathie-Gruppe 10 Katzen (66,6 %) chronische Nierenveränderungen, wobei bei einem Tier diese Befunde hochgradig waren. Die übrigen fünf Tiere (33,3 %) wiesen keine pathologischen Nierenbefunde auf. Eine chronische Nephritis lag bei 7 Kontrollkatzen (46,7 %) vor. 2 weitere Katzen (13,3 %) zeigten Nierenveränderungen. Bei Tier Nr. 15 fand sich eine hochgradige Tubulonephrose mit prominenten Epithelnekrosen. Tier Nr. 5 wies in der linken Niere ein hochmalignes Übergangsepithelkarzinom und rechts eine chronische Nephritis auf. Die verbleibenden 6 Tiere (40,0 %) wiesen keine Nierenveränderungen auf.

5.1.3.2 Schilddrüsenbefunde

3 (20 %) Kontrolltiere wiesen an mindestens einer Schilddrüse ein Adenom auf. Die verbleibenden 12 Tiere zeigten keine besonderen Befunde der Schilddrüsen.

Bei den Kardiomyopathie-Tieren waren 4 Katzen (26,7 %) durch mindestens ein Schilddrüsenadenom charakterisiert. Zwei Katzen (13,3 %) zeigten andere Befunde: Die Katze Nr. 19 wies geringgradig vergrößerte Kolloidfollikel und Nr. 30 zystische Ektasien der Schilddrüse auf. Eine sichere Einschätzung der klinischen Relevanz ist ohne intravitale Schilddrüsenhormonbestimmung nicht möglich.

5.1.3.3 Nebennierenbefunde

14 Kontrollkatzen (93,3 %) zeigten keine auffälligen Nebennierenbefunde. Ein Tier war durch eine geringgradige, fokale Rindenhyperplasie gekennzeichnet.

In der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen waren 80 % der Katzen ohne besondere Befunde im Bereich der Nebennieren. 3 Katzen zeigten Veränderungen: Das Tier Nr. 27 war durch vereinzelte, noduläre Hyperplasien in der Nebennierenrinde charakterisiert. Multifokale Mineralisierungen und darüber hinaus noduläre Hyperplasien in der Nebennierenrinde zeigte die Katze Nr. 28. Auch die Katzen Nr. 20 und 21 wiesen multifokale Verkalkungen in der Nebennierenrinde auf.

5.2 Makroskopisch-anatomische Herzparameter

5.2.1 Absolute und relative Herzgewichte

Das absolute Herzgewicht in der Gruppe der Kardiomyopathie-Tiere lag in einem Bereich von 21 – 35 g mit einem Durchschnittswert von 27,200 (\pm 4,195) g. Der Durchschnitt des

absoluten Herzgewichts in der Gruppe der Kontrolltiere betrug 15,600 (\pm 2,097) g und variierte von 13 – 19 g. Die Kardiomyopathie-Katzen wiesen ein durchschnittliches, relatives Herzgewicht bezogen auf das Körpergewicht in kg von 0,568 (\pm 0,174) % und die Kontrollgruppe von 0,358 (\pm 0,071) % auf (Abb. 19).

Die folgende Abbildung verdeutlicht den signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen in Bezug auf das absolute Herzgewicht der Katzen ($p = 0,000$). Ein Grenzwert lag hier bei 20 g des absoluten Herzgewichtes vor. Auch das relative Herzgewicht in Bezug auf das Körpergewicht war in der Kardiomyopathie-Gruppe erhöht. Die Unterschiede waren auch hier signifikant (Abb. 20, Tab. 14) ($p = 0,000$). Ein Grenzwert ließ hier jedoch nicht ermitteln.

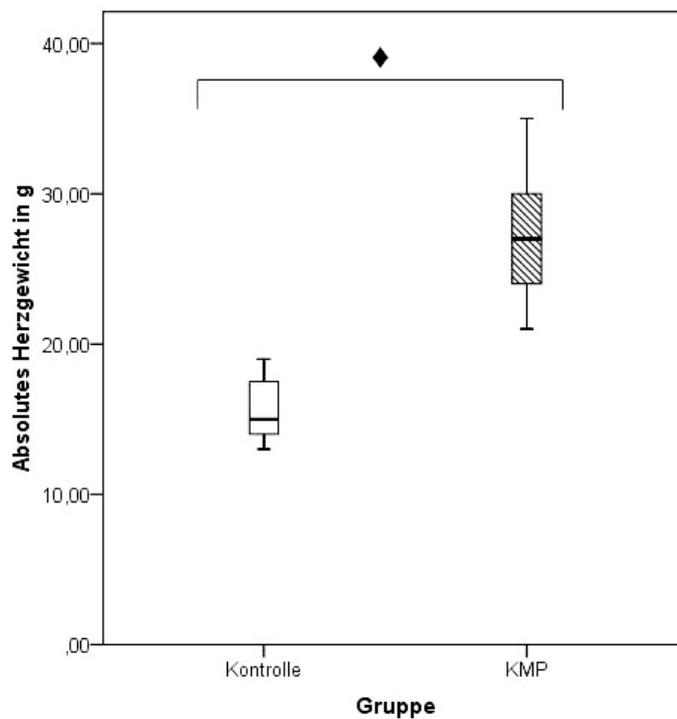


Abb. 19: Vergleichende Darstellung der absoluten Herzgewichte der Kontrollkatzen und der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) in g

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

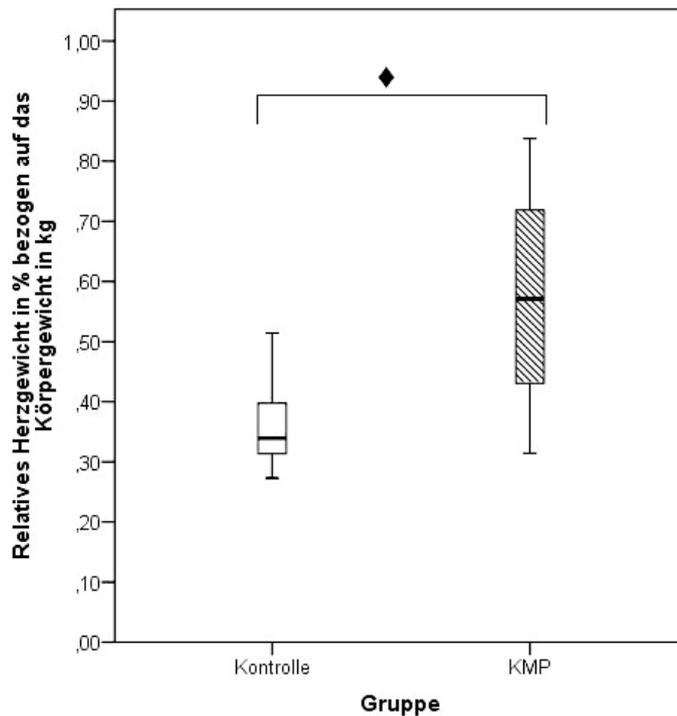


Abb. 20: Vergleichende Darstellung der relativen Herzgewicht der Kontrollkatzen und der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) in %

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.2.1.1 Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel und das Verhältnis zum absoluten Herzgewicht

Vergleicht man den Abstand zwischen dem ersten und achten Thorakalwirbel der Katzen, so kommt man zu folgendem Ergebnis: Der arithmetische Mittelwert lag bei den Kontrolltieren bei 8,870 ($\pm 0,427$) cm und bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie bei 8,730 ($\pm 0,634$) cm.

Wird nun die Wirbellänge und das absolute Herzgewicht ins Verhältnis gestellt, liegen die arithmetische Mittelwerte in der Gruppe der Kontrolltiere zwischen 1,383 g/cm und 2,317 g/cm. Bei den Kardiomyopathie-Katzen erlangt man Werte zwischen 2,577 g/cm und 3,483 g/cm.

Tab. 13: Detaillierte Darstellung der absoluten und relativen Herzgewichte, sowie der Abstände zwischen erstem und achtem Thorakwirbel der ausgewählten Katzen

Tier-Nr. ¹	Absolutes Herzgewicht in Gramm	Relatives Herzgewicht bezogen auf das Körpergewicht in Prozent	Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel in Zentimeter	Relatives Herzgewicht bezogen auf den Wirbelkörperabstand in g/cm
1	13	0,317	9,4	1,383
2	14	0,378	9,4	1,489
3	16	0,421	9,3	1,730
4	18	0,310	8,9	2,022
5	18	0,514	9,1	1,978
6	13	0,317	8,1	1,605
7	14	0,378	9,4	1,489
8	19	0,339	9,0	2,111
9	19	0,317	8,2	2,317
10	14	0,292	8,4	1,667
11	15	0,417	8,9	1,685
12	15	0,469	8,9	1,685
13	14	0,280	8,4	1,667
14	15	0,273	8,8	1,705
15	17	0,354	8,9	1,910
16	21	0,778	8,2	2,577
17	34	0,708	9,9	3,434
18	31	0,838	9,0	3,444
19	22	0,314	7,6	2,895
20	24	0,571	8,1	2,963
21	28	0,373	8,6	3,256
22	24	0,429	9,3	2,581
23	29	0,433	9,2	3,152
24	27	0,360	8,7	3,103
25	27	0,482	8,6	3,140
26	24	0,615	8,5	2,824
27	24	0,436	9,3	2,581
28	27	0,750	7,8	3,462
29	35	0,729	9,3	3,763
30	31	0,705	8,9	3,483

¹: Tiernummer: 1 – 15 herzgesunde Kontrollkatzen, 16 – 30 Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie

Die Abb. 21 und Tab. 14 verdeutlichen den signifikanten Unterschied zwischen den Tieren beider Gruppen in Bezug auf das Verhältnis zwischen dem absoluten Herzgewicht und dem Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel ($p = 0,000$). Ein diskriminierender Grenzwert kann hier zwischen 2,32 g/cm und 2,56 g/cm ermittelt werden. Alle Werte unter 2,32 g/cm waren den Kontrollkatzen und alle Werte über 2,56 g/cm den Kardiomyopathie-Katzen zugehörig.

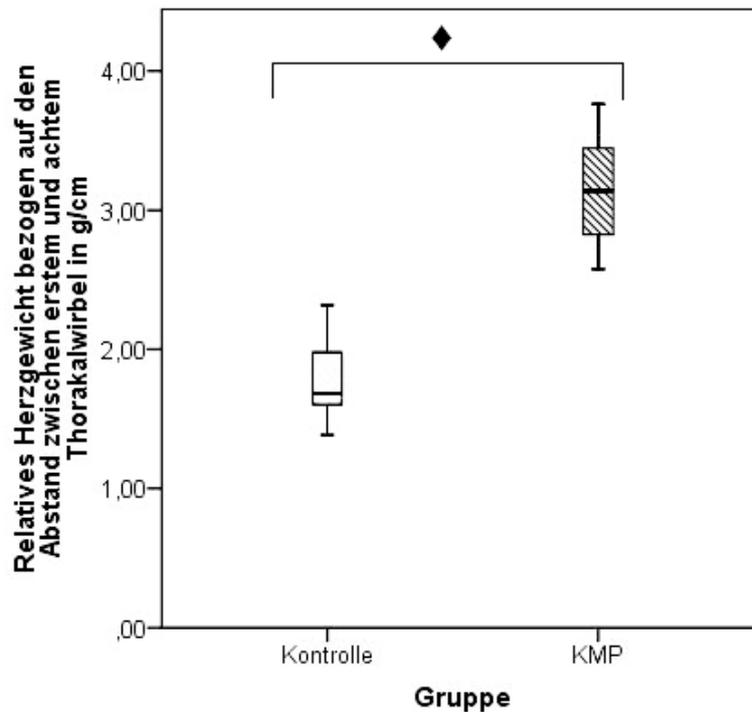


Abb. 21: Graphische Darstellung des Quotienten aus dem absoluten Herzgewicht in g und dem Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel in cm der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.2.2 Anatomische Vermessung ausgewählter Abstände des Herzens

Bezüglich des Abstandes zwischen Sulcus coronarius und Herzspitze sowie dem maximalen Durchmesser des Herzens ergaben sich in der Gruppe der Kontrollkatzen Durchschnittswerte von 2,910 (\pm 0,223) cm bzw. 2,947 (\pm 0,244) cm. Die Werte der Kardiomyopathie-Katzen lagen mit 3,403 (\pm 0,244) cm sowie 3,667 (\pm 0,319) cm weit über den Werten der Kontrollkatzen. Nach Auswertung mit Hilfe des t-Tests lagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor (Abb. 22, Tab. 14) ($p = 0,000$). Ein Grenzwert, welche die beiden Gruppen eindeutig voneinander trennt, konnte jedoch nicht ermittelt werden.

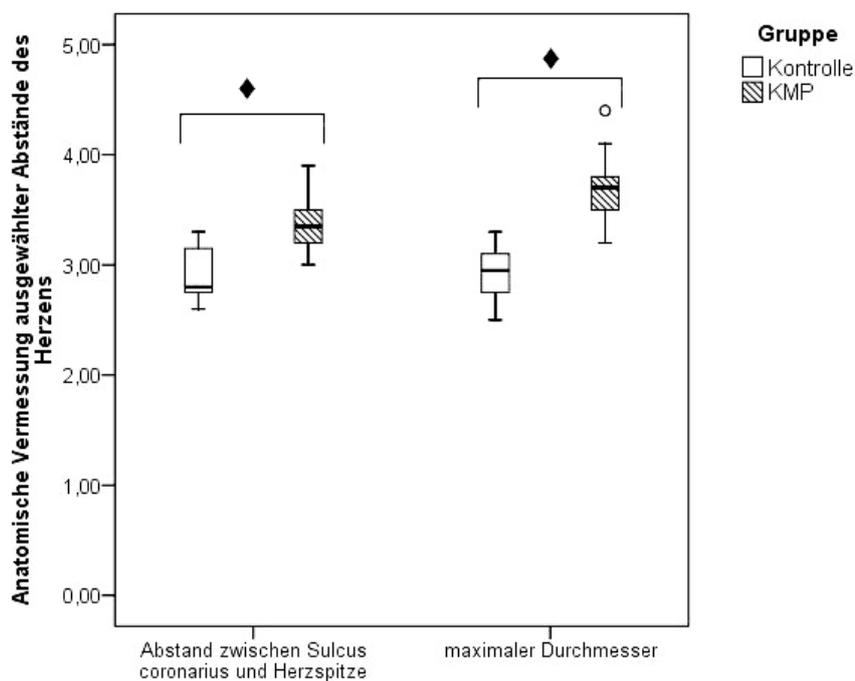


Abb. 22: Vergleichende Abbildung des Abstands zwischen Sulcus coronarius und Herzspitze sowie des maximalen Durchmessers gemessen an der weitesten Stelle des Herzens der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.2.3 Histologische, nicht morphometrische Herzbefunde

Die Katzen wurden nicht nur einer umfangreichen makroskopischen, sondern auch histologischen Untersuchung unterzogen. Die makroskopischen und histologischen Hauptbefunde sind in Tab. 12 aufgeführt. Nachfolgend finden sich die detaillierten histologischen Befunde.

Nur eine Katze aus der Kontrollgruppe (Nr. 1) wies am Herzen histologische Veränderungen in Form einer geringgradigen, fokalen Myokardnekrose auf.

In der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen zeigten sieben Tiere auffällige histologische Befunde am Herzen: Die Katze Nr. 20 zeigte eine hochgradige, multifokale, eitrige Endo- und Myokarditis. Das Herz der Katze Nr. 22 war durch geringgradige, multifokale Myokardfibrosen gekennzeichnet. Diese waren in der linken, freien Ventrikelwand lokalisiert. Eine fokale, leukozytoklastische Arteriitis mit Nachweis von „Anickov cells“ sowie multifokale Myokardnekrosen und –fibrosen waren bei der Katze Nr. 28 vornehmlich im Bereich des interventrikulären Septums und linker freier Ventrikelwand sichtbar. Eine mittel- bis hochgradige, multifokale, chronische, fibrosierende, lymphozytäre Myokarditis zeigte die Katze Nr. 16. Die Katze Nr. 30 wies hochgradige Myokarddegenerationen mit Fibrosen und Blutungen sowie multifokalen Verkalkungen in der linken freien Ventrikelwand sowie im interventrikulären Septum auf. Weiter fanden sich multifokale, hochgradige Myokardfibrosen sowie hochgradige, fibromyoxoide Metaplasien der Trikuspidalklappen und etwas weniger schwerwiegend auch der Mitralklappen. Eine hochgradige, endokardiale Fibrose war bei drei Tieren (Nr. 23, 24, 30) im Bereich beider Ventrikellumina und bei der Katze Nr. 30 auch im Bereich beider Atrien charakteristisch.

5.3 Makroskopisch-morphologische Untersuchungsergebnisse

5.3.1 Ergebnisse der Flächenbestimmung am gescannten Herzquerschnitt

Betrachtet man die Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur auf Höhe der gescannten Scheibe „B“ (Abb. 23, Tab. 15, Tab. 16), so lagen signifikante Unterschiede zwischen den Kontrolltieren und den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie vor (mit Papillarmuskulatur: $p = 0,000$; ohne Papillarmuskulatur: $p = 0,014$). Die Ermittlung der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur ermöglicht eine klare Trennung der beiden Gruppen bei einem Grenzwert von $1,93 \text{ cm}^2$. Oberhalb dieses Wertes befanden sich alle ermittelten Werte der Kardiomyopathie-Tiere und unterhalb davon alle Werte der Kontrollkatzen.

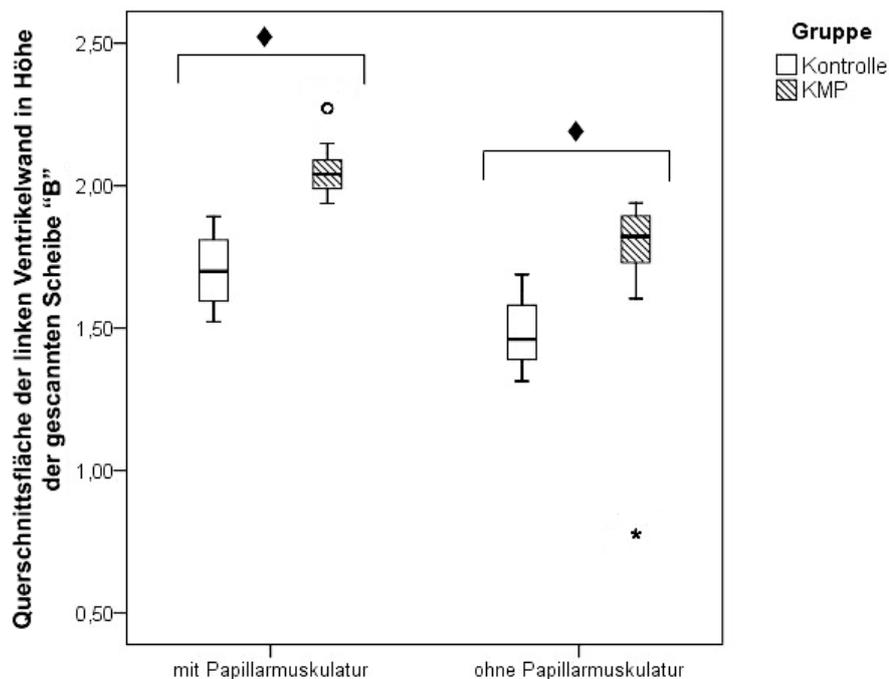


Abb. 23: Vergleichende Graphik der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in cm^2 in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Auch bei dem Vergleich der Querschnittsflächen im Bereich des Septums auf Höhe der Scheibe „B“ unterschieden sich die Gruppenwerte signifikant voneinander (mit Papillarmuskulatur: $p = 0,000$; ohne Papillarmuskulatur: $p = 0,000$). Die Querschnittsfläche des Septums war bei den Kardiomyopathie-Katzen im Vergleich zu den Kontrollkatzen vergrößert (Abb. 24, Tab. 17, Tab. 18). Ein Grenzwert wurde in Bezug auf diese Parameter jedoch nicht festgestellt.

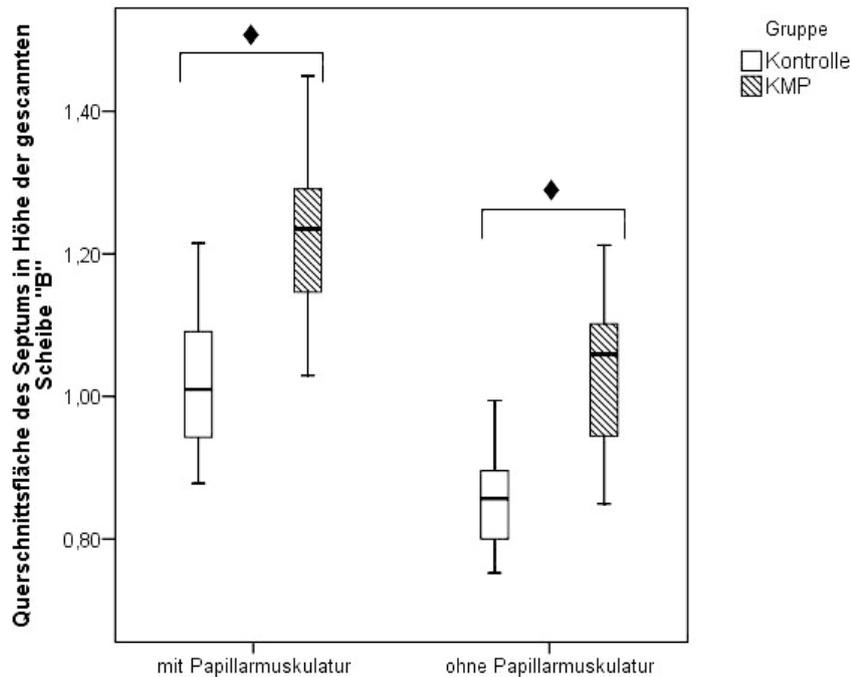


Abb. 24: Vergleichende Darstellung der Querschnittsfläche des Septums mit und ohne Papillarmuskulatur in cm^2 in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Hinsichtlich der Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand am geschnittenen Querschnitt unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant (mit Papillarmuskulatur: $p = 0,000$; ohne Papillarmuskulatur: $p = 0,001$; Tab. 19, Tab. 20, Abb. 25). Ein Grenzwert konnte bei diesem Parameter jedoch nicht ermittelt werden.

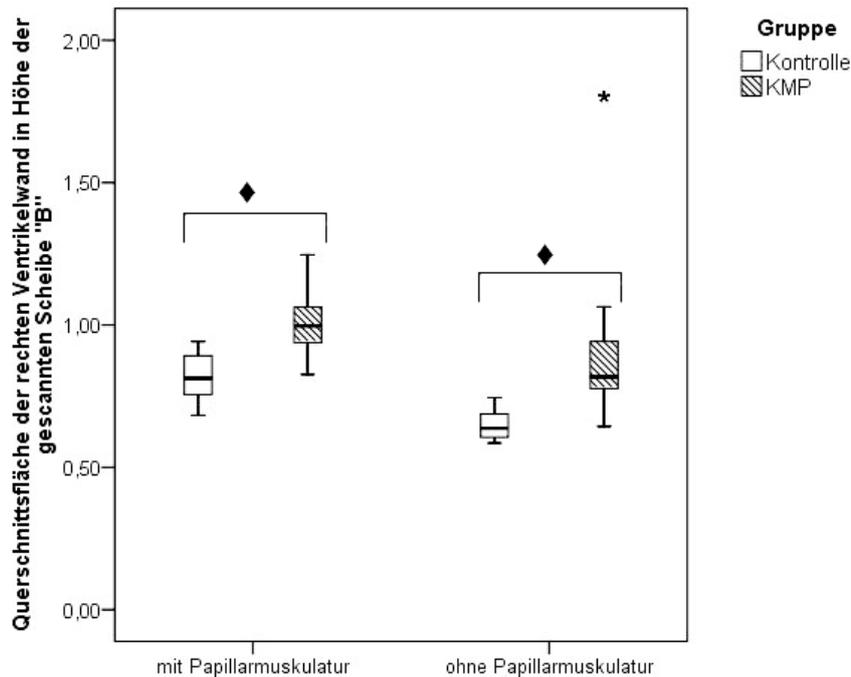


Abb. 25: Abbildung der Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in cm^2 im Vergleich in Höhe des geschnittenen Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Die Gesamtfläche des geschnittenen Herzquerschnitts in Höhe der Scheibe „B“ war in der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen signifikant größer als in der Gruppe der Kontrollkatzen ($p = 0,000$). Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag in Bezug auf die Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand zuzüglich der Querschnittsfläche des Septums mit Papillarmuskulatur vor ($p = 0,000$). Dies wird auch in der Abb. 26 und in den Tab. 21 und Tab. 22 deutlich. Werden die beiden Gruppen in Bezug auf die Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur verglichen, so ergibt sich ein Grenzwert zwischen den beiden Gruppen. Zwischen $2,16 \text{ cm}^2$ und $2,49 \text{ cm}^2$ lag keine Überschneidung der Werte vor. Oberhalb von $2,49 \text{ cm}^2$ lagen die Werte der Kardiomyopathie-Gruppe und unterhalb von $2,16 \text{ cm}^2$ die Werte der Kontrolltiere.

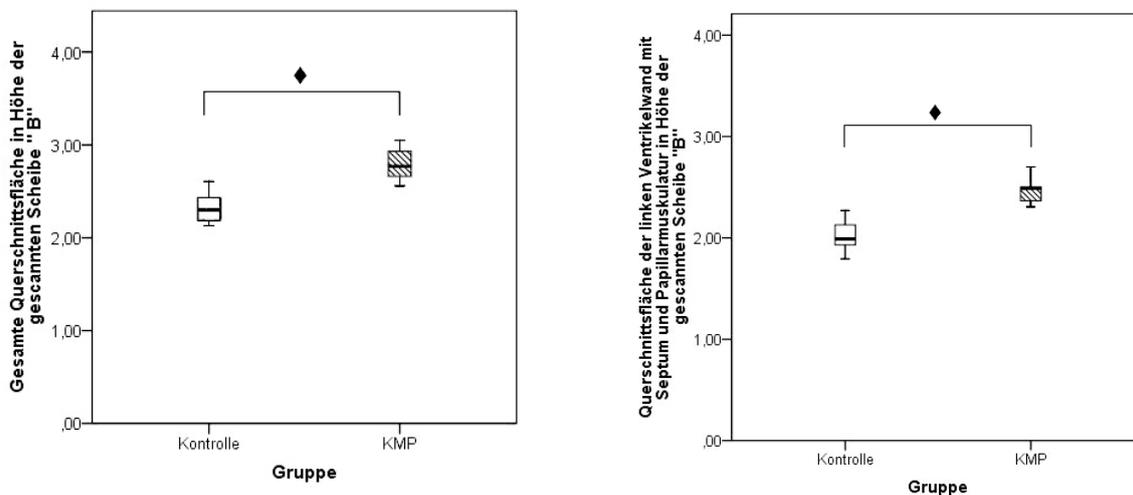


Abb. 26: Darstellung der Werte beider Gruppen (Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen) im Vergleich in Bezug zu der gesamten Querschnittsfläche sowie der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in Höhe der geschnittenen Scheibe „B“

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Wie Abb. 27, Tab. 23 und Tab. 24 zeigen, lagen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Querschnittsfläche des linken und rechten Lumens vor. Die Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie wiesen in beiden Parametern größere Werte auf, wobei sich die Unterschiede statistisch als nicht signifikant herausgestellt haben.

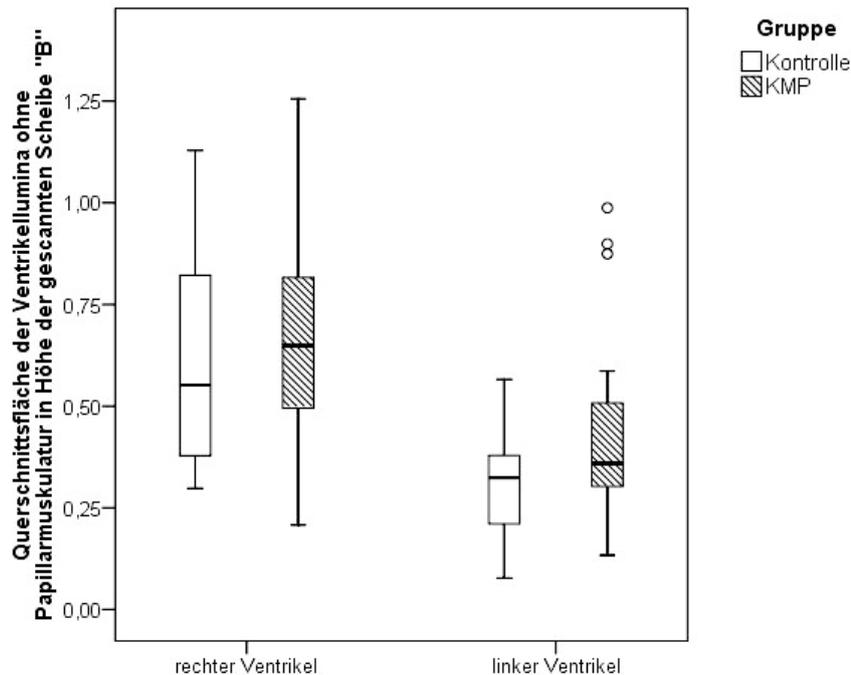


Abb. 27: Vergleichende Darstellung der Querschnittsfläche des rechten und linken Lumens in Höhe der gescannten Scheibe „B“ für die Katzen aus der Kontrollgruppe und den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP)

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.3.2 Ergebnisse der Ventrikelwand- und Septumstärke

Betrachtet man die Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in den verschiedenen Lokalisationen waren größere Werte bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie zu beobachten. Nach der Auswertung mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben lagen signifikante Unterschiede nur in Lokalisation (Lok.) 2 und 5 vor (Lok. 2: $p = 0,001$; Lok. 5: $p = 0,006$; Abb. 28, Tab. 25). Grenzwerte konnten hier jedoch nicht ermittelt werden.

