

## **Zum forensischen Stellenwert von Läsionen des Sinusknotens bei unklaren plötzlichen Todesfällen**

**S. Ogbuihi**

Gerichtlich-medizinisches Institut der Universität Bern, Bülhstrasse 20, CH-3012 Bern,  
Switzerland

### **On the forensic significance of sinu-atrial node lesions in sudden death**

**Summary.** Report on a systematical histological investigation of sinu-atrial nodes in strongly suspected cases of cardiac death in which no pertinent myocardial or coronary changes were found. In over 40% of the cases studied there were histopathological changes in the mixed tissue components of the sinu-atrial node which were highly suggestive of severe or fatal functional impairment.

**Key words:** Sinu-atrial node – Nodal artery – fatal cardiac arrhythmia, sinu-atrial node lesions – Sudden death, sinu-atrial node lesions

**Zusammenfassung.** Bericht über eine systematische pathohistologische Studie der Sinusknoten bei unklaren Todesfällen, die keine relevanten Myokard- oder Koronarveränderungen aufwiesen, bei denen jedoch aufgrund der Vorgeschichte ein Herztod wahrscheinlich war. Über 40% der untersuchten Fälle zeigten Veränderungen an den gemischten Gewebekomponenten des Sinusknotens, welche mit einer tödlichen Funktionsbeeinträchtigung vereinbar sind.

**Schlüsselwörter:** Sinusknoten – Sinusknotenarterie – Haas'sche Arterie – Herzrhythmusstörungen, Sinusknotenläsionen – Plötzlicher Tod, Sinusknotenläsionen

### **Einführung**

Bei plötzlichen Herztodesfällen in der Klinik besteht oft die Möglichkeit, durch Überwachungsgeräte die terminalen Herzaktionen bis zur Asystolie zu registrieren. Die EKG-Aufzeichnung läßt Rückschlüsse auf Art, Lokalisation und u. U. Ausmaß der tödlichen Veränderungen zu. Bei der rechtsmedizinischen Untersuchung derartiger Fälle sind solche Untersuchungsmöglichkeiten in der

Regel nicht gegeben. Nur gelegentlich stehen dem Rechtsmediziner diesbezüglich einige klinische Angaben zur Verfügung – z. B. wenn der Tod unter notfallmedizinischer Betreuung eingetreten war. Bei der autoptischen Untersuchung bieten Myokardnekrosen mit entsprechender Nekrophanerose sowie Unterbrechungen der Blutversorgung keine diagnostischen Schwierigkeiten. Gleiches gilt weitgehend für chronische Myokarderkrankungen (Kardiomyopathien, Myokarditis, chron. Herzwandaneurysmen, fleckige Vernarbungen u. dgl.).

Dem gegenüber stehen Todesfälle, bei denen aufgrund anderer Kriterien ein Herztod dringend in Frage kommt, jedoch anhand der morphologischen Befunde am Herzen zunächst nicht ohne weiteres belegt werden kann. Bei derartigen Fällen kann die Strategie der histologischen Untersuchung mit Probenentnahmen aus verschiedenen Teilen des Herzens von entscheidender Bedeutung sein (Hudson 1963; Davies and Popple 1979; Doerr 1980; Jaegermann and Prochnicka 1981; Virmani et al. 1987). Die Auffassung, daß dadurch die Chancen, pathologische Veränderungen zu erfassen, steigen, wird immer wieder bestätigt.

