

## **Feinstrukturell-morphometrische Befunde an der Kammerwand hypertrophierter menschlicher linker Ventrikel**

Holger Warmuth, Martin Fleischer und Hermann Themann

Lehrstuhl für Medizinische Cytobiologie (Leiter: Prof. Dr. H. Themann), Münster

Richard-Siegfried Achatzy und Herbert Dittrich

Lehrstuhl für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. H. Dittrich), Münster

### **Ultrastructural Morphometric Analysis of Hypertrophied Human Myocardial Left Ventricles**

**Summary.** Biopsies of hypertrophied human myocardial left ventricles were investigated morphometrically. The diagnoses of the patients were stenosis of the aortic valve, aortic insufficiency or a combination of both lesions. The results were compared with those from normally loaded human left ventricles.

There are no differences on light microscopical level between the volume densities of interstitial tissue and of heart muscle cells in the three groups of patients. A significant diminution of the volume density of the nuclei ( $P < 0.001$ ) and the number of nuclei per test area ( $P < 0.0001$ ) when compared with normal groups suggests an increase in volume of the single heart muscle cell. The ultrastructural study shows marked increase in volume density of myofibrils ( $P < 0.0001$ ), with accompanying decrease in the volume densities of mitochondria ( $P < 0.0001$ ) and the remaining cytoplasm ( $P < 0.001$ ). A gross decrease in the surface area of mitochondria ( $P < 0.001$ ) and of cristae mitochondriales ( $P < 0.0001$ ) is found. The morphological equivalents of this result are numerous stages of mitochondrial destruction including cristolysis. All myocardial weights were beyond the "critical heart weight".

**Key words:** Human myocardium — Left ventricle — Hypertrophy — Electron microscopy — Morphometry.

Mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft über den Sonderforschungsbereich SFB 104

*Sonderdruckanforderungen an:* Dr. M. Fleischer, Lehrstuhl für Medizinische Cytobiologie, Westring 3, D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

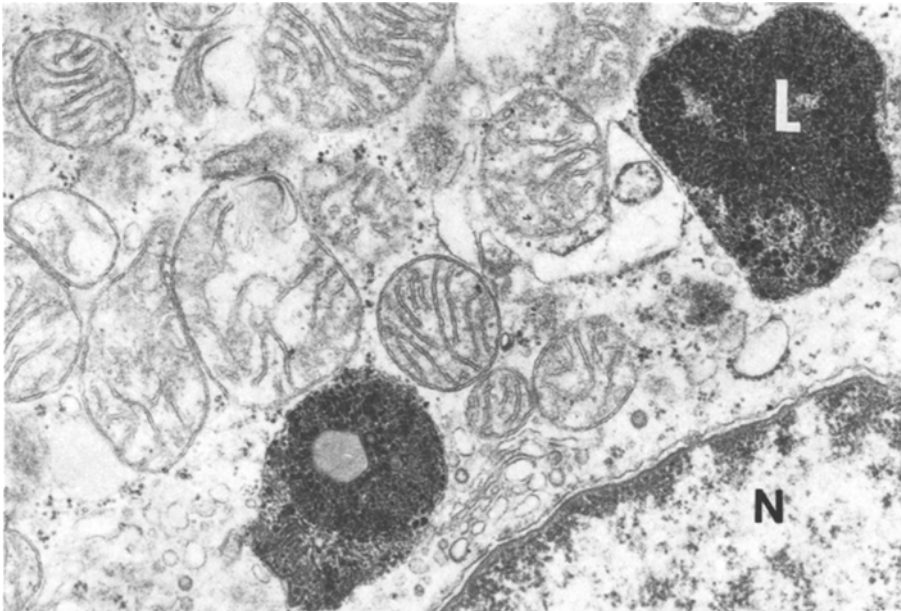
**Zusammenfassung.** An den Kammerwänden menschlicher linker Ventrikel, die auf Grund einer Aortenstenose, einer Aorteninsuffizienz oder eines kombinierten Aortenvitium hypertrophiert waren, wurden licht- und elektronenmikroskopisch morphometrische Untersuchungen angestellt. Die Ergebnisse wurden mit denen, die an nicht belasteten menschlichen linken Ventrikeln gewonnen wurden, verglichen.

Lichtmikroskopisch unterscheiden sich die Anteile der Volumendichten des Interstitium und der Herzmuskelzellen am gesamten Herzmuskelgewebe nicht statistisch signifikant. Es konnte morphometrisch eine Zellvergrößerung festgestellt werden, die aus der signifikanten Verringerung der Volumendichte der Zellkerne ( $P < 0,001$ ) und der Anzahl der Zellkerne pro Testfläche ( $P < 0,0001$ ) gegenüber den beiden Normalkollektiven resultiert. Elektronenmikroskopisch ist eine Zunahme der Volumendichten der Myofibrillen ( $P < 0,0001$ ) auf Kosten des restlichen Cytoplasmas ( $P < 0,001$ ) festzustellen, während die Volumendichte der Mitochondrien im Vergleich mit den jungen und alten Patienten abnahm ( $P < 0,0001$ ). Die Oberflächendichte der Mitochondrien verringerte sich gegenüber den beiden Vergleichskollektiven ( $P < 0,001$ ) ebenso wie die der Cristae mitochondriales ( $P < 0,0001$ ). Diese Ergebnisse finden ihr morphologisches Korrelat in Mitochondriendestruktionen. Eine vermehrte Myolyse hat bei den hypertrophierten Herzen, die alle gewichtsmäßig über dem kritischen Herzgewicht lagen, noch nicht eingesetzt. Bei allen Patienten wurde der herzchirurgische Eingriff mit Erfolg durchgeführt.