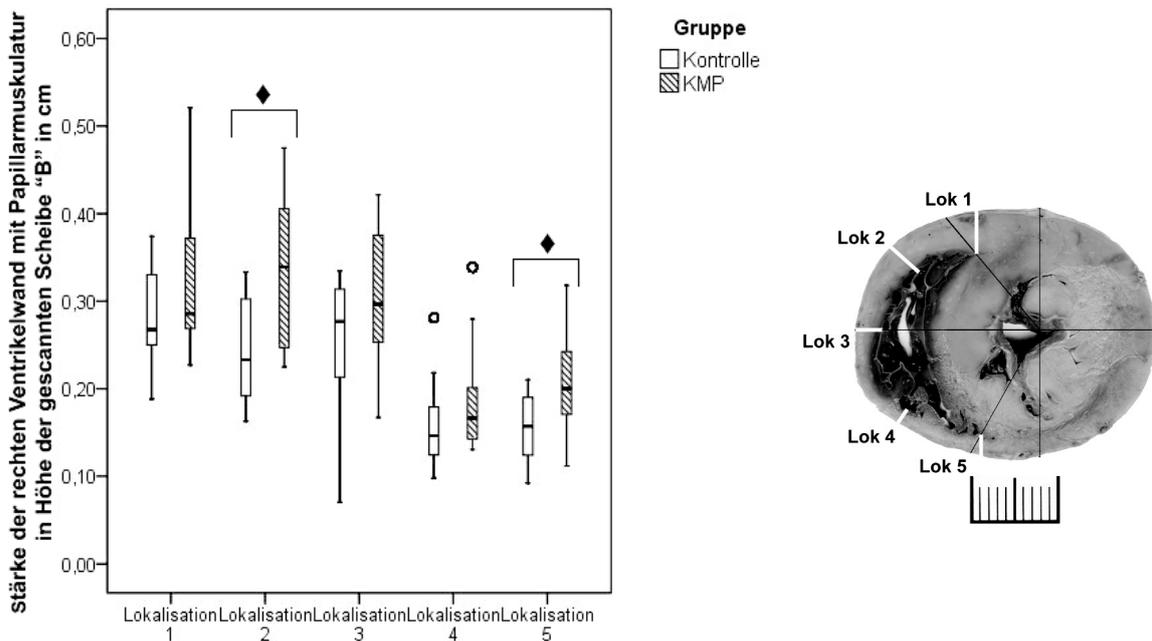


Abb. 28: Darstellung der Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der geschnittenen Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok)

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Hinsichtlich der Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur lagen ähnliche Verhältnisse wie bei dem Vergleich mit Papillarmuskulatur vor. Signifikante Unterschiede lagen hier in den Lokalisationen 2, 3, 4 und 5 vor (Lok. 2: 0,007; Lok. 3: $p = 0,008$; Lok. 4: $p = 0,024$; Lok. 5: $p = 0,009$; Abb. 29, Tab. 26). Auch hier konnten keine Grenzwerte ermittelt werden.

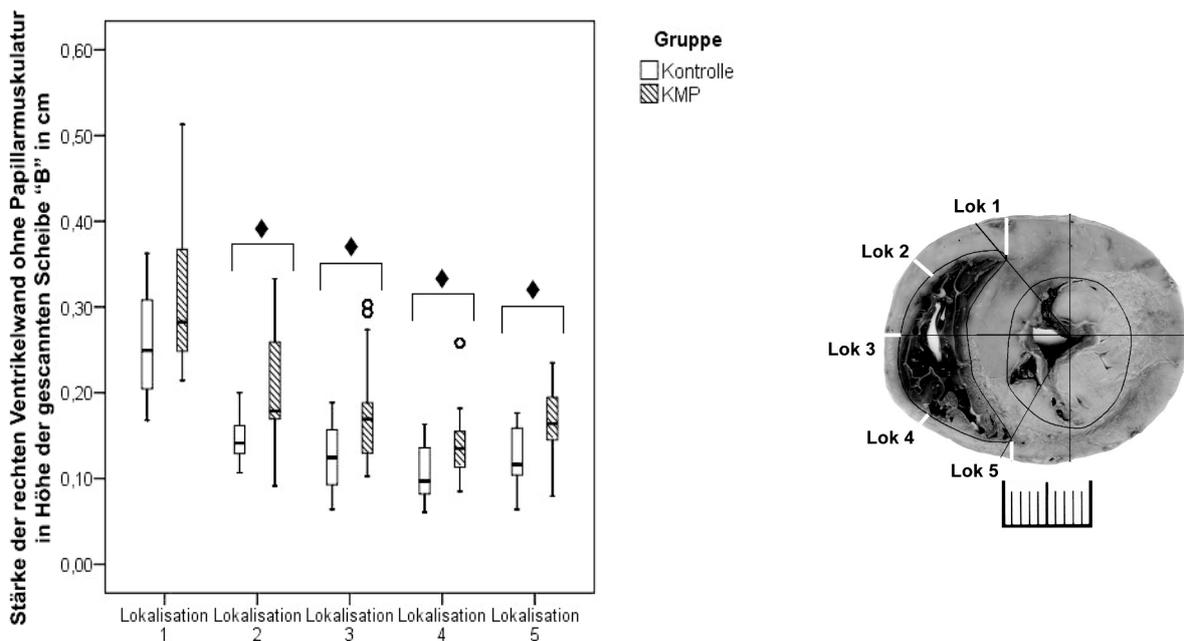


Abb. 29: Vergleichende Darstellung der Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der geschnittenen Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok)

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Die ermittelten Werte für die Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur lagen in der Gruppe der Kardiomyopathie-Tiere über denen der Kontrollkatzen. Nach Durchführung des Mittelwertvergleiches war ein signifikanter Unterschied nur in der Lokalisation 4 festzustellen (Lok. 4: $p = 0,001$; Abb. 30, Tab. 27). Ein Grenzwert konnte auch hier nicht ermittelt werden.

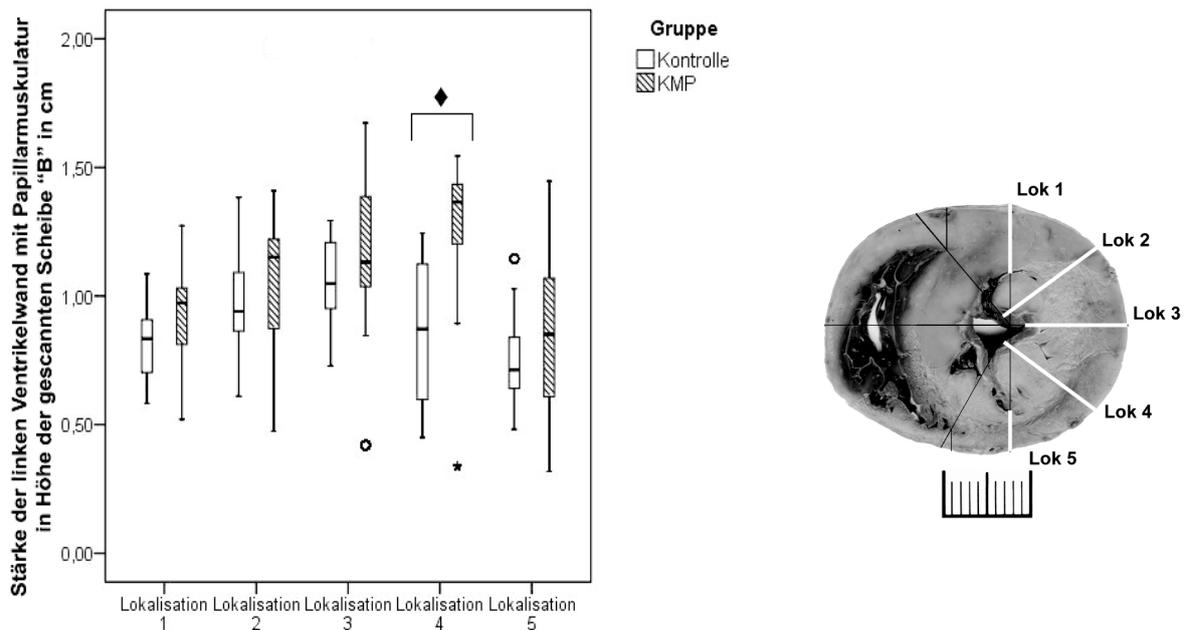


Abb. 30: Abbildung der Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok)

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Bezüglich der Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur (Abb. 31, Tab. 28) waren größere Werte bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie in allen fünf Lokalisationen zu beobachten. Diese Unterschiede waren in den Lokalisationen 1 bis 4 signifikant, allerdings konnte jeweils kein Grenzwert ermittelt werden konnte (Lok. 1: $p = 0,003$; Lok. 2: $p = 0,028$; Lok. 3: $p = 0,010$; Lok. 4: $p = 0,002$).

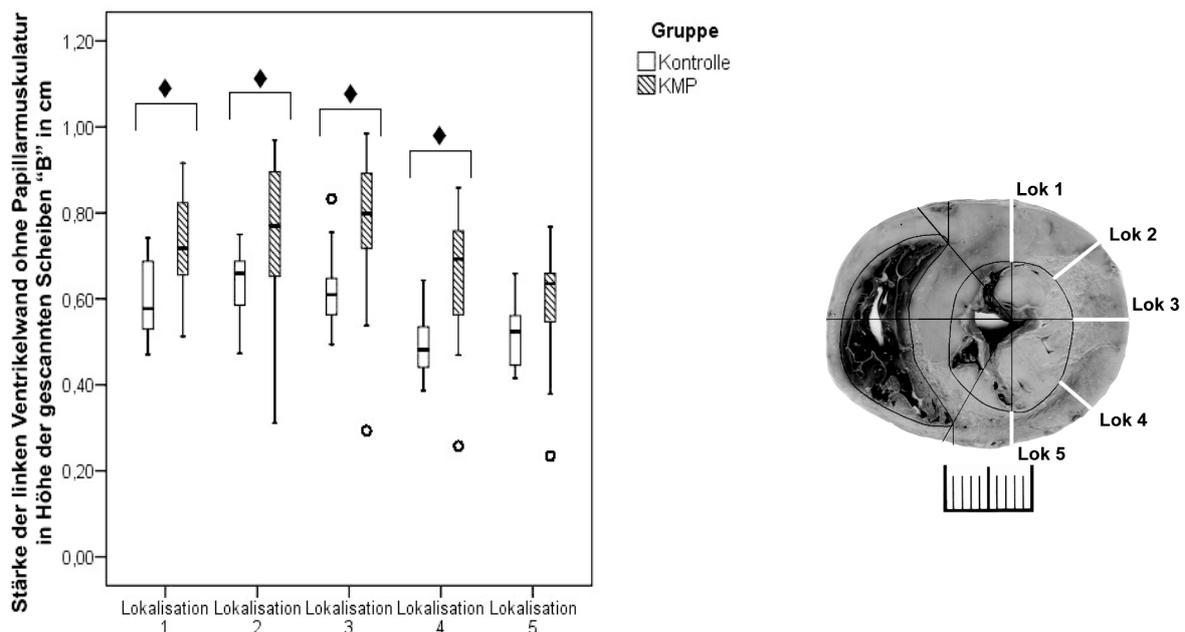


Abb. 31: Vergleichende Graphik der Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok)

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Beim Vergleich der Septumstärken mit und ohne Papillarmuskulatur waren in der Kardiomyopathie-Gruppe größere Werte in allen Lokalisationen auffällig (Abb. 32, Abb. 33, Tab. 29). Nach statistischem Testen war dieser Unterschied jeweils nur in der Lokalisation 2 signifikant (mit Papillarmuskulatur: $p = 0,000$; ohne Papillarmuskulatur: $p = 0,004$). Es konnten jedoch keine Grenzwerte festgestellt werden, welche beide Gruppen eindeutig voneinander diskriminierten.

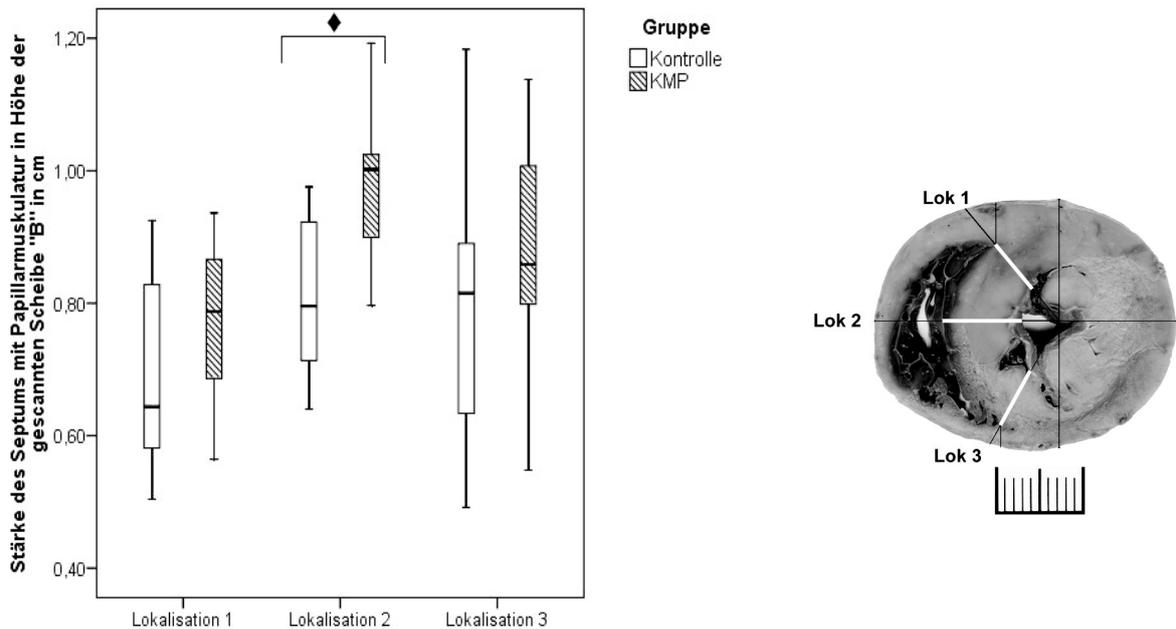


Abb. 32: Darstellung der Stärke des Septums mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok)

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

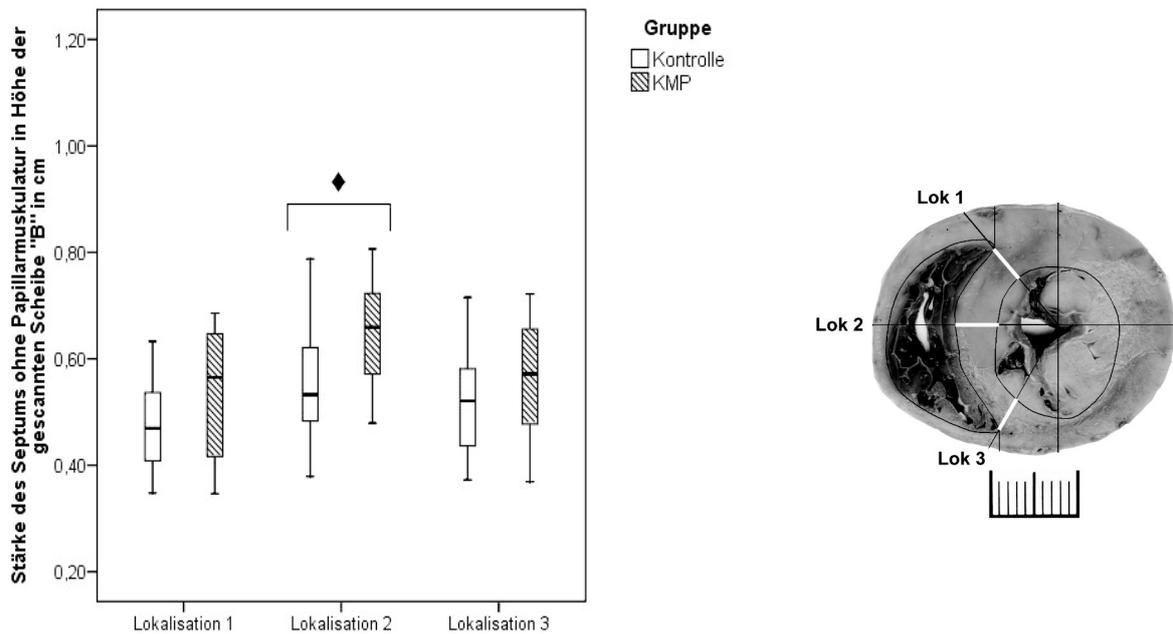


Abb. 33: Vergleichende Darstellung der Stärke des Septums ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok)

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Bei Betrachtung der arithmetischen Mittelwerte wiesen die Kardiomyopathie-Tiere größere Werte im maximalen sowie minimalen Durchmesser am gescannten Herzquerschnitt auf. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (maximaler Durchmesser: $p = 0,000$; minimaler Durchmesser: $p = 0,000$; Abb. 34, Tab. 30). Grenzwerte konnten jedoch nicht bestimmt werden.

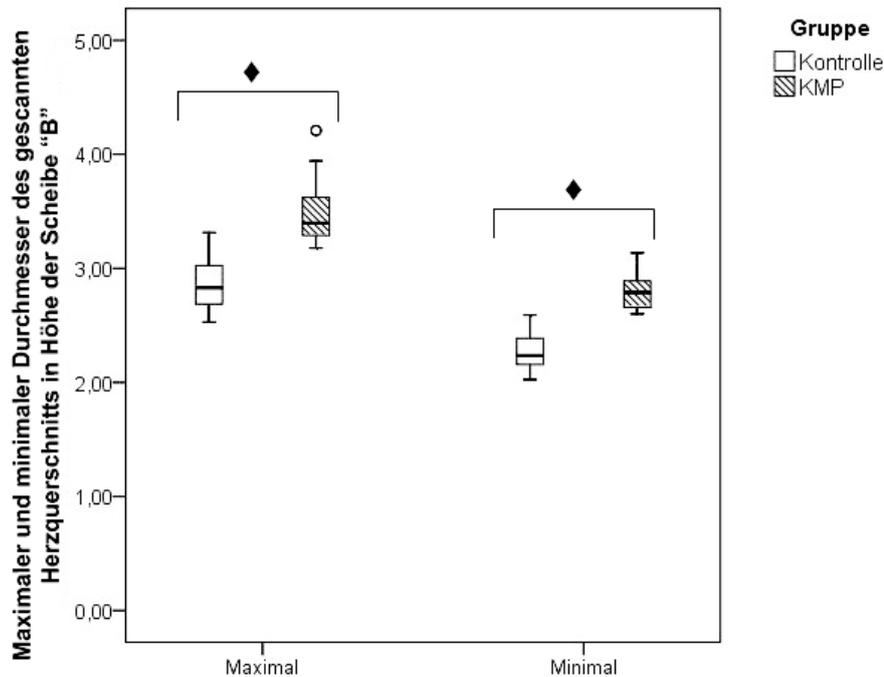


Abb. 34: Abbildung der maximalen sowie minimalen Durchmesser in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.4 Mikroskopisch-morphologische Untersuchungsergebnisse

5.4.1 Ergebnisse der Messungen in der Ebene A und C

Bei der Betrachtung der mikroskopisch-morphologischen Daten fiel auf, dass der maximale Kardiomyozytendurchmesser in Ebene A bei den Kardiomyopathie-Tieren im Mittel geringfügig kleiner als jener der Kontrollkatzen war. Der minimale Kardiomyozytendurchmesser hingegen war geringfügig größer als bei den Kontrollkatzen. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 35, Tab. 31).

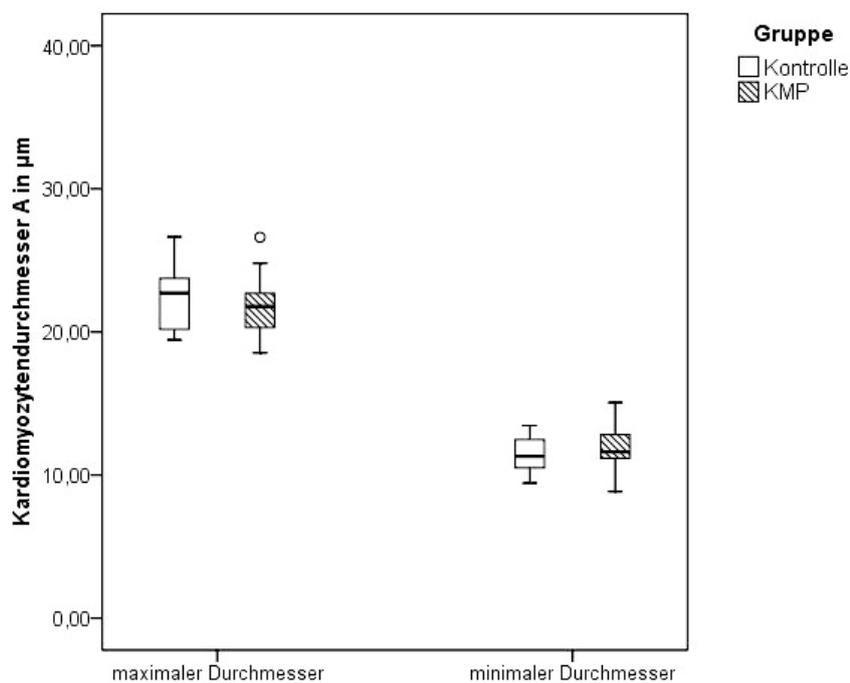


Abb. 35: Darstellung der maximalen und minimalen Kardiomyozytendurchmesser im Querschnitt in der Ebene A der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

In Ebene C war sowohl der maximale als auch der minimale Kardiomyozytendurchmesser größer in der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen. Die bei den Mittelwertvergleichen festgestellten Unterschiede waren nicht signifikant (Abb. 36, Tab. 31).

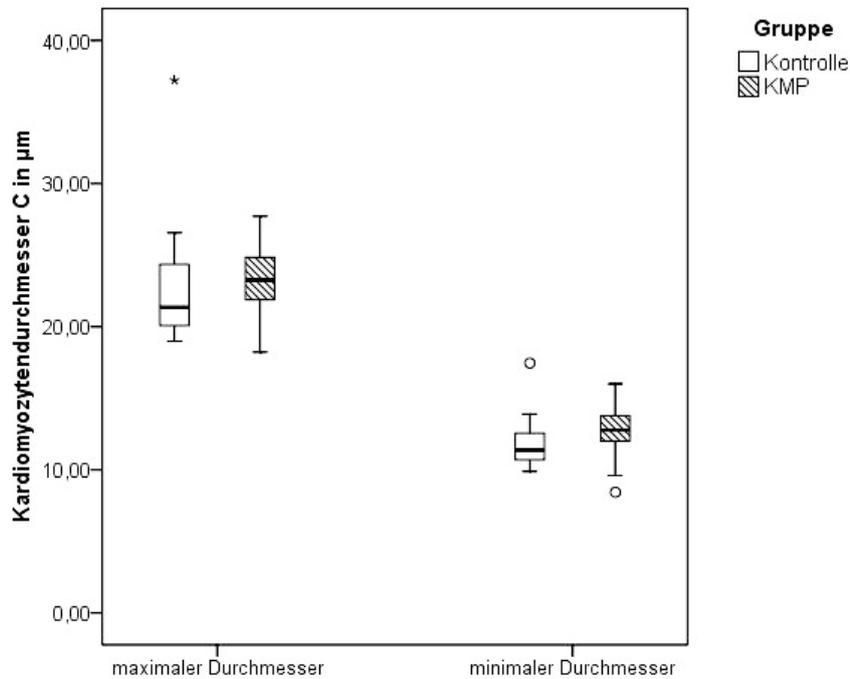


Abb. 36: Vergleichende Darstellung der maximalen und minimalen Kardiomyozytendurchmesser im Querschnitt in der Ebene C der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Vergleicht man den maximalen und minimalen Durchmesser der Kardiomyozytenkerne, so waren in Ebene A die maximalen Durchmesser in der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen im Mittel geringfügig größer und die minimalen Durchmesser im Mittel geringfügig kleiner. Diese beobachteten Differenzen waren jedoch nicht signifikant (Abb. 36, Tab. 31).

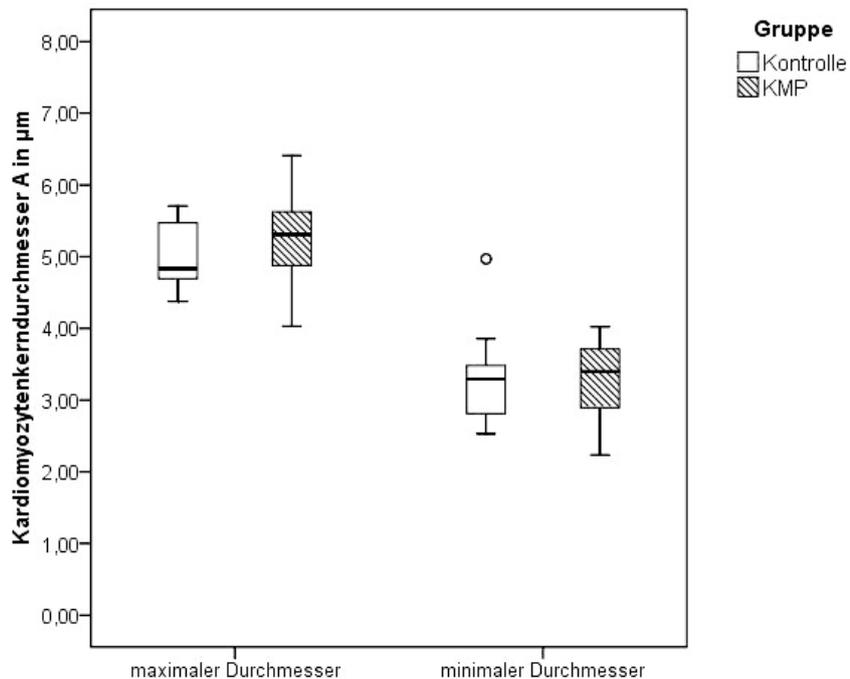


Abb. 37: Abbildung der maximalen und minimalen im Querschnitt gemessenen Kerndurchmesser in der Ebene A im Vergleich dargestellt für Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Werden die Ergebnisse der Kernmorphometrie in Ebene A denen in Ebene C gegenüber gestellt, so war hier der arithmetische Mittelwert hinsichtlich des maximalen und minimalen Kerndurchmessers bei den Kardiomyopathie-Katzen größer. Diese Beobachtung konnte jedoch nicht statistisch gesichert werden (Abb. 38, Tab. 31).