Wie vorteilhaft die Einbeziehung des Erregungsbildungssystems in die rechtsmedizinische Untersuchungsstrategie bei derartigen Fällen sein kann, soll deshalb durch eine systematische Untersuchung des Sinusknotens an eigenem Material geprüft werden. Unmittelbarer Anlaß zu dieser systematischen Untersuchung des Sinusknotens war eine Beobachtung bei einem Sektionsfall:

### **Kasuistik**

Bei der Sektion eines 34 Jahre alt gewordenen Mannes mit einem leichten Trauma am Brustkorbeingang rechts (Alkoholisierung 1,1 Gew % – Stolpern in der Dunkelheit – Hinunterrollen einer Böschung ca. 4 m) wurden umschriebene ödematöse Veränderungen am rechten Vorhof festgestellt. Im Grenzbereich zwischen dem rechten Herzohr und der V. cava superior (am Sulcus terminalis) waren diese Veränderungen am stärksten ausgeprägt. Histologisch fand sich neben starken ödematösen Veränderungen reichliche Extravasation von Erythrozyten. Innerhalb dieses Bezirkes lag der Komplex des Sinusknotens, dessen Elemente verschiedentlich ödematös aufgelockert, aufgesplittert, z. T. fragmentiert waren und Erythrozyten aufwiesen. Unterlagen der Klinik, in welche der Verstorbene ca. 1½ Std vor seinem Tod notfallmäßig eingeliefert wurde, berichten von therapieresistenten EKG-Veränderungen (Tachyarrhythmien gefolgt von Bradyarrhythmien und Asystolie), welche zu einer Läsion im oberen Reizleitungssystem passen. Derartige EKG-Befunde sollen auch manchmal bei nichttraumatischen Fällen vorkommen.

In diesem Fall wurden die makroskopisch und histologisch festgestellten Veränderungen als die morphologischen Substrate der manifestierten Rhythmusstörung gedeutet, welche in die Asystolie überging. Es ist naheliegend, daß auch entsprechend lokalisierte, nicht-traumatische Veränderungen des Sinusknotens derartige tödliche Rhythmusstörungen auslösen können. In solchen Fällen würden die morphologisch nachweislichen Läsionen mit hoher Wahrscheinlichkeit das arrhythmogene Substrat darstellen.

### **Material und Methode**

Aus dem Sektionsgut wurden diejenigen unklaren Todesfälle mit negativen toxikologischen Befunden ausgewählt, bei denen trotz sehr spärlicher oder fehlender pathologischer Myo-

kardbefunde in der Routine-Histologie ein Herztod in Frage kam (exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie, biventrikuläre Dilatation, frisches Lungenödem, passive Hyperämie der Organe im großen Kreislauf). Untersucht wurden insgesamt 27 dieser Gruppe zuzuordnenden Fälle, nämlich 20 Fälle im Alter von 24–91 Jahren und 7 Fälle im Kindesalter (3 Monate – 16 Jahre).

Die Entnahme der Sinusknoten erfolgte nach einer von Hudson (1963) beschriebenen Methode – axial am Übergang des rechten Herzohrs zur V. Cava superior (am Sulcus terminalis), rechtwinklig zum Sinus transversus pericardii und zum Verlauf der Sinusknotenarterie (Haas'sche Arterie). Nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung wurden 5  $\mu$  dicke Schnitte angefertigt und mit H.E., Elastica-van-Gieson und Trichrom (Goldner-Masson) und Solophenyl-Rot gefärbt.

## Ergebnisse

Bei dem in der Kasuistik dargestellten Fall fiel innerhalb des Fasern- und Herzmuskelgeflechts eine starke ödematöse Auflockerung auf. Einige Nerven-elemente zeigen disruptive Veränderungen im Faserverlauf sowie Ödeme des umgebenden Gewebes. Zahlreiche fragmentierte, vorwiegend elastische Fasern waren zu erkennen. Unregelmäßig und in wechselnder Dichte im aufgelockerten Bindegewebe eingelagert fanden sich Erythrozyten.