## Einleitung

Über die Hypertrophie des menschlichen Herzmuskels wurden seit vielen Jahren ultrastrukturelle Untersuchungen unternommen, die allgemein als qualitative Betrachtungen des Problems gelten können. Bei diesen Untersuchungen wurden dann oftmals rein subjektiv quantitative Aussagen über die Veränderungen von Zellorganellen hinsichtlich der Hypertrophie des Gewebes gemacht. Vor allen Dingen die Vermehrung bzw. Verminderung der Mitochondrien und Myofibrillen waren dabei der Gegenstand der Untersuchung mehrerer Autoren.

Eine Zunahme der Anzahl der Mitochondrien wurde von Dowlatschahi und Hunt (1969), Ferrans (1972), Kajihara et al. (1973) sowie Maron et al. (1975 a, b), van Noorden et al. (1971) und Olsen (1975) an menschlichem hypertrophierten Herzmuskelgewebe festgestellt. Eine Vermehrung bzw. eine Volumenzunahme der Myofibrillen wurde ebenfalls von allen genannten Autoren gefunden, wobei Maron et al. (1975 a, b) aber bemerkten, daß bei hypertrophierten degenerierenden Zellen sich eine Abnahme der Myofibrillen bemerkbar macht. Zudem wird beschrieben, daß Areale des Cytoplasma mit Mitochondrienakkumulationen angefüllt sind. Diese Mitochondrienansammlungen finden sich unter anderem in Kernnähe, wo sie oft mit Lipofuscin vergesellschaftet sind (Abb. 1). Auch van Noorden et al. (1971) beschreiben in den Räumen zwischen den Myofibrillen Ansammlungen von Mitochondrien. Richter (1974) führt in seiner Arbeit aus, daß es als nachgewiesen gelten kann, daß sich bei der Hypertrophie die Anzahl



**Abb. 1.** Perinucleäres Mitochondrienfeld mit Lipofuscin als Kondensat von Autophagosomen (L). Die Mitochondrien zeigen deutliche Cristolysenmerkmale. N = Zellkern. Männlicher Patient, 23 Jahre, Aorteninsuffizienz, 155/15 mm Hg, Herzgewicht 850 gr. Vergr.: 29000:1

der Mitochondrien nicht im richtigen Verhältnis zur Volumenzunahme der Myofibrillen vergrößert. Er führt weiterhin aus, daß morphometrische Auswertungen bisher bei den Untersuchungen vernachlässigt worden sind. Dieser Umstand war der Anlaß, eine morphometrische Studie an pathologisch veränderten linken Ventrikeln des menschlichen Herzmuskels durchzuführen. Morphometrische Untersuchungen an Herzmuskelgewebe wurden bisher nur in Tierversuchen von Reith und Fuchs (1973), Herbener et al. (1973), Tate und Herbener (1976) und Winkler et al. (1977) durchgeführt. Um im Tierversuch nach experimentell erzeugter Hypertrophie die ermittelten Ergebnisse im ultrastrukturellen Bereich quantifizieren zu können, haben in ihren Tierversuchen Büchner und Onishi (1970), Meerson et al. (1964), Meessen (1967), Novi (1968), Poche et al. (1968), Schulze et al. (1966) sowie Wollenberger und Schulze (1962) das Mitochondrien: Myofibrillenverhältnis als quantitative Aussage benutzt.

In dieser Arbeit sollen nun über die Kammerwand bei hypertrophierten linken Ventrikeln des menschlichen Herzmuskels, die auf Grund einer Aortenstenose, einer Aorteninsuffizienz oder eines kombinierten Aortenvitium vorlagen, mit Hilfe von morphometrischen Methoden auf lichtmikroskopischer Ebene über die stereologischen Verhältnisse der Herzmuskelstruktur sowie auf elektronenmikroskopischer Ebene über die Cytoarchitektur der Herzmuskelzellen exakte quantitative Aussagen gemacht werden. Da in der vorangegangenen Studie Basisparameter vom menschlichen Kammermyocard hämodynamisch nicht belasteter linker Ventrikel ermittelt wurden, soll anschließend ein Vergleich

der menschlichen nicht belasteten linken Ventrikel mit den pathologisch hypertrophierten linken Ventrikeln angestellt werden.

## Material und Methoden

Das in dieser Untersuchung ausgewertete Patientenkollektiv setzt sich aus 20 Fällen zusammen, bei denen eine Aortenstenose, eine Aorteninsuffizienz oder ein kombiniertes Aortenvitium vorlagen. Alle Patienten waren mindestens einmal kardial dekompensiert, sie befanden sich zum Zeitpunkt der Operation im rekompensierten Zustand. Die klinischen Parameter der 20 Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt. 19 Patienten befanden sich in der Altersstufe von 20–56 Jahren, eine Patientin war 12 Jahre alt.