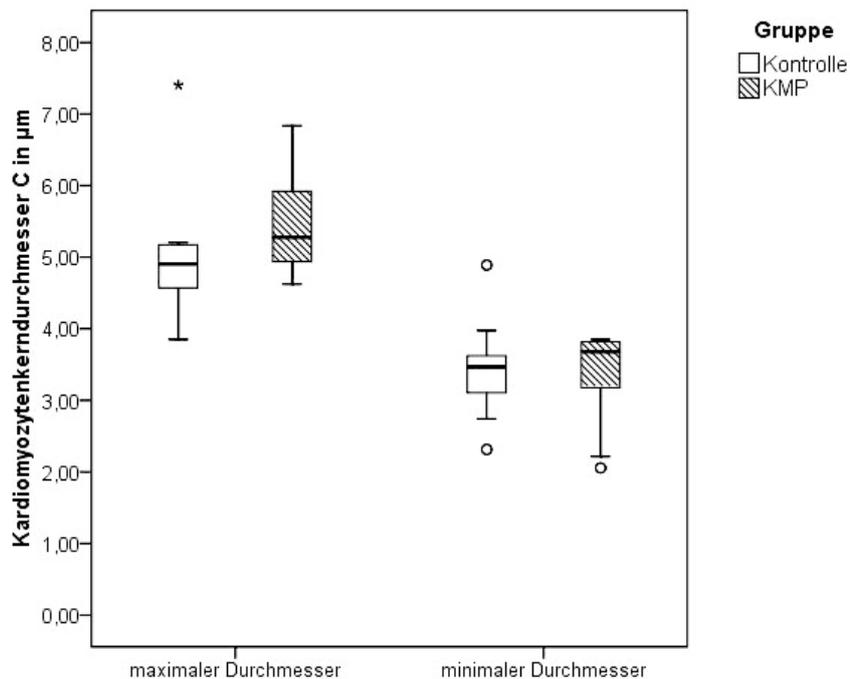


Abb. 38: Die maximalen und minimalen im Querschnitt gemessenen Kerndurchmesser in Ebene C; die Werte der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und die der Kontrollkatzen im Vergleich dargestellt

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Die Werte für die Querschnittsflächen der Kardiomyozyten der Kardiomyopathie-Katzen lagen in der Ebene A geringfügig und in der Ebene C deutlicher über denen der Kontrollgruppe. Eine statistische Signifikanz war auch hier nicht zu ermitteln (Abb. 39, Tab. 33, Tab. 34).

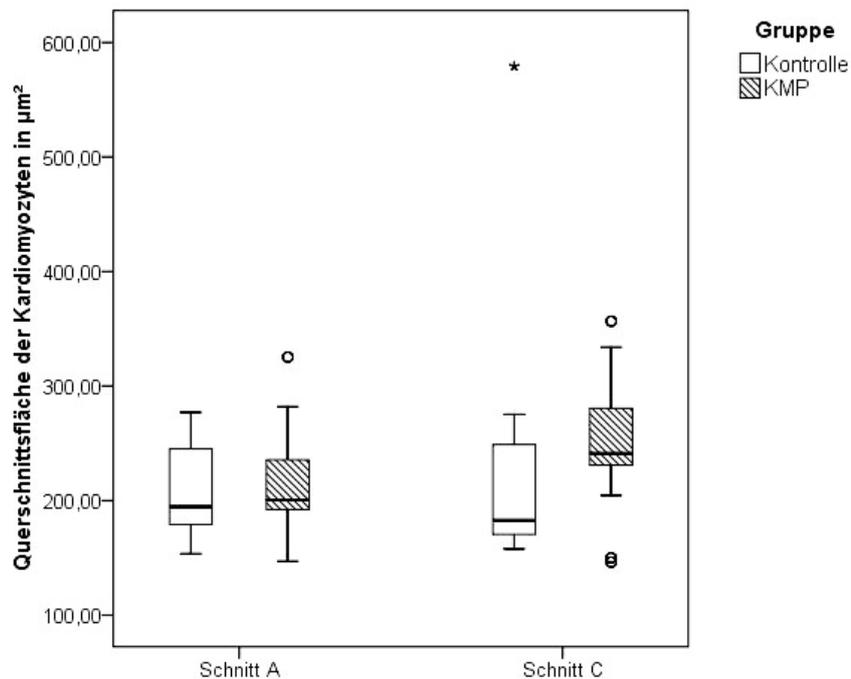


Abb. 39: Darstellung der Fläche der Kardiomyozyten im Querschnitt in Ebene A und C der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und die der Kontrollkatzen im Vergleich

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Bei der Betrachtung der Querschnittsflächen der Kardiomyozytenkerne in Ebene A und C waren auch hier größere Werte bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie festzustellen. Eine statistische Signifikanz ließ sich hier jedoch nicht ermitteln (Abb. 40, Tab. 33, Tab. 34).

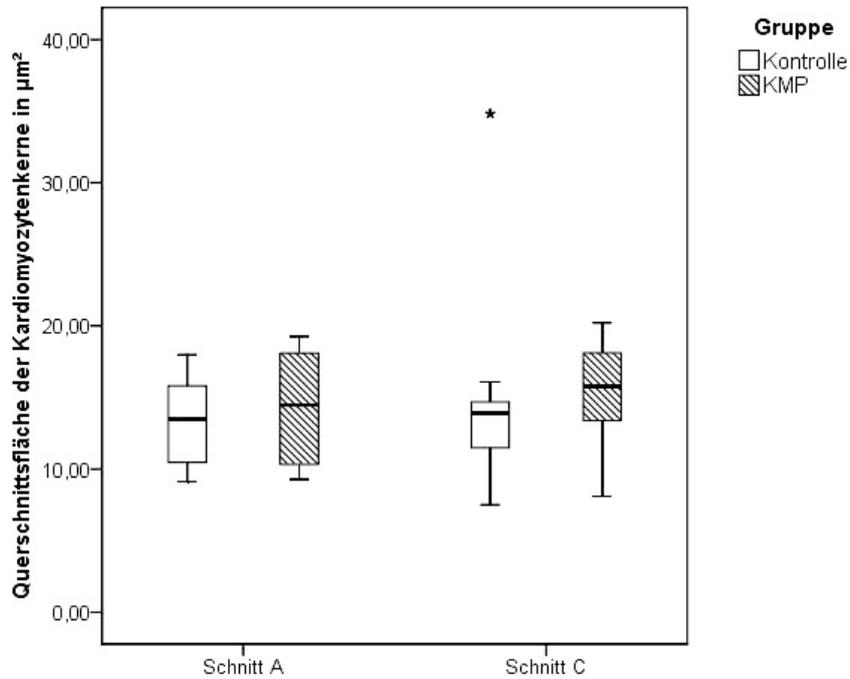


Abb. 40: Abbildung der Fläche der Kerne im Querschnitt in Ebene A und C im Vergleich zwischen den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und den Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Betrachtet man das Verhältnis von Kern zu entsprechendem Kardiomyozyt in der Ebene A und C, so waren nur sehr geringfügige Differenzen zwischen den beiden Gruppen festzustellen. In Ebene A waren die Werte in der Kardiomyopathie-Gruppe und in Ebene C in der Kontrollgruppe minimal größer. Diese Unterschiede zeigten keine statistische Signifikanz (Abb. 41, Tab. 35).

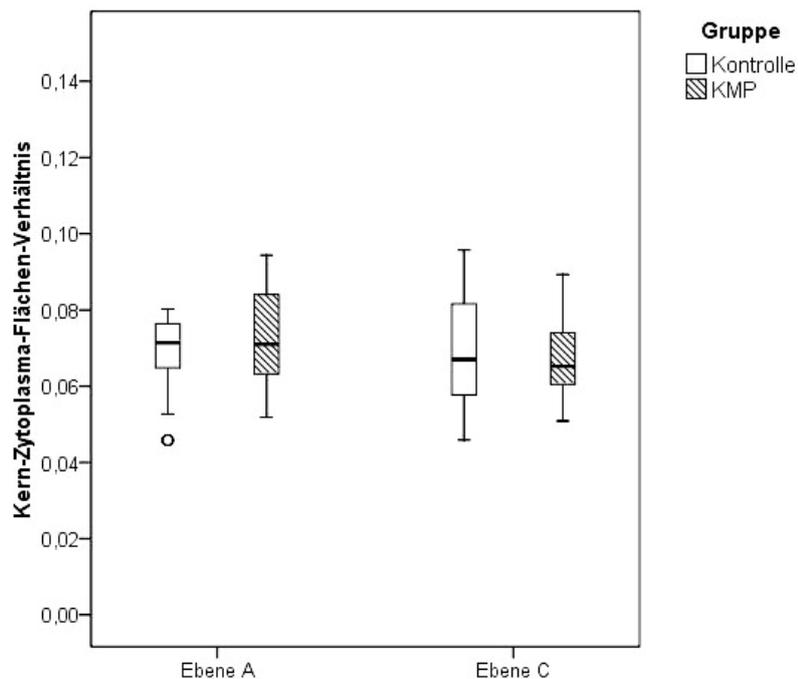


Abb. 41: Vergleichende Abbildung des Verhältnisses von Kern zu Kardiomyozyt in der Ebene A und C jeweils für die Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und für die Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.4.2 Ergebnisse der Messungen in Ebene B

Die Länge und Breite der Kerne betrachtend, lag ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Breite ($p = 0,043$), nicht jedoch bezüglich der Länge vor. Dabei wiesen die Kardiomyopathie-Tiere geringfügig größere Kernlängen (Abb. 42, Tab. 36) auf. Ein Grenzwert, welcher die Kontroll- und die Kardiomyopathie-Gruppe klar voneinander trennt, ließ sich in Bezug auf die Breite der Kerne nicht ermitteln.

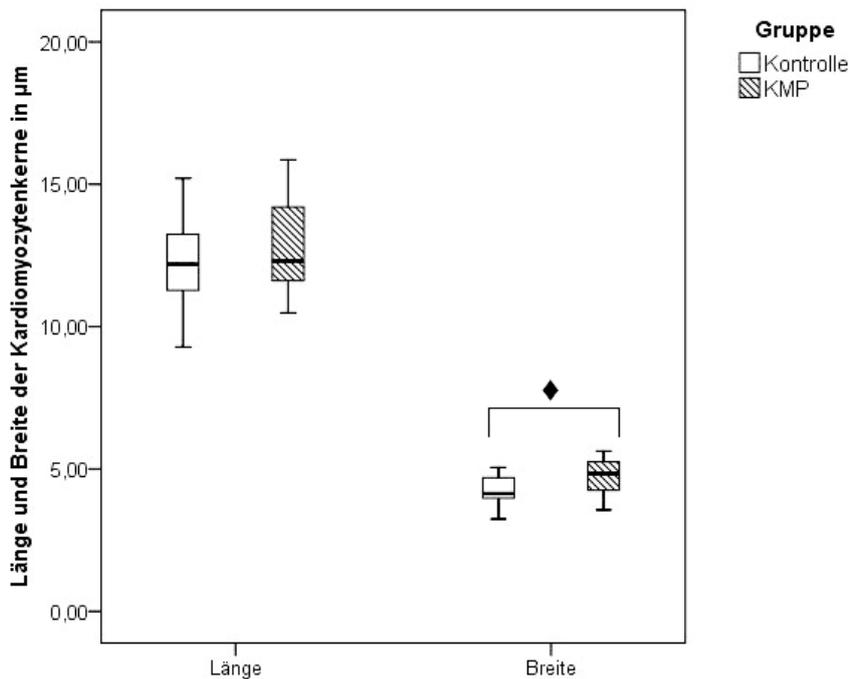


Abb. 42: Vergleichende Darstellung der Länge und Breite der Kardiomyozyten im Längsschnitt für die Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und für die Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Hinsichtlich des Abstandes zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarkomeren lagen die Werte der Kardiomyopathie-Tiere geringfügig höher als die der Kontrollkatzen. Dieser Unterschied war jedoch nach Durchführung des t-Tests nicht signifikant (Abb. 43, Tab. 37).

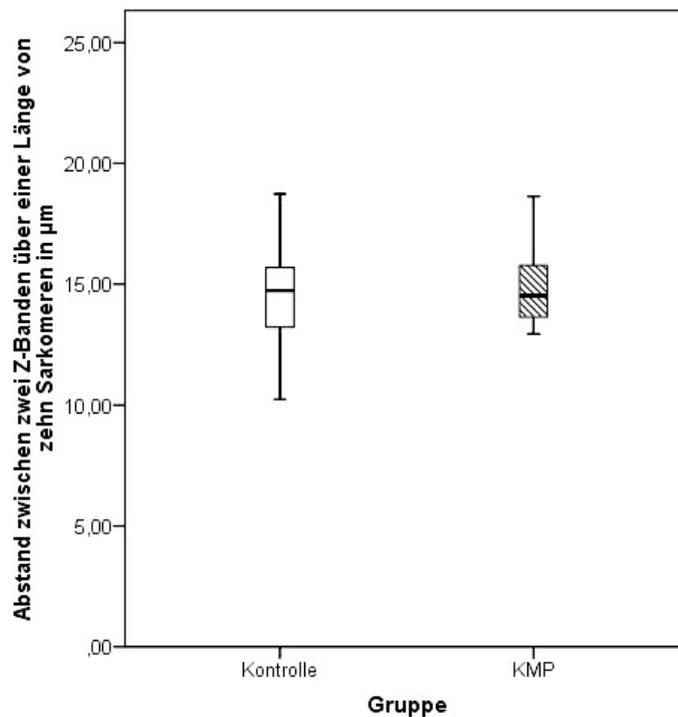


Abb. 43: Vergleich des Abstandes zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarkomeren in µm; KMP = Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrolle = Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.5 Fibrose

Bei der histologischen Untersuchung der Herzpräparate waren drei Katzenherzen mit einer ausgeprägten subendokardialen Fibrose auffällig. Beispielhaft ist dies in Abb. 44 dargestellt.

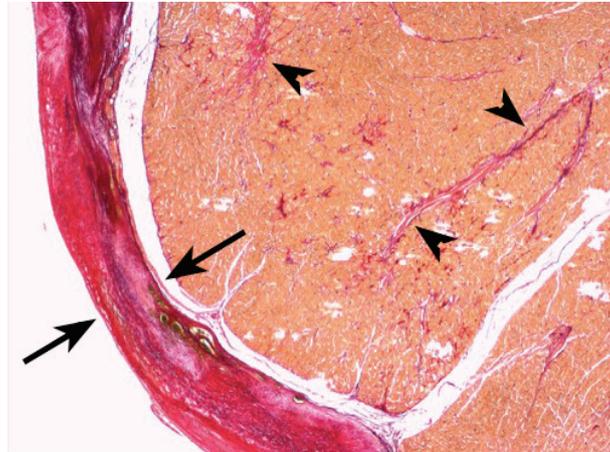


Abb. 44: Darstellung der Endokardfibrose im Bereich des Papillarmuskels; die Pfeile begrenzen die Endokardfibrose; die Pfeilspitzen weisen auf die Myokardfibrose; Katze Nr. 30; Picro-Siriusrot; 40-fache Vergrößerung

5.5.1 Anteil der Fibrose: Auswahl der Areale nach Grad der Veränderung

Die Ermittlung des Anteils der Fibrose in den drei verschiedenen Ebenen nach Methode 1 erfolgte in den am stärksten betroffenen Arealen des linken Ventrikels in den Ebenen A und C. Es wurden jeweils vier Fotografien und in Ebene B jeweils drei Fotografien des betroffenen Areals des linken Ventrikels angefertigt. Vergleicht man die Werte für diese Bereiche mittels U-Test, so konnte festgestellt werden, dass bei den Kardiomyopathie-Katzen nur in der Ebene C eine vermehrte Fibrose vorlag, der Unterschied jedoch nicht signifikant war. Auch in der Ebene A und B waren keine signifikanten Unterschiede zu ermitteln. Hier lagen die Werte der Kontrollkatzen in Ebene A über den Werten der Kardiomyopathie-Gruppe (Abb. 45, Tab. 38).

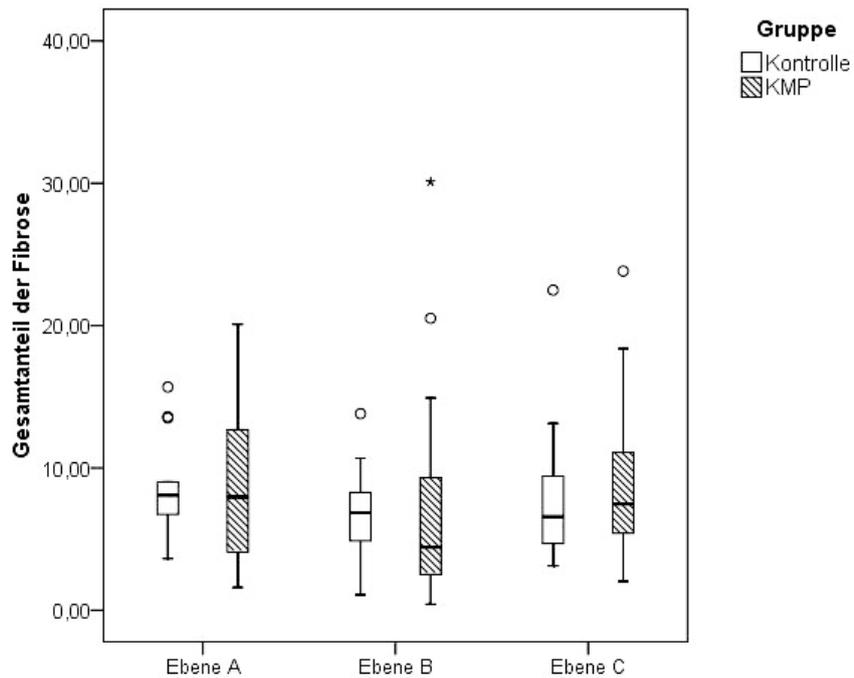


Abb. 45: Abbildung des Gesamtanteils der Fibrose in Prozent in den verschiedenen Ebenen von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen im Vergleich

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.5.2 Anteil der Fibrose: standardisierte Bereichsauswahl

Nach der zweiten Untersuchungsmethode wurde im Bereich der linken freien Ventrikelwände in Ebene A ein etwas höherer Fibroseanteil bei den Kontrollkatzen festgestellt. Die geometrischen Mittelwerte der Kontrolltiere lagen bei 5,86 %, wohingegen der prozentuale Anteil der Fibrose der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie bei 5,18 % vorlag. In Ebene C war der Anteil der Fibrose bei den Kardiomyopathie-Katzen mit 6,31 % etwas höher als bei den Kontrollkatzen, die Werte von 5,66 % aufwiesen. Die Unterschiede waren nach Auswertung mittels des U-Tests nicht signifikant.

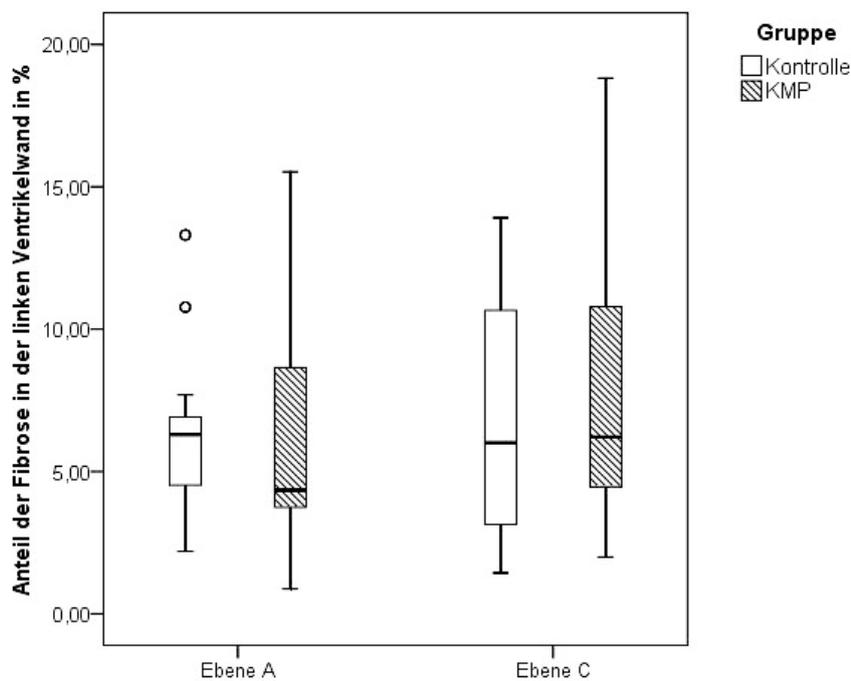


Abb. 46: Vergleichende Darstellung des prozentualen Anteils der Fibrose im Bereich der linken freien Ventrikelwände von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Betrachtet man den Anteil der Fibrose im Bereich der rechten freien Ventrikelwände, wird ein Unterschied deutlich. Es lag eine signifikant höhere Rangsumme und somit ein höherer Anteil der Fibrose bei den Kontrolltieren vor (Ebene A: $p = 0,049$; Ebene C: $p = 0,005$). In Ebene A lag der durchschnittliche prozentuale Anteil der Fibrose bei den Kontrolltieren bei 9,59 %, wohingegen bei den Kardiomyopathie-Tieren dieser nur bei 5,71 % lag. In Ebene C wurden Werte der Kontrolltiere von 9,12 % und der Kardiomyopathie-Katzen von 4,27 % ermittelt.

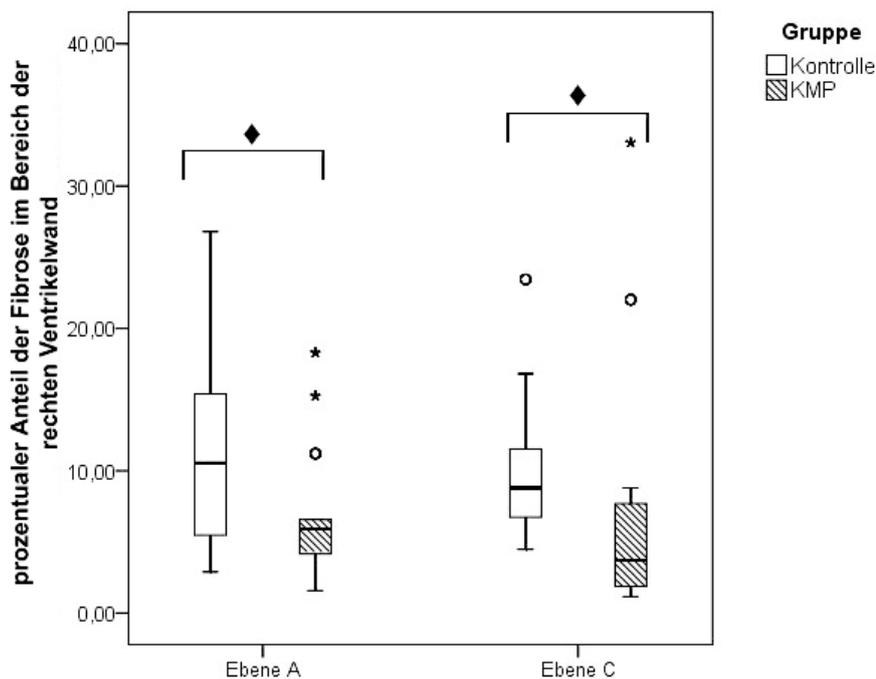


Abb. 47: Vergleich des prozentualen Anteils der Fibrose im Bereich der rechten freien Ventrikelwände in % von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

Hinsichtlich des Anteils der Fibrose im Bereich der Septen in Ebene A lagen die Rangsummen der Kontrolltiere etwas höher als die der Kardiomyopathie-Katzen. Bei den Kontrolltieren ergaben sich in Ebene A geometrische Mittelwerte von 4,67 %, bei den Kardiomyopathie-Tieren Werte von 3,12 %. In der Ebene C wurde ein Anteil der Fibrose von 3,46 % bei den Kontrollkatzen und etwas höhere Durchschnittswerte bei den Kardiomyopathie-Tieren mit 2,37 % ermittelt.

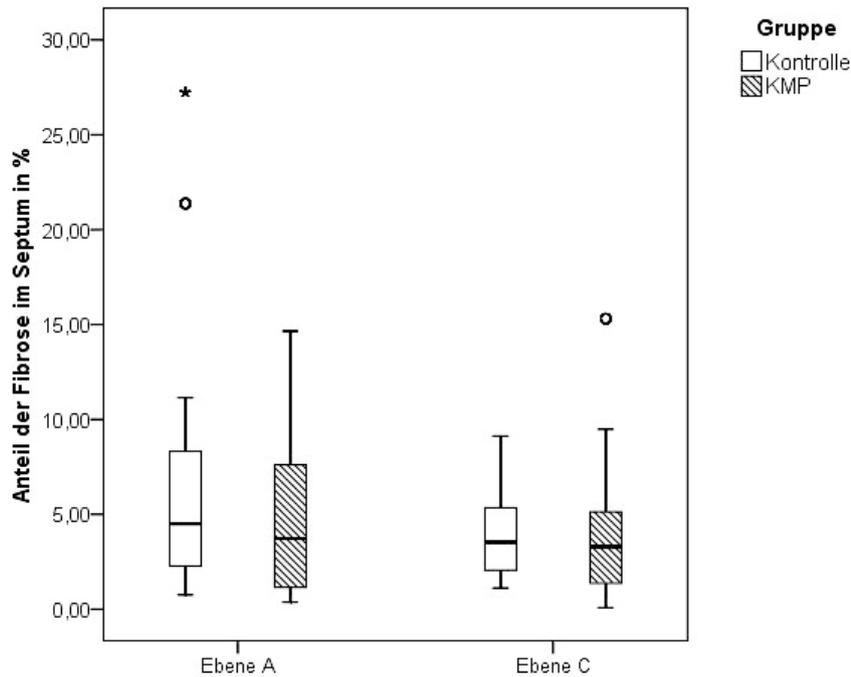


Abb. 48: Vergleich des prozentualen Anteils der Fibrose in Ebene A und C im Bereich der Septen in % von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

In Bezug auf den Anteil der Fibrose im Bereich des linken *M. papillaris subatrialis* wurden bei den Kontrolltieren in Ebene A und B höhere Rangsummen mithilfe des U-Tests ermittelt als bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie. Im Gegensatz zu Ebene A und B lag in Ebene C eine höhere Rangsumme bei den Kardiomyopathie-Katzen vor. In Ebene A und B lag der geometrische Mittelwert der Kontrolltiere bei 5,88 % resp. 4,87 % und bei den Kardiomyopathie-Tieren bei 3,61 % resp. 3,80 %. In Ebene C war der geometrische Mittelwert des Anteils der Fibrose im Bereich der Papillarmuskulatur mit 2,71 % bei den Kontrollkatzen deutlich, aber nicht signifikant niedriger als bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie, die durchschnittliche Werte von 3,08 % aufwiesen.

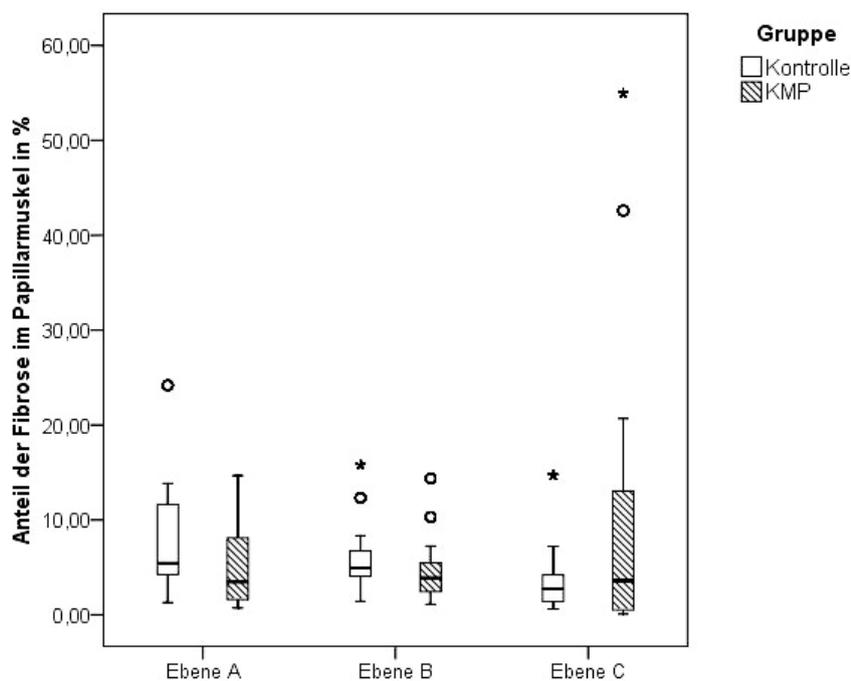


Abb. 49: Vergleich des prozentualen Anteils der Fibrose im Bereich der Papillarmuskulatur in den Ebenen A, B und C in % von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

5.6 **Branching/Ausbildung von Muskelfaserverzweigungen**

Vergleicht man die unterschiedliche, prozentuale Verteilung der Querschnittsflächen der Kardiomyozyten in den beiden Gruppen, so wurden mittels des U-Tests teilweise deutliche Unterschiede in einzelnen Flächenkategorien ermittelt. In einer Größenkategorie lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Kardiomyopathie-Gruppe vor.