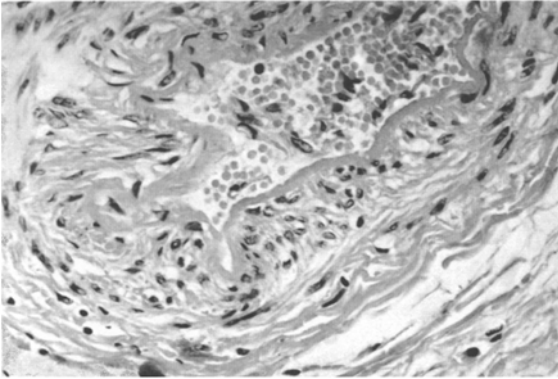
Bei einem Säugling zeigte die Haas'sche Arterie am Stammsegment eine gewaltige Verdickung der Media (muskuläre Hyperplasie) mit einer Einengung der Lichtung (Abb. 1). Das Fasern-Muskelzellen-Geflecht erschien vergrößert, stellenweise mit degenerativen Herden. Weitere Schnitte aus der Serie zeigten teils normale und teils unregelmäßig verdickte Wand der Haas'schen Arterie. Dies entspricht dem Bild der multifokalen Stenosen bei muskulärer Dysplasie der Sinusknoten-Arterie (Palubinskas and Ripley 1964; Connert and Lansche 1965; Rainer et al. 1968; James et al. 1974, James et al. 1976).

In einem anderen Fall fanden sich in einem dünneren ziemlich peripheren Segment der Sinusknotenarterie noduläre Wandverdickungen, welche knopfartig in das Lumen vorspringen (Abb. 2).

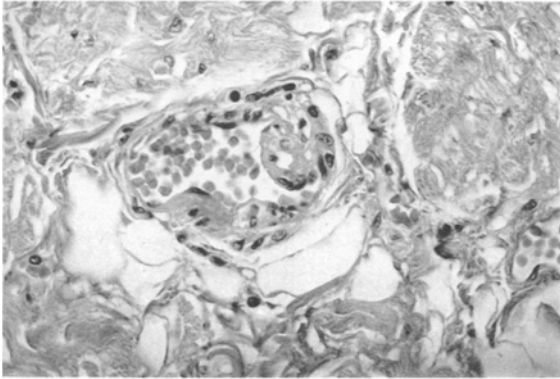
Eine frische obturative Thrombosierung der Haas'schen Arterie wurde in einem Fall festgestellt.

Herdförmige degenerative Veränderungen – schollige Hyalinisierungen – im fibromuskulären Gewebekomplex mit dystrophischer Verkalkung fanden sich in einem weiteren Fall (Abb. 3). In stärker fibrosierten Abschnitten wurden häufig umschriebene Ansammlungen von univakuolärem Fettgewebe (wahrscheinlich Fettgewebssubstitution), beobachtet.

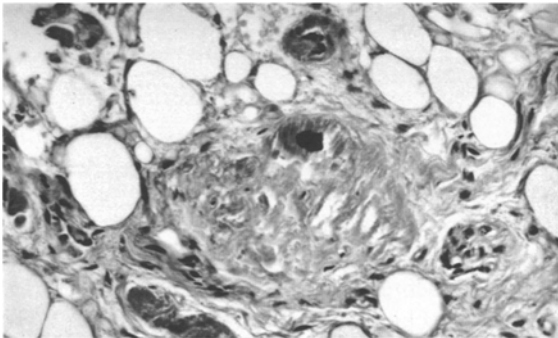
Ein dominierender Befund in den verschiedenen Altersstufen war der hohe Gehalt an Bindegewebe. Bei 5 von 7 untersuchten Kindern und Jugendlichen sowie 16 von 20 untersuchten Erwachsenen traf diese Beobachtung zu. In der Mehrzahl der Fälle läßt sich trotz der stark imponierenden Mengen an Bindegewebsfasern nicht entscheiden, ob tatsächlich eine Fibrose vorliegt oder ob es sich um präexistente orthologe Bindegewebsfasern handelt. Eine solche Entscheidung gelang in 4 Fällen, bei denen die muskulären und neuralen Elemente verdrängt, z. T. ersetzt und rarefiziert waren. In den relevanten fibrosierten Bezirken zeigen die mit Solophenyl-Rot gefärbten Präparate in der Polarisationsmikroskopie neben dickeren orange bis rot polarisierenden Typ I-Kollagen-



