
Aus der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Vorstand Lehrstuhl II Prof. Dr. Dr. U. Welsch

**Aufbau und Verankerung der Chordae tendineae in der
Papillarmuskulatur und der Trikuspidal- bzw. Mitralklappe
des Schweins**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Tobias Lahmer
aus München
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. U. Welsch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Nollert

Priv. Doz. Dr. Chr. Kupatt

Prof. Dr. W. Hermanns

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2008

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
I Einleitung	6-7
II Allgemeines zum Schweineherzen	
1. Anatomische Grundlagen	8
2. Physiologische Grundlagen	9-12
III Material und Methoden	
1. Material	13
2. Fixierung und Aufarbeitung des Materials	13-16
2.1 Lichtmikroskopie	14
2.1.1 Paraffineinbettung	14
2.2 Elektronenmikroskopie	15-16
2.2.1 Rasterelektronenmikroskopie	15
2.2.2 Transmissionsmikroskopie	15-16
IV Befunde	
1. Die Papillarmuskulatur	17-25
1.1 Makroskopische Befunde	17-25
1.1.1 Papillarmuskulatur im rechten Ventrikel	17-21
1.1.2 Papillarmuskulatur im linken Ventrikel	21-25
1.2 Mikroskopische Befunde	25
2. Anordnung bzw. Verteilung der Chordae tendineae auf der Papillarmuskulatur	26-30
2.1 Chordae tendineae im rechten Ventrikel	26-29
2.2 Chordae tendineae im linken Ventrikel	30

3. Verankerung der Chordae tendineae in der Papillarmuskulatur	31-38
3.1 Lichtmikroskopische Betrachtung	31-35
3.2 Elektronenmikroskopische Betrachtung	35-38
4. Die Chordae tendineae	39-58
4.1 Makroskopisch	39-44
4.1.1 Chordae tendineae im rechten Herzen	39-40
4.1.2 Chordae tendineae im linken Herzen	40-44
4.2 Mikroskopisch	45-58
4.2.1 Lichtmikroskopisch, Chordae tendineae im re. Herzen	45-50
4.2.2 Lichtmikroskopisch, Chordae tendineae im li. Herzen	51-52
4.2.3 Rasterelektronenmikroskopische Analyse	53-55
4.2.4 Transmissionselektronenmikroskopische Analyse	55-58
5. Verankerung der Chordae tendineae in den Herzklappen	59-65
5.1 Mikroskopische Betrachtung für beide Klappen	59-65
6. Anulus fibrosus und Verankerung der Herzklappen darin	66-77
6.1 Lichtmikroskopische Analyse	66-75
6.1.1 Anulus fibrosus dexter	66-73
6.1.2 Anulus fibrosus sinister	73-75
6.2. Elektronenmikroskopische Darstellung	75-77
V Diskussion	
1. Die Papillarmuskulatur	78-83
1.1 Rechter Ventrikel	78-80
1.2 Linker Ventrikel	81-82
1.3 Histologischer Aufbau der Papillarmuskeln	82-83

2. Verankerung der Chordae tendineae in der Papillarmuskulatur	84-90
2.1 Typen der Verankerung	84-88
2.2 Kraftübertragung und Biomechanik	88-90
3. Chordae tendineae	91-102
3.1 Makroskopische Analyse	91-93
3.2 Mikroskopische Analyse	93-96
3.3 Biomechanik der Chordae tendineae	97-102
4. Verankerung der Chordae tendineae in den Herzklappen	103
5. Anulus fibrosus und Verankerung der Herzklappen darin	104-107
5.1 Herzskelett und Anulus fibrosus	
VI Zusammenfassung	108-111
VII Literatur	112-121
VIII Danksagung	122
Lebenslauf	123

I Einleitung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Analyse des Halteapparates der Atrio-Ventrikularklappen des Schweins mit Hilfe verschiedener morphologischer Methoden. Im Vordergrund dieser Analyse steht die Erfassung der Bindegewebsstrukturen, die am Aufbau dieser Klappen und ihrer Chordae tendineae beteiligt sind sowie die Organisation der Papillarmuskulatur.

Das Herz ist eines der zentralen Organe eines jeden höheren Organismus. Es ist als Zentralorgan des Blutkreislaufsystems ständig in Bewegung und besteht aus einem Gefüge verschiedener morphologischer Strukturen die durch ein komplexes Zusammenspiel für eine physiologische Herzaktion verantwortlich sind. Es ist nicht zuletzt deshalb Gegenstand zahlreicher Forschungen (Bargmann et al., 1963).

Die Atrioventrikularklappen üben zusammen mit den Taschenklappen eine Ventilfunktion aus. Die Funktion der Herzklappen ist damit eng an die Leistungsfähigkeit des gesamten Organismus gekoppelt. Die Trikuspidal,- und Mitralklappe sind durch einen komplexen Halteapparat in diese Herzaktion eingebunden. Dieser Halteapparat ist dabei Drucken zwischen 20-40 mmHg im rechten und 100-210 mmHg im linken Ventrikel ausgesetzt (Spörri et al., 1987).

In der vorliegenden Untersuchung wurden Schweineherzen verwendet. Für die Verwendung von Schweineherzen als Untersuchungsmaterial kamen verschiedene Beweggründe in Betracht: Das Schwein ist ein etabliertes Versuchstier. Seine Organe, in dieser Arbeit das Herz, finden in zahlreichen Versuchen und Labormodellen Anwendung. Die relativ leichte Verfügbarkeit der Schweineherzen erleichterte die Gewinnung des gewünschten Materials. Nicht zuletzt die große Ähnlichkeit mit dem menschlichen Herzen macht das Schweineherz als Forschungsobjekt attraktiv.

Auch wenn Größe und Gewicht des Herzens, beim Schwein ca. 330 Gramm und beim Menschen ca. 350 Gramm im Mittel, sich in etwa entsprechen, ist doch zu beachten, dass auf Grund der unterschiedlichen Körperhaltung und Lage der Organe zueinander Einschränkungen in der Vergleichbarkeit vorzunehmen sind. Vor allem in Bezug auf die Herzfrequenz sowie die systolischen bzw. diastolischen Blutdrucke liegen bei Schwein und Mensch Unterschiede vor. Da sich der Mensch biped aufrecht und das Schwein sich quadruped fortbewegen, werden andere Anforderungen an das Herz bei diesen beiden Säugetierorganismen gestellt.

Der Halteapparat der Atrioventrikularklappen besteht aus verschiedenen Strukturen. Dieser reicht von der Papillarmuskulatur, über die Chordae tendineae zu den Herzklappen bis schließlich in den Anulus fibrosus.

Keine künstlichen Strukturen sind bis heute in der Lage diese komplexe Vorrichtung ebenbürtig und dauerhaft zu ersetzen (Lange et al., 2000). Trotz zahlreicher morphologischer, physiologischer, biochemischer und biomechanischer Untersuchungen sind noch nicht alle Fragen in Bezug auf Struktur und Funktionsweise dieses System geklärt, so z.B. hinsichtlich der Verankerung der Chordae tendineae in der Papillarmuskulatur (Tillmann et al., 2002, Drenckhahn et al., 2003). Erkenntnisse hinsichtlich der Verbindung untereinander und mit anderen Strukturen, wie z.B. in den Herzklappen oder in den Anuli fibrosi sind vor allem auf biochemischer und molekularbiologischer Ebene zu suchen (Scott et al., 2003, Haverkamp et al., 2005). Die Frage der Architektur der Fasersysteme in den Klappensegeln, oder der Anordnung der Chordae tendineae lässt sich insbesondere mit morphologischen Methoden bearbeiten. Wichtig dabei ist, den Halteapparat als eine zusammenhängende Funktionseinheit und nicht als Einzelkomponenten zu betrachten. Aufgrund der Komplexität dieser Strukturen ergibt sich auch die Anfälligkeit des Herzens für verschiedene Krankheitsursachen (Braunwald et al., 1988). Auf diese soll im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Ziel ist es vielmehr morphologische Korrelate nichtpathologischer Strukturen vorzustellen.

Auch wenn die genannten Strukturen für das menschliche Herz relativ gut untersucht sind, gibt es leider nur wenige Untersuchungen und Befunde für das Schweineherz (Anderson et al., 1982, Schummer et al., 1996, Drenckhahn et al., 2003).