Im einzelnen ergaben sich als statistisches Maß folgende Rangsummen, die jeweils in Klammern für die einzelnen Kategorien aufgeführt werden: In der kleinsten Kategorie (Kat) 1, d. h. 30 bis $< 70 \mu\text{m}^2$ war zu beobachten, dass die Rangsummen (257,0) der Kontrollgruppe deutlich, jedoch nicht statistisch signifikant über der Rangsumme (208,0) der Kardiomyopathie-Tiere lag. Das bedeutet, dass prozentual mehr Querschnittsflächen von Kardiomyozyten bis zu einer Größe $< 70 \mu\text{m}^2$ bei den Kontrolltieren vertreten waren. Das geometrische Mittel aller Kontrollkatzen wurde bei 16,2 % ermittelt, was bedeutet, dass im Durchschnitt 16,2 % der Kardiomyozyten der Kontrolltiere eine Querschnittsfläche bis maximal $< 70 \mu\text{m}^2$ aufwiesen. Die Katzen aus der Kardiomyopathie-Gruppe wiesen einen Wert von 14,6 % auf.

Wird die zweitkleinste Kategorie 2 mit Querschnittsflächen zwischen 70 und $< 140 \mu\text{m}^2$ betrachtet, liegt die Rangsumme (262,0) der Kontrolltiere erneut sehr deutlich über der Rangsumme (203,0) der Kardiomyopathie-Katzen. Somit waren auch in der Größenkategorie 2 prozentual mehr Kardiomyozytenquerschnittsflächen von Kontrolltieren vertreten. Das geometrische Mittel der Kontrollgruppe betrug 32,8 % wohingegen die Kardiomyopathie-Katzen einen Wert von 29,3 % aufwiesen. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In der Kategorie 3 konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollkatzen und den Kardiomyopathie-Katzen festgestellt werden. Die Kontrollkatzen wiesen signifikant mehr Zellen mit einer Kardiomyozytenquerschnittsfläche von 140 bis $< 210 \mu\text{m}^2$ auf als die Katzen aus der Kardiomyopathie-Gruppe. In der Gruppe der Kontrollkatzen lag das geometrische Mittel bei 25,6 % und somit deutlich höher als bei den Kardiomyopathie-Katzen, die einen geometrischen Mittelwert von 22,9 % aufwiesen. Diese Kategorie stellte sogleich einen Wendepunkt in der Größenverteilung dar. Denn ab der Kategorie 4 bis 10 sind die Kardiomyopathie-Katzen häufiger in den jeweiligen Kategorien vertreten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Rangsumme der Kardiomyopathie-Katzen in Kategorie 4 lag bei 257,0, wohingegen die der Kontrollkatzen bei 208,0 lag.

Bei der Kategorie 5 wiesen die Kardiomyopathie-Tiere eine Rangsumme von 263,0 und die Kontrolltiere eine Rangsumme von 202,0 auf. Das geometrische Mittel wurde in dieser Kardiomyopathie-Gruppe mit 6,8 % und das in der Kontrollgruppe mit 4,8 % ermittelt. Die Rangsumme der KMP-Katzen in der Kategorie 6 war 265,0 und der geometrische Mittelwert 2,7 %. Die Rangsumme in der Kontrollgruppe lag bei 200,0. Auch in den Kategorien 7 bis 10 konnten höhere Rangsummen mittels des U-Tests bei den Kardiomyopathie-Katzen ermittelt

werden. Der geometrische Mittelwert in diesen Kategorien der Kontrollgruppe war nahezu 0,0 %. Hier waren kaum noch Kardiomyozyten mit Querschnittsflächen 420 bis < 700 μm^2 vertreten. In der Kardiomyopathie-Gruppe ähneln sich die Mittelwerte denen der Kontrollgruppe. Dennoch lagen hier die maximalen Prozentwerte über den maximalen Werten der Kontrollgruppe (Abb. 50, Tab. 41).

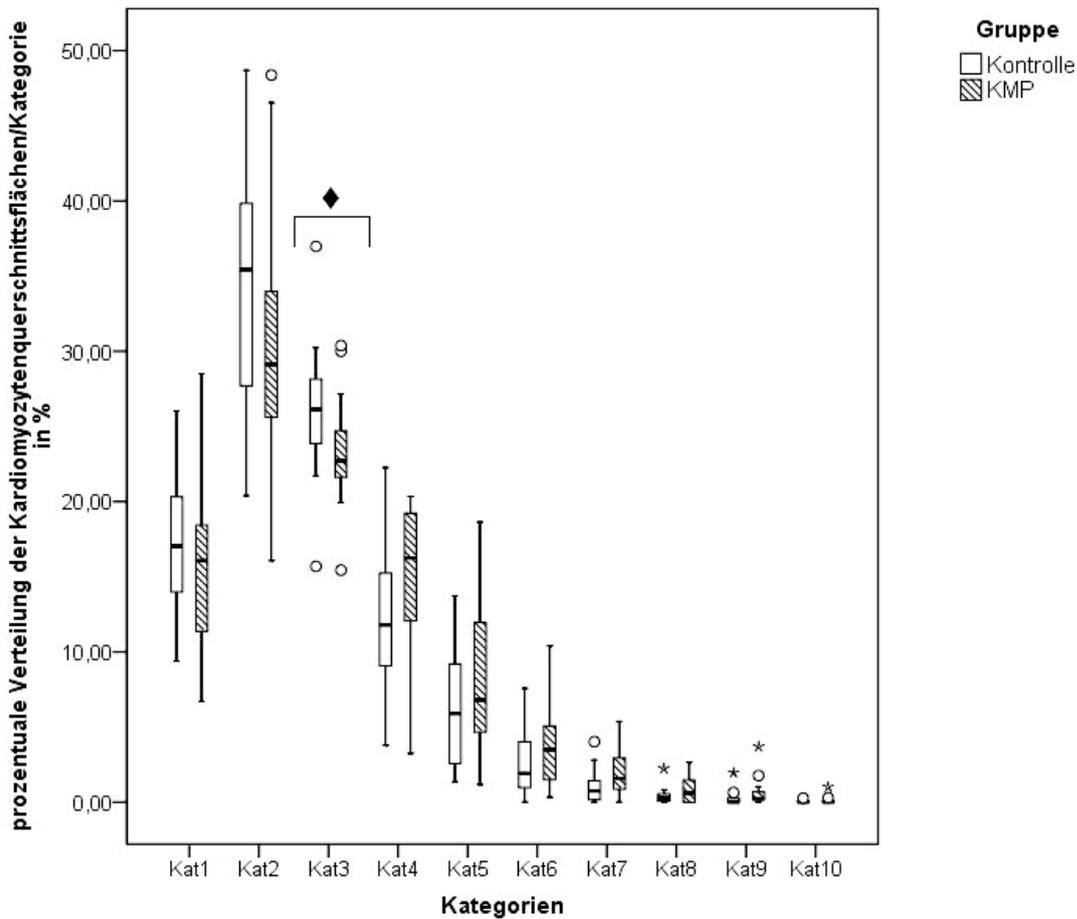


Abb. 50: Vergleichende Darstellung der prozentualen Verteilung der Kardiomyozytenquerschnittsflächen in den einzelnen Größenkategorien von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen

Kat = Kategorie; Kat1: 30 - < 70 μm^2 ; Kat2: 70 - < 140 μm^2 ; Kat3: 140 - < 210 μm^2 ; Kat4: 210 - < 280 μm^2 ; Kat5: 280 - < 350 μm^2 ; Kat6: 350 - < 420 μm^2 ; Kat7: 420 - < 490 μm^2 ; Kat8: 490 - < 560 μm^2 ; Kat9: 560 - < 630 μm^2 ; Kat10: 630 - < 700 μm^2

Box = mittlere 50 % aller Werte; Balken, welcher die Box teilt = Median, Whisker = obere 75 % und untere 25 % der Werte, die keine Ausreißer sind; Kreise = Ausreißer, Stern = Extremwerte; Klammer mit Raute = Signifikanz ($p < 0,05$)

6 Diskussion

Die feline hypertrophe Kardiomyopathie ist eine der häufigsten kardialen Erkrankungen der Katze. Bei Tieren mit bereits diagnostizierter kardiovaskulärer Erkrankung liegt die Prävalenz bei 67,6 % (Riesen et al., 2007).

In der Literatur sind verschiedene histopathologische Kriterien zur Diagnostik der felinen hypertrophen Kardiomyopathie beschrieben (Ferasin, 2009b). Als charakteristisch werden hypertrophe Kardiomyozyten mit hyperchromatischen und vergrößerten Kernen angesehen. Zudem soll es zu einer vermehrten Desorganisation der Muskelfasern im interventrikulären Septum und/oder in der linken freien Ventrikelwand kommen. Eine vermehrte Fibrose sowohl in interstitieller Form als auch als Ersatz von untergegangenen Kardiomyozyten wird ebenfalls beschrieben. Bei der makroskopischen Beurteilung ist das absolute Herzgewicht bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie erhöht. Die linksventrikuläre Form der hypertrophen Kardiomyopathie geht mit einer Zunahme der Stärke der linken Ventrikelwand und des interventrikulären Septums einher und führt zu einer Verengung des linksventrikulären Lumens. Bei der globalen Form kommt es zu einer Verdickung der linken und der rechten Ventrikelwand sowie des interventrikulären Septums. Hierfür charakteristisch ist das verminderte Lumen beider Ventrikel. Nach Fox (2003) ist die hypertrophe Kardiomyopathie mit einer Hypertrophie der Papillarmuskulatur assoziiert.

Trotz dieser Angaben fehlen bisher eindeutige Messwerte, anhand derer eine Orientierung zur Diagnosestellung möglich ist. Auch liegen bisher keine Untersuchungen zur Histomorphometrie des im linken Ventrikel befindlichen *M. papillaris subatrialis* vor, obwohl dieser sich bei der klinischen Untersuchung von betroffenen Katzen oftmals als auffällig darstellt. Die Beurteilung der hypertrophen Kardiomyopathie in der Routineuntersuchung ist gegenwärtig teils starken Untersucher-abhängigen Schwankungen unterworfen. Möglicherweise stellt dies bei eindeutigen Fällen ein weniger großes Problem dar, da Folgeerscheinungen in Organen wie Leber oder Lunge für die Diagnose herangezogen werden können. Doch bei nicht eindeutiger hypertropher Kardiomyopathie können Differenzen in der Beurteilung des Vorhandenseins oder der Ausprägung der Erkrankung entstehen. In der Literatur wurden morphologische Unterschiede bereits aufgeführt, doch in der Routinediagnostik sind sie kaum anwendbar, da keine objektiven Grenzwerte für die Diagnostik am einzelnen Tier herangezogen werden können.

Somit sollten in der vorliegenden Arbeit folgende **Hypothesen** geprüft werden:

Es gibt objektivierbare, histomorphometrische, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Herzen von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und herzgesunden Katzen. Neben messbaren Größenveränderungen der Herzmuskelfasern kommt es zu Umstrukturierungen (*Disarray, Branching*) im Myokard von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie. Hierbei tritt

eine vermehrte Verzweigung der Muskelfasern auf. Im Faserlängsschnitt sind diese als kleine Verzweigungen größerer Muskelfasern erkennbar. Im Querschnitt werden sie durch Kardiomyozyten mit kleineren Querschnittsflächen deutlich.

Die postulierten Unterschiede sollten mittels geeigneter digitaler Messmethoden überprüft werden. Ziel war es, bei nicht eindeutigen Grenzfällen zu ermöglichen, die zuvor ermittelten histologischen Unterschiede als Parameter heranzuziehen und diese gezielt zu vermessen, so dass in Zukunft in der Routinediagnostik eine eindeutige, objektivere Zuordnung des Katzenherzens zu „hypertropher Kardiomyopathie“ oder „herzgesund“ vorgenommen werden kann.

Dazu wurden aus einem Pool von 180 adulten Katzen 15 geeignete Tiere mit hochgradiger, hypertropher Kardiomyopathie ausgewählt. Diese Tiere zeigten erhöhte absolute Herzgewichte. Histologische Kriterien für die Auswahl dieser Tiere waren zum Einen chronische Stauungserscheinungen in den Organen wie z. B. in der Leber und in der Lunge und zum Anderen der Nachweis von Herzfehlerzellen in der Lunge, welche auf eine klinische Herzinsuffizienz schließen lassen.

Zu jeder einzelnen dieser 15 Katzen wurde die bestmögliche Kontrollkatze aus dem Gesamtpool ausgesucht. Bestmöglich bedeutete in diesem Fall, dass das jeweilige „Paar“ nach Möglichkeit das gleiche Geschlecht und die gleiche Rasse, das annähernd gleiche Alter, ähnliche Körpergewichte und einen vergleichbaren Ernährungszustand aufwiesen. Zunächst wurden nur extreme Fälle von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie ausgewählt. Das Ziel war, alle sinnvollen histologischen Parameter zu untersuchen, um zunächst eindeutige, klare Unterschiede festzustellen. Des Weiteren sollte dies ermöglichen, in Zukunft im Rahmen einer gezielten Vermessung dieser Parameter gegebenenfalls diesen/diese Unterschied/Unterschiede festzustellen, um bei weniger eindeutigen Fällen der hypertrophen Kardiomyopathie eine eindeutige Zuordnung der Katze in „erkrankt“, oder „gesund“ vornehmen zu können.

Folgende histologische Parameter wurden im Bereich des linken *M. papillaris subatrialis* in insgesamt drei verschiedenen Ebenen digital vermessen:

1. Maximaler Kardiomyozytendurchmesser im Querschnitt in den Ebenen A und C (100 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)
2. Minimaler Kardiomyozytendurchmesser im Querschnitt in den Ebenen A und C (100 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)
3. Maximaler Kardiomyozytenkerndurchmesser im Querschnitt in den Ebenen A und C (100 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)

4. Minimaler Kardiomyozytenkerndurchmesser im Querschnitt in den Ebenen A und C
(100 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)
5. Querschnittsfläche der Kardiomyozyten in den Ebenen A und C
(100 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)
6. Querschnittsfläche der Kardiomyozytenkerne in den Ebenen A und C
(100 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)
7. Länge der Kardiomyozytenkerne im Längsschnitt in der Ebene B
(50 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)
8. Breite der Kardiomyozytenkerne im Längsschnitt in der Ebene B
(50 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)
9. Abstand zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarkomeren in der Ebene B
(50 Einzelmessungen x 2 x 15 Tiere)
10. Anteil des Bindegewebes/der Fibrose im Bereich der rechten und linken freien Ventrikelwand, des interventrikulären Septums in den Ebenen A und C sowie des *M. papillaris subatrialis* in den Ebenen A, B und C
(20 Bilder x 2 x 15 Tiere)
11. Digitale Vermessung der Querschnittsflächen aller Kardiomyozyten/Bild mittels AxioVision®
(10 Bilder x 2 x 15 Tiere; insgesamt 15624 vermessene Kardiomyozyten)

Die Messungen 1 – 9 wurden jeweils einzeln per Hand mit Hilfe eines digitalen „Zeichenstiftes“ in der Software analySIS® ermittelt. Bei den Punkten 1 – 6 wurden nur jene Kardiomyozyten vermessen, die einen zentral angeschnittenen Kern aufwiesen. In Bezug auf Punkt 10 wurden die jeweils 20 Fotografien der 30 Herzen einzeln in AxioVision® bearbeitet, so dass immer eine exakte Zuordnung entweder zur Herzmuskelzelle, zu Bindegewebe bzw. Fibrose oder zu optisch „leeren“ Zellzwischenräumen gewährleistet war. Bei der Erfassung der Querschnittsflächen aller Kardiomyozyten im Bild bestand die Problematik darin, dass AxioVision® die Zellgrenzen benachbarter Kardiomyozyten nicht immer eindeutig identifizieren konnte und so beispielsweise zwei benachbarte Zellen als eine Zelle gezählt wurden. Deshalb wurde nachfolgend jedes der insgesamt 300 Binärbilder durchgesehen und mit der Original-

H.E.-Fotografie verglichen. Fehlerhaft erkannte Zellgrenzen wurden vor der Messung manuell korrigiert.

Grund für die Untersuchungen im Bereich des *M. papillaris subatrialis* waren Untersuchungen von Adin und Diley-Poston (2007), nach deren Ergebnissen die Hypertrophie der linken Papillarmuskulatur die einzigen Hinweise für eine hypertrophe Kardiomyopathie bei Katzen sein kann. Ihre im Echokardiogramm durchgeführten Untersuchungen ergaben eine signifikant größere Papillarmuskulatur neben einem signifikant stärkeren Septum und einer stärkeren linken freien Ventrikelwand bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (Adin und Diley-Poston, 2007). Bei der makroskopischen Untersuchung feliner Herzen mit hypertropher Kardiomyopathie stellten auch Kittleson et al. (1999) und Liu und Tilley (1980) eine Hypertrophie der linken Papillarmuskulatur fest. In der Literatur fehlen dennoch detaillierte histomorphologische Untersuchungen zum *M. papillaris subatrialis* bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie.

Es wurden nicht nur die mikroskopisch-morphometrischen Parameter auf signifikante Unterschiede hin untersucht, sondern auch umfangreiche makroskopisch-morphometrische Messungen am gescannten Herzquerschnitt in Höhe der Scheibe „B“ durchgeführt:

1. Gesamte Querschnittsfläche
2. Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur
3. Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur
4. Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit interventrikulärem Septum und Papillarmuskulatur
5. Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur
6. Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur
7. Querschnittsfläche des interventrikulären Septums mit Papillarmuskulatur
8. Querschnittsfläche des interventrikulären Septums ohne Papillarmuskulatur
9. Querschnittsfläche des linken Lumens ohne Papillarmuskulatur
10. Querschnittsfläche des rechten Lumens ohne Papillarmuskulatur
11. Maximaler Durchmesser des gescannten Herzquerschnitts
12. Minimaler Durchmesser des gescannten Herzquerschnitts

13. Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur
(6 Messungen x 5 Lokalisationen x 2 x 15 Tiere)
14. Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur
(6 Messungen x 5 Lokalisationen x 2 x 15 Tiere)
15. Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur
(6 Messungen x 5 Lokalisationen x 2 x 15 Tiere)
16. Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur
(6 Messungen x 5 Lokalisationen x 2 x 15 Tiere)
17. Stärke des interventrikulären Septums mit Papillarmuskulatur
(6 Messungen x 3 Lokalisationen x 2 x 15 Tiere)
18. Stärke des interventrikulären Septums ohne Papillarmuskulatur
(6 Messungen x 3 Lokalisationen x 2 x 15 Tiere)

Auch hier wurde jeder Wert einzeln mit Hilfe eines digitalen „Zeichenwerkzeugs“ zur Flächenmessung in analySIS® per Hand erhoben.

6.1 Patientendaten

Das Alter der Tiere aus der Kardiomyopathie-Gruppe lag zwischen 24 und 186 Monaten und das der Kontrolltiere zwischen 24 und 180 Monaten. In der Gruppe der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie waren 14 der Tiere männlichen und ein Tier weiblichen Geschlechts. Bei den Kontrollkatzen waren 13 Katzen männlich und zwei Tiere weiblich. Es gab bezüglich der Körpermasse, des Ernährungszustandes oder der Wirbellänge keine geschlechtsbedingten Unterschiede. Die Wirbellänge ist genetisch determiniert und damit beim adulten Tier im Gegensatz zur Körpermasse und zum Ernährungszustand nicht von Lebens- und Ernährungsbedingungen abhängig, die mitunter starken Schwankungen unterliegen. Damit eignet sich die Wirbellänge als Bezugsgröße deutlich besser.

6.2 Makroskopisch-anatomische Parameter

Wie bereits oben näher erläutert, wurden insgesamt 30 Tiere einer genauen makroskopisch- und mikroskopisch-morphologischen Untersuchung mittels digitaler Messmethoden unterzogen.

Nach Schulz (1991) ist das absolute Herzgewicht von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, zu denen das Alter oder der Trainingszustand gehören. Somit liegen in der Literatur auch

unterschiedlichste Angaben über das absolute Herzgewicht bei der Katze vor und die Spannweite ist zum Teil sehr weit. Das relative Herzgewicht bezogen auf das Körpergewicht hingegen ist etwas geringeren Schwankungen unterworfen. Schulz und Kollegen geben Werte für das absolute Herzgewicht zwischen 13 bis 19 g mit einem relativen Herzgewicht von 0,53 % bei herzgesunden Katzen an (Schulz, 1991). Aber auch Werte von absoluten Herzgewichten zwischen 7,8 – 19,7 g werden von Bolliger (1958) sowie Koch und Berg (1993) berichtet.

Das hypertrophe Katzenherz wird mit einem erhöhten absoluten Herzgewicht in Zusammenhang gebracht. In der Literatur sind Werte bis zu 42 g dokumentiert (Dahme und Weiss, 2007). Liu et al. (1993) beschreiben absolute Herzgewicht zwischen 19 und 33 g.

In der vorliegenden Arbeit lagen die Herzgewichte der Kontrollkatzen zwischen 13 und 19 g mit relativen Herzgewichten von 0,27 bis 0,51 %. Drei Tiere (Nr. 10, 13, 14) waren durch ein geringes relatives Herzgewicht charakterisiert (0,27 bis 0,29 %). Eine dieser Katzen zeigte einen sehr guten und die zwei verbleibenden einen adipösen Ernährungszustand.

In der Gruppe der Kardiomyopathie-Tiere lagen die absoluten Herzgewichte zwischen 21 und 35 g; die relativen Herzgewichte lagen zwischen 0,31 und 0,84 %. Sieben Katzen wiesen ein relatives Herzgewicht $< 0,51$ % auf. Diese Tiere waren jedoch durch ein erhöhtes absolutes Herzgewicht gekennzeichnet. Sechs der Katzen waren adipös mit einem Körpergewicht von bis zu 7,0 kg. Eine Katze wies ein Körpergewicht von 7,5 kg mit einem guten Ernährungszustand auf. Dies verdeutlicht die starken Schwankungen auch bei den relativen Herzgewichten und wirft die Frage auf, ob die Angaben der relativen Herzgewichte in der Literatur möglicherweise bei Katzen geringerer Körpermasse ermittelt wurden. Um eine von derartigen Schwankungen unabhängige Bezugsgröße zu erhalten, wurde in dieser Arbeit der Abstand vom ersten bis achten Thorakalwirbel als Körpergewichts-unabhängiges Maß herangezogen. Dieser war in beiden Gruppen nahezu gleichgroß. Der arithmetische Mittelwert in der Gruppe der Kontrolltiere betrug $8,870 \pm 0,427$ cm gegenüber $8,730 \pm 0,634$ cm bei den Kardiomyopathie-Katzen. Nach Berechnung des Verhältnisses zwischen absolutem Herzgewicht und Wirbelabstand wurde ein überraschendes Ergebnis beobachtet: Die Kontrollgruppe lag mit ihren Werten zwischen 1,383 und 2,317 g/cm, während die Kardiomyopathie-Katzen Werte zwischen 2,577 und 3,483 g/cm aufwiesen. Somit stellt sich die Wirbellänge als deutlich bessere Bezugsgröße für das relative Herzgewicht und darüber hinaus für eine Grenzwertbestimmung zwischen herzgesunden und Kardiomyopathie-Katzen dar.

6.3 Makroskopische Parameter am gescannten Herzquerschnitt

6.3.1 Flächen der Ventrikelwände und der Septen

Die Ergebnisse der digitalen Flächenvermessungen an den gescannten Herzquerschnitten verdeutlichen die Unterschiede zwischen den herzgesunden Kontrollkatzen und den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie.

Felgner (1999) führte Untersuchungen bezüglich morphologischer Unterschiede zwischen juvenilen und adulten, männlichen wie auch weiblichen Katzen in Abhängigkeit des Plasma-Taurin-Spiegels durch. Hierzu untersuchte sie die Querschnittsflächen der Ventrikelwände inklusive der Septen mit Papillarmuskulatur und darüber hinaus die Fläche der rechten Ventrikelwand inklusive der Querschnittsfläche des rechten Lumens. Des Weiteren wurden die Querschnittsflächen der rechten und linken Lumina vermessen. Diese Untersuchungen wurden an herzgesunden Katzen durchgeführt. Für die linke Ventrikelwand ermittelte sie bei männlichen, adulten Katzen arithmetische Mittelwerte von $2,52 \pm 0,57 \text{ cm}^2$ und bei den weiblichen, adulten Tieren arithmetische Werte von $2,40 \pm 0,67 \text{ cm}^2$. Die männlichen, adulten Katzen wiesen bei der Fläche der rechten Ventrikelwand Werte von $0,77 \pm 0,23 \text{ cm}^2$ und die weiblichen Katzen Werte von $0,68 \pm 0,38 \text{ cm}^2$ auf.

In der vorliegenden Arbeit wurden weit mehr und detailliertere Flächenmessungen an den gescannten Herzquerschnitten durchgeführt. Dabei wurden signifikante Unterschiede in den Flächen der linken und rechten Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur festgestellt. Hierbei wiesen die Kardiomyopathie-Tiere in der Fläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur arithmetische Mittelwerte von $2,05 \pm 0,02 \text{ cm}^2$ resp. $1,74 \pm 0,07 \text{ cm}^2$ ohne Papillarmuskulatur auf. Die Werte der Kontrolltiere betragen $1,70 \pm 0,03 \text{ cm}^2$ resp. $1,49 \pm 0,03 \text{ cm}^2$. In Bezug auf die Fläche der rechten Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur ergaben sich in der Kardiomyopathie-Gruppe Werte von $1,02 \pm 0,03 \text{ cm}^2$ resp. $0,89 \pm 0,07 \text{ cm}^2$ und für die herzgesunden Katzen Werte von $0,82 \pm 0,02 \text{ cm}^2$ resp. $0,65 \pm 0,01 \text{ cm}^2$. In Bezug auf die Fläche des Septums mit und ohne Papillarmuskulatur lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kardiomyopathie-Katzen und den Kontrollkatzen vor. Die Kardiomyopathie-Katzen wiesen eine mittlere Querschnittsfläche des Septums mit Papillarmuskulatur von $1,23 \pm 0,03 \text{ cm}^2$ und ohne Papillarmuskulatur von $1,03 \pm 0,03 \text{ cm}^2$ auf. Bei den Kontrollkatzen lagen die arithmetischen Mittelwerte bei $1,02 \pm 0,02 \text{ cm}^2$ resp. bei $0,86 \pm 0,02 \text{ cm}^2$.

Auch beim Vergleich der gesamten Querschnittsfläche der gescannten Herzen lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor. Die Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen wies einen arithmetischen Mittelwert von $2,79 \pm 0,04 \text{ cm}^2$ auf. Die Kontrolltiere im Vergleich zeigten einen Durchschnittswert von $2,30 \pm 0,04 \text{ cm}^2$.

Die Messungen der linken Ventrikelwand von Felgner (1999) entsprechen den Messungen der Fläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in der vorliegenden Arbeit. Hier wurden bei den Kardiomyopathie-Katzen Werte von $2,46 \pm 0,03 \text{ cm}^2$ und bei den Kontrolltieren von $2,02 \pm 0,04 \text{ cm}^2$ ermittelt. Die Ergebnisse der Kontrolltiere lagen deutlich unter den von Felgner (1999) erfassten Daten. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise auf die unterschiedliche Methodik der beiden Arbeiten zurückzuführen.

6.3.2 Flächen der Lumina

Felgner (1999) ermittelte eine durchschnittliche Querschnittsfläche des linken Lumens bei herzgesunden, adulten Katzen zwischen $0,53$ und $0,57 \text{ cm}^2$ abhängig vom Geschlecht der Tiere. Bei der Querschnittsfläche des rechten Lumens stellte sie Werte zwischen $0,35$ und $0,38 \text{ cm}^2$ fest.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei den Kontrolltieren für die Querschnittsfläche des linken Lumens ein arithmetischer Mittelwert von $0,31 \pm 0,03 \text{ cm}^2$ und für die Querschnittsfläche des rechten Lumens ein Durchschnittswert von $0,63 \pm 0,04 \text{ cm}^2$ ermittelt.

Wie bereits bei den Querschnittsflächen, so wurden auch im Bezug auf die Lumina unterschiedliche Ergebnisse bei den Kontrollkatzen im Vergleich zur Arbeit von Felgner (1999) ermittelt. Möglicherweise kommt diese Differenz zwischen der vorliegenden Arbeit und der von Felgner (1999) durch unterschiedlich durchgeführte Schnittebenen im Herzen zustande. Auch hat Felgner (1999) die von ihr untersuchten Herzen mindestens 24 Stunden fixieren lassen, wohingegen die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Herzen mindestens 72 Stunden fixiert wurden. Dies könnte zu unterschiedlichem Verhalten des Myokards und so zu den variierenden Ergebnissen geführt haben.