**Abb. 1.** Muskuläre Hyperplasie am Stammsegment der Sinusknotenarterie mit unregelmäßiger Stenose der Gefäßlichtung. (H.E. × 290)



**Abb. 2.** Noduläre murale Verdickungen eines dünneren peripheren Segments der Sinusknotenarterie mit entsprechender intraluminaler Raumforderung. (H.E. × 290)



**Abb. 3.** Degenerative Veränderungen – schollige Hyalinisierungen mit Zeichen von dystrophischer Verkalkung – im Gewebesplecht des Sinusknotens. (H.E. × 290)

Fasern reichliche dünne spinnwebartige grün polarisierende Typ III-Kollagenfasern, welche stellenweise spezifische Muskelzellen umzingeln und zum Teil ersetzen. Es handelt sich bei diesen Fällen um aktive Prozesse.

In 2 Fällen wurde das histologische Bild von mäßig dichten Rundzellularinfiltraten – vorwiegend lymphohistiozytär und etwas plasmazellulär – beherrscht. Dabei zeichnete sich eine fragliche perivaskuläre Prävalenz um die Haas'sche Arterie ab. Riesenzellen wurden nicht gefunden. Eine eindeutige zytoklastische

Aktivität war nur gelegentlich zu beobachten, obwohl eine auffällige Depletion der fibromuskulären und ganglionären Elemente in den infiltrierten Bezirken bestand.

Die Befunde sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefaßt:

**Tabelle 1.** Histopathologische Veränderungen

	Fälle	
	Alter	Geschlecht
Fibromuskuläre Dysplasie der Sinusknotenarterie	10 Monate	männlich
Traumatische Schädigung	34 Jahre	männlich
Thrombosierung der Sinusknotenarterie	61 Jahre	männlich
Noduläre Wandverdickung der Sinusknotenarterie	27 Jahre	männlich
Degenerative Herde	48 Jahre	weiblich
Entzündliche Infiltrationen	16 Jahre	männlich
	46 Jahre	männlich
Fibrose z. T. mit Schwund der spezifischen Muskulatur	25 Jahre	männlich
	55 Jahre	männlich
	81 Jahre	weiblich
	91 Jahre	weiblich

## Diskussion

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit unklaren Todesfällen, die nach Vorgeschichte und Sektionsbefunden in die Gruppe der Herztodesfälle einzuordnen sind, aber in der Routine-Histologie weder koronare noch myokardiale Veränderungen zeigen.

In 41% der untersuchten Fälle wurden akute und chronische pathologische Veränderungen am Sinusknoten festgestellt.

Das Spektrum der erhobenen Befunde am Sinusknoten erstreckt sich von akuten über chronische und chronisch-progrediente Veränderungen bis hin zu angeborener Fehlbildung der Haas'schen Arterie (muskuläre Dysplasie). Dieses Spektrum deckt sich zum Teil mit den folgenden aus der Literatur bekannten Befunden:

- auffällige Vermehrung von kollagenen Bindegewebsfasern mit Reduktion der spezifischen Muskulatur beim Sick-Sinus-Syndrom (Schneider 1981a)
- Thrombotische Verschlüsse und verschlußwertige Stenosierungen der Sinusknotenarterie (James et al. 1974, 1976, 1977)
- Aufsplitterungen und Rarefizierung der spezifischen Muskelfasern bei sog. connatalem Herzblock, der sich erst im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt manifestiert (James et al. 1976, Brechenmacher et al. 1976; Schneider 1981b).
- Akute Myokarditis (Knieriem 1969)
- die primäre Entparenchymisierung (welche in der Regel zur tödlichen Rhythmusstörung führt), manchmal in Verbindung mit heredo-degenerativen Erkrankungen der Skelettmuskulatur (Davies et al. 1969; Lev et al. 1970)