Die Katheterbefunde wiesen die Sauerstoffsättigungswerte im Normbereich aus. Der mittlere Druck im linken Ventrikel beläuft sich im Mittel auf systolisch 165,8 mm Hg und auf enddiastolisch 19,4 mm Hg. Das nach Rohrer-Kahlstorf ausgemessene und errechnete sowie intraoperativ geschätzte Herzgewicht lag bei allen Patienten über dem kritischen Herzgewicht von 500 g (Linzbach, 1948 und Schoemackers, 1958) und erreichte das Maximum bei etwa 1000 g. Über die Befunde bei dem Patienten mit einem Herzgewicht von etwa 1000 g ist eine qualitative elektronenmikroskopische Untersuchung als Fallbericht bereits veröffentlicht worden (Fleischer et al., 1978).

Die operativen Bedingungen, unter denen das Gewebe entnommen wurde, die Aufarbeitung der Biopsiezylinder für die Elektronenmikroskopie, die Erstellung des Bildmaterials sowie die mor-

Tabelle 1

Nr.	Alter (Jahre)	Ge- schlecht	Hyper- trophie- grad	Diagnose	Herz- gewicht	Druckwerte (mm Hg)	
						systo- lisch	endo- diastolisch
1	20	m	xxx	valv. Aortenstenose	725 g	220	20
2	44	m	xxxx	komb. Aortenvitium	900 g	135	23
3	34	m	xxxx	komb. Aortenvitium	1050 g	165	25
4	56	m	xxx	komb. Aortenvitium	800 g	220	15
5	22	m		valv. Aortenstenose III°	—	165	10
6	23	m	xxxx	Aorteninsuffizienz	850 g	155	15
7	40	w	xxx	Aorteninsuffizienz	750 g	130	6
8	52	m	xxxx	Aorteninsuffizienz	1100 g	175	50
9	48	w	xxx	valv. Aortenstenose IV°	700 g	—	—
10	12	w	xxx	valv. Aortenstenose	—	140	8
11	35	m	xxxx	komb. Aortenvitium	900 g	210	26
12	43	m	xxx	komb. Aortenvitium	875 g	165	50
13	48	w	xxx	komb. Aortenvitium	750 g	200	10
14	44	m	xxxx	komb. Aortenvitium	900 g	180	30
15	45	w	xxx	komb. Aortenvitium	800 g	130	13
16	40	w	xxx	Aorteninsuffizienz IV° leichte Stenose	775 g	130	16
17	55	w	xxx	komb. Aortenvitium	800 g	190	25
18	55	w	xxx	komb. Aortenvitium	650 g	155	12
19	52	w	xxxx	schw. Aorteninsuffizienz	900 g	130	25
20	39	m	xxx	komb. Aortenvitium	850 g	—	—

Unterteilung der Hypertrophiegrade von x: leichte Hypertrophie bis xxxx: schwerste Hypertrophie. Das Herzgewicht wurde nach Rohrer-Kahlstorf ausgemessen sowie intraoperativ geschätzt und in 25-Gramm-Schritten registriert.

phometrische Auswertung entsprechen den Methoden, wie sie in der vorangegangenen Untersuchung an nicht pathologisch veränderten linken Ventrikeln des menschlichen Herzmuskels ausführlich beschrieben worden sind.

## Ergebnisse

### *a) Lichtmikroskopische quantitative Analyse*

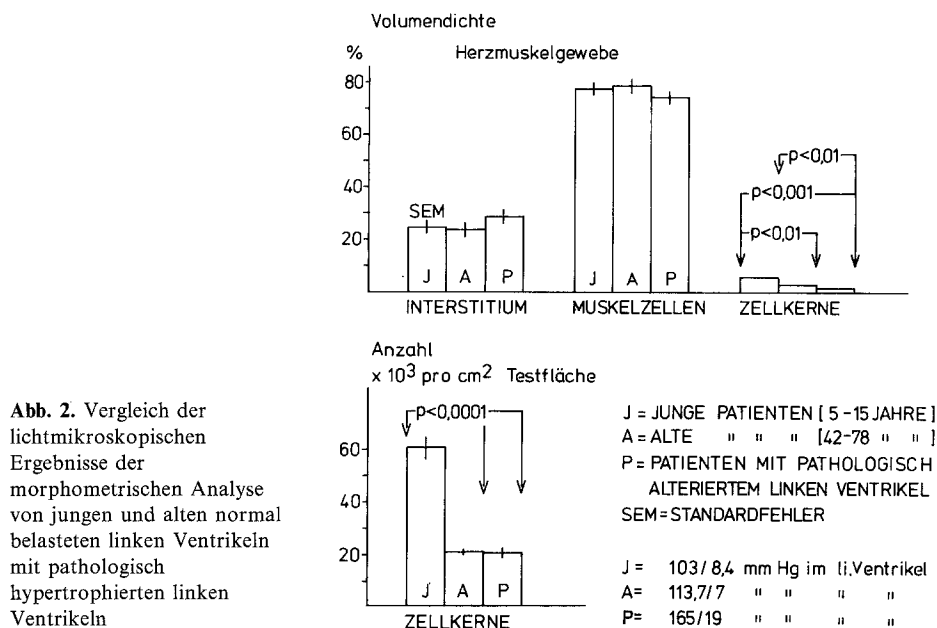
Als Referenzsystem der lichtmikroskopisch-morphometrischen Analyse diente das Einheitsvolumen  $\text{cm}^3$  Herzmuskelgewebe. Die Ermittlung der Volumendichte der Herzmuskelzellen führte zu einem Wert von 74,208% des Einheitsvolumens. Das Interstitium nahm einen räumlichen Anteil von 25,79% des Einheitsvolumens ein. Der Standardfehler beträgt bei dieser Bestimmung weniger als 10%, so daß man von einem homogenen Patientengut hinsichtlich des Anteils der Herzmuskelzellen am Gesamtgewebe sprechen kann. Weiterhin ergab die Bestimmung der Volumendichte der Herzmuskelzellkerne einen Wert von 1,33% des Einheitsvolumens bei der Untersuchung der Semidünnschnitte. Die Anzahl der Herzmuskelzellkerne beläuft sich auf  $20,68 \times 10^3$  Anschnitte/ $\text{cm}^2$  Testfläche.