Bezüglich der Kardiomyopathie-Katzen wurden arithmetische Mittelwerte von $0,45 \pm 0,07 \text{ cm}^2$ für das linke Lumen resp. von $0,69 \pm 0,07 \text{ cm}^2$ für das rechte Lumen festgestellt. Diese Werte liegen über denen der Kontrolltiere. Eine statistische Signifikanz ergab sich hierbei nicht. Als Ursache dessen kann, wie in der Arbeit von Cesta und Kollegen beschrieben, bei einigen hypertrophen Herzen ein bereits fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung vorliegen, so dass hier bereits von einer hypertrophen Kardiomyopathie im Endstadium („End-stage cardiomyopathy“) gesprochen werden muss (Cesta et al., 2005). In dieser fortgeschrittenen Krankheitsphase mit besonderer Schwere und Dauer der Erkrankung liegt bereits eine relative Dilatation der Ventrikelkammern und darüber hinaus eine relative Verdünnung der Ventrikelwände vor (Cesta et al., 2005). Dies könnte erklärend für die hier vorliegende relative Erhöhung der Lumina der Kardiomyopathie-Katzen sein. Eine mögliche Ursache für die bei Kardiomyopathie-Tieren im Vergleich zu Kontrollkatzen unveränderten Lumina könnte ein verändertes Verhalten des Myokards während der Fixation, bedingt durch ein verändertes

myokardiales Fasergefüge, sein. Des Weiteren könnte die Ursache der im Vergleich zu den Kontrollkatzen nicht verringerten Querschnittsfläche des Lumens durch Umstrukturierung des Myokards im Krankheitsverlauf und somit zu verändertem Verhalten während des Fixierungsprozesses bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie hervorgerufen worden sein. Auch könnte die Umstrukturierung des hypertrophen Myokards ein beschleunigtes Eintreten der Totenstarre mit verändertem Kontraktionsverhalten verursacht haben. Weiteres Problem war der teilweise nicht genau bekannte Todeszeitpunkt und auch die unterschiedliche postmortale Aufbewahrung des Tierkörpers. Der Einfluss dieser Faktoren auf die Messungen in den beiden Gruppen kann nicht sicher eingeschätzt werden. Doch auch in der Routinediagnostik existiert dieses Problem. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Fehler bei den beiden Gruppen in etwa gleich groß ist.

6.3.3 Stärken der Ventrikelwände und der Septen

Liu et al. (1993) stellte umfangreiche, makroskopische Untersuchungen an unterschiedlichen Lokalisationen der linken Ventrikelwand und des Septums bezüglich der Stärken bei Kardiomyopathie- und Kontrollkatzen an.

Im Bereich der posterioren linken Ventrikelwand bei Kardiomyopathie-Katzen wurden Werte von $8,0 \pm 0,1$ mm ermittelt. Bei den Kontrolltieren hingegen lagen die Werte bei $6,0 \pm 0,2$ mm. Die Stärke der anterioren linken Ventrikelwand bei Kardiomyopathie-Katzen ergab einen Durchschnittswert von $9,0 \pm 0,1$ mm. Der Wert der Kontrolltiere lag bei $6,0 \pm 0,3$ mm. Die durchgeführten Stärkenmessungen im Bereich des Septums ergaben einen durchschnittlichen Wert von $9,0 \pm 0,2$ mm. Bei seinen Kontrolltieren stellte er einen Durchschnittswert von $5,0 \pm 0,2$ mm fest (Liu et al., 1993).

Auch Van Vleet und Kollegen führten Untersuchungen zu den Stärken der linken Ventrikelwand und des Septums bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie durch. Sie ermittelten Durchschnittswerte für die linke caudobasale Ventrikelwand bei Kardiomyopathie-Katzen von $8,33 \pm 1,51$ mm und bei Kontrollkatzen von $5,96 \pm 0,71$ mm (Van Vleet et al., 1980). Bei der Septumstärke stellten sie für die Kardiomyopathie-Tiere eine durchschnittliche Stärke von $8,78 \pm 1,72$ mm und bei den Kontrolltieren einen Durchschnittswert von $5,87 \pm 0,75$ mm fest. Diese Daten decken sich im Wesentlichen mit den von Liu et al. (1993) erhobenen Werten.

Felgner (1999) stellte bezüglich der Stärken der Ventrikelwände und der Septen ebenfalls Untersuchungen an. Hierzu maß sie jeweils die Stärke an 3 verschiedenen Lokalisationen der Ventrikelwand und des Septums mit Papillarmuskulatur und bildete daraus die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte. Eine Lokalisations-abhängige Unterscheidung innerhalb der Ventrikelwände führte sie in ihrer Arbeit nicht durch. Für die Stärke der linken Ventrikelwand ermittelte sie bei adulten Katzen Werte zwischen 3,98 und 4,44 mm. Im Bereich der rechten

Ventrikelwand ergaben sich Werte von 1,44 bis 1,58 mm bei den adulten Katzen. Die Septumstärke betrug zwischen 4,22 und 4,49 mm.

Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Messungen im Bereich der fünf Lokalisationen der linken Ventrikelwand bei den Kardiomyopathie-Katzen lagen die Werte deutlich über denen der Kontrolltiere. Bei den Messungen mit Papillarmuskulatur ergaben sich hier bei den Kardiomyopathie-Tieren Werte zwischen 8,66 und 12,39 mm und zwischen 7,44 und 10,63 mm bei den Kontrolltieren. Diese Unterschiede waren in der Lokalisation 4 statistisch signifikant. Hier ist darauf hinzuweisen, dass dies die Lokalisation des *M. papillaris subatrialis* ist. Bei den Messungen der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur wurden bei den Kardiomyopathie-Katzen Durchschnittswerte von 5,80 und 7,63 mm gegenüber 4,97 und 6,19 mm bei den Kontrollkatzen festgestellt. Hier lagen statistisch signifikante Unterschiede bei den Messungen in den Lokalisationen 1 bis 4 vor. In der Lokalisation 5 lagen die Werte der Kardiomyopathie-Katzen auch über den Werten der Kontrolltiere, diese Differenz konnte statistisch jedoch nicht als signifikant bestätigt werden.

Ebenso wie bei den Parametern der linken Ventrikelwand lagen auch die Werte der Kardiomyopathie-Katzen im Bereich der rechten Ventrikelwand deutlich über denen der Kontrolltiere. Deutliche Unterschiede fanden sich in der vorliegenden Arbeit zwischen den Kontrolltieren und den Kardiomyopathie-Tieren in Bezug auf die Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur. Die Kardiomyopathie-Katzen wiesen hier Werte zwischen 1,85 und 3,35 mm auf. Die Stärken der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur lagen zwischen 1,54 und 2,81 mm bei den Kontrolltieren und waren somit höher als die von Felgner (1999) ermittelte Werte. Signifikanzen bezüglich der Stärken der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur fanden sich in den Lokalisationen 2 und 5. Bei dem Vergleich der Stärken der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur fanden sich deutlich höhere Werte in der Gruppe der Kardiomyopathie-Tiere. Hier lagen die Werte zwischen 1,40 und 3,02 mm im Vergleich zu den Kontrolltieren, bei denen Werte von 1,07 und 2,57 mm festgestellt wurden. Eine statistische Signifikanz lag in den Lokalisationen 2 bis 5 vor. Im Bereich der Lokalisation 1 war die Ventrikelwand der Kardiomyopathie-Tiere stärker im Vergleich zu der Kontrollgruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die Ergebnisse im Bereich des Septums spiegelten im Wesentlichen die Ergebnisse der Stärken der rechten und linken Ventrikelwände wider. Auch hier waren die Werte der Kardiomyopathie-Katzen größer als die der Kontrolltiere. Der arithmetische Mittelwert der sechs Messungen mit Papillarmuskulatur je Lokalisation lag zwischen 7,73 und 9,78 mm bei den Kardiomyopathie-Tieren und zwischen 6,93 und 8,11 mm bei den Kontrollkatzen. Die Stärken des Septums ohne Papillarmuskulatur lagen zwischen 5,45 und 6,59 mm bei den Kardiomyopathie-Katzen und zwischen 4,79 und 5,49 cm bei den Kontrolltieren. Signifikante Unterschiede fanden sich jeweils in der Lokalisation 2. In den übrigen Lokalisationen waren

die Werte der Kardiomyopathie-Tiere höher, jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Die Werte der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie stimmten im Wesentlichen mit den von Liu et al. (1993) ermittelten Werten überein. Die hier erhobenen Daten der Kardiomyopathie-Tiere lagen geringfügig und die der Kontrolltiere deutlich über den von Liu et al. (1993) und Van Vleet et al. (1980) ermittelten Werten.

Weitere Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen lagen im maximalen und minimalen Durchmesser der gescannten Scheibe „B“ vor. Der maximale Durchmesser der Kardiomyopathie-Katzen betrug im Mittel $3,48 \pm 0,07$ cm und der minimale Durchmesser im Durchschnitt $2,81 \pm 0,04$ cm. Bei den Kontrolltieren wurden Werte von $2,87 \pm 0,06$ cm und $2,28 \pm 0,04$ cm ermittelt. Diese Unterschiede konnten auch als statistisch signifikant gesichert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der makroskopischen-morphologischen Untersuchung am gescannten Herzquerschnitt in Höhe der Scheibe „B“ im Vergleich der Werte zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede im Bereich der Querschnittsflächen und in einigen Lokalisationen der Stärken der Ventrikelwände und der Septen und darüber hinaus auch in Bezug auf den maximalen sowie minimalen Durchmesser des gescannten Herzquerschnitts festzustellen waren. Darüber hinaus kann hier die Aussage getätigt werden, dass im Allgemeinen die Katzen der Kardiomyopathie-Gruppe höhere arithmetische Mittelwerte aufwiesen als die Gruppe der Kontrolltiere.

Somit kann die zu Beginn der Arbeit aufgestellte Hypothese bezüglich der makroskopischen Parameter bestätigt werden. Eine Ausnahme bilden hier jedoch die Querschnittsflächen der Lumina.

Geeignete Größen für eine praxisorientierte, erleichterte Diagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie von Katzen sind somit die Querschnittsflächen am gescannten Herzen. Ebenfalls diagnostisch verwendet werden können die Ventrikelwandstärken, die Stärke des Septums und der maximale sowie minimale Durchmesser am gescannten Herzquerschnitt.

6.4 Mikroskopisch-morphologische Parameter

6.4.1 Kardiomyozyten

In der Literatur wird häufig im Zusammenhang mit der hypertrophen Kardiomyopathie auch eine Hypertrophie der Kardiomyozyten im Bereich des linken Ventrikels beschrieben. Dies wurde bisher nicht nur beim Menschen, sondern auch bereits bei Katzen beobachtet (Cesta et al., 2005; Fox, 2003; Hughes, 2004). Diese Untersuchungen scheinen jedoch zumindest

die Katze betreffend eher subjektiv zu sein. Marino et al. (1983) führte morphometrische Messungen am rechten hypertrophen Papillarmuskel bei Katzen durch. Er stellte signifikante Unterschiede zwischen den erkrankten Tieren und den Kontrollkatzen fest. Nach seinen Beobachtungen verdoppelte sich die Querschnittsfläche der Kardiomyozyten nahezu. In der vorliegenden Arbeit wurden keine solch drastischen Unterschiede in der Querschnittsfläche der Kardiomyozyten festgestellt. Bei den Querschnittsflächen der Kardiomyozyten wurden zwar höhere Durchschnittswerte bei den Kardiomyopathie-Katzen festgestellt, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant.

Buchholz (1985) stellte in ihrer Arbeit ebenfalls morphometrische Studien von Kardiomyozyten hypertropher Katzenherzen an. Sie vermaß hierbei den Faserdurchmesser von 150 Kardiomyozyten pro Tier im Querschnitt aus dem Bereich der linken Ventrikelwand. Das arithmetische Mittel betrug in Bezug auf den Faserdurchmesser aller Tiere mit hypertropher Kardiomyopathie $15,7 \pm 3,4 \mu\text{m}$. Der arithmetische Mittelwert des Faserdurchmessers aller Kontrollkatzen wurde mit $13,9 \pm 1,3 \mu\text{m}$ erfasst. Der von ihr ermittelte Faserdurchmesser ist dem minimalen Kardiomyozytendurchmesser in der vorliegenden Arbeit äquivalent. Beachtet aber werden muss, dass sie keine Vorauswahl der Kardiomyozyten durchgeführt hat. Sie vermaß alle Herzmuskelzellen, unabhängig davon, ob der Kern angeschnitten war oder nicht. Dies ist aufgrund der sehr unterschiedlichen Messebenen ein recht schwer zu vergleichender Parameter.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein arithmetischer Mittelwert des maximalen Durchmessers der Kardiomyozyten von Kardiomyopathie-Katzen in Ebene A von $21,79 \pm 0,58 \mu\text{m}$ und in Ebene C von $23,26 \pm 0,63 \mu\text{m}$ ermittelt. Der minimale Durchmesser betrug $12,06 \pm 0,42 \mu\text{m}$ resp. $12,74 \pm 0,52 \mu\text{m}$. Auffällig hierbei war, dass der arithmetische Mittelwert des minimalen Durchmessers der Kardiomyopathie-Tiere über den Werten der Kontrolltiere lag. Dies würde den Untersuchungsergebnissen von Marino et al. (1983) entsprechen. Marino und Kollegen haben ihre Untersuchungen im Bereich des rechten hypertrophen Papillarmuskels durchgeführt und fanden in ihrer Arbeit heraus, dass der minimale Durchmesser sich vergrößert und sich dadurch die ellipsoide Gestalt der Kardiomyozyten im Laufe des Krankheitsprozesses abrundet (Marino et al., 1983). Eine scharfe Trennung zwischen den Werten beider Gruppen gelang jedoch nicht. Die Werte der Tiere aus der Kardiomyopathie-Gruppe entsprachen in der Gesamtheit aller Werte nahezu denen aus der Kontrollgruppe.

Nach Untersuchungen von Kozlovskis et al. (1991) nahm das Kardiomyozytenvolumen bei herzgesunden Katzen von der Herzbasis bis Herzspitze zwar nicht signifikant, aber leicht zu. Zwar wurde in der vorliegenden Arbeit das Zellvolumen nicht vermessen, aber diese Beobachtung konnte bei den Querschnittsflächen sowohl bei den Kontrolltieren, als auch bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie ebenfalls festgestellt werden. Kozlovskis und Kollegen stellten ebenfalls fest, dass die Zelllänge sich nicht veränderte und so die zugrunde

liegende Ursache der Vergrößerung des Zellvolumens ausschließlich durch einer Zunahme der Querschnittsfläche hervorgerufen wurde (Kozlovskis et al., 1991). Die Ursache dessen blieb jedoch ungeklärt.

6.4.2 Kardiomyozytenkerne

Für Fox und Kollegen sind vergrößerte und hyperchromatische Myozytenkerne pathognomonisch für die feline hypertrophe Kardiomyopathie (Fox, 2003). Kenngrößen liegen hierzu in der Literatur jedoch nicht vor. In der vorliegenden Arbeit wurden hierzu umfassende morphometrische Untersuchungen durchgeführt. Hinsichtlich des maximalen Durchmessers konnte eine leichte, aber nicht signifikante Vergrößerung der Kerne im Querschnitt festgestellt werden. Diese Beobachtung konnte in Bezug auf den minimalen Kernquerschnitt nicht bestätigt werden. Hierbei waren auch kaum Unterschiede zwischen den Ebenen festzustellen. In Bezug auf die Querschnittsfläche konnte ebenfalls eine leichte Vergrößerung derselben ermittelt werden. Ein signifikanter Unterschied lag allerdings nicht vor. Betrachtet man die Kerne im Längsschnitt, so waren die durchschnittliche Länge der Kerne der Kardiomyopathie-Katzen im Gegensatz zu den Kontrolltieren sowie die Werte der Breite der Kerne vergrößert. Diese beobachteten Unterschiede waren in Bezug auf die Breite der Kerne im Längsschnitt statistisch signifikant und mit den Ergebnissen von Fox (2003) vereinbar. Ein möglicher Grenzwert konnte jedoch in Bezug auf die Breite der Kerne im Längsschnitt nicht ermittelt werden.

Eine anfängliche Fragestellung war, ob sich das Verhältnis zwischen Kardiomyozyt und dazugehörigem Kern verändere. Aufgrund dessen wurde dieses bei jeder Einzelmessung zusätzlich errechnet. Im Vergleich zwischen den Kardiomyopathie-Katzen und den Kontrollkatzen ergaben die arithmetischen Mittelwerte jedoch annähernd gleiche Werte.

Zusammenfassend zeigten die Messwerte der Kardiomyozyten und ihrer Kerne mit Ausnahme eines Wertes (Breite der Kerne im Längsschnitt) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar konnten durchaus Tendenzen herausgearbeitet werden, jedoch nicht in dem Maße, wie es in der Literatur bereits beschrieben worden ist. Da jedoch bislang noch keine Untersuchungen im Bereich des Papillarmuskels im linken Ventrikel hypertropher Katzenherzen durchgeführt worden sind, kann hier kein direkter Vergleich zur Literatur gezogen werden. Möglicherweise treffen die Aussagen über die Hypertrophie von Kardiomyozyten auf Kernebene auf die linke freie Ventrikelwand, jedoch nicht, zumindest nicht in nennenswertem Ausmaß, auf den linken Papillarmuskel zu. Die Theorie der Hypertrophie von Kardiomyozyten ist zumindest bei den Messungen, die ausschließlich auf Kern-

ebene durchgeführt worden sind, nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbar. Diese Aussage kann jedoch nur in Bezug auf die hier untersuchten Areale getätigt werden.

6.4.3 Z-Banden

Mittels Toluidinblau wurden in Ebene B die Z-Streifen deutlicher dargestellt als sie nach einer Färbung mit Hämalaun-Eosin, Azanfärbung nach *Heidenhain*, Silberimprägnation nach *Gomori* oder bei einer Färbung nach *van Giesson* hervortreten würden. Der Abstand zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarkomeren wurde vermessen. Es sollte geprüft werden, ob während des Krankheitsprozesses morphologische Unterschiede auf Sarkomerebene auftreten. Die Messungen gestalteten sich z. T. schwierig, da bereits beim ersten Einsetzen von Autolyse die Z-Banden schnell undeutlich wurden. Die Ergebnisse zeigten einen etwas erhöhten Mittelwert in der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen im Vergleich zu den Kontrolltieren, aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

6.5 Fibrose

Bei der humanen hypertrophen Kardiomyopathie wurde in der linken Ventrikelwand ein signifikant höherer Anteil der Fibrose mit 10,5 (4,3) % im Gegensatz zu Kontrollherzen mit 1,1 (0,5) % festgestellt, wobei der Anteil der Fibrose im ventrikulären Septum höher war als in der linken freien Ventrikelwand. Der Anteil der Fibrose korrelierte jedoch nicht mit dem Herzgewicht der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (Tanaka et al., 1986). Anders als Tanaka und Kollegen stellte Varnava et al. (2000) eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Hypertrophie und dem Anteil der Fibrose beim Menschen fest.

In der vergleichenden Arbeit der hypertrophen Kardiomyopathie zwischen Mensch, Katze und Hund von Liu und Kollegen wurde festgestellt, dass eine myokardiale Fibrose bei Tieren kaum oder gar nicht vorzufinden war. So wurde bei 86 % der Menschen, aber nur bei 53 % der Katzen und bei 40 % der untersuchten Hunde eine myokardiale Fibrose überhaupt festgestellt (Liu et al., 1993).

Fox (2003) beschreibt u. a. als Charakteristikum der hypertrophen Kardiomyopathie bei Katzen das Auftreten fokaler myokardialer Infarkte.

Untersuchungen zur End-stage hypertrophen Kardiomyopathie von Cesta und Kollegen bestätigen die Aussagen von Fox (2003) (Cesta et al., 2005). Hier wiesen drei von drei Katzen ausgeprägte fibrotische Areale innerhalb des Myo- und Endokards auf. Prominent bei diesen Tieren waren die multifokalen Vernarbungen, die hier auf myokardiale Infarkte schließen lassen (Cesta et al., 2005). Kittleson und Kollegen machten bei 100 % der untersuchten

Katzen mit Kardiomyopathie die Beobachtung einer mittel- bis hochgradigen, interstitiellen Fibrose (Kittleson et al., 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurden unter Zuhilfenahme zweier verschiedener Verfahren Untersuchungen zum Anteil der Fibrose in unterschiedlichen Lokalisationen im hypertrophen und physiologischen Katzenherzen angestellt. Nicht in die Auswertung mit eingeschlossen wurde die prominente Endokardfibrose dreier Tiere aus der Gruppe der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie. Nach Methode 1, bei der die vier auffälligsten fibrotischen Areale im Bereich der linken freien Ventrikelwand und des interventrikulären Septums fotografiert und mittels AxioVision[®] errechnet wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Nur in Ebene C war die Fibrose bei den Kardiomyopathie-Katzen prozentual höher. Auffällig war nur die weitaus stärkere Streuung bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie. In Ebene A wiesen fünf Katzen aus der Kardiomyopathie-Gruppe einen hohen Anteil an Fibrose (> 10,0 %) auf. Die Katze Nr. 27 aus der Gruppe der Kardiomyopathie-Tiere zeigte hierbei den größten Anteil an Fibrose (> 20,0 %) aller 30 Tiere. Bei fünf Katzen lag jedoch der prozentuale Anteil unter fünf Prozent. In der Gruppe der Kontrollkatzen hingegen waren es nur drei Katzen, bei denen eine Fibrose über 10,0 % nachgewiesen werden konnte. Diese Ergebnisse spiegeln z. T. die Ergebnisse aus der Arbeit von Liu et al. (1993) wider, da es in der Kardiomyopathie-Gruppe Katzen gibt, bei denen der Anteil der Fibrose nicht schwerwiegend oder gar nicht erhöht war. Dennoch waren Kardiomyopathie-Katzen vertreten, bei denen der Anteil der Fibrose bei weitem den Anteil der Fibrose der Kontrollkatzen überstieg. Ähnliche Werte finden sich auch in der Ebene B und C. Auch hier waren die Katzen mit dem höchsten Anteil an Fibrose in der Gruppe der Kardiomyopathie-Katzen zu finden. Diese Ergebnisse sind in dieser Hinsicht mit den Untersuchungsergebnissen von Cesta et al. (2005) und Kittleson et al. (1999) vereinbar.

Die Ergebnisse, die durch die objektivere Methode 2 ermittelt worden sind, zeigten starke Unterschiede innerhalb der verschiedenen Ebenen. Insbesondere fällt auf, dass in Ebene A nur die Kontrolltiere einen höheren Anteil an Fibrose aufwiesen. In Ebene C war bei den Kardiomyopathie-Tieren die Fibrose im Bereich der linken freien Ventrikelwand und des Papillarmuskels anteilmäßig mehr vertreten. Diese Unterschiede konnten statistisch jedoch nicht als signifikant bestätigt werden. Überraschenderweise war der Anteil der Fibrose in der rechten freien Ventrikelwand bei den Kontrolltieren signifikant höher als bei den Kardiomyopathie-Tieren. Auch im Bereich des Septums waren die Werte der Kontrolltiere zwar nicht statistisch signifikant, aber dennoch größer als die der Kardiomyopathie-Katzen. Dies könnte damit im Zusammenhang stehen, dass bei dieser Methode die myokardialen Narben oder Bereiche der maximalen Fibrose nicht getroffen worden sind, da diese nicht streng an bestimmte Lokalisationen, wie sie hier gewählt wurden, gebunden sind.

Zusammenfassend erscheint ein erhöhter Anteil an Fibrose bei den Kardiomyopathie-Katzen möglich, jedoch kann dieser nicht als Ursache des erhöhten Herzgewichtes bei den Tieren mit hypertropher Kardiomyopathie angesehen werden. Für eine genauere Einschätzung des Einflusses der Fibrose ist möglicherweise eine noch feinere Auflamellierung der Herzen und Messung in kleineren Quadranten notwendig.

6.6 Desorganisation/Verzweigung der Muskelfasern

Eines der histologischen Charakteristika der hypertrophen Kardiomyopathie ist das *Disarray* der Muskelfasern. Dies wurde in der Humanmedizin von Teare (1958) erstmals im Bereich des interventrikulären Septums beschrieben und von Maron und Kollegen in Kategorien gefasst (Maron et al., 1979). Nach Becker und Caruso (1982) ist das *Disarray* per se kein Hinweis für eine hypertrophe Kardiomyopathie, da es zum Einen auch bei herzgesunden Menschen festgestellt werden konnte und zum Anderen auch von der Schnittrichtung im Gewebblock beeinflusst wird. Ein sensitiverer Marker soll das *Disarray* bei der quantitativen Beurteilung darstellen. Auch im Bereich der linken Ventrikelwand wurde die Desorganisation von Muskelfasern beobachtet (Davies und McKenna, 1995).

Liu et al. (1993) stellte vergleichende Untersuchungen zur hypertrophen Kardiomyopathie bei Mensch, Hund und Katze an. Nach seinen Untersuchungen konnte das *Disarray* nur im Septum detektiert werden. Auch stellte er fest, dass die Desorganisation häufiger beim Menschen als bei Hund und Katze zu finden war. In Bezug auf die Ausprägung bei den Spezies stimmte er mit den Aussagen von Van Vleet und Ferrans (1986) überein. Van Vleet und Kollegen stellten jedoch bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie auch das Vorkommen des *Disarray* im Bereich der linken und rechten Ventrikelwand fest (Van Vleet et al., 1980). Baty et al. (2001) wiederum fand das *Disarray* bei der felines hypertrophen Kardiomyopathie nur im Bereich der linken Ventrikelwand. Kittleson et al. (1999) war der Ansicht, dass das *Disarray* im Bereich des interventrikulären Septums und im Bereich der linken Ventrikelwand zu finden sei. Dies spiegelt die unterschiedliche Auffassung über das Vorkommen und die Häufigkeit des *Disarray* in der Literatur wider.

Das ursprüngliche Ziel dieser Arbeit war, mögliche Grenzwerte für die Größe der Kardiomyozyten in Abhängigkeit vom Schweregrad des Krankheitsbildes zu definieren. Da dies selbst bei Katzen mit hochgradiger hypertropher Kardiomyopathie nicht realisierbar war, entstand die Idee, die Parameter zu detektieren, welche an der Hypertrophie des Herzmuskels beteiligt sein könnten. Aufgrund dessen wurde die Hypothese der Muskelfaserverzweigungen (*Branching*) überprüft. Beim sog. *Branching* soll es zu einer vermehrten Verzweigung kommen, d. h. kleinere, kernlose Muskelfasern spalten sich von größeren Muskelfasern ab. Im

Längsschnitt gesehen kommt es so zu einer deutlichen Zunahme der Verzweigungen. Da sich diese schwer objektiv und digital erfassen lassen wurden Bilder von Muskelfaserquerschnitten herangezogen. Hier müssten sich diese Verzweigungen als Kardiomyozyten mit deutlich kleineren Querschnittsflächen ohne zentrale Kerne darstellen (Abb. 51).

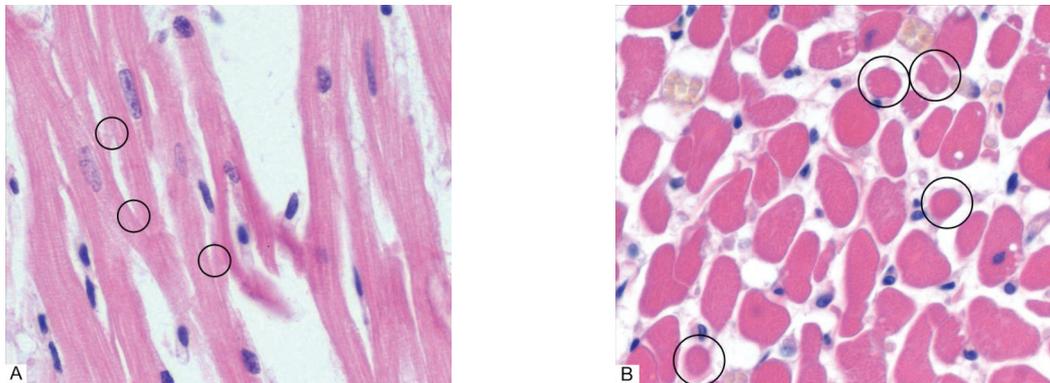


Abb. 51: Darstellung der Verzweigungen der Herzmuskelfasern; A: Ansicht der Muskelfaserverzweigungen im Längsschnitt des im linken Ventrikel befindlichen *M. papillaris subatrialis*, Kreise verdeutlichen Abzweigungen kleinerer Herzmuskelfasern, Kerne sind in diesem Bereich nicht vorhanden, 400-fache Vergrößerung; H.E.; B: Abbildung im Muskelfaserquerschnitt aus dem Bereich des *M. papillaris subatrialis*, Kreise umfassen die Kardiomyozyten kleinerer Querschnittsflächen ohne zentrale Kerne, hier postuliert als Verzweigungen; 400-fache Vergrößerung; H.E.