- elektive Verfettung der spezifischen Muskelzellen bei Digitoxin-Intoxikation (Doerr 1969),
- Endomyokardfibrose oder parietale fibroplastische Endokarditis bei angeborenem Herzblock (Rotem 1950; Devitt et al. 1957; Lynch and Engle 1961; Combrink et al. 1962; Doerr 1969),
- postoperative Komplikation in Form von Blutungen, Strangulation der spezifischen Muskulatur durch chirurgische Naht sowie Mikroinfarkte (Baumwald et al. 1964; Titus et al. 1963; Knieriem 1969).

Auffällig ist allerdings, daß sich diese Befunde zum größten Teil auf die A-V-Region und die His'schen Bündel beziehen. Dementsprechend scheint die Mehrzahl der Untersucher die Ursache der zur Asystolie führenden Desynchronisation nicht so sehr in der Reizbildung als vielmehr in der Reizleitung zu sehen. Dies beruht möglicherweise auf der häufigen Beobachtung, daß beim Ausfall des Sinusknotens die Schrittmacherzellen der A-V-Region die Schrittmacherfunktion übernehmen. Demnach wäre es fraglich, ob dem Ausfall des Sinusknotens überhaupt eine todesursächliche Bedeutung zukommt (Schneider 1981b), wenn keine Schädigung des Reizleitungssystems vorliegt. Mit dieser Auffassung verknüpft sich natürlich die Frage, wie sinnvoll es ist, den Sinusknoten zu untersuchen. Studien wie die vorliegende, die sich hauptsächlich mit der Pathologie des Sinusknotens befassen, sind durch eine Reihe von Beobachtungen gestützt, welche die todesursächliche Bedeutung pathologischer Veränderungen am Sinusknoten belegen z. B. der Übergang des Sinusknotenstillstandes in die Asystolie (Pool 1978); der plötzliche Tod eines Jungen mit dem Sick-Sinus-Syndrom (Lev et al. 1979); mehrfache Berichte über tödliche obturative Thrombosierung der Haas'schen Arterie (James et al. 1974, 1976, 1977). Auch Berichte aus der Schriftreihe *De Subitaneis Mortibus I–XIII* (James et al. 1973–75) beschreiben mehrere Varianten tödlicher Sinusknotenveränderungen.

Wenn auch die Auffassung vertreten wird, daß sogar beachtliche histopathologische Veränderungen am Reizleitungssystem nicht unbedingt zu Störungen der Reizleitung führen müssen (Voigt 1976), so kann davon ausgegangen werden, daß

1. Läsionen des Sinusknotens auch ohne Beeinträchtigung der Reizleitung in die Asystolie übergehen können, und
2. in bestimmten Fällen selbst bei Vorschädigung des Leitungssystems es einer zusätzlichen Schädigung des Reizbildungszentrums bedarf, um eine Asystolie zu verursachen.

Wie ausgedehnt bzw. wie intensiv müssen nun solche Veränderungen sein, um eindeutig als Todesursache zu gelten oder zumindest als Todesursache in Frage zu kommen? Die anerkannten Todesursachen (ICD 9, WHO 1979) sind bekanntlich nicht nur pathophysiologisch begründbar, sondern zusätzlich durch Erfahrung untermauert (klinische Beobachtungen, Autopsiebefunde, Langzeitbeobachtungen, umfangreiche retrospektive Studien usw.).

Im Gegensatz zu den allgemein als todesursächlich anerkannten Organveränderungen lassen sich Sinusknotenveränderungen den tödlichen Desynchronisationen der Herzschlagfolge nicht immer eindeutig zuordnen. Es bleibt nämlich, wie bei der Beurteilung ähnlich diskreter Organveränderungen, die Unsi-

cherheit, ob derartige Veränderungen ganz allgemein als objektive morphologische Kriterien des Funktionsausfalls angesehen werden können, und ferner, ob im konkreten Fall entschieden werden kann, daß die festgestellten Läsionen ausreichen, um die zur Asystolie führende Rhythmusstörung zu erklären. Dies gilt besonders für die beobachteten großen Mengen an Bindegewebsfasern und die Entparenchymisierung bzw. Rarefizierung oder Depletion der spezifischen muskulären Elemente, welche die häufigsten Befunde am Sinusknoten darstellen.