In dieser Arbeit sollen die AV-Klappen einschließlich ihres Halteapparates nicht pathologischer veränderter Schweineherzen untersucht werden. Dabei kommen sowohl makroskopische wie auch mikroskopische Verfahren zur Anwendung. Darüber hinaus dient die Untersuchung der Korrelation morphologischer und molekularbiologischer Thesen.

II Allgemeines zum Schweineherzen

1. Anatomische Grundlagen

Prinzipiell ist das Schweineherz anatomisch gleich aufgebaut wie das menschliche. Lediglich die Lage des Herzens und die Anordnung der Binnenräume unterscheiden sich.

„Das Herz der Haussäugetiere passt sich in seiner Stellung im Brustraum der Form des...abgeflachten, kielförmigen Brustkorbs an“ (Nickel et al., 1996). Das Herz des Schweins entspricht in seiner Form am ehesten einem stumpfen Kegel. Es liegt in einem kielförmigen Brustkorb, „...um 90° in seiner Längsachse nach links gedreht“ (Nickel et al., 1996).

Dadurch ergibt sich die Zuordnung von rechtem Vorhof und Kammer nach kranial und die des linken Vorhofs und Kammer nach kaudal.

Die Herzspitze ist relativ steil gestellt und zeigt so auf das Brustbein. Die Herzbasis liegt in etwa „... in halber Höhe der Brusthöhle“ (Nickel et al., 1996), in der gesamten Länge erstreckt sich das Schweineherz „...in kraniokaudaler Richtung...von der 3. bis zur 6. Rippe“ (Nickel et al., 1996). So folgt die Margo ventricularis dexter im Wesentlichen der Kontur des Brustbeins, wohingegen die Margo ventricularis sinister mit der 6. Rippe parallel verläuft. Wie bereits erwähnt, erstreckt sich das Herz zwischen der 3-6 Rippe und so projiziert sich die Herzspitze auf Höhe des 6. Rippenknorpels.

In der Brusthöhle liegt das Schweineherz „...zum größten Teil in der Impressio cardiaca beider Lungen“ (Nickel et al., 1996). Durch die enge Beziehung zwischen der Lage des Herzens und der Oberarmmuskulatur ergibt sich eine Besonderheit. Das Caput longum des M. triceps brachii, das sich vom 5. Rippenwirbelgelenk bis zur 6. Rippe erstreckt, deckt durch diese Lage das Herz ab und macht es so einer Untersuchung schwer zugänglich.

Im grundsätzlichen Aufbau des Herzens gibt es keine Unterschiede zu dem des menschlichen Herzens. Arteigenheiten sind jedoch an den Binnenräumen und da insbesondere an den Papillarmuskeln vorhanden (Martin, 1923).

Das durchschnittliche Herzgewicht liegt bei ca. 300 Gramm bei einem Körpergewicht von ca. 100 Kilogramm im Durchschnitt. Nicht nur anatomisch finden sich Ähnlichkeiten, auch physiologisch entspricht das Schweineherz weitestgehend dem des Menschen.

2. Physiologische Grundlagen

Relevante physiologische Parameter, die das Herz betreffen sind der Blutdruck, Herzfrequenz, die Herzzyklusdauer und Blutvolumen bzw. Herzminutenvolumen. Die folgenden Angaben entstammen der angegebenen Literatur.

Blutdruck

Die Blutdrucke werden für den arteriellen Schenkel angegeben.

Arterielle Blutdrucke

Im großen Kreislauf werden die höchsten Druckwerte gemessen. Die Werte wurden aus dem arteriellen System verwendet.

Gemessen wurde der Blutdruck in der *Arteria carotis communis*:

Systolisch		Diastolisch	
Variationsbreite in mmHg	Mittel in mmHg bzw. kPa	Variationsbreite in mmHg	Mittel mmHg bzw. kPa
120-180	130 bzw. 17,3	70-120	90 bzw. 12,0

Tab.1 (nach Spörri et al., 1987)

und in der *Arteria femoralis*:

Systolisch	Diastolisch
170 mmHg	123mmHg

Tab. 2 (nach Booth et al., 1960)

Blutdruckwerte die sowohl blutig als auch unblutig gemessen wurden. Es handelt sich bei den angegebenen Werten um Mittelwerte.

Parameter	Art der Messung	Druck in mm Hg
Systole	Blutig	186,51
	Unblutig	184,02
Diastole	Blutig	139,42
	Unblutig	139,35
Mittlerer Blutdruck	Errechnet	155,11

Tab. 3 (Hertrampf et al., 1980)

(Für die Messungen wurden Schweine mit einem Körpergewicht zwischen 100-125 Kg verwendet. Die blutige Messung erfolgte direkt in einem eröffneten arteriellen Gefäß wie z.B. A. carotis, A. femoralis, Aorta und linker Vorhof)

Zu beachten ist, dass sich die intrakardialen Druckverhältnisse je nach Körperlage ändern, also liegend oder stehend bzw. gesenkte oder erhöhte Kopflage. Entscheidend ist hierbei der hydrostatische Druck der die auf dem Herzen lastende Blutsäule beeinflusst. Neben der Lage spielt auch die Größe des Tieres eine entscheidende Rolle. In Seitenlage ist der minimale diastolische Druck meist wenige mmHg unter dem atmosphärischen Druck messbar. „ Dieser leichte Unterdruck ist nicht so sehr auf eine Saugwirkung des Herzens, sondern einfach auf die Übertragung des intrathorakalen Unterdruckes auf die Herzaktivitäten zurückzuführen“ (Spörri et al., 1987). Hingegen ist die Abnahme des Druckes in der Systole auf die Saug- bzw. „Schluckfunktion“ des Herzens zurückzuführen .

Die niedrigsten messbaren diastolischen Druckwerte bewegen sich zwischen 5-10 mm Hg bzw. 0,7-1,3 kPa. Veränderung der Körper- bzw. Kopflage bedingen, wie bereits angesprochen, erhöhte bzw. erniedrigte Druckwerte.

In den beiden Vorhöfe herrschen im Wesentlichen ähnliche Druckverhältnisse, was auf die relativ schwache Kontraktion der Vorhofmuskulatur, und die daraus resultierenden niedrigen Drucke zurückzuführen ist.

„ Die systolischen Druckamplituden betragen beim Schwein nur etwa 2-5mm Hg (0,3-0,7kPa)...Hämodynamisch sind die Vorhöfe deshalb von geringer Bedeutung. Von der gesamten Herzarbeit leisten die Kammern rund 85%, die Vorhöfe nur ca. 15 %“(Jakob et al.,1990).

Die intraventrikulären systolischen Blutdrucke unterscheiden sich erheblich zwischen rechtem und linkem Herzen. So werden im rechten Ventrikel systolische Drucke zwischen 20-40 mm Hg (2,7-5,3kPa) gemessen. Im linken Ventrikel liegen diese Werte um das 3-5 fache höher, zwischen 100-200 mm Hg (13,3-26,7kPa).

Rechter Ventrikel (in mmHg bzw. kPa)			Linker Ventrikel (in mmHg bzw. kPa)		
Min. diast. Druck	Enddiastolischer Druck	Max. syst. Druck	Min. diast. Druck	Enddiastolischer Druck	Max. syst. Druck
-2-10 bzw. -0,3-1,3	4-15 bzw. 0,5-2,0	20-40 bzw. 2,7-5,3	-5-8 bzw. -0,7-1,1	4-20 bzw. 0,5-2,7	100-210 bzw. 13,3-28,0

Tab. 4(nach Spörri et al., 1987)

(Die Werte wurden an liegenden Tieren in Halothan-Narkose durchgeführt. Körpergewicht der Schweine: ca. 100 Kg)

Auch die Änderung der Geschwindigkeit des Druckanstiegs ist zwischen rechtem und linkem Ventrikel erheblich. Gemessen wurde die Änderung des Drucks pro Zeiteinheit.

Maximale dp/dt in mm Hg/ s bzw. kPa/s	
Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel
200-300 bzw. 27-40	800-1800 bzw. 107-240

Tab. 5(nach Spörri et al., 1987)

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz für das Schweineherz wird mit Werten zwischen 70-90 Schlägen pro Minute angegeben (Spörri et al., 1987, Jakob et al., 1990).