Da alle bisherigen histologisch-morphometrischen Untersuchungen sich auf den linken Papillarmuskel fokussierten, wurden die Untersuchungen zum *Branching* in diesem Bereich vorgenommen. Hierbei wurden von insgesamt 10 Fotografien die Anzahl und die Fläche von allen quer geschnittenen Kardiomyozyten pro Bild und Tier mittels AxioVision[®] bestimmt. Nachfolgend wurden die Werte in zehn Kategorien der Querschnittsfläche entsprechend eingeteilt und der prozentuale Anteil je Kategorie bestimmt. Somit konnte ermittelt werden, ob anteilig Unterschiede in den Kategorien kleinerer Querschnittsflächen zwischen den beiden Gruppen vorherrschen.

In nachfolgender Graphik ist die prozentuale Verteilung der Querschnittsflächen der Kardiomyozyten, aufgeteilt in kleinere Kategorien, dargestellt. Hier sind die Kategorien, anders als in der Graphik im Ergebnisteil, bei der die Kategorien jeweils $70 \mu\text{m}^2$ umfassen, jeweils $10 \mu\text{m}^2$ voneinander entfernt. In Abb. 52 ist gut erkennbar, wie häufig die Querschnittsflächen der jeweiligen Gruppen in den einzelnen Kategorien vertreten sind. Zu Beginn der Graphik überwiegen stets die Kontrolltiere, das bedeutet, dass die Kontrolltiere prozentual mehr Kardiomyozyten kleinerer Querschnittsflächen aufweisen. Zwischen den Kategorien $160 \text{ bis } < 170 \mu\text{m}^2$ und $190 \text{ bis } < 200 \mu\text{m}^2$ ist die prozentuale Verteilung immer wechselseitig zwi-

schen den beiden Gruppen. Bei einigen Kategorien überwiegen die Kardiomyopathie-Katzen und bei anderen die Kontrolltiere. Ab der Kategorie 200 bis < 210 μm^2 überwiegen jedoch die Kardiomyopathie-Katzen. Dieses Bild wird nur einmalig in der Kategorie 380 bis < 390 μm^2 unterbrochen. Zur besseren Übersicht wurde im Ergebnisteil auf diese Graphik verzichtet, denn auch die Abb. 50 im Ergebnisteil spiegelt die Ergebnisse wie in nachfolgender Graphik wider.

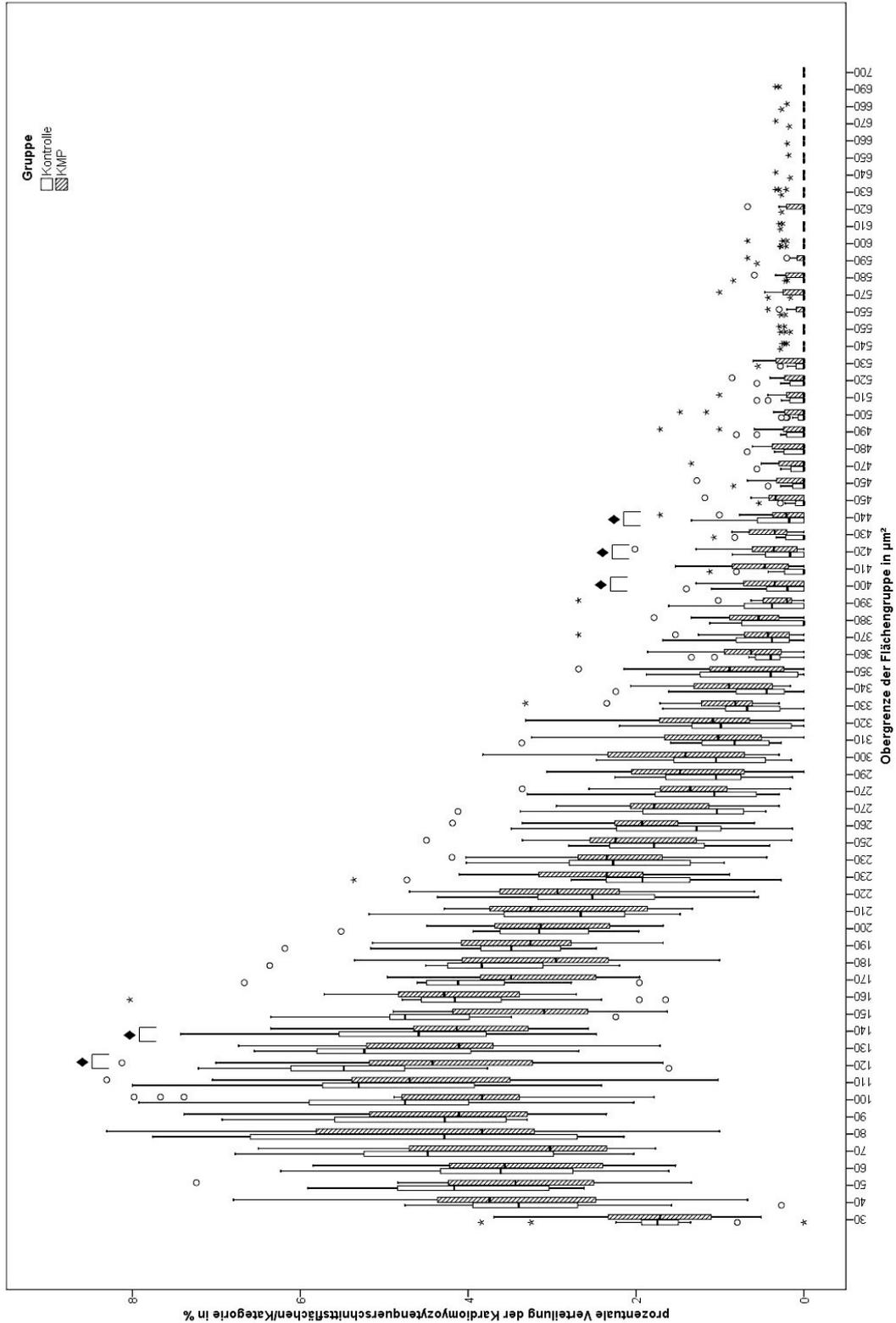


Abb. 52: Darstellung der prozentualen Verteilung der Querschnittsflächen von Kardiomyozyten in Abhängigkeit der Flächengröße je Kategorie der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen; Größengruppen hier jeweils in $10 \mu\text{m}^2$ -Abständen dargestellt

Bezug nehmend auf die im Ergebnisteil dargestellte Graphik (Abb. 50) mit insgesamt zehn Kategorien wurde in der Kategorie 1 und 2, dort, wo auch die Unterschiede vermutet worden waren, jedoch festgestellt, dass hier anteilmäßig die Kontrollkatzen häufiger Kardiomyozyten der Querschnittsflächen im Bereich von 30 bis 70 μm^2 und 70 bis 140 μm^2 aufwiesen. In der Kategorie 3 waren die Ergebnisse den Kategorien 1 und 2 ähnlich; hier waren diese Unterschiede sogar statistisch signifikant. Beginnend ab der Kategorie 4 bis 10, welche die Querschnittsflächen von 210 bis 700 μm^2 einschließen, waren die Kardiomyopathie-Katzen in jeder Kategorie prozentual häufiger vertreten. Diese beobachteten Unterschiede konnten jedoch nicht statistisch gesichert werden. Dennoch kann man aus diesen Ergebnissen schlussfolgern, dass Querschnittsflächen von Kardiomyozyten bei der hypertrophen Kardiomyopathie unter 210 μm^2 weniger häufig sind bzw. zwischen 140 und < 210 μm^2 sogar signifikant weniger im Myokard existent sind als bei den hier untersuchten herzgesunden Kontrolltieren. Kardiomyopathie-Katzen wiesen hingegen deutlich mehr Kardiomyozyten in den Kategorien der größeren Querschnittsflächen auf. Möglicherweise könnte dies hinweisgebend für die Diagnosestellung der hypertrophen Kardiomyopathie sein.

Diese Untersuchungsergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen, die bei den manuellen Messungen auf Kernebene der Kardiomyozyten gewonnen wurden.

Abschließend kann gesagt werden, dass die hier gewonnenen Ergebnisse bezüglich der makroskopischen Untersuchung die Erkenntnisse aus der Literatur widerspiegeln. Es konnten eindeutige Unterschiede zwischen herzgesunden Katzen und Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie in Bezug auf die hier ermittelten Kenngrößen belegt werden. Die histologischen Untersuchungsergebnisse hingegen erfüllten die Erwartungen nicht wie erhofft. Die Idee, eine objektivere, histomorphometrische Methode zur Diagnostik der felines hypertrophen Kardiomyopathie zu etablieren, konnte nicht im erwarteten Maße umgesetzt werden. Es konnten nur Tendenzen herausgearbeitet werden. Statistisch gesicherte Unterschiede ließen sich jedoch nicht feststellen. Eine klare Trennung bzw. das Aufstellen eines Grenzwertes war bei allen histomorphometrischen Parametern nicht möglich. Insbesondere waren keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Durchmesser der Kardiomyozyten, ihrer Kerne oder der Querschnittsflächen beider auf Kernebene festgestellt worden. Die von zahlreichen Autoren postulierte Hypertrophie der Kardiomyozyten, vor allem im Bereich des linken Ventrikels, konnte in Bezug auf den linksventrikulären Papillarmuskel zumindest im Hinblick auf die Messungen, bei denen ausschließlich Kardiomyozyten mit zentral angeschnittenen Kern berücksichtigt wurden, nicht bestätigt werden. Es wurden auch keine signifikanten Unterschiede des Abstandes zwischen zwei Sarkomeren festgestellt. Die Länge der Kardiomyozytenkerne im Längsschnitt war bei den Kardiomyopathie-Katzen nicht signifikant

unterschiedlich zu den Kontrolltieren. Zwar lag eine statistische Signifikanz in Bezug auf die Breite der Kerne im Längsschnitt im Vergleich zwischen den Kardiomyopathie-Tieren und den Kontrollen vor, doch sollte sich dieser Unterschied auch in der Querschnittfläche der Kerne bemerkbar machen. Dies spiegelt sich jedoch nicht in den im Querschnitt erhobenen Werten wieder. Dem entgegen steht jedoch die Tatsache, dass die genaue Kenntnis über den Anschnitt des Kernes im Querschnitt nicht bekannt ist. Dieser könnte mitunter peripher angeschnitten und somit auch nur in diesem Bereich vermessen worden sein.

Auch den Anteil der Fibrose betreffend konnten keine signifikanten Unterschiede im Bereich des linken Ventrikels und des linken Papillarmuskels festgestellt werden.

Darüber hinaus muss die Hypothese, nach der sich Herzmuskelfasern von Kardiomyopathie-Katzen vermehrt verzweigen, abgelehnt werden. Bei den Kontrolltieren waren sogar in den drei Kategorien mit kleinerer Kardiomyozytenquerschnittsfläche häufiger Muskelfasern mit einer Querschnittsfläche von 30 bis $< 210 \mu\text{m}^2$ vorhanden. In der dritten Kategorie, in der die Kardiomyozyten mit einer Querschnittsfläche zwischen $140 \mu\text{m}^2$ bis $< 210 \mu\text{m}^2$ prozentual erfasst wurden, waren sogar signifikant mehr Kardiomyozyten der Kontrolltiere vertreten. Dies kann als „Wendepunkt“ angesehen werden, da in den Kategorien 1 und 2 prozentual mehr Kardiomyozyten mit einer Querschnittsfläche von $30 - 140 \mu\text{m}^2$ bei den Kontrolltieren ermittelt wurden. In den größeren Kategorien, d. h. ab $210 \mu\text{m}^2$, wiesen die Kardiomyopathie-Tiere mehr Kardiomyozyten mit größerer Querschnittsfläche auf. Diese Beobachtung konnte jedoch für keine der Einzelgruppen statistisch gesichert werden. Dieser Parameter eignet sich, wie auch die anderen, bereits aufgeführten, histologischen Parameter jedoch eindeutig nicht als objektive, einfach messbare Hilfe in der Routinediagnostik. Somit muss die zu Beginn der Arbeit aufgestellte Annahme, dass die digitale, histologische Morphometrie für die Diagnostik der felines Kardiomyopathie geeignet ist, abgelehnt werden.

Jedoch konnten in der digital-makroskopischen Untersuchung am gescannten Herzquerschnitt signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Lumina ausgenommen, konnten im Bereich der Flächenbestimmung am gescannten Herzquerschnitt in jedem Parameter signifikante Unterschiede herausgearbeitet werden. Im Bereich der Stärken der Ventrikelwände und der Septen ergaben die Untersuchungen nur lokal begrenzte signifikante Unterschiede. Es konnten jedoch ausschließlich Grenzwerte im Bereich der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur sowie im Bereich der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit interventrikulären Septum und Papillarmuskulatur am gescannten Herzquerschnitt der Scheibe „B“ festgestellt werden. In Bezug auf die Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur ist ab einem Wert von $1,93 \text{ cm}^2$ eine eindeutige Abgrenzung zwischen den hier untersuchten Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und Kontrollkatzen möglich. Oberhalb dieses Wertes liegen alle hier untersuchten Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und unter

diesem Wert alle Kontrolltiere. Als Querschnittsfläche des linken Ventrikels mit Septum und Papillarmuskulatur könnte möglicherweise ein Grenzwert zwischen 2,16 cm² und 2,49 cm² festgelegt werden. Unter 2,16 cm² liegen alle Werte der Kontrolltiere und oberhalb von 2,49 cm² sind alle Werte der untersuchten Kardiomyopathie-Katzen zu finden. Somit könnten diese Parameter als Goldstandard zur besseren Differenzierung zwischen herzgesunden Katzen und Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie angesehen werden. Jedoch muss hier angemerkt werden, dass die hier ermittelten Grenzwerte nur für die in dieser Arbeit untersuchten Katzenpopulation in Betracht gezogen werden können. Auch gelten die in der vorliegenden Arbeit erfassten Werte nur für die Extremfälle. In dieser Arbeit wurden bewusst Katzen mit einer hochgradigen, hypertrophen Kardiomyopathie ausgewählt, um zunächst statistische Unterschiede ermitteln zu können. In der Routinediagnostik mit nicht immer ausgeprägtem Krankheitsbild werden die „echten“ Grenzwerte im Wertebereich zwischen diesen beiden Gruppen liegen.

Als zukünftiger Ansatzpunkt könnte das *Branching* an Kardiomyozytenquerschnitten aus dem Bereich des interventrikulären Septums untersucht werden. Da der Hauptteil der Autoren das *Disarray* im Septum sehen, könnte in nachfolgenden Studien dieser Bereich weiteren Untersuchungen unterzogen werden.

7 Zusammenfassung

Ist die digitale, histologische Morphometrie für die Diagnostik der felines Kardiomyopathie geeignet?

Nikola Heblinski

Die Diagnostik der felines hypertrophen Kardiomyopathie (KMP) unterliegt in der Routinediagnostik mitunter einer starken, vom Untersucher abhängigen Subjektivität. Grund hierfür sind die nicht immer eindeutigen morphologischen Befunde bei dieser Erkrankung. Hinweisende histologische Befunde sind laut Lehrmeinung die Hypertrophie der Kardiomyozyten und ihrer Kerne, eventuelle Myokardfibrosen sowie die Desorganisation von Muskelfasern. Messbare, objektive Grenzwerte zur makroskopischen und histologischen Diagnostik einer Kardiomyopathie fehlen insbesondere für grenzwertige Fälle. Es gibt in der Praxis weder ein Werkzeug noch eine einfache und dabei objektive, digitale Messmethode, die es ermöglicht, die hypertrophe Kardiomyopathie anhand weniger histologischer Parameter eindeutig zu diagnostizieren.

Nachstehende Hypothesen sollten in der vorliegenden Arbeit geprüft werden:

1. Es existieren statistisch nachweisbare Unterschiede zwischen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und herzgesunden Katzen auf makroskopischer Ebene.
2. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und herzgesunden Katzen sind auch auf histologischer Ebene zu ermitteln.
3. Herzmuskelfasern der Herzen von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie verzweigen sich häufiger (sog. *Branching*) und stellen sich histologisch als Vermehrung kernloser Kardiomyozyten mit kleineren Querschnittsflächen dar.

Entsprechend der ersten beiden Hypothesen dieser Arbeit wurde versucht, makroskopische oder histologische, morphometrische Parameter zu finden, anhand derer die hypertrophe Kardiomyopathie sicher diagnostiziert werden kann. Hierfür wurden aus einer dafür prospektiv gesammelten Kasuistik von 180 Katzen 15 Tiere mit einer hochgradigen, hypertrophen Kardiomyopathie ausgesucht. Zu jeder einzelnen dieser 15 Tiere wurde eine optimale Kontrollkatze ausgewählt. Mittels digitaler Messmethoden erfolgten umfassende Untersuchungen bezüglich der Makroskopie und Histologie an diesen 30 Katzen. Zunächst sollten basierend auf diesen zwei Gruppen die Unterschiede anhand zahlreicher Kenngrößen der Herzen erarbeitet werden. Nachfolgend sollten diese Unterschiede zur Ermittlung von Grenzwerten für eine schnelle und objektive, histomorphometrische Beurteilung herangezogen werden.

Da in klinischen Untersuchungen eine Hypertrophie der linken Papillarmuskulatur von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie beschrieben wurde, stand neben der makroskopisch-morphologischen Untersuchung des gescannten Herzquerschnitts die mikroskopisch-morphologische Untersuchung des im linken Ventrikel befindlichen *M. papillaris subatrialis* im Mittelpunkt dieser Arbeit.

Gemäß der dritten Arbeitshypothese erfolgte die Erfassung aller Querschnittsflächen der Kardiomyozyten innerhalb zuvor fotografierter histologischer Schnittpräparate aus dem Bereich dieses linken Papillarmuskels.

Bei den makroskopischen Befunden konnten zahlreiche Unterschiede ermittelt werden. So zeigte sich das relative Herzgewicht in Abhängigkeit vom Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel bei den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie signifikant erhöht. Dies ermöglichte eine nicht-körpergewichtsbezogene Ermittlung des relativen Herzgewichtes. Damit stellt der Wirbelkörperabstand eine deutlich bessere und unabhängige Bezugsgröße für das relative Herzgewicht und darüber hinaus für eine Grenzwertbestimmung zwischen herzgesunden und KMP-Katzen dar. Des Weiteren lagen die Werte in der Gruppe der KMP-Katzen in Bezug auf die Gesamtquerschnittsfläche, die Querschnittsfläche der rechten und linken Ventrikelwand und auch die Werte der Querschnittsfläche des Septums in je einer im Querschnitt (jeweils mit und ohne Papillarmuskulatur) untersuchten Lokalisation des Herzens signifikant über den Werten der Kontrollgruppe. Diagnostisch nutzbare Grenzwerte konnten bei dieser Kasuistik im Bereich der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur sowie bei der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur ermittelt werden.

In Bezug auf die histologischen Untersuchungen ergaben sich überraschenderweise keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der maximalen und minimalen Durchmesser sowie der Querschnittsflächen der Kardiomyozyten und/oder ihrer Kerne, obwohl diese Veränderungen im Zusammenhang mit hypertropher Kardiomyopathie beim Menschen diskutiert werden. Auch konnte in der Gruppengesamtheit der KMP-Katzen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils der Fibrose ermittelt werden. Damit ist die Histomorphometrie für eine klare, objektive Beurteilung dieser Krankheit als ungeeignet anzusehen. Darüber hinaus konnte die aufgestellte Hypothese der häufigeren Verzweigung der Herzmuskelfasern nicht bestätigt werden.

Interessant war die Beobachtung, dass ab einer Querschnittsfläche von $210 \mu\text{m}^2$ der prozentuale Anteil der Kardiomyozyten in der Gruppe der KMP-Katzen größer war. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Werten der Kontrollkatzen, bei welchen prozentual mehr Kardiomyozyten mit kleineren Querschnittsflächen nachgewiesen wurden.

Zu diagnostischen Zwecken wird auch aufgrund des hohen Zeit- und Arbeitsaufwandes der histomorphometrischen Untersuchung die makroskopische Vermessung empfohlen. Hier ist

speziell die Vermessung der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur sowie die Vermessung der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur zu empfehlen, welche sich schnell und einfach durchführen und auswerten lassen. Dies könnte ein in der Zukunft hilfreiches, objektives und einfaches Werkzeug zur Routinediagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie darstellen. Die hier erhobenen makroskopischen Grenzwerte sollten jedoch an einer deutlich größeren Kasuistik verifiziert werden.

8 Summary

Digital, histologic morphometry - A valuable tool for diagnosing feline hypertrophic cardiomyopathy?

Nikola Heblinski

Diagnosing feline hypertrophic cardiomyopathy (HCM) by routine necropsy and histopathology is frequently dependent on a subjective assessment by the individual investigator, due to often ambiguous morphologic results. Histopathologic findings suggestive of HCM include hypertrophy of cardiomyocytes indicated by cellular and nuclear enlargement. Additionally, inconsistent myocardial fibroses and disorganization of myofibers (*disarray*) are present. However, reliable reference values for evaluation of these features in routine diagnostics are rare, making borderline cases vague. To date, on a histopathologic level, there is no simple, unbiased, digitally supported tool for diagnostically conclusive measurements in cases of feline HCM available.

The following hypotheses were tested in the work at hand:

1. There exist statistically provable macroscopic differences between cats with and without HCM.
2. Cats with HCM and heart-healthy cats show statistically significant differences on the histopathologic level.
3. Increase in cardiac mass is caused by an increase of myocardial branching fibers, histologically reflected by higher numbers of small diameter cardiomyocytes lacking nuclei.

To test the first two hypotheses, we looked for criteria discriminating between cats with and without HCM on a macroscopic and histological level, respectively. Therefore, out of a total of 180 cats collected prospectively, 15 cats with severe HCM were selected. For every individual cat with HCM, a heart-healthy control cat with matching anatomical features was chosen. The 30 cats thus selected were analyzed on a digitally assisted macroscopic and histopathologic level.

Initially, several macroscopic parameters were collected for both groups. To this end, cross sections of the total heart were scanned and digitally analyzed. Numerous parameters were tested, for instance a number of cross section area sizes including overall cross section, area of the left and right ventricle, the septum and cross section of both free walls and septum.

According to clinical studies, the left papillary muscles are the areas affected most by hypertrophy in cases of feline HCM. Consequently, this study emphasized the histologic analysis of numerous different sections of the left papillary muscle (*M. papillaris subatrialis*).

of numerous different sections of the left papillary muscle (*M. papillaris subatrialis*). Subsequently, differences in these parameters were statistically analyzed to establish reference values for a quick and objective analysis.

Considering the third hypothesis, cardiomyocyte cross sectional area sizes were recorded from digital images previously taken from histologic sections of this left papillary muscle.

Macroscopic results reveal several differences between healthy and HCM cats: First of all, the relative heart weight normalized to the distance between first and eighth thoracic vertebra generated a weight-independent and therefore more reliable parameter. The relative heart weight based on vertebral distance was significantly increased in cats with HCM.

Digitized measurements showed a significant increase in the cross sectional areas of the total heart, the right and left ventricular wall and the ventricular septum, examined either with or without papillary muscle, in HCM cats compared to control cats. It was even possible to establish limiting values discriminating between both groups for the size of the left free wall and overall size of the left free wall and septum, each including papillary muscles. These parameters are useful in routine diagnostics.

Surprisingly, no significant differences were found when maximum and minimum diameter and cross section areas of HCM-afflicted and healthy cardiomyocytes and their nuclei were compared. In addition, no significant differences in the amount of fibrosis were observed between the two groups.

In contrast, histomorphological data from this study did not allow to distinguish between HCM-affected and control cats, despite having been described as diagnostically relevant in human HCM. Furthermore, the microscopic findings indicate the hypothesis of fibre branching in cases of HCM to be wrong. Interestingly, HCM cats showed a higher proportion of cardiomyocytes with cross section areas greater than $210 \mu\text{m}^2$. This is in contrast to the control group, in which cross sections smaller than $210 \mu\text{m}^2$ were more common.

In conclusion, results from this study indicate that macroscopic measurements are recommended, since they are the least laborious and time-consuming way to diagnose feline HCM, yet are very reliable. Measuring the cross section areas of the left free wall and overall size of the left free wall and septum, each including papillary muscles, is especially advised as a valuable tool for a simple and unbiased diagnosis of HCM in routine diagnostics. The diagnostically relevant thresholds obtained from the present casuistics should be further validated based on significantly higher numbers of feline HCM cases in the future.

9 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schema der Kapillarisierung des Herzmuskels beim Menschen; links ist das Endokard abgebildet; mittig eine kleine Arterie sichtbar; Kreise größerer Durchmesser entsprechen den im Querschnitt dargestellten Kardiomyozyten, teilweise mit zentral gelegenen Kernen abgebildet; Kreise kleinerer Durchmesser stellen die Kapillaren dar (Hort, 1955)11
- Abb. 2: Unterschiedlich auftretende Muster des *Disarray* im interventrikulären Septum (Maron et al., 1979); Beschriftung der einzelnen Abbildungen beziehen sich auf Tab. 416
- Abb. 3: Darstellung der Schnittebenen durch das Herz; links: Ansicht auf *Facies auricularis*; obere gestrichelte Linie: *Sulcus coronarius*; untere gestrichelte Linie: Herzspitze; mittig werden drei 5 mm dicke Scheiben entfernt; Stern kennzeichnet die Mitte zwischen *Sulcus coronarius* und Herzspitze; rechts, Querschnitte: die *Facies auricularis* befindet sich am oberen, die *Facies atrialis* am unteren Rand der Scheiben, Blick ist Richtung Herzspitze gerichtet30
- Abb. 4: Mittig wird ein 5 mm breiter Streifen entfernt; die Linien zeigen die Schnittebenen in der Scheibe B an; die Gewebeprobe wird im 90° Winkel zum Betrachter auf die untere schwarze Linie gekippt, welche die untere Schnittebene andeutet, hier mit der Pfeilspitze gekennzeichnet31
- Abb. 5: links: Maske zur Definition der Ventrikel- und Septumbereiche; rechts: Maske zur zusätzlichen Abgrenzung der Papillarmuskulatur; Maßstab = 1 cm.....33
- Abb. 6: Darstellung der Querschnittsflächenmessungen mit Papillarmuskel in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm33
- Abb. 7: Darstellung der Querschnittsflächenmessungen ohne Papillarmuskel in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm34
- Abb. 8: Darstellung der Messungen der gesamten Querschnittsfläche sowie der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand, des linken Ventrikellumens und des Septums in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm34
- Abb. 9: Darstellung der Messungen der Querschnittsflächen des linken und rechten Lumens in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm34
- Abb. 10: Definition der Messlokalisationen in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Lok = Lokalisation; Maßstab = 1 cm36
- Abb. 11: Darstellung der Messungen der Ventrikelwand- und Septumstärken mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm36

Abb. 12: Darstellung der Messungen der Ventrikelwand- und Septumstärken ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm.....	36
Abb. 13: Bestimmung der maximalen sowie minimalen Durchmesser in Höhe der gescannten Scheibe „B“, Maßstab = 1 cm	37
Abb. 14: Darstellung der Messungen in Ebene A und C; A: maximaler Durchmesser der Kardiomyozyten im Querschnitt; B: minimaler Durchmesser der Kardiomyozyten im Querschnitt; C: maximaler Kerndurchmesser im Querschnitt; D: minimaler Kerndurchmesser im Querschnitt; E: Querschnittsfläche von Kardiomyozyten und Kernen; 400x Vergrößerung; H.E.	40
Abb. 15: Darstellung der Messungen in Ebene; A: Länge der Kern im Längsschnitt; B: Breite der Kerne im Längsschnitt; 400x Vergrößerung, H.E.; C: Abstand zwischen 2 Z-Banden über einer Länge von 10 Sarkomeren; 600x Vergrößerung, Toluidinblau	41
Abb. 16: Darstellung der Berechnung des Anteils der Fibrose im Myokard; links: Originalbild Pikro-Siriusrot-Färbung, Mitte: Binärbild Fibrose (weiß) und Muskulatur (schwarz); rechts: Binärbild weiße Fläche (weiß), übriges Gewebe (schwarz); 100x Vergrößerung.....	42
Abb. 17: links: Fotografie aus dem Bereich des <i>M. papillaris subatrialis</i> , 400-fache Vergrößerung, H.E.; Mitte: „Editor“-Bild Fläche der Kardiomyozyten weiß, Hintergrund schwarz; links: Binärbild, Fläche der gemessenen Kardiomyozyten grün, Kardiomyozyten, die den Rand berühren und nicht gezählt werden weiß; Flächenbestimmung der Kardiomyozyten im Querschnitt durch AxioVision®	43
Abb. 18: Kommentiertes Schema eines Boxplots.....	46
Abb. 19: Vergleichende Darstellung der absoluten Herzgewichte der Kontrollkatzen und der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) in g.....	53
Abb. 20: Vergleichende Darstellung der relativen Herzgewicht der Kontrollkatzen und der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) in %	54
Abb. 21: Graphische Darstellung des Quotienten aus dem absoluten Herzgewicht in g und dem Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel in cm der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich.....	56
Abb. 22: Vergleichende Abbildung des Abstands zwischen Sulcus coronarius und Herzspitze sowie des maximalen Durchmessers gemessen an der weitesten Stelle des Herzens der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen	57