### *b) Elektronenmikroskopische quantitative Analyse*

Als Referenzsystem der elektronenmikroskopisch morphometrischen Untersuchung wurde  $\text{cm}^3$  Herzmuskelzellen gewählt. Die Myofibrillen nahmen im Einheitsvolumen eine Volumendichte von 62,03% ein. Die Volumendichte der Mitochondrien ergab einen Wert von 26,617% des Einheitsvolumens. Der Anteil der Volumendichte des restlichen Cytoplasmas betrug 11,251% des Einheitsvolumens. Der Parameter restliches Cytoplasma umfaßt alle Bestandteile der Herzmuskelzellen ausgenommen der Mitochondrien und der Myofibrillen also z.B. die Volumenanteile des sarkoplasmatischen Reticulums, des Glykogens, des Lipofuscins und des Hyaloplasmas. Die Anzahl der Mitochondrienanschnitte ergab  $52,823 \times 10^6/\text{cm}^2$  Testfläche. Bei der Oberflächendichte der Mitochondrienaußenmembran belief sich der Wert auf  $20,507 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ . Die Oberflächendichte der Cristae mitochondriales lag bei  $35,373 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ .

### *c) Vergleich der Ergebnisse von normal belasteten linken Ventrikeln des menschlichen Herzmuskels mit den durch Druck- und/oder Volumenbelastung hypertrophierten linken Ventrikeln*

Bei der Bestimmung der Volumendichte der Herzmuskelzellen ergab sich, daß 76,09% des Einheitsvolumens bei den jungen Patienten, 76,83% bei den alten Patienten und 74,21% bei den Patienten mit Aortenvitium von den Herzmuskelzellen eingenommen werden. Daraus erfolgen die Anteile für das Interstitium, die 23,91%, 23,17% und 25,79% des untersuchten Gewebes einnahmen. Beim Vergleich dieser beiden Parameter ergaben sich innerhalb der drei Patientengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.



Die Volumendichte der Zellkerne verringerte sich von 4,79% bei den 5–15jährigen auf 2,18% bei den 42–78jährigen Patienten und weiter auf 1,33% bei den Patienten mit pathologisch verändertem linken Ventrikel. Die Abnahme der Volumendichte war zwischen den einzelnen Gruppen mit  $P < 0,001$  signifikant unterschiedlich. Mit der Abnahme der Volumendichte der Zellkerne bei dem pathologischen Patientengut korrelierte auch die Anzahl der Zellkernanschnitte, die sich von  $60,566 \times 10^3$  pro  $\text{cm}^2$  bei dem jungen Patientenkollektiv auf  $20,826 \times 10^3$  pro  $\text{cm}^2$  bei dem alten Patientenkollektiv verringerte, wobei diesen Werten  $20,68 \times 10^3$  Zellkernanschnitte pro  $\text{cm}^2$  in den hypertrophierten linken Ventrikeln gegenüberstanden. Der Unterschied zum jungen Patientenkollektiv war mit  $P < 0,0001$  signifikant (Abb. 2).

Bei der Volumendichte der Myofibrillen wurde eine deutliche Zunahme von 47,12% des Einheitsvolumens bei den jüngeren auf 52,0% bei den älteren und weiter auf 62,01% bei den hypertrophierten linken Ventrikeln ermittelt. Die Zunahme infolge des Hypertrophieprozesses war mit  $P < 0,0001$  signifikant.

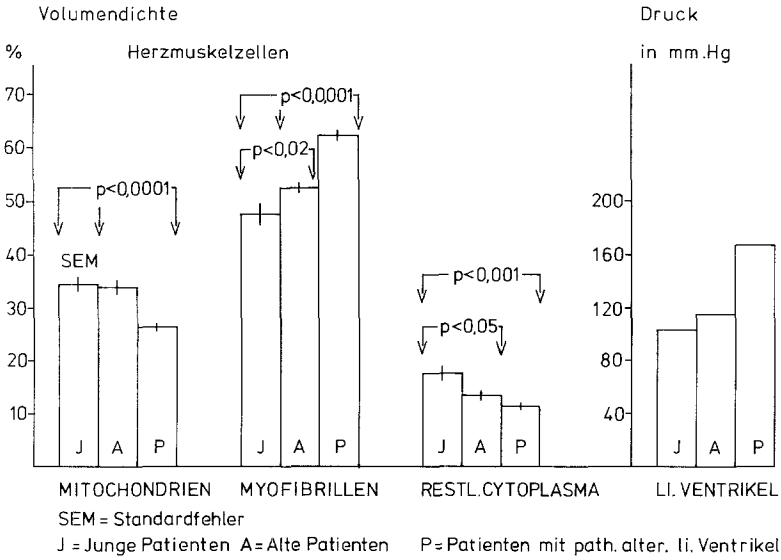
Die Volumendichte der Mitochondrien nahm von 34,5% bzw. 34,1% auf 26,62% des Einheitsvolumens bei den alterierten Herzmuskelzellen statistisch signifikant ab ( $P < 0,0001$ ).