Herzzyklusphase

Dauer einer systolischen Herzzyklusphase:

Rechter Ventrikel			Linker Ventrikel		
Umformungs-Phase in Sek.	Druckanstiegs-Phase in Sek.	Austreibungs-Phase in Sek.	Umformungs-Phase in Sek.	Druckanstiegs-Phase in Sek.	Austreibungs-Phase in Sek.
0,041	0,056	0,306	0,025	0,099	0,261

Tab.6 (nach Spörri et al., 1987)

Blutvolumen und Herzminutenvolumen

„ Die Blutmenge in % vom Körpergewicht beträgt 4-7% bei ausgewachsenen Schweinen bei einem Körpergewicht von ca. 100 Kg“ (Jakob et al.,1990).

Das entspricht ca. 5,8ml/100g, also rund 5,8 Liter bei einem Schwein mit ca. 100 Kg Körpergewicht. Dabei beträgt das Herzminutenvolumen 1,910 +- 0,165 l/min. Gemessen wurden die Werte in Pentobarbital-Na Narkose mit der Farbstoff-Methode (Bush et al., 1955, Attinger et al., 1960).

III Material und Methoden

1. Material

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden fünfzehn frisch auf dem Schlachthof München auffallende Herzen ca. 6 Monate alter Schweine verwendet. Daraus wurden die Mitralklappen, die Trikuspidalklappen, jeweils mit Anteilen des Anulus fibrosus, mit den Chordae tendineae und der Papillarmuskultur entnommen.

Unmittelbar nach Entnahme wurde das Gewebe von acht Herzen in 4,5%iger Formaldehydlösung und von sieben Herzen in 3,5%iger Glutaraldehydlösung fixiert.

Sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch wurden keine pathologischen Veränderungen festgestellt.

2. Fixierung und Aufarbeitung des Materials

Zum Einsatz kam die:

- Lichtmikroskopie

- Rasterelektronenmikroskopie

- Transmissionselektronenmikroskopie

2.1 Lichtmikroskopie

2.1.1 Paraffineinbettung

Die Schweineherzen wurden unmittelbar nach Entnahme für mindestens 24 Stunden in 4,5%iger Formaldehydlösung fixiert. Das Gewebe, ca. 1x1x1 cm, wurde in Einbettkapseln eingeschlossen und min. 30 Min. unter fließendem Leitungswasser gewässert. Anschließend wurden die Proben zwei Tage im Einbettautomat mit einer aufsteigenden Alkoholreihe, Xylol und flüssigem Paraffin bearbeitet um danach mit dem Ausbettautomat in Paraffin eingebettet zu werden. Mit einem Schlittenmikrotom Typ Leica wurden 4µ dicke Schnitte angefertigt, auf einem Objektträger aufgezogen und bei 50° Celsius getrocknet. Vor den verschiedenen Färbungen wurde das Paraffin mit Xylol entfernt und mit einer Alkoholreihe absteigender Konzentration behandelt. Als Standardübersichtsfärbung wurde eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung angewandt. Dabei wurden die entparaffinierten Schnitte mit Mayers Hämalaun und Eosin gefärbt (Romeis, 1987), in einer aufsteigenden Alkoholreihe und Xylol entwässert und mit DPX (Eindeckmedium) eingedeckt. Kollagene Fasern wurden durch die Azanfärbung nach Heidenhain und die Masson-Trichrom-Färbung (Romeis, 1987) dargestellt. Bei der Azanfärbung nach Heidenhain wird für die entparaffinierten Schnitte Azokarminlösung, zur Differenzierung Anilin Alkohol und Phosphorwolframsäure, zur Färbung Anilinblau-OrangeG und eine aufsteigende Alkoholreihe verwendet. Dabei erscheinen Kerne rot, Kollagenfasern blau und Muskelgewebe rötlich orange. Bei der Masson-Trichrom-Färbung werden die Objektträger mit Celestinblaulösung, Mayers Hämalaun, Säurefuchsinlösung, Phosphormolybdänsäurelg., 1%iger Essigsäure und aufsteigenden Alkoholen behandelt (Romeis, 1987). In der Färbung erscheinen dann Kerne blau-schwarz bis grau violett, Kollagenfasern blau und Elastin hellrot. Für die Auswertung der Elastinfasern wurden die Verhoeff- und die Aldehyd-Fuchsin Färbung angewandt (Romeis, 1987). Sowohl für die Verhoeff als auch für die Aldehyd-Fuchsin Färbung wurden die entparaffinierten Schnitte verwendet. Bei der Verhoeff Färbung wurden die Schnitte mit einem Lösungsgemisch aus Hämatoxylin, Eisen (III)-chlorid und Jod bzw. Kaliumjodid bearbeitet. Abschließend wurde mit Eisen (III)-chlorid differenziert und mit 96%igem Ethanol, Xylol und DPX fixiert. Die elastischen Fasern sind schwarz-grau angefärbt. Die Aldehyd-Fuchsin Färbung erfolgte mit K-Permanganat 1%, Oxalsäure 1%, Aldehydfuchsin, einer Alkoholreihe und Xylol. Die elastischen Fasern sind blau-violett sichtbar.

2.2 Elektronenmikroskopie

2.2.1 Rasterelektronenmikroskopie

Unmittelbar nach Entnahme wurden die Schweineherzen in 3,5%igem Glutaraldehyd in 0,1 M Phosphatpuffer nach Sörensen pH 7,4 mindestens 4 Stunden fixiert. Anschließend Übertragung in eine 1%ige Glutaraldehydlösung in Sörensen Phosphatpuffer, wo sie dann bei 4° Grad Celsius gelagert wurden.

Zur Freilegung der kollagenen Strukturen der Chordae tendineae und der Trikuspidal- sowie Mitralklappe wurde das Material nach der Methode von OHTANI (1987,1988) behandelt. Dabei wurden die Proben zwei Tage bei Raumtemperatur in 10%iger NaOH-Lösung mazeriert und anschließend ein bis zwei Tage mit Aqua dest. gespült bis das Gewebe transparent erscheint. Nach dreistündiger Imprägnierung in 2%iger Tanninsäure wurde erneut mit Aqua dest. gespült und für zwei Stunden mit 2%igem Osmiumtetroxid nachfixiert. Mit einer aufsteigenden Alkoholreihe wurden die Präparate entwässert, nach dem Kritischen-Punkt-Verfahren aufgeblickt und mit Gold bedampft.

Die Analyse der Präparate erfolgte mit dem Rasterelektronenmikroskop der Firma Jeol Typ JSM-35 CF.

2.2.2 Transmissionselektronenmikroskopie

Das gewonnene Material wurde unmittelbar nach Entnahme in 3,5%igem Glutaraldehyd in 0,1 M Phosphatpuffer nach Sörensen pH 7,4 gut 2 Stunden fixiert. Danach wurde die 3,5% Lösung auf eine 1%ige Glutaraldehydlösung mit Sörensen Phosphatpuffer verdünnt, in der es bei 4° Celsius gelagert wurden. Anschließend wurde das Material mit Phosphatpuffer gewaschen und dann 2 Stunden mit 2%igem Osmiumtetroxid in Aqua bidest bei 4° Celsius kontrastiert. Die Entwässerung erfolgte in einer aufsteigenden Alkoholreihe. Anschließend in Propylenoxidimmersion als Vorbereitung für die Aralditeinbettung. Das Araldit-Gemisch mit den Gewebeproben wurde in Förmchen ausgebettet und bei 60° Celsius ausgehärtet. Mit einem Ultramikrotom wurden aus den Blöcken zunächst Semischnitte angefertigt die mit Toluidinblau gefärbt wurden, bevor sie dann getrimmt und mit einem Diamanten ultradünn geschnitten wurden. Die Schnitte wurden danach auf Kupfernetze sogenannte Grids aufgezogen und mit

Uranylacetat und Blei kontrastiert bevor sie mit Aqua dest. gespült und anschließend getrocknet wurden.