Abb. 23: Vergleichende Graphik der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in cm^2 in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen59

Abb. 24: Vergleichende Darstellung der Querschnittsfläche des Septums mit und ohne Papillarmuskulatur in cm^2 in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen.....60

Abb. 25: Abbildung der Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in cm^2 im Vergleich in Höhe des gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen61

Abb. 26: Darstellung der Werte beider Gruppen (Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen) im Vergleich in Bezug zu der gesamten Querschnittsfläche sowie der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“62

Abb. 27: Vergleichende Darstellung der Querschnittsfläche des rechten und linken Lumens in Höhe der gescannten Scheibe „B“ für die Katzen aus der Kontrollgruppe und den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP)63

Abb. 28: Darstellung der Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok).....64

Abb. 29: Vergleichende Darstellung der Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok).....65

Abb. 30: Abbildung der Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok)66

Abb. 31: Vergleichende Graphik der Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok).....67

Abb. 32: Darstellung der Stärke des Septums mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok)68

Abb. 33: Vergleichende Darstellung der Stärke des Septums ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen; die rechte Graphik zeigt die Lage der vermessenen Lokalisationen (Lok).....	69
Abb. 34: Abbildung der maximalen sowie minimalen Durchmesser in Höhe der gescannten Scheibe „B“ der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich	70
Abb. 35: Darstellung der maximalen und minimalen Kardiomyozytendurchmesser im Querschnitt in der Ebene A der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen im Vergleich.....	71
Abb. 36: Vergleichende Darstellung der maximalen und minimalen Kardiomyozytendurchmesser im Querschnitt in der Ebene C der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen.....	72
Abb. 37: Abbildung der maximalen und minimalen im Querschnitt gemessenen Kerndurchmesser in der Ebene A im Vergleich dargestellt für Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen.....	73
Abb. 38: Die maximalen und minimalen im Querschnitt gemessenen Kerndurchmesser in Ebene C; die Werte der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und die der Kontrollkatzen im Vergleich dargestellt.....	74
Abb. 39: Darstellung der Fläche der Kardiomyozyten im Querschnitt in Ebene A und C der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und die der Kontrollkatzen im Vergleich	75
Abb. 40: Abbildung der Fläche der Kerne im Querschnitt in Ebene A und C im Vergleich zwischen den Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und den Kontrollkatzen	76
Abb. 41: Vergleichende Abbildung des Verhältnisses von Kern zu Kardiomyozyt in der Ebene A und C jeweils für die Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und für die Kontrollkatzen	77
Abb. 42: Vergleichende Darstellung der Länge und Breite der Kardiomyozyten im Längsschnitt für die Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und für die Kontrollkatzen	78
Abb. 43: Vergleich des Abstands zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarkomeren in μm ; KMP = Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrolle = Kontrollkatzen	79
Abb. 44: Darstellung der Endokardfibrose im Bereich des Papillarmuskels; die Pfeile begrenzen die Endokardfibrose; die Pfeilspitzen weisen auf die Myokardfibrose; Katze Nr. 30; Pikro-Siriusrot; 40-fache Vergrößerung	80

Abb. 45: Abbildung des Gesamtanteils der Fibrose in Prozent in den verschiedenen Ebenen von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen im Vergleich	81
Abb. 46: Vergleichende Darstellung des prozentualen Anteils der Fibrose im Bereich der linken freien Ventrikelwände von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen	82
Abb. 47: Vergleich des prozentualen Anteils der Fibrose im Bereich der rechten freien Ventrikelwände in % von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen	83
Abb. 48: Vergleich des prozentualen Anteils der Fibrose in Ebene A und C im Bereich der Septen in % von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen	84
Abb. 49: Vergleich des prozentualen Anteils der Fibrose im Bereich der Papillarmuskulatur in den Ebenen A, B und C in % von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen	85
Abb. 50: Vergleichende Darstellung der prozentualen Verteilung der Kardiomyozytenquerschnittsflächen in den einzelnen Größenkategorien von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und Kontrollkatzen	87
Abb. 51: Darstellung der Verzweigungen der Herzmuskelfasern; A: Ansicht der Muskelfaserverzweigungen im Längsschnitt des im linken Ventrikel befindlichen <i>M. papillaris subatrialis</i> , Kreise verdeutlichen Abzweigungen kleinerer Herzmuskelfasern, Kerne sind in diesem Bereich nicht vorhanden, 400-fache Vergrößerung; H.E.; B: Abbildung im Muskelfaserquerschnitt aus dem Bereich des <i>M. papillaris subatrialis</i> , Kreise umfassen die Kardiomyozyten kleinerer Querschnittsflächen ohne zentrale Kerne, hier postuliert als Verzweigungen; 400-fache Vergrößerung; H.E.	104
Abb. 52: Darstellung der prozentualen Verteilung der Querschnittsflächen von Kardiomyozyten in Abhängigkeit der Flächengröße je Kategorie der Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (KMP) und der Kontrollkatzen; Größengruppen hier jeweils in 10 μm^2 -Abständen dargestellt	106

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Vergleich der in der Literatur angegebenen Herzgewichte gesunder Katzen	3
Tab. 2: Vergleich der Ventrikelwand- und Septumstärke herzgesunder Katzen nach (Felgner, 1999)	6
Tab. 3: Vergleich der Ventrikelwand- und Septumstärke zwischen Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und Kontrollkatzen (Liu et al., 1993)	14
Tab. 4: Einteilung des <i>Disarray</i> (Maron et al., 1979)	16
Tab. 5: Programm der Entwässerung und Paraffineinbettung im Tissue-Tek® VIP	31
Tab. 6: Protokoll des Entparaffinierens	37
Tab. 7: Färbeprotokoll Hämalaun-Eosin (H.E.)	38
Tab. 8: Färbeprotokoll Pikro-Siriusrot nach Puchtler	38
Tab. 9: Protokoll der aufsteigenden Alkoholreihe	38
Tab. 10: Färbeprotokoll Toluidinblau	38
Tab. 11: Körpergewicht, Ernährungszustand, Alter, Geschlecht und Rasse der untersuchten Katzen; 1-15 sind Kontrolltiere, 16-30 Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie	49
Tab. 12: Todes- und Erkrankungsursache sowie Gruppenzugehörigkeit der Katzen	51
Tab. 13: Detaillierte Darstellung der absoluten und relativen Herzgewichte, sowie der Abstände zwischen erstem und achtem Thorakwirbel der ausgewählten Katzen	55
Tab. 14: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum absoluten und den relativen Herzgewichten und anatomischer Vermessungen definierter Abstände des Herzens	130
Tab. 15: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 23 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statischen Auswertung	131
Tab. 16: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statische Kennzahlen zur Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“	131
Tab. 17: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsfläche des Septums mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 24 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statischen Auswertung	132

Tab. 18: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur Querschnittsfläche des Septums mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“.....	132
Tab. 19: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 25 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statischen Auswertung.....	133
Tab. 20: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“.....	133
Tab. 21: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der gesamten Querschnittsfläche sowie der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 26 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statischen Auswertung.....	134
Tab. 22: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur gesamten Querschnittsfläche sowie zur Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“.....	134
Tab. 23: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsfläche des rechten und linken Lumens in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 27 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statischen Auswertung.....	135
Tab. 24: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur Querschnittsfläche des rechten und linken Lumens in Höhe der gescannten Scheibe „B“.....	135
Tab. 25: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“.....	136
Tab. 26: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“.....	137
Tab. 27: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“.....	138
Tab. 28: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“.....	139

Tab. 29: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der Septums mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“	140
Tab. 30: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum maximalen und minimalen Durchmesser des gescannten Herzquerschnitts in Höhe der Scheibe „B“	141
Tab. 31: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum maximalen und minimalen Kardiomyozytendurchmesser in der Ebene A und C	142
Tab. 32: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum maximalen und minimalen Kardiomyozytenkerndurchmesser in der Ebene A und C	143
Tab. 33: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsflächen der Kardiomyozyten und ihrer Kerne in den Ebenen A und C; diese Werte sind in Abb. 39 und Abb. 40 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statischen Auswertung.....	144
Tab. 34: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Querschnittsflächen der Kardiomyozyten und ihrer Kerne in den Ebenen A und C.....	145
Tab. 35: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu dem Querschnittsflächenverhältnis von Kern zu dazugehörigem Kardiomyozyt in den Ebenen A und C	146
Tab. 36: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur Länge und Breite der Kardiomyozytenkerne im Längsschnitt	146
Tab. 37: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum Abstand zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarkomeren	146
Tab. 38: U-Test und statistische Kennzahlen zum Gesamtanteil der Fibrose in den Ebenen A, B und C	147
Tab. 39: U-Test und statistische Kennzahlen zum prozentualen Anteil der Fibrose in der rechten und linken Ventrikelwand, im Septum und in Papillarmuskulatur	148
Tab. 40: Prozentualer Anteil der Fibrose pro Tier, Methode und Ebene.....	149
Tab. 41: U-Test und statistische Kennzahlen zur prozentualen Verteilung der Kardiomyozytenquerschnittsflächen je Kategorie	151

11 Literaturverzeichnis

- Abchee, A. B., und R. Roberts (1996).
Molecular genetics of familial hypertrophic cardiomyopathy.
Prog Pediatr Cardiol 6(1): 63-70.
- Adin, D. B., und L. Diley-Poston (2007).
Papillary muscle measurements in cats with normal echocardiograms and cats with concentric left ventricular hypertrophy.
J Vet Intern Med 21(4): 737-41.
- Atkins, C. E., A. M. Gallo, et al. (1992).
Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989).
J Am Vet Med Assoc 201(4): 613-8.
- Baty, C. J., D. E. Malarkey, et al. (2001).
Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of domestic shorthair cats.
J Vet Intern Med 15(6): 595-9.
- Becker, A. E., und G. Caruso (1982).
Myocardial *Disarray*. A critical review.
Br Heart J 47(6): 527-38.
- Böck, P. (1989).
Romeis Mikroskopische Technik.
Urban und Schwarzenberg. pp. 235-495.
- Bolliger, O. (1958)
Grundlagen für eine objektive, pathologisch-anatomische Beurteilung des Katzenherzens
Vet.-med. Diss., Veterinär-medizinische Fakultät der Universität Zürich
- Brosius, F. (2007).
SPSS 16 für DUMMIES.
1. Aufl., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Buchholz, M. (1985)
Kardiomyopathie der Katze. Pathologisch-anatomische, -histologische und morphometrische Untersuchungen
Vet.-med. Diss., Freie Universität Berlin
- Budras, K.-D., W. Fricke, et al. (2000).
Atlas der Anatomie des Hundes.
6. Aufl., Schlütersche. pp. 44-47.
- Cesta, M. F., C. J. Baty, et al. (2005).
Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with hypertrophic cardiomyopathy.
Vet Pathol 42(4): 458-67.

- Christiansen, S., und R. Autschbach (2006).
Doxorubicin in experimental and clinical heart failure.
Eur J Cardiothorac Surg 30(4): 611-6.
- Dahme, E., und E. Weiss (2007).
Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.
6. Aufl., Enke Verlag. pp. 1-18.
- Davies, M. J., und W. J. McKenna (1995).
Hypertrophic Cardiomyopathy - Pathology and Pathogenesis.
Histopathology 26(6): 493-500.
- Dirsch, O. (2009).
mündliche Mitteilung.
- Dow, S. W., M. J. Fettman, et al. (1992).
Taurine depletion and cardiovascular disease in adult cats fed a potassium-depleted acidified diet.
Am J Vet Res 53(3): 402-5.
- Ettinger, S. J., und E. C. Feldmann (1995).
Textbook of Veterinary Internal Medicine.
W. B. SAUNDERS COMPANY. pp. 1020-7.
- Felgner, C. (1999)
Quantitativ- und qualitativ-morphologische Untersuchungen an Herzen von Katzen im Altersgang und unter Berücksichtigung des Plasma-Taurin-Gehaltes
Vet. med. Diss., Freie Universität Berlin
- Ferasin, L. (2009a).
Feline myocardial disease 1: Classification, pathophysiology and clinical presentation.
J Feline Med Surg 11(1): 3-13.
- Ferasin, L. (2009b).
Feline myocardial disease 2: Diagnosis, prognosis and clinical management.
J Feline Med Surg 11(3): 183-94.
- Ferasin, L., C. P. Sturgess, et al. (2003).
Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001).
J Feline Med Surg 5(3): 151-9.
- Fox, P. R. (2003).
Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates.
J Vet Cardiol 5(2): 39-45.
- Fox, P. R. (2004).
Endomyocardial fibrosis and restrictive cardiomyopathy: pathologic and clinical features.
J Vet Cardiol 6(1): 25-31.
- Fox, P. R., S. K. Liu, et al. (1995).
Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease.
Circulation 92(9): 2645-51.

- Fox, P. R., B. J. Maron, et al. (2000).
Spontaneously occurring arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: A new animal model similar to the human disease.
Circulation 102(15): 1863-70.
- Fox, P. R., D. D. Sisson, et al. (1999).
Textbook of canine and feline Cardiology
Principles and Clinical Practice.
W. B. SAUNDERS COMPANY. pp. 621-78.
- Frewein, J., und B. Vollmerhaus (1994).
Anatomie von Hund und Katze.
Blackwell Wissenschafts-Verlag. pp. 242-56.
- Gaschen, L., J. Lang, et al. (1999).
Cardiomyopathy in dystrophin-deficient hypertrophic feline muscular dystrophy.
J J Vet Intern Med 13(4): 346-56.
- Gay, S., und E. J. Miller (1978).
Collagen in the Physiology and Pathology of Connective Tissue.
1. Aufl., Gustav Fischer Verlag. pp. 1-23.
- Gotoh, T. (1983).
Quantitative studies on the ultrastructural differentiation and growth of mammalian cardiac muscle cells. The atria and ventricles of the cat.
Acta Anat (Basel) 115(2): 168-77.
- Hort, W. (1955).
[Quantitative research on myocardial capillarization in adulthood and old age in hypertrophy and hyperplasia].
Virchows Arch 327(5): 560-76.
- Hughes, S. E. (2004).
The pathology of hypertrophic cardiomyopathy.
Histopathology 44(5): 412-427.
- Kittleson, M. D., K. M. Meurs, et al. (1999).
Familial hypertrophic cardiomyopathy in maine coon cats: an animal model of human disease.
Circulation 99(24): 3172-80.
- Koch, T., und R. Berg (1993).
Lehrbuch der Veterinär-Anatomie.
Bd. III: Die großen Versorgungs- und Steuerungssysteme
5. Aufl., Gustav Fischer Verlag. pp. 16-64.
- Kozlovskis, P. L., A. M. Gerdes, et al. (1991).
Regional increase in isolated myocyte volume in chronic myocardial infarction in cats.
J Mol Cell Cardiol 23(12): 1459-66.
- Kraft, W., und J. Hirschberger (2000).
Kleintierkrankheiten Band 1 Innere Medizin.
3. Aufl., Verlag Eugen Ulmer. pp. 298-367.

- Krüger, J. (2006)
Genexpression und Lokalisation der "Transient receptor potential" (TRP) Kationenkanäle und ihre Bedeutung für die Duchenne Muskledystrophie.
Rer. med. Diss., Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald
- Lawler, D. F., A. J. Templeton, et al. (1993).
Evidence for genetic involvement in feline dilated cardiomyopathy.
J Vet Intern Med 7(6): 383-7.
- Lee, J. C., F. N. Taylor, et al. (1975).
A comparison of ventricular weights and geometry in newborn, young, and adult mammals.
J Appl Physiol 38(1): 147-50.
- Liebich, H.-G. (1999).
Funktionelle Histologie der Haussäugetiere.
Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis.
3. Aufl., Schattauer. pp. 52-68, 85-95.
- Liu, S. K. (1985).
Myocarditis and cardiomyopathy in the dog and cat.
Heart Vessels Suppl 1: 122-6.
- Liu, S. K., B. J. Maron, et al. (1981).
Feline hypertrophic cardiomyopathy: gross anatomic and quantitative histologic features.
Am J Pathol 102(3): 388-95.
- Liu, S. K., W. C. Roberts, et al. (1993).
Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs.
Am J Cardiol 72(12): 944-51.
- Liu, S. K., und L. P. Tilley (1980).
Animal models of primary myocardial diseases.
Yale J Biol Med 53(3): 191-211.
- Marino, T. A., S. R. Houser, et al. (1983).
Early morphological alterations of pressure-overloaded cat right ventricular myocardium.
Anat Rec 207(3): 417-26.
- Marino, T. A., S. R. Houser, et al. (1983).
An ultrastructural morphometric study of the papillary muscle of the right ventricle of the cat.
Cell Tissue Res 230(3): 543-52.
- Marino, T. A., R. L. Kent, et al. (1985).
Structural analysis of pressure versus volume overload hypertrophy of cat right ventricle.
Am J Physiol 249(2 Pt 2): H371-9.
- Maron, B. J., und W. C. Roberts (1981).
Hypertrophic cardiomyopathy and cardiac muscle cell disorganization revisited: relation between the two and significance.
Am Heart J 102(1): 95-110.

- Maron, B. J., N. Sato, et al. (1979).
Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum. Comparison of fetuses and infants with and without congenital heart disease and patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation 60(3): 685-96.
- Maron, B. J., J. K. Wolfson, et al. (1987).
Morphologic evidence for "small vessel disease" in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Z Kardiol 76 Suppl 3: 91-100.
- Mauldin, G. N., R. E. Matus, et al. (1988).
Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats.
J Vet Intern Med 2(2): 60-5.
- McGavin, M. D., und J. F. Zachary (2007).
Pathologic Basis of Veterinary Diseases.
4th Ed., MOSBY ELSVIER. pp. 559-598.
- Medugorac, I. (1980).
Myocardial collagen in different forms of heart hypertrophy in the rat.
Res Exp Med (Berl) 177(3): 201-11.
- Medugorac, I. (1982).
Characterization of intramuscular collagen in mammalian left ventricle.
Basic Res Cardiol 77(6): 589-98.
- Meurs, K. M., M. M. Norgard, et al. (2007).
A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy.
Genomics 90(2): 261-4.
- Meurs, K. M., M. M. Norgard, et al. (2009).
Analysis of 8 sarcomeric candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy mutations in cats with hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Intern Med 23(4): 840-3.
- Meurs, K. M., X. Sanchez, et al. (2005).
A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy.
Hum Mol Genet 14(23): 3587-93.
- Miller, E. J. (1976).
Biochemical characteristics and biological significance of the genetically-distinct collagens.
Mol Cell Biochem 13(3): 165-92.
- Morrison, S. A., J. Randolph, et al. (1989).
Hypersomatotropism and insulin-resistant diabetes mellitus in a cat.
J Am Vet Med Assoc 194(1): 91-4.
- Müller-Benedict, V. (2007).
Grundkurs Statistik in den Sozialwissenschaften.
4. Aufl., VS Verlag für Sozialwissenschaften. pp. 99.

- Nickel, R., A. Schummer, et al. (1996).
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Band III: Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane
3. Aufl., Parey Buchverlag. pp. 17-53.
- O'Keefe, D. A., D. D. Sisson, et al. (1993).
Systemic toxicity associated with doxorubicin administration in cats.
J Vet Intern Med 7(5): 309-17.
- Peterson, M. E., R. S. Taylor, et al. (1990).
Acromegaly in 14 cats.
J Vet Intern Med 4(4): 192-201.
- Pion, P. D., M. D. Kittleson, et al. (1987).
Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy.
Science 237(4816): 764-8.
- Richardson, P., W. McKenna, et al. (1996).
Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies.
Circulation 93(5): 841-2.
- Riesen, S. C., A. Kovacevic, et al. (2007).
Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005.
Schweiz Arch Tierheilkd 149(2): 65-71.
- Rudolph, R. B., M. Buchholz (1987).
Morphologische Merkmale bei der idiopathischen Kardiomyopathie der Katze.
Tierärztliche Umschau 42(9): 676-81.
- Salomon, F.-V., H. Geyer, et al. (2008).
Anatomie für die Tiermedizin.
2. Aufl., Enke Verlag. pp. 409-19.
- Schulz, L.-C. (1991).
Pathologie der Haustiere.
Teil I: Organveränderungen
1. Aufl., Gustav Fischer Verlag. pp. 22.
- St John Sutton, M. G., J. T. Lie, et al. (1980).
Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis.
Br Heart J 44(4): 433-43.
- Tanaka, M., H. Fujiwara, et al. (1986).
Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy.
Br Heart J 55(6): 575-81.
- Teare, D. (1958).
Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults.
Br Heart J 20(1): 1-8.

- Tilley, L. P., S. K. Liu, et al. (1977).
Primary myocardial disease in the cat. A model for human cardiomyopathy.
Am J Pathol 86(3): 493-522.
- Van Vleet, J. F., und V. J. Ferrans (1986).
Myocardial diseases of animals.
Am J Pathol 124(1): 98-178.
- Van Vleet, J. F., V. J. Ferrans, et al. (1980).
Pathologic alterations in hypertrophic and congestive cardiomyopathy of cats.
Am J Vet Res 41(12): 2037-48.
- Varnava, A. M., P. M. Elliott, et al. (2000).
Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease.
Heart 84(5): 476-82.
- Weber, K. T., Y. Sun, et al. (1994).
Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms.
J Mol Cell Cardiol 26(3): 279-92.

12 Anhang

12.1 Detaillierte Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse; statistische Kennzahlen

12.1.1 Absolutes Herzgewicht, relative Herzgewichte und anatomische Vermessung ausgewählter Abstände des Herzens

Tab. 14: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum absoluten und den relativen Herzgewichten und anatomischer Vermessungen definierter Abstände des Herzens

Absolutes Herzgewicht in Gramm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
	KMP									
RHG-KG in % ¹	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,000	0,358	0,018	0,339	0,071	0,273	0,514	0,106
	KMP									
RHG-TW in g/cm ²	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,000	1,763	0,066	1,685	0,256	1,383	2,317	0,373
	KMP									
Abstand zwischen Sulcus coronarius und Herzspitze in cm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,000	2,910	0,058	2,800	0,223	2,600	3,300	0,400
	KMP									
Maximaler Durchmesser des Herzens in cm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,000	2,947	0,063	2,950	0,244	2,500	3,300	0,350
	KMP									

¹: RHG-KG in % = relatives Herzgewicht bezogen auf das Körpergewicht in %

²: RHG-TW in g/cm = relatives Herzgewicht bezogen auf den Abstand zwischen erstem und achtem Thorakalwirbel in g/cm

12.1.2 Makroskopisch-morphologische Parameter am gescannten Herzquerschnitt in Höhe der Scheibe „B“

12.1.2.1 Querschnittsflächen der Ventrikelwände, des Septums und der Lumina

Tab. 15: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 23 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statistischen Auswertung

Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Kontrolle	1,704	0,031	1,699	0,118	1,522	1,892	0,214
KMP	2,054	0,023	2,040	0,089	1,937	2,271	0,100
Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe "B"	1,490	0,028	1,461	0,109	1,313	1,688	0,191
KMP	1,741	0,074	1,821	0,285	0,777	1,939	0,163

Tab. 16: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statische Kennzahlen zur Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“

Wurzel aus ¹ :		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,000	1,704	0,031	1,699	0,118	1,522	1,892	0,214
	KMP		2,054	0,023	2,040	0,089	1,937	2,271	0,100
Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der Gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,014	1,490	0,028	1,461	0,109	1,313	1,688	0,191
	KMP		1,741	0,074	1,821	0,285	0,777	1,939	0,163

¹: Aus den ermittelten Querschnittsflächen wurde zunächst die Quadratwurzel gezogen, da andernfalls keine Grundlage für das Durchführen des t-Tests gewesen wäre.

Tab. 17: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsfläche des Septums mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 24 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statischen Auswertung

	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Querschnittsfläche des Septums mit in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,024	1,010	0,094	0,878	1,215	0,148
	KMP	0,027	1,235	0,104	1,029	1,450	0,145
Querschnittsfläche des Septums ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,021	0,857	0,081	0,752	0,994	0,096
	KMP	0,029	1,060	0,112	0,849	1,212	0,157

Tab. 18: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur Querschnittsfläche des Septums mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“

Wurzel aus ¹ :		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Querschnittsfläche des Septums mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“	Kontrolle	0,000	1,018	0,024	1,010	0,094	0,878	1,215	0,148
	KMP		1,228	0,027	1,235	0,104	1,029	1,450	0,145
Querschnittsfläche des Septums ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,000	0,855	0,021	0,857	0,081	0,752	0,994	0,096
	KMP		1,027	0,029	1,060	0,112	0,849	1,212	0,157

¹: Aus den ermittelten Querschnittsflächen wurde zunächst die Quadratwurzel gezogen, da andernfalls keine Grundlage für das Durchführen des t-Tests gewesen wäre.

Tab. 19: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 25 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statistischen Auswertung

	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur auf Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,020	0,813	0,076	0,683	0,942	0,136
	KMP	0,028	0,997	0,110	0,826	1,246	0,125
Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur auf Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,014	0,637	0,053	0,585	0,745	0,081
	KMP	0,070	0,817	0,270	0,644	1,802	0,165

Tab. 20: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“

Wurzel aus ¹ :		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur auf Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,000	0,816	0,020	0,813	0,076	0,683	0,942	0,136
	KMP		1,016	0,028	0,997	0,110	0,826	1,246	0,125
Querschnittsfläche der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur auf Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,001	0,651	0,014	0,637	0,053	0,585	0,745	0,081
	KMP		0,897	0,070	0,817	0,270	0,644	1,802	0,165

¹: Aus den ermittelten Querschnittsflächen wurde zunächst die Quadratwurzel gezogen, da andernfalls keine Grundlage für das Durchführen des t-Tests gewesen wäre.

Tab. 21: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der gesamten Querschnittsfläche sowie der Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 26 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statischen Auswertung

	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Gesamte Querschnittsfläche in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,035	2,300	0,134	2,129	2,606	0,246
	KMP	0,038	2,769	0,146	2,558	3,050	0,272
Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,035	1,990	0,135	1,793	2,270	0,224
	KMP	0,027	2,490	0,104	2,307	2,701	0,143

Tab. 22: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur gesamten Querschnittsfläche sowie zur Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“

Wurzel aus ¹ :		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Gesamte Querschnittsfläche in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,000	2,301	0,035	2,300	0,134	2,129	2,606	0,246
	KMP		2,797	0,038	2,769	0,146	2,558	3,050	0,272
Querschnittsfläche der linken Ventrikelwand mit Septum und Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe "B"	Kontrolle	0,000	2,017	0,035	1,990	0,135	1,793	2,270	0,224
	KMP		2,456	0,027	2,490	0,104	2,307	2,701	0,143

¹: Aus den ermittelten Querschnittsflächen wurde zunächst die Quadratwurzel gezogen, da andernfalls keine Grundlage für das Durchführen des t-Tests gewesen wäre.

Tab. 23: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsfläche des rechten und linken Lumens in Höhe der geschnittenen Scheibe „B“; diese Werte sind in Abb. 27 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statistischen Auswertung

	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Querschnittsfläche des rechten Lumens in Höhe der geschnittenen Scheibe "B"	Kontrolle	0,067	0,552	0,261	0,297	1,129	0,501
	KMP	0,074	0,648	0,287	0,208	1,256	0,384
Querschnittsfläche des linken Lumens in Höhe der geschnittenen Scheibe "B"	Kontrolle	0,037	0,324	0,144	0,077	0,566	0,179
	KMP	0,070	0,359	0,271	0,133	0,988	0,287

Tab. 24: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur Querschnittsfläche des rechten und linken Lumens in Höhe der geschnittenen Scheibe „B“

Wurzel aus ¹ :		p-Wert	Mittelwert	Standardfehler	Media	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Querschnittsfläche des rechten Lumens in Höhe der geschnittenen Scheibe "B"	Kontrolle	0,573	0,626	0,067	0,552	0,261	0,297	1,129	0,501
	KMP		0,685	0,074	0,648	0,287	0,208	1,256	0,384
Querschnittsfläche des linken Lumens in Höhe der geschnittenen Scheibe "B"	Kontrolle	0,139	0,317	0,037	0,324	0,144	0,077	0,566	0,179
	KMP		0,447	0,070	0,359	0,271	0,133	0,988	0,287

¹: Aus den ermittelten Querschnittsflächen wurde zunächst die Quadratwurzel gezogen, da andernfalls keine Grundlage für das Durchführen des t-Tests gewesen wäre.