Das restliche Cytoplasma verringerte sich ebenfalls von 17,4% auf 13,2% bei der älteren Patientengruppe ( $P < 0,05$ ) und weiter auf 11,251%. Der Anteil von 11,251% bei dem pathologischen Patientenkollektiv war gegenüber dem jüngeren Patientenkollektiv mit  $P < 0,001$  signifikant vermindert (Abb. 3).

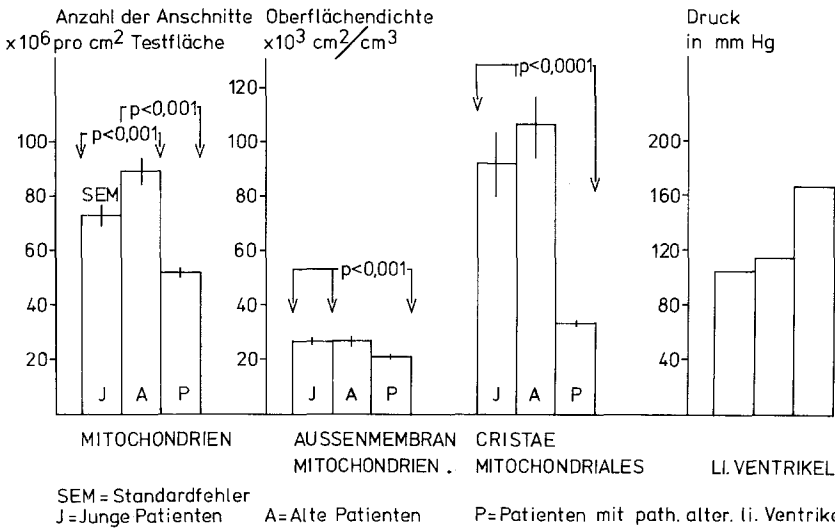
Bei der Anzahlbestimmung der Mitochondrienanschnittsflächen ergab sich für die jüngeren Patienten ein Wert von  $74,606 \times 10^6$  pro  $\text{cm}^2$  Testfläche,  $89,433 \times 10^6$  Anschnitte pro  $\text{cm}^2$  bei den älteren und  $52,823 \times 10^6$  Anschnitte

pro  $\text{cm}^2$  für die Biopsien aus den pathologisch veränderten linken Ventrikeln. Die Verminderung der Anschnitte der Mitochondrien war ebenfalls mit  $P < 0,001$  statistisch signifikant.

Bei der Oberflächendichte der Mitochondrienaußenmembran sowie der Cristae mitochondriales zeigte sich die gleiche Tendenz wie bei der Volumendichte.



**Abb. 3.** Elektronenmikroskopische Ergebnisse der morphometrischen Analyse bei der Sekundärvergrößerung 23000:1



**Abb. 4.** Elektronenmikroskopische Ergebnisse der morphometrischen Analyse bei der Sekundärvergrößerung 83000:1

**Tabelle 2.** Vergleich: Junge Patienten — alte Patienten — Patienten mit pathologischem linken Ventrikel

	JP	AP	PP
Lichtmikroskopie:			
Volumendichte der Herzmuskelzelle $V_{VZ}$ in % des Einheitsvolumens	76,09	76,83	74,21
Volumendichte des Interstitiums $V_{VI}$ in % des Einheitsvolumens	23,91	23,17	25,79
Volumendichte der Nuclei $V_{VZK}$ in % des Einheitsvolumens	4,79	2,18	1,33
Anzahl der Nuclei $N_{AZK} \times 10^3$ pro $\text{cm}^2$ Testfläche	60,566	20,826	20,68
Elektronenmikroskopie:			
Volumendichte der Myofibrillen $V_{VMY}$ in % des Einheitsvolumens	47,12	52,0	62,0
Volumendichte der Mitochondrien $V_{VMI}$ in % des Einheitsvolumens	34,5	34,1	26,617
Volumendichte des restlichen Cytoplasmas $V_{VCYT}$ in % des Einheitsvolumens	17,4	13,2	11,213
Anzahl der Mitochondrien $N_{AMI} \times 10^6$ pro $\text{cm}^2$ Testfläche	74,606	89,433	52,823
Oberflächendichte der Mitochondrienaußenmembran $S_{VMI} \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ Testvolumen	26,6	26,9	20,507
Oberflächendichte der Cristae mitochondriales $S_{VCI} \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ Testvolumen	92,61	107,05	35,372

Während die Oberflächendichte der Mitochondrien bei den jungen Patienten  $26,6 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$  Testvolumen ergab, lag der Wert bei der alten Patientengruppe bei  $26,9 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ . Bei den pathologisch alterierten linken Ventrikeln veränderte sich die Oberfläche auf  $20,507 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$  Herzmuskelzellen. Diese Verringerung war mit  $P < 0,001$  statistisch signifikant. Noch stärker zeigte sich eine Verminderung der Membranen bei der Oberflächendichte der Cristae mitochondriales. Hier fanden sich bei dem jungen Patientenkollektiv  $92,61 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$  Testvolumen, bei den alten Patienten  $107,05 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$  Testvolumen, während bei dem pathologisch veränderten linken Ventrikeln der Wert auf  $35,37 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$  Herzmuskelzellen abnimmt. Diese extreme Verminderung bei der Untersuchung des alterierten Gewebes war gegenüber der jungen sowie der alten Patientengruppe mit  $P < 0,0001$  statistisch signifikant (Abb. 4 und Tabelle 2).