Darüber hinaus wurde das gewonnene Material zur Darstellung von Glykosaminoglykanen mit CMB (Cupromeronic Blue, Seikagaku Corporation) gefärbt (Scott, 1989, Erlinger, 1995). Dafür wurde das gewonnene Material unmittelbar nach Entnahme in 3,5%igem Glutaraldehyd (GA) in 0,1 M Phosphatpuffer nach Sørensen pH 7,4 mindestens 4 Stunden fixiert. Danach wurde auf eine 1%ige Glutaraldehydlösung mit Sørensen Phosphatpuffer verdünnt, wo es bei 4° Celsius gelagert werden kann.

Das Gewebe in den 1%igem GA wurde mit Acetatpuffer pH 5,6+1%igem GA gewaschen und anschließend mit 0,3 M CMB gefärbt. Nach ca. 24 Stunden bei 4° Celsius wurde das Gewebe mit Acetatpuffer+0,3 M $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ + GA 1% ausgewaschen bis sich die Lösung nicht mehr blau färbt, daraufhin wurde nur noch mit Acetatpuffer + 0,3 M $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ohne GA 1% gewaschen. Nachgefärbt wurde mit 0,5%iger Na_2WO_4 (Natriumwolframat)- Lösung in Acetatpuffer und 30%igem Ethanol. Die Entwässerung erfolgte in einer aufsteigenden Alkoholreihe anschließend wurden die Gewebeproben in Propylenoxid und das Araldit-Gemisch verbracht, in Förmchen ausgebettet und bei 60° Celsius ausgehärtet. Mit einem Ultramikrotom wurden aus den Blöcken zunächst Semischnitte angefertigt die mit Toluidinblau gefärbt wurden, bevor sie dann getrimmt und mit einem Diamanten ultradünn geschnitten wurden. Die Schnitte wurden danach auf Kupfernetze (Grids) aufgezogen und mit Uranylacetat und Blei kontrastiert, bevor sie mit Aqua dest. gespült und anschließend getrocknet wurden.

Die Auswertung der Schnitte erfolgte mit dem Transmissionselektronenmikroskop der Firma Philips Typ CM 10.

IV Befunde

1. Die Papillarmuskulatur

Die Papillarmuskulatur dient als Ursprung der Chordae tendineae. Sie befindet sich sowohl im rechten als auch im linken Ventrikel. Sie ist eine wichtige Komponente der Ventrikelwände, die wesentlich zum geordneten Blutfluss durch das Herz beiträgt.

1.1 Makroskopische Befunde

1.1.1 Papillarmuskulatur im rechten Ventrikel

Im rechten Ventrikel sind drei Papillarmuskeln ausgebildet. Diese sind von Endokard überzogen und bestehen aus Herzmuskulatur. Sie stehen über die Chordae tendineae, die an ihrer Spitze entspringen, mit der Unterseite der Trikuspidalklappe in Kontakt. Ein Papillarmuskel, der M. papillaris magnus, ist an der Aussenwand des rechten Ventrikels lokalisiert, wohingegen die beiden anderen mehr in Nähe des Septums angeordnet sind (siehe Abbildung 1).

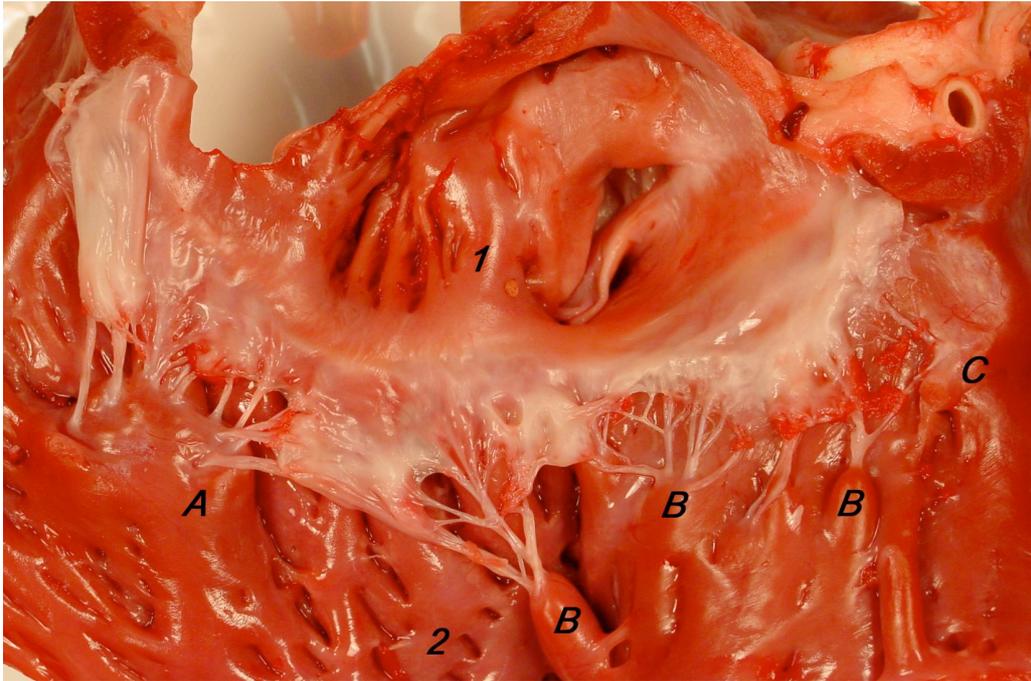


Abb.1: Makroskopische Übersichtsdarstellung des rechten Herzens. (1) Zeigt das rechte Atrium, (2) den rechten Ventrikel. Komplette Darstellung der Papillarmuskulatur im rechten Ventrikel: (A) M. papillaris magnus, (B) Mm. papillaris parvi und (C) M. papillaris subarteriosus.

Der aussenwandständige M. papillaris magnus hebt sich deutlich ab (siehe Abbildung 2).. Der Muskel imponiert in Form eines relativ breiten Stiels von ca.15mm Länge und ca. 5mm Breite. Als Normvariante kann allerdings auch ein teils sehr plumper M. papillaris magnus beobachtet werden.

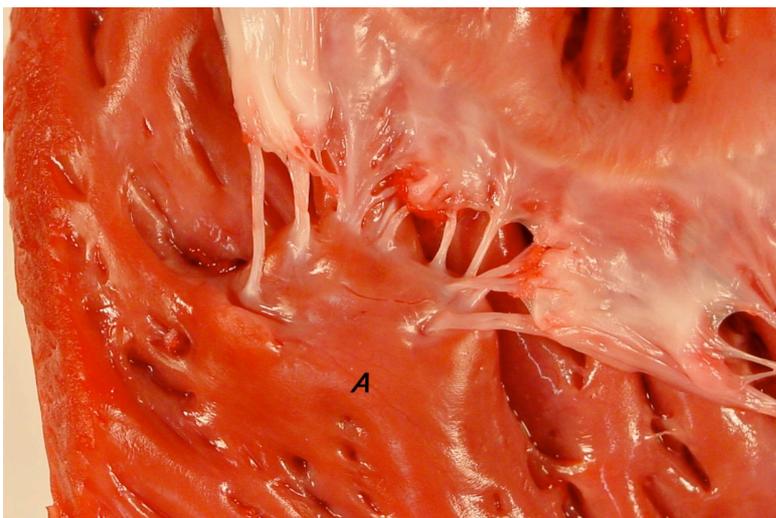


Abb.2: Makroskopische Detaildarstellung des M. papillaris magnus (A).

Der sich zum Septum orientierende *M. papillaris parvus* ist ein sehr vielgestaltiger Muskel. Seine Lokalisation variiert ebenso wie sein Aufbau.

Großteils ist der *M. papillaris parvus* durchaus, wie oben beschrieben, dem Septum zuzuordnen. Nicht selten aber orientiert sich der Papillarmuskel vom Septum weg und hin zur Rück- bzw. Aussenwand des Herzens (siehe Abbildung 3).