Auch wenn sich bei der Mikroskopie der Eindruck einer Zunahme des Bindegewebes mit dem Lebensalter aufdrängt, ist eine deutliche Korrelation nicht ohne weiteres zu bestätigen. In der vorliegenden Untersuchung wurden nämlich auch bei Kindern und Jugendlichen beträchtliche Mengen an Bindegewebsfasern beobachtet, was als fragliche Fibrose eingestuft wurde. Über das Verhalten des Bindegewebes an Sinusknoten und Reizleitungssystem in Abhängigkeit vom Lebensalter besteht keine Übereinstimmung. Nach einigen Autoren soll das Bindegewebe des Sinusknotens mit dem Lebensalter zunehmen (Lev 1954; James 1961; Davies and Pomerance 1972; Sims 1972; Hecht 1980; Schneider 1981). Andere Untersucher fanden keine Zunahme des Bindegewebes mit dem Lebensalter (Doerr 1959; Hudson 1960; Wedler 1964; Knodt 1970).

Um diesen Befunden einen diagnostischen Wert geben zu können, wurden meßbare Kriterien, wie die Festlegung eines „kritischen Bindegewebsgehalts“ oder einer „kritischen Reizleitungsparenchymgrenze“, ähnlich dem „kritischen Herzgewicht“ (Linzbach 1947) zur Diskussion gestellt (Hecht 1980). Diese Kriterien sollten eine Grenze definieren, bei denen Unterschreitung die Funktion des Herzens nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Solche Kriterien blieben bis heute hypothetisch. Wenig sinnvoll erscheint wegen der Anatomie des Sinusknotens die Anwendung der subjektiven semiquantitativen Kriterien der sog. Drei-Viertel-Läsion nach Lenègre (1964). Andere quantitative morphometrische Verfahren haben ebensowenig zur Festlegung einer derartigen Grenze beitragen können (Doerr 1959; Knodt 1970; Sims 1972; Hecht 1980; Schneider 1981).

Es war Ziel dieser Untersuchung zu prüfen, ob und inwieweit die Einbeziehung des Reizbildungszentrums in die Untersuchungsstrategie des Herzens zur Klärung plötzlicher Todesfälle beizutragen vermag. Wie die Ergebnisse zeigen, wurden in über 40% der untersuchten Fälle histologische Veränderungen mit Krankheitswert am Sinusknoten festgestellt.

Angesichts fehlender Objektivierung rangieren diese Sinusknotenbefunde als mögliche Todesursache, zumindest im Sinne einer Ausschlußdiagnose. Die histologisch nachgewiesenen Sinusknotenveränderungen wären demnach aus forensisch-medizinischer und pathophysiologischer Sicht zumindest geeignet, eine plötzliche Asystolie und somit den Tod bei derartigen Fällen zu erklären.

## Literatur

- Braunwald E, Lambrew CT, Morrow AG, Pierce GE, Rockoff SD, Ross J (1964) Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 30, Suppl. No IV
- Brechenmacher CL, Coumel Ph, James ThN (1976) Intractable Tachycardia in Infancy. *Circulation* 53: 377–381