## Diskussion

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung ergaben sich für die Volumendichten der Herzmuskelzellen sowie des Interstitiums keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Werten, die bei hämodynamisch nicht belasteten linken Ventrikeln des menschlichen Herzmuskels ermittelt wurden. Trotz einer beobachteten Vergrößerung der einzelnen Zellen und einer Hyperplasie, die sich nach Linzbach (1948) vor allem bei denjenigen Herzen einstellen soll, welche sich oberhalb des kritischen Herzgewichtes befinden, ändert sich die Relation des Volumenanteils der Herzmuskelzellen zum Interstitium nicht. Aus diesem Grund erscheint es uns möglich, bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen, deren Referenzsystem  $\text{cm}^3$  Herzmuskelzellen sind, direkte Vergleiche mit den Ergebnissen

am nicht pathologisch veränderten linken Ventrikel anzustellen. Infolge des konstanten Raumanteils der Zellen muß nicht auf Absolutwerte umgerechnet werden. Die Volumendichte der Zellkerne verringert sich auf 1,33% des Einheitsvolumens gegenüber 4,79% bei dem jungen und 2,13% des Einheitsvolumens bei dem alten Patientenkollektiv, bei denen ein nicht reaktiv alterierter linker Ventrikel vorlag. Bei den Patienten mit pathologisch hypertrophierten linken Ventrikeln betrug der Wert für die Anzahl der Zellkerne  $20,68 \times 10^3/\text{cm}^2$  Testfläche und entspricht damit dem Wert des alten Patientenkollektivs, der bei  $20,826 \times 10^3/\text{cm}^2$  liegt, während bei dem jüngeren Patientenkollektiv der Wert bei  $60,566 \times 10^3/\text{cm}^2$  Testfläche liegt. Gegenüber dem jungen Patientenkollektiv zeigt sich also eine deutliche Abnahme sowohl der Volumendichte als auch der Anzahl der Zellkerne pro Testfläche, so daß man hier folgern kann, daß sich im pathologischen Zustand die Herzmuskelzellen vergrößern, was schon auf Grund der qualitativen lichtmikroskopischen Betrachtung zu vermuten war. Eine Einzelkernvergrößerung, wie sie Linzbach (1964), Maron (1975) und Meessen (1971) bei Hypertrophie beschrieben haben, konnten wir morphometrisch nicht nachweisen.

Der Volumenanteil der Myofibrillen, der in der Literatur als qualitativ vermehrt formuliert ist (Dowlatshahi und Hunt, 1976; Ferrans, 1972; Kajihara et al., 1973; Maron et al., 1975a, b; van Noorden et al., 1971), nahm erwartungsgemäß deutlich zu. Dieses Ergebnis bestätigt die Aussagen über den Hypertrophieprozeß am Herzen, der hauptsächlich in den Muskelfasern infolge einer Vermehrung des kontraktiven Materials ersichtlich ist. Mit einer Vermehrung des Volumenanteils der Myofibrillen wird also der vermehrten Kontraktionsarbeit Rechnung getragen (Meerson, 1969). Gleichzeitig zeigt der relativ hohe Volumenanteil der Myofibrillen, daß in dem untersuchten Material keine bedeutende Myolyse vorliegen kann. Neben einer gerichteten Anordnung der Myofibrillen treten aber Bezirke auf, die keine regelrechte Anordnung der einzelnen Myofibrillen mehr aufweisen. Die Myofibrillen waren regellos in verschiedenen Winkeln gegeneinander angeordnet, so daß vermutet werden muß, daß ein normaler Kontraktionsablauf des Herzmuskels immer mehr in Frage gestellt ist.

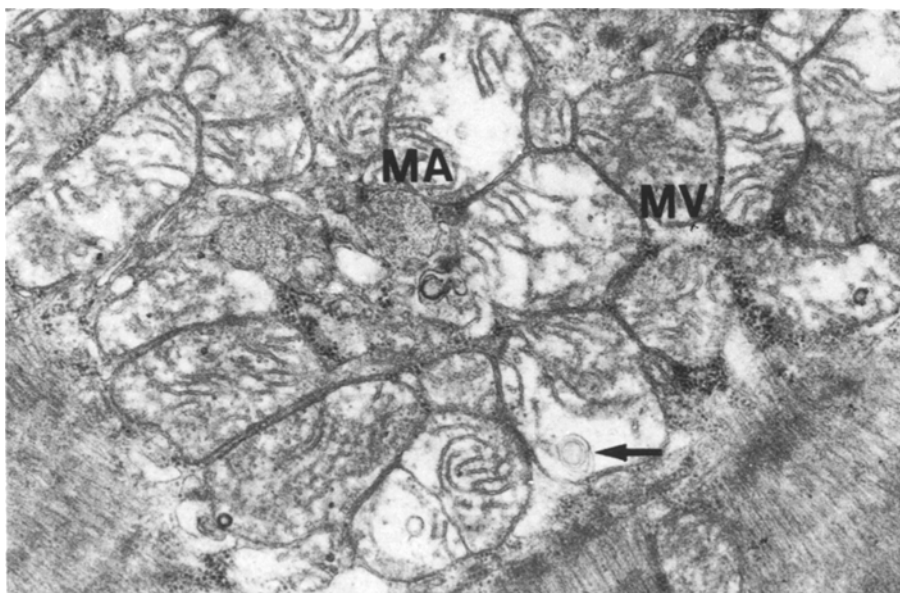
Neben diesen Veränderungen traten innerhalb der Myofibrillen Superkontraktionsbanden auf, die extrem verkürzte Sarkomeren aufwiesen (Abb. 5). Die Matrix der in diesen Banden gelegenen Mitochondrien ist oftmals verdichtet.