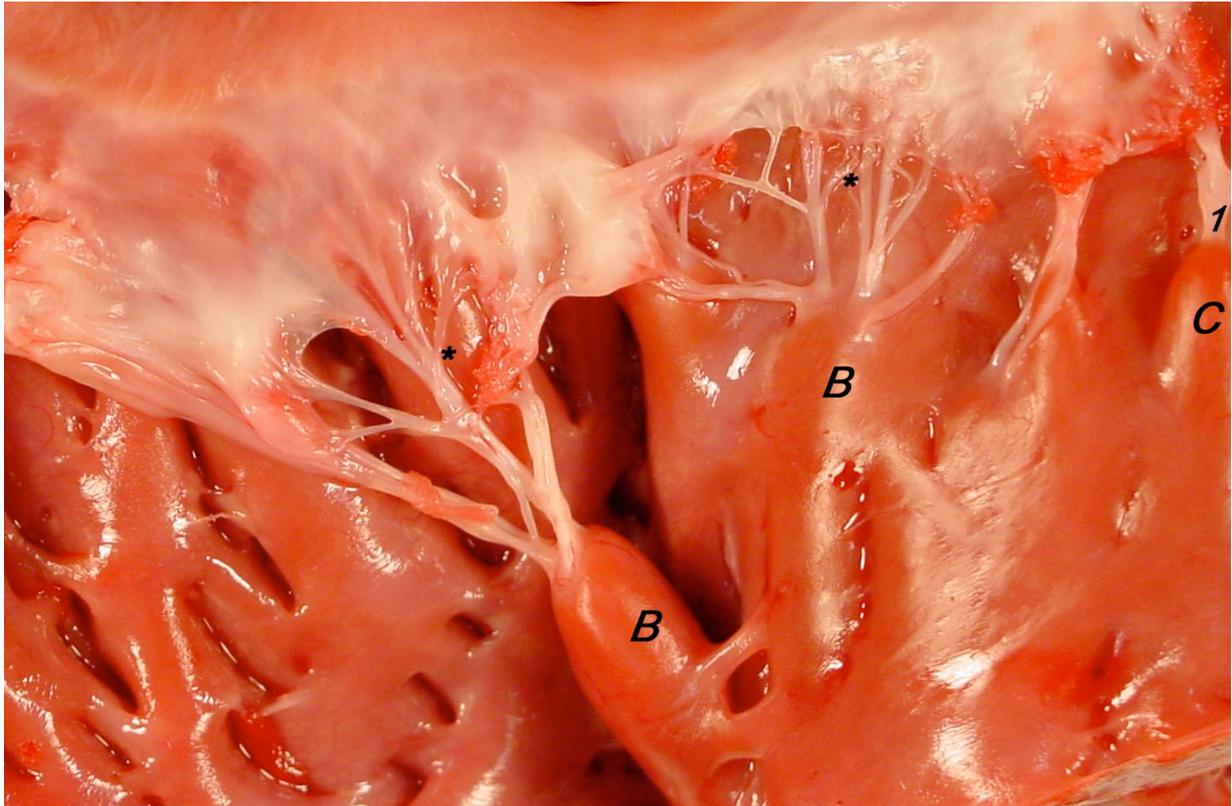


Abb.3: Makroskopische Darstellung der *Mm. papillaris parvi* (B) der sich sowohl stilartig (links) als auch als Muskelvorsprung (rechts) darstellt, jeweils mit abgehenden *Chordae tendineae*. *M. papillaris subarteriosus* (C) mit abgehenden *Chordae tendineae* (1).

Ebenso ist der Aufbau des Muskels variabel. Dieser kann sowohl stilartig als auch als Muskelleiste imponieren. Einerseits setzt sich der Muskel aus einzelnen Muskelgruppen zusammen, die sich zwar makroskopisch als einzelne „Muskelgruppen“ als *Mm. papillaris parvi* darstellen, aber sich in der Funktion zu einer Einheit zusammenlagern. Mitunter verschmelzen bei einem gewissen Anteil der untersuchten Herzen diese einzelnen Muskelpakete zu einem einheitlichen Körper, die als Muskelleiste imponiert, also als *M. papillaris parvus*.

Als Variationen ist beiden gemeinsam, dass sie an ihrer Spitze, also dort, wo die *Chordae tendineae* ihren Ursprung haben, unterschiedlich stark ausgebildete Kuppen aufweisen können.

Der M. papillaris parvus ist im Gegensatz zum M. papillaris magnus ein kleiner Muskel. Er setzt sich ebenfalls deutlich von der inneren Herzwand ab. Es können aber auch nur eher kleinere Muskelvorsprünge von bis zu 4mm Tiefe und 5mm Höhe, die je nach Variante einzeln oder als Muskelleiste auftreten, beobachtet werden. Meist imponiert er ebenfalls stilartig mit einer Länge von 10-12mm und einer Breite von 3-5mm. (Siehe Abbildung 3)

Der dritte und letzte Papillarmuskel, der M. papillaris subarteriosus, ist zugleich der kleinste Papillarmuskel im rechten Ventrikel.

Der M. papillaris subarteriosus ist eindeutig dem Septum zu zuordnen. Er hebt sich nur sehr geringfügig, erkerartig von der Septummuskulatur ab. In der Regel ist dieser Vorsprung 1-2 mm groß. In einigen Fällen ist eine deutliche Abhebung von der Septummuskulatur rein makroskopisch nicht sichtbar. Ist eine Abhebung vorhanden, so entspricht sie am ehesten einer Kuppe.

Der M. papillaris subarteriosus ist ein einheitlicher Muskel, also nicht getrennt oder ein Muskelverbund wie der M. papillaris parvus. Auf Grund seiner anatomischen Gestalt kann auch er am zutreffendsten als Muskelleiste beschrieben werden. Diese Muskelleiste beträgt in der Breite zwischen 13-18mm und weist an ihrer Oberfläche kleine kuppenartige Einziehungen auf, aus denen dann die Chordae tendineae entspringen.

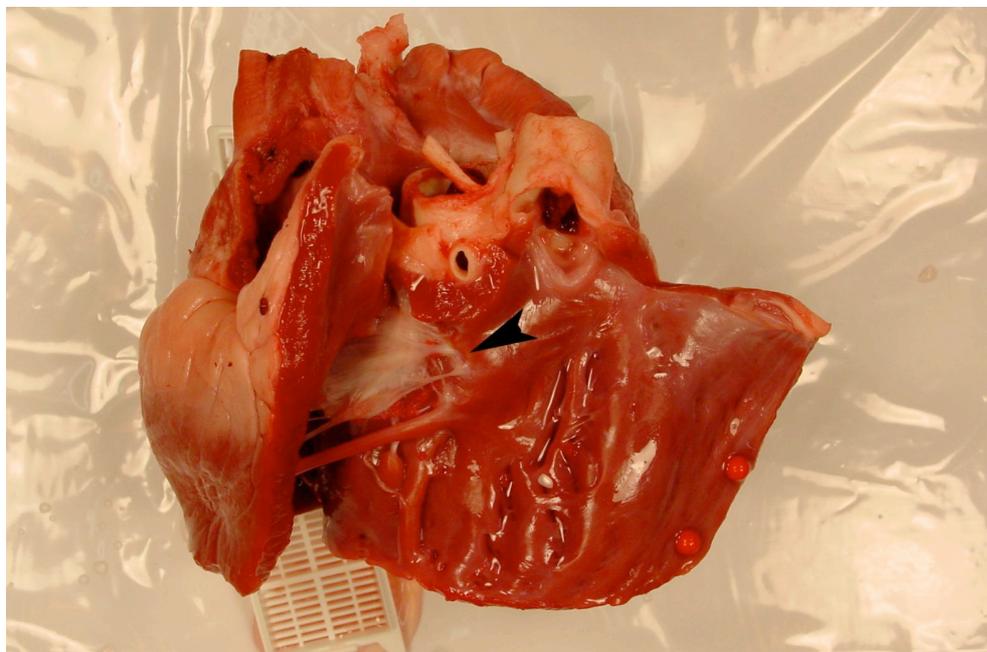


Abb.4: Makroskopische Darstellung des M. papillaris subarteriosus (Pfeil)