- Combrink JM, Davis WH, Snyman HW (1962) Familial bundle branch block. *Am Heart J* 64: 397–402
- Connert MC, Lansche JM (1965) Fibromuscular hyperplasia of the internal carotid artery. *Ann Surg* 162: 59–62
- Davies MJ, Pomerance A (1972) Quantitative study of ageing changes in the human sinoatrial node and internodal tracts. *Br Heart J* 34: 150–152
- Davies MJ, Popple A (1979) Sudden unexpected cardiac death – a practical approach to the forensic problem. *Histopathology* 3: 255–267
- Devitt RE, Pinto JJ (1957) Congenital heart block due to endocardial fibroelastosis interpreted as foetal distress. *J Obstetr (London)* 65: 885–889
- Doerr W (1959) Histopathologie des Reizbildungs- und Reizleitungssystems des Herzens. *Verh. Dtsch Ges Inn Med* 65: 459–495
- Doerr W (1969) Normale und pathologische Anatomie des reizbildenden und erregungsleitenden Gewebes. *Verh Dtsch Ges Herz Kreislauffors* 35: 1–36
- Doerr W (1980) Sekundenherztod. *Beitr Gerichtl Med* 39: 1–25
- Hecht FM (1980) Studie über quantitative Altersveränderungen am His'schen Bündel des Menschen. *Virchows Arch [A]* 386: 343–356
- Hudson REB (1960) The human pacemaker and its pathology. *Br Heart J* 22: 153–167
- Hudson REB (1963) The human conducting-system and its examination. *J Clin Pathol* 16: 492–498
- James TN, Marshall TK (1976) Multifocal stenosis due to fibromuscular dysplasia of the sinus node artery. *Circulation* 53: 736–742
- James TN, Spencer MS, Kloepfer JC (1976) Adult onset syncope, with comments on the nature of congenital heartblock and the morphogenesis of human atrioventricular septal function. *Circulation* 54: 1001–1009
- James TN (1961) Anatomy of the human sinus node. *Anat Rec* 141: 109–139
- Jaegermann K, Prochnicka B (1981) Die Strategie der Herzmuskeluntersuchung beim plötzlichen Herztod. *Z Rechtsmed* 86: 249–253
- Knodt A (1970) Die Bindegewebsmessung des menschlichen Sinusknotens und ihre Beziehung zum Alter desselben. Inaug.-Diss. Heidelberg
- Lev M (1954) Ageing changes in the human sinoatrial node. *J Gerontol* 9: 1–9
- Lev M, Kinave SG, Pick A (1970) The pathogenesis of atrioventricular block in coronary disease. *Circulation* 42: 409–426
- Lynch RJ, Engle MA (1961) Familial congenital complete heart block. Its occurrence in 2 children with another genetically determined anomaly. *Am J Dis Child* 102: 210–217
- Linzbach AJ (1974) Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen. *Virchows Arch Pathol Anat* 314: 534–594
- Palubinskas AJ, Ripley HR (1964) Fibromuscular hyperplasia in extrarenal arteries. *Radio-logy* 82: 451–455
- Rainer WG, Cramer GG, Newby JP, Clarke JP (1968) Fibromuscular hyperplasia of the carotid artery causing positional cerebral ischemia. *Ann Surg* 167: 444–453
- Rotem J (1950) Über einen Fall von congenitalem Herzblock mit fetaler Wandendokarditis. *Ann Paediatr* 175: 65–71
- Schneider J (1981a) Quantitative Pathologie der Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen. *Schweiz Med Wochenschr* Vol. III, Nr. 11: 366–374
- Schneider J (1981b) Plötzlicher Herztod bei Ausfällen im Reizleitungssystem. *Schweiz Med Wochenschr* Vol. III Nr. 17: 582–591
- Sims BA (1972) Pathogenesis of atrial arrhythmia. *Br Heart J* 34: 336–340
- Titus JL, Daugherty GW, Kirklin JW, Edwards JE (1963) Lesions of the atrio-ventricular conduction system after repair of ventricular septal defect. Relation to heart block. *Circulation* 28: 82–88
- Virmani R, Ursell PC, Fenoglio JJ (1987) Examination of the heart. *Hum Pathol* 18 No. 5: 432–440
- Wedler HL (1964) Über Altersveränderungen des menschlichen Sinusknotens. Inaug Diss, Heidelberg