Unerwartet deutlich tritt eine Verminderung der Mitochondrien von 34% des Einheitsvolumens auf 26,62% des Einheitsvolumens ein. Trotz einer vermehrten Kontraktionsleistung und damit sicherlich eines höheren Energiebedarfs, der sich aufgrund des vermehrten Anteils der Myofibrillen einstellen wird, ergibt sich dieser Befund. Er ist nur damit zu erklären, daß schon ein Teil der Mitochondrien zugrunde gegangen sein muß. Tatsächlich finden sich in dem untersuchten Material Mitochondrien, an denen man überwiegend das Bild nach hypoxischer bzw. ischämischer Schädigung erkennen kann (Abb. 6). Man beobachtet sämtliche Stadien von der beginnenden Cristolyse über vollständige Matrixaufhellung oder Matrixverdichtung bis hin zu Membranauflösungen, wie sie Schaper et al. (1977) beschrieben haben. Das Endstadium bilden Mitochondrien, in denen dann letztlich nur noch Myelinfiguren in Erscheinung treten.

Eine hypoxische Schädigung durch die extrakorporale Zirkulation kann aus-



**Abb. 5.** Superkontraktionsbanden (S) im Verlauf der Myofibrillen. Die Z-Banden sind in der Abbildungsmitte extrem benachbart, wohingegen im oberen Bereich der Abbildung die normale Sarkomenstruktur erhalten geblieben ist. Die Mitochondrien weisen das beschriebene Schädigungsmuster auf. Männlicher Patient, 35 Jahre, kombiniertes Aortenvitium, 210/26 mm Hg, Herzgewicht 900 g. Vergr.: 15000:1



**Abb. 6.** Akkumulation degenerierender Mitochondrien. Sowohl eine Matrixaufhellung (*MA*) als auch eine Verdichtung (*MV*) sind als Korrelat der Cristolyse sichtbar. Der Pfeil markiert eine beginnende Myelinisierung. Männlicher Patient, 44 Jahre, kombiniertes Aortenvitium, 180/30 mm Hg, Herzgewicht 900 g. Vergr.: 27600:1

geschlossen werden, da die Biopsie vor Anlegen derselben entnommen wurde. Bedeutsam scheint auch, daß sich einerseits haufenförmige Mitochondrienansammlungen zeigen, andererseits in der Nachbarschaft aber oft große Bezirke mitochondrienfrei sind. So ist der Untersucher geneigt, bei qualitativer Betrachtung der Mitochondrien subjektiv eine Vermehrung zu vermuten, welche aber quantitativ nicht nachzuweisen ist, denn die Ergebnisse weisen eine Verminderung der Mitochondrien bei den teilweise dekompensierten Herzen aus.

Die Tendenz einer Abnahme des Mitochondrienvolumens spiegelt sich ebenfalls in der verminderten Anzahl der Mitochondrienanschnitte sowie in der verminderten Oberflächendichte der Mitochondrienaußenmembranen bei dem hypertrophierten gegenüber dem nicht übermäßig beanspruchten Gewebe wider. Die beobachtete Cristolyse und damit die Auflösung der inneren Membranen der Mitochondrien kann quantitativ nachvollzogen werden, die Oberflächendichte der Cristae mitochondriales verminderte sich extrem.

Da sich alle Patientenherzen gewichtsmäßig jenseits des kritischen Herzgewichtes nach Linzbach (1948) befanden, erscheint ein dekompensierter Zustand des Herzmuskels gegeben, an dem ursächlich wohl auch die nicht ausreichende coronarielle Durchblutung beteiligt ist. Daß sich trotz der vielfältigen Mitochondrienschädigungen noch keine bemerkenswerte Massenabnahme der Myofibrillen ergibt, weist darauf hin, daß sich der Zustand der Dekompensation noch nicht im fortgeschrittenen Stadium befindet, denn die Myolyse und damit die

deutliche Volumenabnahme der Myofibrillen ist eine biochemische Folgereaktion auf eine verminderte Energiebereitstellung durch die Mitochondrien (Meerson et al., 1964). Die in der Untersuchung nachgewiesene vermehrte Volumenmasse der Myofibrillen bewirkt eine Verminderung des freien Cytoplasmas von 17,2% bzw. 13,8% auf 11,25% ( $P < 0,001$ ) bei den Patienten mit einem Aortenventrium.

Die pathologischen Veränderungen des Herzmuskelgewebes, die wegen der hämodynamischen Störungen und der damit verbundenen Hypertrophie aufgetreten waren, konnten in ihrem morphologischen Erscheinungsbild sowohl qualitativ als auch quantitativ licht- und elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden.