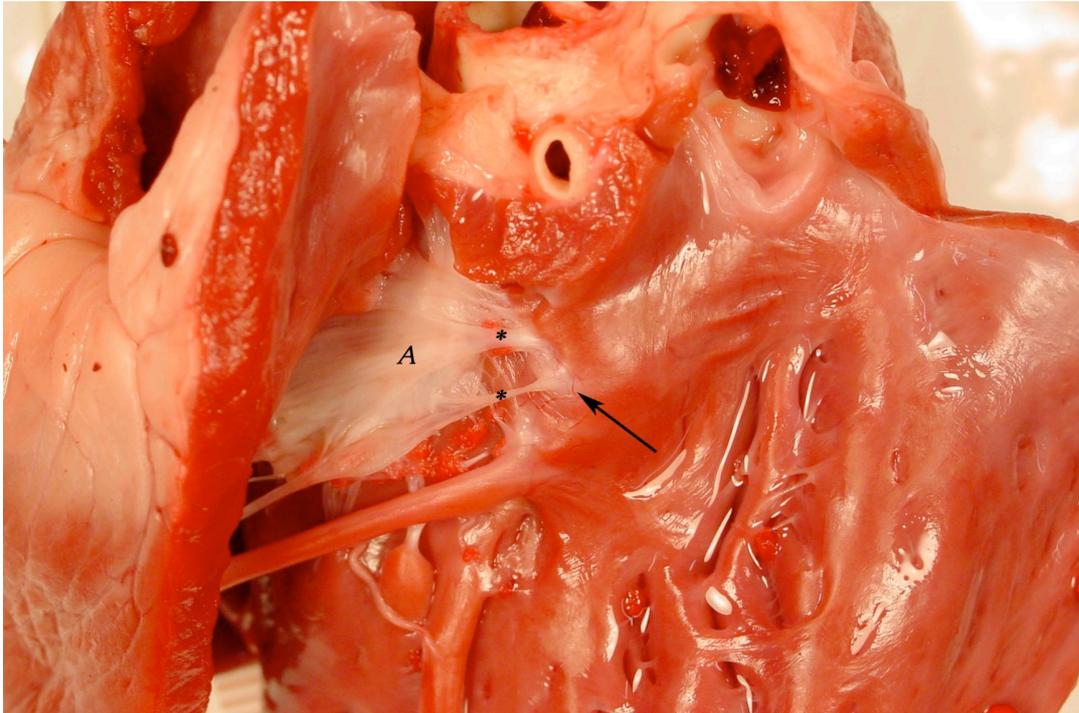


Abb.5: Makroskopische Darstellung des M. papillaris subarteriosus (Pfeil) mit abgehenden Chordae tendineae (Sternchen) die in die Unterseite der Trkuspidalklappe einstrahlen.

1.1.2 Papillarmuskulatur im linken Ventrikel

Im linken Ventrikel sind zwei Papillarmuskeln ausgebildet. Auch diese stehen durch die Chordae tendineae, die ihren Ursprung in jenen Muskeln finden, mit der Unterseite einer Segelklappe in Verbindung. Im linken Herzen ist dies die Mitralklappe.

Beide Papillarmuskeln sind von ihrem Ursprung her der Aussenwand zuzuordnen. Darüber hinaus fällt die kräftige Ausbildung der beiden Muskeln auf.

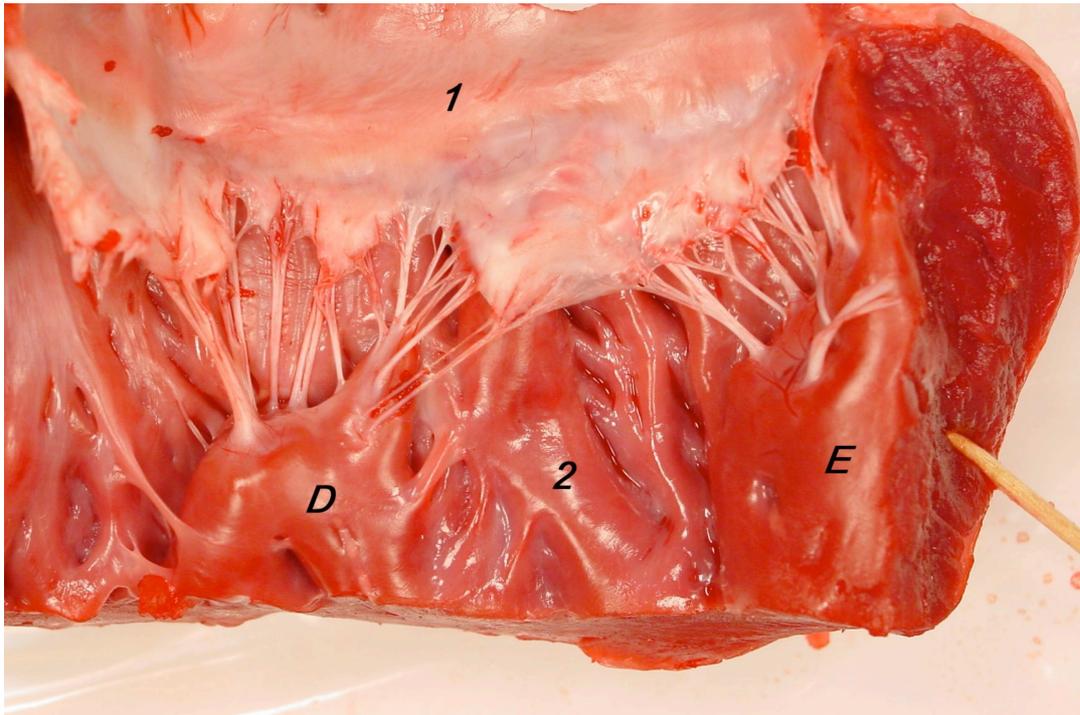


Abb.6: Makroskopische Übersichtsdarstellung des linken Herzens. (1) Atrium und (2) Ventrikel mit den beiden Papillarmuskeln M. papillaris subatrialis (D) und M. papillaris subauricularis (E).

Der septumsnahe M. papillaris subatrialis ist ein kräftig ausgebildeter Muskelstumpf, der sich deutlich von der Kammerwand abhebt. Der M. papillaris subatrialis ist relativ breit und von geringer Höhe. Im Durchschnitt ergeben sich Werte in der Breite von 10-15mm, Höhe von 15-18mm und eine Tiefe von ca.10mm. Die Basis dieses Papillarmuskels wird durch mehrere Muskelsäulen gebildet, die sich schließlich zu einem gemeinsamen Muskel vereinigen (Siehe Abbildung 6). Einzelne Muskelsäulen finden ihren Ursprung basisnah auch im Septum, so dass eine völlige Abkopplung von der Septumsmuskulatur nicht gegeben ist. Die Oberfläche ist glatt, bei einem Teil konnten auch leichte Einziehungen zwischen den Chordae tendineae-Ursprüngen beobachtet werden. Kuppen sind eher nicht vorhanden.

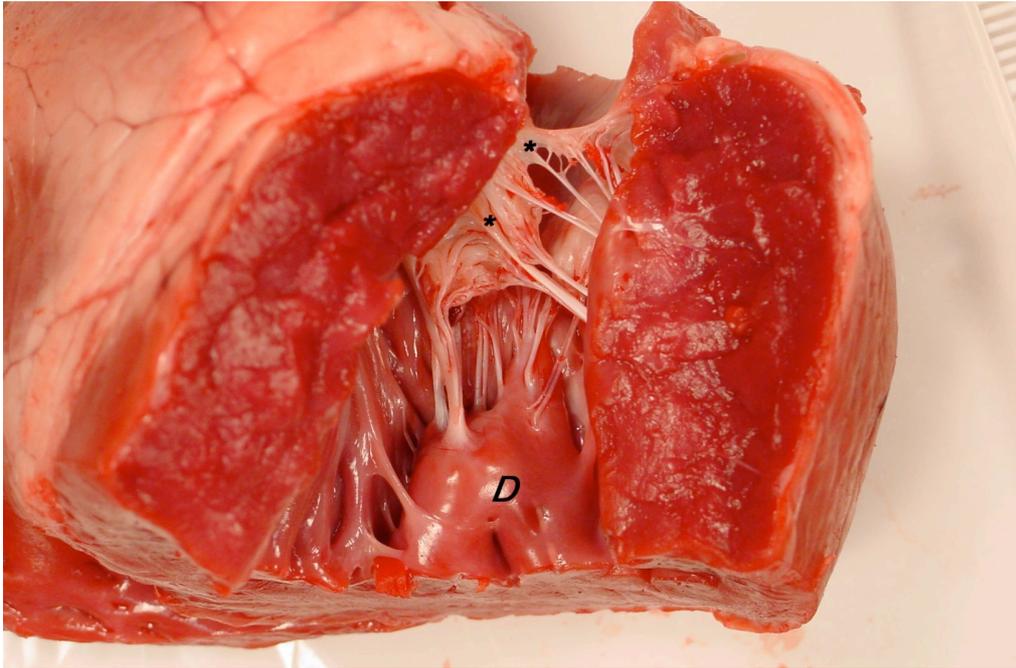


Abb.7: Makroskopische Darstellung des M. papillaris subatrialis (D) mit einstrahlenden Chordae tendineae in die Unterseite der Mitralklappe (Sternchen).