12.1.2.2 Stärken der Ventrikelwände und des Septums in Höhe der gesannten Scheibe „B“

Tab. 25: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gesannten Scheibe „B“

		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 1 ¹ in cm	Kontrolle	0,101	0,281	0,015	0,267	0,056	0,188	0,374	0,080
	KMP								
Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 2 in cm	Kontrolle	0,001	0,240	0,015	0,233	0,057	0,163	0,333	0,110
	KMP								
Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 3 in cm	Kontrolle	0,096	0,255	0,018	0,277	0,071	0,070	0,335	0,100
	KMP								
Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 4 in cm	Kontrolle	0,183	0,158	0,012	0,146	0,047	0,098	0,281	0,055
	KMP								
Stärke der rechten Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 5 in cm	Kontrolle	0,006	0,154	0,010	0,157	0,037	0,092	0,210	0,066
	KMP								

¹: Die Zahlen 1 – 5 entsprechen den Lokalisationen an denen die Messung durchgeführt wurde (Abb. 10). Je Lokalisation wurden sechs Einzelmessungen durchgeführt.

Tab. 26: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der gesamten Scheibe „B“

		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 1 ¹ in cm	Kontrolle	0,095	0,258	0,016	0,249	0,062	0,168	0,363	0,104
	KMP		0,303	0,021	0,283	0,080	0,214	0,513	0,119
Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 2 in cm	Kontrolle	0,007	0,149	0,007	0,141	0,027	0,107	0,200	0,033
	KMP		0,205	0,017	0,179	0,066	0,092	0,333	0,090
Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 3 in cm	Kontrolle	0,008	0,126	0,009	0,125	0,036	0,064	0,189	0,064
	KMP		0,180	0,016	0,169	0,063	0,103	0,303	0,059
Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 4 in cm	Kontrolle	0,024	0,107	0,008	0,097	0,033	0,061	0,163	0,054
	KMP		0,140	0,011	0,135	0,043	0,085	0,258	0,042
Stärke der rechten Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 5 in cm	Kontrolle	0,009	0,125	0,009	0,116	0,033	0,064	0,176	0,055
	KMP		0,165	0,011	0,164	0,044	0,080	0,235	0,050

¹: Die Zahlen 1 – 5 entsprechen den Lokalisationen an denen die Messung durchgeführt wurde (Abb. 10). Je Lokalisation wurden sechs Einzelmessungen durchgeführt.

Tab. 27: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur in Höhe der gescannten Scheibe „B“

		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 1 ¹ in cm	Kontrolle	0,075	0,810	0,035	0,834	0,135	0,583	1,086	0,206
	KMP		0,917	0,046	0,973	0,180	0,521	1,273	0,219
Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 2 in cm	Kontrolle	0,162	0,971	0,056	0,941	0,216	0,611	1,383	0,227
	KMP		1,121	0,088	1,151	0,339	0,475	1,958	0,348
Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 3 in cm	Kontrolle	0,220	1,063	0,040	1,049	0,155	0,728	1,294	0,257
	KMP		1,192	0,093	1,132	0,361	0,420	1,955	0,350
Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 4 in cm	Kontrolle	0,001	0,854	0,071	0,872	0,276	0,450	1,244	0,527
	KMP		1,240	0,080	1,365	0,311	0,339	1,545	0,231
Stärke der linken Ventrikelwand mit Papillarmuskulatur 5 in cm	Kontrolle	0,191	0,744	0,044	0,713	0,172	0,482	1,145	0,198
	KMP		0,867	0,079	0,851	0,307	0,318	1,446	0,462

¹: Die Zahlen 1 – 5 entsprechen den Lokalisationen an denen die Messung durchgeführt wurde (Abb. 10). Je Lokalisation wurden sechs Einzelmessungen durchgeführt.

Tab. 28: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur in Höhe der geschnittenen Scheibe „B“

		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 1 ¹ in cm	Kontrolle	0,003	0,608	0,023	0,578	0,090	0,471	0,742	0,158
	KMP		0,728	0,029	0,718	0,113	0,513	0,916	0,168
Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 2 in cm	Kontrolle	0,028	0,636	0,020	0,659	0,077	0,473	0,750	0,102
	KMP		0,753	0,045	0,770	0,174	0,311	0,969	0,243
Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 3 in cm	Kontrolle	0,010	0,620	0,022	0,610	0,085	0,494	0,833	0,084
	KMP		0,763	0,046	0,798	0,176	0,294	0,985	0,175
Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 4 in cm	Kontrolle	0,002	0,497	0,020	0,482	0,078	0,387	0,643	0,094
	KMP		0,657	0,041	0,693	0,158	0,258	0,859	0,195
Stärke der linken Ventrikelwand ohne Papillarmuskulatur 5 in cm	Kontrolle	0,160	0,521	0,020	0,524	0,076	0,416	0,659	0,116
	KMP		0,580	0,036	0,635	0,139	0,235	0,768	0,112

¹: Die Zahlen 1 – 5 entsprechen den Lokalisationen an denen die Messung durchgeführt wurde (Abb. 10). Je Lokalisation wurden sechs Einzelmessungen durchgeführt.

Tab. 29: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Stärken der Septums mit und ohne Papillarmuskulatur in Höhe der geschnittenen Scheibe „B“

Stärke des Septums mit Papillarmuskulatur 1 ¹ in cm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Stärke des Septums mit Papillarmuskulatur 2 in cm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,000	0,811	0,028	0,795	0,107	0,640	0,976	0,209
	KMP									
Stärke des Septums mit Papillarmuskulatur 3 in cm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,226	0,796	0,048	0,815	0,187	0,491	1,183	0,257
	KMP									
Stärke des Septums ohne Papillarmuskulatur 1 in cm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,106	0,479	0,024	0,470	0,093	0,348	0,633	0,128
	KMP									
Stärke des Septums ohne Papillarmuskulatur 2 in cm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,004	0,549	0,026	0,532	0,102	0,379	0,788	0,138
	KMP									
Stärke des Septums ohne Papillarmuskulatur 3 in cm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,210	0,517	0,025	0,521	0,095	0,373	0,715	0,145
	KMP									

¹: Die Zahlen 1 – 3 entsprechen den Lokalisationen an denen die Messung durchgeführt wurde (Abb. 10). Je Lokalisation wurden sechs Einzelmessungen durchgeführt.

Tab. 30: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum maximalen und minimalen Durchmesser des gescannten Herzquerschnitts in Höhe der Scheibe „B“

		p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Maximaler Durchmesser des gescannten Herzquerschnitts in Höhe der Scheibe "B" in cm	Kontrolle	0,000	2,871	0,060	2,831	0,231	2,529	3,314	0,337
	KMP		3,484	0,072	3,397	0,278	3,178	4,209	0,334
Minimaler Durchmesser des gescannten Herzquerschnitts in Höhe der Scheibe "B" in cm	Kontrolle	0,000	2,277	0,039	2,236	0,151	2,025	2,592	0,229
	KMP		2,811	0,041	2,790	0,161	2,601	3,136	0,230

12.1.3 Histologisch-morphologische Parameter

Tab. 31: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum maximalen und minimalen Kardiomyozytendurchmesser in der Ebene A und C

	p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Maximaler Kardiomyozytendurchmesser in Ebene A in μm	0,515	22,351	0,615	22,719	2,382	19,447	26,638	4,271
Minimaler Kardiomyozytendurchmesser in Ebene A in μm	0,212	11,384	0,318	11,308	1,233	9,437	13,457	2,148
Maximaler Kardiomyozytendurchmesser in Ebene C in μm	0,779	22,880	1,177	21,364	4,558	18,983	37,223	4,575
Minimaler Kardiomyozytendurchmesser in Ebene C in μm	0,235	11,862	0,500	11,393	1,936	9,897	17,458	2,108
		12,739	0,521	12,766	2,019	8,436	16,003	2,102

Tab. 32: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum maximalen und minimalen Kardiomyozytenkerndurchmesser in der Ebene A und C

	p-Wert	Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Maximaler Kardiomyozytenkerndurchmesser in Ebene A in μm	0,102	4,989	0,112	4,834	0,435	4,375	5,705	0,778
Minimaler Kardiomyozytenkerndurchmesser in Ebene A in μm	0,917	3,308	0,152	3,293	0,590	2,530	4,969	0,668
Maximaler Kardiomyozytenkerndurchmesser in Ebene C in μm	0,075	4,952	0,201	4,903	0,777	3,854	7,404	0,603
Minimaler Kardiomyozytenkerndurchmesser in Ebene C in μm	0,958	3,410	0,148	3,469	0,574	2,314	4,890	0,515
		3,422	0,149	3,680	0,579	2,056	3,850	0,643

Tab. 33: Exakte Messwerte aus der Untersuchung der Querschnittsflächen der Kardiomyozyten und ihrer Kerne in den Ebenen A und C; diese Werte sind in Abb. 39 und Abb. 40 dargestellt, bilden jedoch nicht die Grundlage der statistischen Auswertung

Querschnittsfläche der Kardiomyozyten in Ebene A in μm^2	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Kontrolle	208,387	10,907	194,534	42,243	153,534	277,095	65,929
KMP	217,791	12,068	200,578	46,740	147,066	325,376	43,304
Querschnittsfläche der Kardiomyozyten in Ebene C in μm^2	225,507	26,964	182,673	104,433	157,838	579,152	78,345
KMP	246,555	14,588	241,116	56,498	146,346	356,636	49,811
Querschnittsfläche der Kardiomyozytenkerne in Ebene A in μm^2	13,224	0,691	13,475	2,678	9,122	17,982	5,355
KMP	14,418	0,924	14,467	3,579	9,277	19,263	7,772
Querschnittsfläche der Kardiomyozytenkerne in Ebene C in μm^2	14,462	1,567	13,903	6,070	7,498	34,810	3,197
KMP	15,492	0,942	15,771	3,646	8,088	20,218	4,723

Tab. 34: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu den Querschnittsflächen der Kardiomyozyten und ihrer Kerne in den Ebenen A und C

Wurzel ¹ aus der Querschnittsfläche der Kardiomyozyten in Ebene A in µm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Wurzel aus der Querschnittsfläche der Kardiomyozyten in Ebene A in µm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,567	14,367	0,375	13,948	1,451	12,391	16,646	2,270
	KMP									
Wurzel aus der Querschnittsfläche der Kardiomyozyten in Ebene C in µm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,350	14,759	0,740	13,516	2,866	12,563	24,066	2,717
	KMP									
Wurzel aus der Querschnittsfläche der Kardiomyozytenkerne in Ebene A in µm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,347	3,619	0,095	3,671	0,369	3,020	4,240	0,743
	KMP									
Wurzel aus der Querschnittsfläche der Kardiomyozytenkerne in Ebene C in µm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,465	3,768	0,125	3,803	0,483	3,046	4,389	1,041
	KMP									

¹: Aus den ermittelten Querschnittsflächen wurde zunächst die Quadratwurzel gezogen, da andernfalls keine Grundlage für das Durchführen des t-Tests gewesen wäre.

Tab. 35: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zu dem Querschnittsflächenverhältnis von Kern zu dazugehörigem Kardiomyozyt in den Ebenen A und C

Kern-Zytoplasma- Flächen-Verhältnis in Ebene A	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standard- fehler	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Interquartil- bereich
Kern-Zytoplasma- Flächen-Verhältnis in Ebene C	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,430	0,069	0,003	0,071	0,010	0,046	0,080	0,012
	KMP									
	Kontrolle		0,696	0,069	0,004	0,071	0,014	0,052	0,096	0,021
	KMP									
				0,067	0,003	0,065	0,010	0,051	0,089	0,013

Tab. 36: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zur Länge und Breite der Kardiomyozytenkerne im Längsschnitt

Länge der Kerne im Längsschnitt in µm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standard- fehler	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Interquartil- bereich
Breite der Kerne im Längsschnitt in µm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	0,282	12,164	0,368	12,194	1,426	9,280	15,214	1,962
	KMP									
	Kontrolle		0,043	4,280	0,136	4,143	0,526	3,241	5,054	0,717
	KMP									
				4,720	0,156	4,839	0,605	3,565	5,630	0,997

Tab. 37: t-Test für die Mittelwertgleichheit und statistische Kennzahlen zum Abstand zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarkomeren

Abstand zwischen zwei Z-Banden über einer Länge von zehn Sarko- meren in µm	Kontrolle	Varianzen sind nicht gleich	p-Wert	Arithmetischer Mittelwert	Standard- fehler	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Interquartil- bereich
	Kontrolle		0,608	14,545	0,562	14,734	2,175	10,242	18,734	2,895
	KMP									
				14,921	0,459	14,525	1,778	12,949	18,627	2,377

12.1.4 Fibrose

12.1.4.1 Anteil der Fibrose: Auswahl der Areale nach Grad der Veränderung¹:

Tab. 38: U-Test und statistische Kennzahlen zum Gesamtanteil der Fibrose in den Ebenen A, B und C

		Mittlerer Rang	Rangsumme	p-Wert	Geometrischer Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Gesamtanteil der Fibrose in Ebene A in %	Kontrolle	15,800	237,000	0,852	7,906	8,087	3,414	3,629	15,685	2,335
	KMP	15,200	228,000		6,941	7,966	5,704	1,591	20,086	9,608
Gesamtanteil der Fibrose in Ebene B in %	Kontrolle	15,930	239,000	0,787	6,022	6,849	3,075	1,081	13,814	4,259
	KMP	15,070	226,000		5,076	4,426	8,157	0,424	30,103	7,356
Gesamtanteil der Fibrose in Ebene C in %	Kontrolle	14,800	222,000	0,663	6,929	6,559	4,897	3,119	22,491	4,914
	KMP	16,200	243,000		7,609	7,472	5,849	2,036	23,834	6,064

¹: Methode 1, nach der die vier auffälligsten fibrotischen Bezirke im Bereich des linken Ventrikels (Septum mit eingeschlossen) in den Ebenen A und C sowie die drei stärksten fibrotischen Areale im Bereich des Papillarmuskels in der Ebene B fotografiert und ausgewertet wurden

12.1.4.2 Anteil der Fibrose: standardisierte Bereichsauswahl²:

Tab. 39: U-Test und statistische Kennzahlen zum prozentualen Anteil der Fibrose in der rechten und linken Ventrikelwand, im Septum und in Papillarmuskulatur

		Mittlerer Rang	Rangsumme	p-Wert	Geometrischer Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Fibrose in der linken Ventrikelwand in Ebene A in %	Kontrolle	16,330	245,000	0,604	5,857	6,295	2,800	2,197	13,307	2,390
	KMP	14,670	220,000		5,182	4,347	3,737	0,877	15,525	4,913
Fibrose in der linken Ventrikelwand in Ebene C in %	Kontrolle	15,070	226,000	0,787	5,655	6,011	3,995	1,435	13,909	7,521
	KMP	15,930	239,000		6,314	6,211	4,517	1,991	18,819	6,328
Fibrose in der rechten Ventrikelwand in Ebene A in %	Kontrolle	18,670	280,000	0,049	9,590	10,539	6,961	2,901	26,803	9,919
	KMP	12,330	185,000		5,705	5,905	4,611	1,577	18,298	2,406
Fibrose in der rechten Ventrikelwand in Ebene C in %	Kontrolle	20,000	300,000	0,005	9,115	8,796	4,814	4,481	23,450	4,793
	KMP	11,000	165,000		4,268	3,713	8,876	1,155	33,054	5,818
Fibrose im Septum in Ebene A in %	Kontrolle	16,800	252,000	0,419	4,667	4,497	7,566	0,760	27,238	6,032
	KMP	14,200	213,000		3,196	3,725	3,841	0,373	14,653	6,457
Fibrose im Septum in Ebene C in %	Kontrolle	16,330	245,000	0,604	3,458	3,541	2,238	1,111	9,124	3,293
	KMP	14,670	220,000		2,368	3,303	4,143	0,079	15,309	3,761
Fibrose im Papillarmuskel in Ebene A in %	Kontrolle	17,530	263,000	0,206	5,875	5,420	5,854	1,280	24,180	22,900
	KMP	13,470	202,000		3,614	3,475	4,328	0,730	14,660	13,930
Fibrose im Papillarmuskel in Ebene B in %	Kontrolle	17,000	255,000	0,351	4,873	4,923	3,825	1,408	15,780	2,664
	KMP	14,000	210,000		3,800	3,862	3,603	1,090	14,368	3,024
Fibrose im Papillarmuskel in Ebene C in %	Kontrolle	14,670	220,000	0,604	2,706	2,736	3,617	0,615	14,697	2,798
	KMP	16,330	245,000		3,076	3,604	16,617	0,106	54,978	12,540

²: Methode 2, nach der sich an einer Längsachse durch das Herz in Ebene A und C orientiert und diese Bereich fotografiert und ausgewertet wurden

12.1.4.3 Übersicht der prozentualen Anteile je Tier, Methode und Lokalisation

Tab. 40: Prozentualer Anteil der Fibrose pro Tier, Methode und Ebene

Tier-Nr.	Gruppe ³	Methode 1			Gesamtanteil der Fibrose in C	Methode 2							
		Gesamtanteil der Fibrose in A	Gesamtanteil der Fibrose in B	Gesamtanteil der Fibrose in C		Linke Ventrikelwand		Rechte Ventrikelwand		Septum		Papillarmuskulatur	
						A	C	A	C	A	C	A	C
1	1	9,01	13,81	5,97	6,81	13,91	26,80	23,45	27,24	9,12	13,83	4,15	4,27
2	1	3,63	8,40	6,56	6,29	8,50	3,10	6,18	0,76	3,54	1,28	1,80	5,87
3	1	9,01	6,85	3,77	7,70	7,56	8,89	11,69	4,13	4,93	1,46	2,74	4,96
4	1	6,80	10,69	13,13	2,20	6,62	5,48	9,94	2,08	7,49	4,24	2,61	4,92
5	1	8,69	4,02	9,58	6,57	3,14	2,90	11,53	2,28	1,27	4,13	3,02	2,65
6	1	8,54	3,88	3,12	6,61	5,95	23,60	7,42	5,46	3,42	9,24	1,03	5,87
7	1	5,49	8,62	9,01	5,84	1,92	17,09	4,48	8,31	1,11	11,63	1,92	15,78
8	1	4,22	5,60	7,77	2,62	10,66	10,82	7,82	2,25	5,34	5,42	3,44	4,11
9	1	7,53	8,05	9,39	4,52	5,80	12,14	8,80	2,88	5,54	5,94	7,22	12,31
10	1	8,09	8,17	6,37	5,77	2,86	15,40	6,73	11,14	3,29	6,23	4,20	4,05
11	1	13,60	6,66	4,53	4,30	3,91	13,55	9,02	21,38	2,05	5,27	1,04	8,32
12	1	13,51	6,99	22,49	6,13	12,06	10,54	11,22	4,97	3,25	11,63	14,70	6,71
13	1	15,68	5,66	9,45	13,31	12,69	7,64	16,81	6,91	4,69	5,02	7,02	1,41
14	1	6,68	4,14	4,84	10,78	6,01	9,94	8,73	4,50	3,88	4,73	0,61	4,07
15	1	7,31	1,08	3,61	6,91	1,43	5,13	5,60	2,48	1,77	24,18	1,40	2,10

Weiterführung der Tabelle auf der Folgesseite.

Fortsetzung der Tabelle von Seite 149

Tier-Nr.	Gruppe	Methode 1 ¹				Methode 2 ²											
		Gesamtanteil der Fibrose in Ebene A	Gesamtanteil der Fibrose in Ebene B	Gesamtanteil der Fibrose in Ebene C	Linke Ventrikelwand		Rechte Ventrikelwand		Septum			Papillarmuskulatur					
					A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	B		
16	2	3,53	1,80	5,49	4,14	6,21	15,25	1,16	5,31	1,40	0,73	3,60	5,33				
17	2	4,23	4,43	7,18	0,88	18,82	4,16	33,05	1,99	4,54	3,47	13,04	3,08				
18	2	9,15	9,51	7,47	10,37	11,06	6,56	3,19	4,04	5,13	11,28	8,89	14,37				
19	2	7,97	4,26	13,84	4,18	6,67	18,30	3,81	2,92	2,09	8,10	1,51	3,86				
20	2	3,95	20,51	8,30	3,74	5,64	4,24	3,36	1,12	9,49	0,81	0,50	5,30				
21	2	13,56	7,46	8,66	5,21	8,01	11,20	7,69	8,16	4,04	10,21	4,34	5,40				
22	2	9,68	8,73	18,37	8,65	13,56	3,68	22,01	8,69	15,31	2,70	4,46	2,69				
23	2	5,20	2,87	11,40	9,87	5,98	6,50	2,87	7,61	4,16	2,43	3,52	1,70				
24	2	11,81	9,13	2,04	7,83	2,70	5,91	1,19	3,73	0,33	2,10	0,24	7,23				
25	2	2,53	3,84	5,33	4,35	1,99	1,58	1,87	5,41	1,36	1,61	1,57	1,09				
26	2	1,59	2,15	4,51	3,47	2,92	4,48	1,63	1,14	0,08	1,39	0,50	3,19				
27	2	20,09	0,42	3,60	15,52	4,46	5,67	4,47	0,37	0,75	4,96	0,11	2,43				
28	2	17,71	30,10	23,83	7,71	10,79	6,24	3,71	3,41	3,30	14,66	54,98	5,45				
29	2	14,33	14,91	10,78	3,26	8,06	2,84	8,79	14,65	8,88	7,57	20,70	10,31				
30	2	5,87	2,15	5,99	4,33	5,26	6,08	7,07	1,15	3,17	7,11	42,60	1,21				

¹: siehe oben; ²: siehe oben; ³: Gruppeneinteilung: 1 = Kontrolltiere; 2 = Kardiomyopathie-Tiere

12.1.5 Branching

Tab. 41: U-Test und statistische Kennzahlen zur prozentualen Verteilung der Kardiomyozytenquerschnittsflächen je Kategorie

	Mittlerer Rang	Rangsumme	p-Wert	Geometrischer Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Interquartilbereich
Kategorie 1 ¹	Kontrolle	257,000	0,310	16,223	17,033	4,691	9,383	26,016	7,047
	KMP	208,000		14,634	16,071	5,835	6,711	28,508	9,184
Kategorie 2 ²	Kontrolle	262,000	0,221	32,804	35,446	8,515	20,375	48,680	13,756
	KMP	203,000		29,335	29,114	9,144	16,071	48,371	9,125
Kategorie 3 ³	Kontrolle	282,000	0,040	25,581	26,139	4,699	15,686	36,970	4,926
	KMP	183,000		22,945	22,698	3,878	15,436	30,376	5,187
Kategorie 4 ⁴	Kontrolle	208,000	0,310	11,680	11,787	5,365	3,794	22,252	6,741
	KMP	257,000		13,386	16,241	5,142	3,250	20,335	8,238
Kategorie 5 ⁵	Kontrolle	202,000	0,206	4,817	5,894	3,940	1,355	13,725	7,415
	KMP	263,000		6,797	6,794	5,090	1,182	18,622	8,544
Kategorie 6 ⁶	Kontrolle	200,000	0,178	0,000	1,920	2,326	0,000	7,563	4,165
	KMP	265,000		2,665	3,484	2,971	0,326	10,403	3,892
Kategorie 7 ⁷	Kontrolle	199,500	0,169	0,000	0,741	1,183	0,000	4,021	1,441
	KMP	265,500		0,000	1,566	1,709	0,000	5,369	2,826
Kategorie 8 ⁸	Kontrolle	212,000	0,389	0,000	0,271	0,571	0,000	2,241	0,640
	KMP	253,000		0,000	0,612	0,889	0,000	2,655	1,613
Kategorie 9 ⁹	Kontrolle	189,000	0,066	0,000	0,000	0,512	0,000	1,961	0,275
	KMP	276,000		0,000	0,210	0,965	0,000	3,691	0,756
Kategorie 10 ¹⁰	Kontrolle	227,500	0,790	0,000	0,000	0,095	0,000	0,268	0,164
	KMP	237,500		0,000	0,000	0,265	0,000	1,007	0,181

¹ = 30 - < 70 µm²; ² = 70 - < 170 µm²; ³ = 140 - < 210 µm²; ⁴ = 210 - < 280 µm²; ⁵ = 280 - < 350 µm²; ⁶ = 350 - < 420 µm²; ⁷ = 420 - < 490 µm²; ⁸ = 490 - < 560 µm²; ⁹ = 560 - < 630 µm²; ¹⁰ = 630 - < 700 µm²

12.2 Liste der eigenen Vorabveröffentlichungen aus dieser Dissertationsschrift

Teile der hier vorgelegten Ergebnisse wurden bereits an anderer Stelle präsentiert:

Heblinski, N., Kershaw, O., Gruber, A.D. (2008).

Morphometrische Charakterisierung feliner Kardiomyopathien

3. Doktorandensymposium, Berlin, 27. Juni. (Poster)

Heblinski, N., Kershaw, O., Gruber, A.D. (2009).

Digital-morphometrische Charakterisierung feliner hypertropher Kardiomyopathien: Gibt es diagnostisch relevante Grenzwerte?

52. Jahrestagung Fachgruppe Pathologie der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, Fulda 07.-08. März. (Vortrag)

12.3 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Tierpathologie der Freien Universität Berlin. Herrn Prof. Dr. Achim D. Gruber, Ph.D., Leiter des Institutes für Tierpathologie, danke ich sehr herzlich für die immer und jederzeit freundliche und motivierende Unterstützung, die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, sein Vertrauen in meine Person und jede lehrreiche Unterhaltung.

Mein innigster, herzlichster und besonderer Dank richtet sich an Frau Dr. Olivia Kershaw, die mich zu jeder Zeit und mit äußerster Geduld und Ruhe und viel Nervennahrung unterstützt hat. Ich bedanke mich für ihr Verständnis, aber auch für ihre adäquate Kritik und nicht nur für die innerbetriebliche, sondern auch private Unterstützung.

Ebenfalls besonders herzlich möchte ich Frau Stephanie Plog danken. Es war eine Freude, mit ihr über diese Zeit nicht nur ein Büro, sondern auch Erfahrungen, Wissen und Erlebnisse teilen zu dürfen, woraus eine schöne Freundschaft entstanden ist. An dieser Stelle danke ich auch Frau Josephine Braun, die mir in vielen Situationen einen sicheren Halt gab.

Bei Frau Gabriele Hahn, Frau Alexandra Harder und Frau Petra Nehrig bedanke ich mich überaus für ihre immer freundliche und jederzeit hilfsbereite Art.

Frau Ines Krause und Herrn Dieter Nehrig danke ich für die Erlebnisse und Hilfe in der Sektionshalle. Im Besonderen danke ich Frau Krause für ihre Art, den frühen Morgen angenehmer zu gestalten und für ihren erfrischenden Charakter.

Den weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes danke ich, insbesondere Herrn Dr. Robert Klopffleisch, der mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat und sehr viel Humor zur Seite stand, aber auch allen Sekanten, die freundlicherweise die Herzen uneröffnet gelassen und an die Schilddrüsen und Nebennieren der Katzen gedacht haben.

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. Olaf Dirsch, für die hilfsbreite Einladung sowie interessanten Gespräche und das Einbringen neuartiger Ideen.

Den Statistikern, speziell Herrn Fabian Lotz, aber selbstverständlich auch Frau Dr. Gisela Arndt und Frau Anja Lüdecke aus dem Institut für Biometrie des Fachbereiches der Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin danke ich für die unermüdliche und hilfreiche Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Auch danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Veterinärmedizinischen Bibliothek des Fachbereiches der Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin für ihre jederzeit hilfsbereite und freundliche Unterstützung.

Herrn Alban Gebler, Mitarbeiter der Theoretischen Biologie der Humboldt Universität zu Berlin, danke ich für die neuartigen Ideen in Bezug auf statistische Betrachtungsweisen.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für die uneingeschränkte Liebe, Hilfe, Aufmunterung und jederzeit offene Tür.

Bei meinen Freunden bedanke ich mich für das Verständnis, welches sie mir nicht nur während der Zeit der Doktorarbeit, sondern auch bereits während des Studiums entgegen gebracht haben. Ich bedanke mich für die Freundschaft, die Erlebnisse, die vielen Abende und Gespräche.

Ich bedanke mich bei Arne Wüstenberg, der mir während des Studiums und der Doktorarbeit mit zahlreichen Tipps und viel gutem Essen zur Seite stand.

Mein herzlichster Dank gilt all jenen, nicht namentlich aufgeführten Personen, die mir Unterstützung und Verständnis haben zukommen lassen!

12.4 Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit eigenständig und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben. Sämtliche öffentliche Quellen sind als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Dissertation wurde zuvor als Prüfungsarbeit weder in dieser noch in einer anderen Form zur Begutachtung vorgelegt.

Berlin, 21. Dezember 2009