## Literatur

- Büchner, F., Onishi, S.: *Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz*. München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1970
- Dowlathshahi, K., Hunt, A.C.: Electron Microscopical findings in hypertrophied human ventricle. *Brit. Heart J.* **31**, 200–205 (1969)
- Ferrans, V.J.: Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. A study of operatively excised left ventricular outflow tract muscle in 14 patients. *Circulation* **45**, 769–792 (1972)
- Fleischer, M., Backwinkel, K.-P., Wefers, H., Themann, H., Achatzy, R.-S., Dittrich, H.: Ultrastrukturelle Veränderungen von Herzmuskelzellen bei Hypertrophie infolge schwerer Aorteninsuffizienz – Ein Fallbericht. *Herz-Kreislauf* **10**, 107–112 (1978)
- Herbener, G.H., Swigart, R.H., Lang, C.H.: Morphometric comparison of the mitochondrial populations of normal and hypertrophic hearts. *Lab. Investigation* **28**, 96–103 (1973)
- Herbener, G.H.: A morphometric study of age-dependent changes in mitochondrial populations of mouse liver and heart. *J. Gerontol.* **31**, 8–12 (1976)
- Kajihara, H., Taguchi, K., Hara, H., Iijima, S.: Electron microscopic observation of human hypertrophied myocardium. *Acta Path. Jap.* **23**, 335–347 (1973)
- Linzbach, A.J.: Herzhypertrophie und kritisches Herzgewicht. *Klin. Wschr.* **26**, 459–463 (1948)
- Linzbach, A.J.: Die pathologische Anatomie der Herzinsuffizienz. In: *Herzinsuffizienz, Hämodynamik und Stoffwechsel*, (Wollheim/Schneider, Hrsg.): Stuttgart: Thieme 1964
- Maron, B.J., Ferrans, V.J., Roberts, W.C.: Ultrastructural features of degenerated cardiac muscle cells in patients with cardiac hypertrophy. *Am. J. Pathol.* **79**, 387–434 (1975)
- Maron, B.J., Ferrans, V.J., Roberts, W.C.: Myocardial ultrastructure of degenerated muscle cells in patients with chronic aortic valve disease. *Am J. Cardiol.* **35**, 725–739 (1975)
- Meerson, F.Z., Zaletayeva, T.A., Lagutchev, S.S., Psennikova, M.G.: Structure and mass of mitochondria in the process of compensatory hyperfunction and hypertrophy of the heart. *Exp. Cell. Res.* **36**, 568–578 (1964)
- Meerson, F.Z.: *Hyperfunktion, Hypertrophie und Insuffizienz des Herzens*. pp. 275–303. Berlin: Verlag Volk u. Gesundheit 1969
- Meessen, H.: Morphologische Grundlagen der akuten und der chronischen Myokardinsuffizienz. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 31–64 (1967)
- Meessen, H.: The structural basis of myocardial hypertrophy. *Brit. Heart J.* **33**, Suppl., 94–99 (1971)
- Novi, A.M.: Beitrag zur Feinstruktur des Herzmuskels bei experimenteller Herzhypertrophie. *Beitr. path. Anat.* **137**, 19–50 (1968)
- Olsen, E.G.J.: Pathological recognition of cardiomyopathy. *Postgrad. Med. J.* **51**, 277–287 (1975)
- Poche, R., De Mello Mattos, C.M., Rembarz, H.W., Stoepel, K.: Über das Verhältnis Mitochondrien: Myofibrillen in den Herzmuskelzellen der Ratte bei Druckhypertrophie des Herzens. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **344**, 100–110 (1968)

- Reith, A., Fuchs, S.: The heart muscle of the rat under influence of triiodothyronine and riboflavin deficiency with special references to the mitochondria. A morphological and morphometric study. *Lab. Invest.* **29**, 229–235 (1973)
- Richter, G.W.: Ultrastructure of hypertrophied heart muscle in relation to adaptive tissue growth. *Circ. Res.* **35**, 27–32 (1974)
- Schaper, J., Hehrlein, F., Schlepper, M., Thiedemann, K.-U.: Ultrastructural alterations during ischemia and reperfusion in human hearts during cardiac surgery. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **9**, 175–189 (1977)
- Schoenmackers, J.: Vergleichende quantitative Untersuchungen über den Faserbestand des Herzens bei Herz- und Herzklappenfehlern sowie Hochdruck. *Virchows Arch. Path. Anat.* **331**, 3–22 (1958)
- Schulze, W., Kleitke, B., Wollenberger, A.: Über das Verhalten der Mitochondrien des Rattenherzens bei verschiedenen Formen langdauernder Herzbelastung. *Verh. Dtsch. Ges. exp. Med.* **8**, 441–443 (1966)
- Tate, E.L., Herbener, G.H.: Morphometric study of the density of mitochondrial cristae in heart and liver of aging mice. *J. Gerontol.* **31**, 129–134 (1976)
- Van Noorden, S., Olsen, E.G.J., Pearse, A.E.G.: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A histological, histochemical and ultrastructural study of biopsy material. *Cardiovasc. Res.* **5**, 118–131 (1971)
- Winkler, B., Schaper, J., Thiedemann, K.U.: Hypertrophy due to chronic volume overloading in the dog heart. A morphometric study. *Basic. Res. Cardiol.* **72**, 222–227 (1977)
- Wollenberger, A., Schulze, W.: Über das Volumenverhältnis von Mitochondrien zu Myofibrillen im chronisch überlasteten hypertrophierten Herzen. *Naturwissenschaften* **49**, 161–162 (1962)

Eingegangen am 14. April 1978