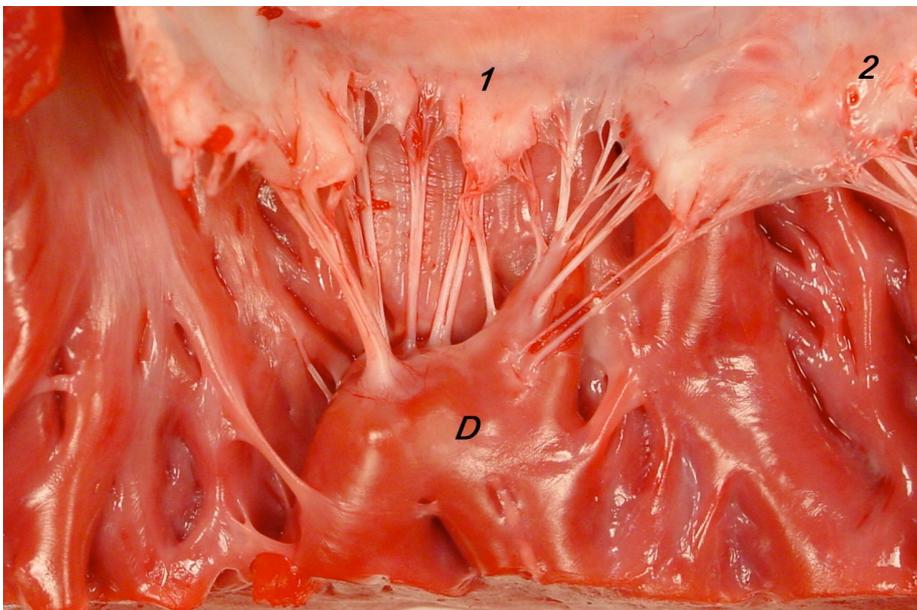


Abb.8: Makroskopische Darstellung des M. papillaris subatrialis. Die Chordae tendineae strahlen in das Cuspis septalis (1) und das Cuspis parietalis (2).

Der zweite Papillarmuskel, der *M. papillaris subauricularis*, hebt sich ebenfalls deutlich von der Kammerwand ab, wenn auch von der aussenständigen. Dieser Muskel ist im Vergleich mit dem *M. papillaris subatrialis* rundlicher, dabei aber nicht weniger kräftig. Der subauriculäre Papillarmuskel besitzt eine Breite von 10-14mm, eine Höhe von 16-22 mm und ebenfalls eine Tiefe von ca. 10mm. Insgesamt wirkt dieser Papillarmuskel im Gegensatz zum subatrialen Muskel nicht so plump sondern eher stielartig. Auch hier sind es einzelne Muskelsäulen, die sich letztlich zum Papillarmuskel vereinigen. Die Oberfläche ist glatt, teils existieren ebenfalls leichte Einziehungen im Bereich des Ursprungs der Chordae tendineae. Ausgeprägte Kuppen sind nicht vorhanden.

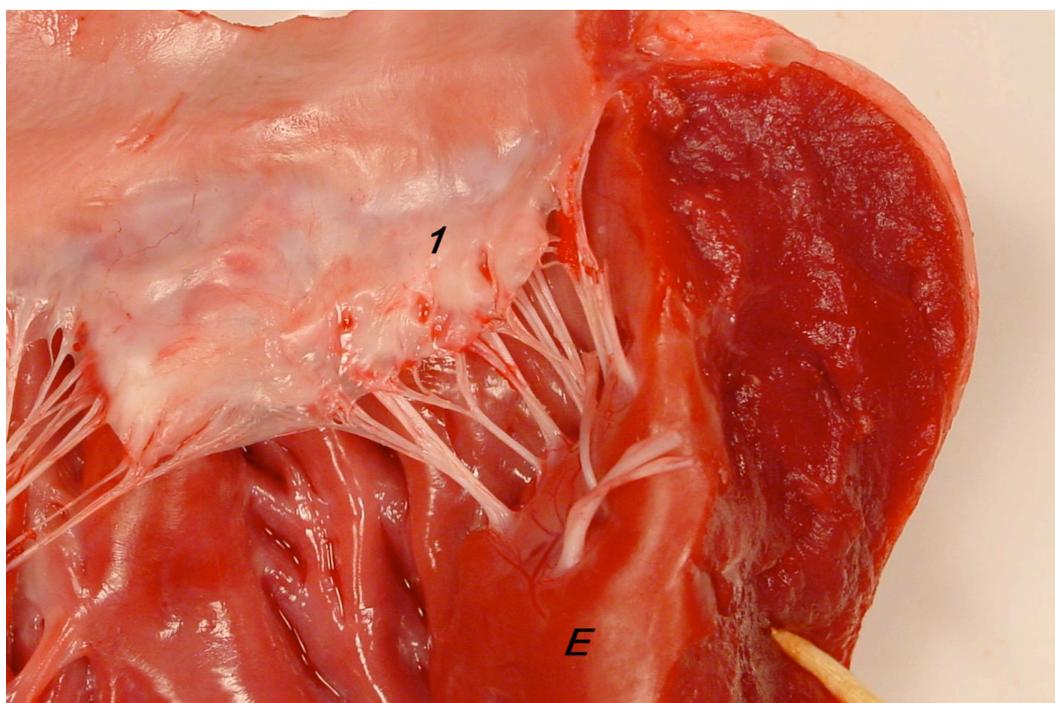


Abb.9: Makroskopische Darstellung des *M. papillaris subauricularis* (E) mit abgehenden Chordae tendineae die in das Cuspis parietalis (1) der Mitralklappe einstrahlen.

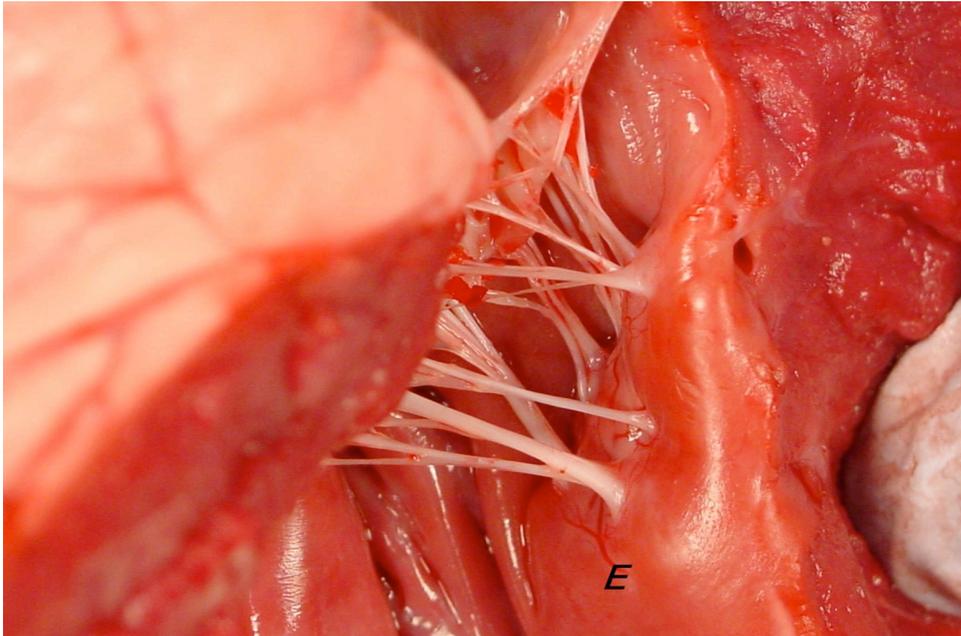


Abb.10: Makroskopische Detaildarstellung des M. papillaris subauricularis (E).

1.2 Mikroskopische Befunde

Der histologische Aufbau der Papillarmuskulatur in den beiden Kammern unterscheidet sich nicht und wird deshalb gemeinsam besprochen.

Das Endokard kleidet die gesamten Binnenräume des Herzens aus und überzieht auch die Papillarmuskulatur. Das Endokard wird von einem Endothel gebildet unter dem sich ein Netz aus Kollagen und elastischen Fasern ausbildet.

Unter dem Endokard ist Herzmuskulatur vorhanden. Diese besteht aus quergestreiften Kardiomyozyten. Die typischen Glanzstreifen weisen sie als Herzmuskulatur aus (Welsch, 2006).

2. Anordnung und Verteilung der Chordae tendineae auf den Papillarmuskeln

Die Chordae tendineae sind Sehnenfäden mit unterschiedlichem Durchmesser und Länge. Sie stellen eine Verbindung zwischen dem einzelnen Papillarmuskel und der korrespondierenden Herzklappe dar.

2.1 Chordae tendineae im rechten Ventrikel

Wie oben beschrieben finden sich im rechten Ventrikel drei Papillarmuskeln. In jedem dieser Muskeln finden Chordae tendineae ihren Ursprung. Prinzipiell entspringen immer ca. 7-10 Chordae tendineae aus einem Papillarmuskel.

Es können im rechten Ventrikel zwei Arten des Ursprungs der Chordae tendineae unterschieden werden:

- Als einzelne Sehnenfäden
- Als Sehnenplatte, aus der einzelne Sehnenfäden hervorgehen



Abb.11: Makroskopische Darstellung des M. papillaris magnus (A). Chorda tendinea die als einzelner Sehnenfaden entlassen wird (linker Pfeil). Chordae tendinea die aus einer Sehnenplatte entlassen werden (mittlerer Pfeil).

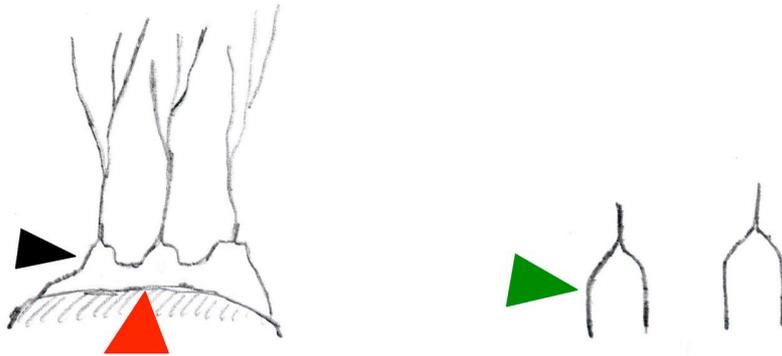


Abb. 12: Schemazeichnung von den Chordae tendineae wie sie als bischofsmützenartigen Sehnenstrukturen (schwarzer Pfeil) aus der Sehnenplatte entlassen werden (roter Pfeil). Detaildarstellung der bischofsmützenartigen Ausziehungen (grüner Pfeil).

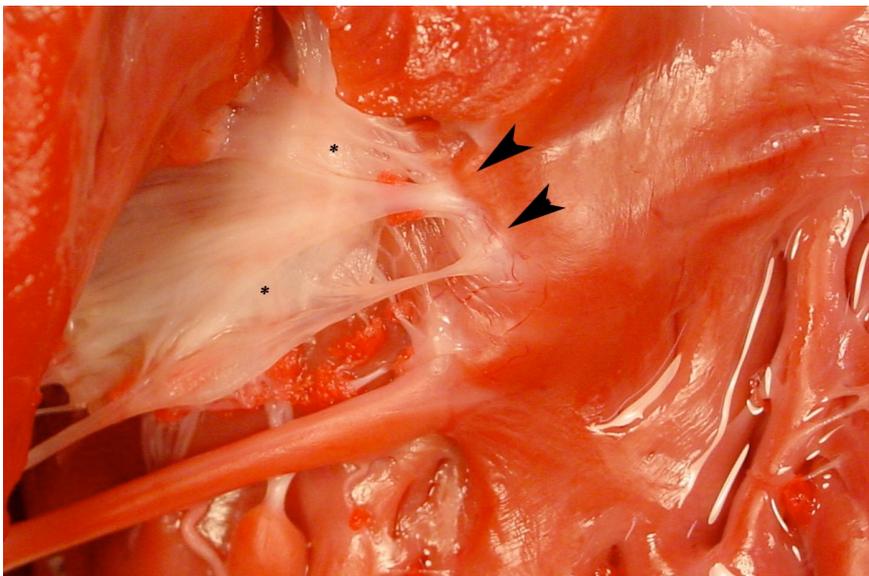


Abb.13: Makroskopische Darstellung der Sehnenplatte (Pfeile) des M. papillaris subarteriosus aus der die bischofsmützenartigen Chordae tendineae entspringen werden und in die Unterseite der Trikuspidalklappe einstrahlen (Sternchen).

Beim M. papillaris magnus trifft vorrangig ersteres zu (siehe Abbildung 11), wobei auch kleine Sehnenplatten vorhanden sein können. Die Chordae tendineae entspringen in einem Halbkreis von der Kuppe des stielartigen Muskels. Dabei sind die Sehnenfäden knapp an den äußersten Rand der Muskelkuppe orientiert und formieren so einen Randsaum. Dieser Randsaum bzw. Halbkreis ist zur Außenwand gerichtet. Nicht selten entspringt eine Chorda tendinea zusätzlich zum Randsaum noch aus der Mitte des Papillarmuskels.

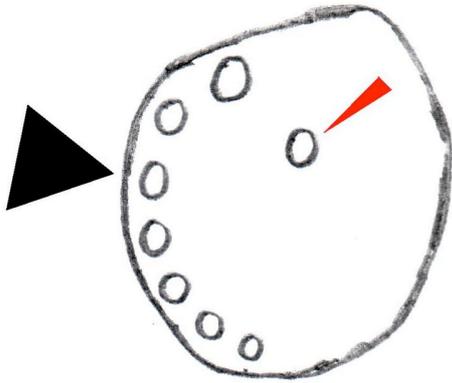


Abb. 14: Schemazeichnung. Querschnitt durch einen Papillarmuskel. Halbkreisförmige Anordnung der Chordae tendinea (schwarzer Pfeil) mit einer zusätzlichen aus der Mitte entspringenden Chorda tendinea (roter Pfeil). Die halbkreisförmige Anordnung ist dabei zur Ventrikelwand orientiert.

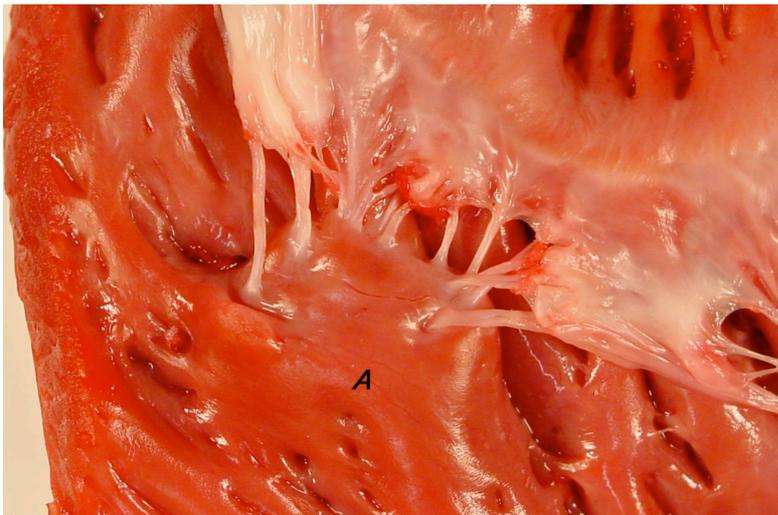


Abb.15: Makroskopische Darstellung der halbkreisförmigen Anordnung der Chordae tendineae, hier beim M. papillaris magnus.

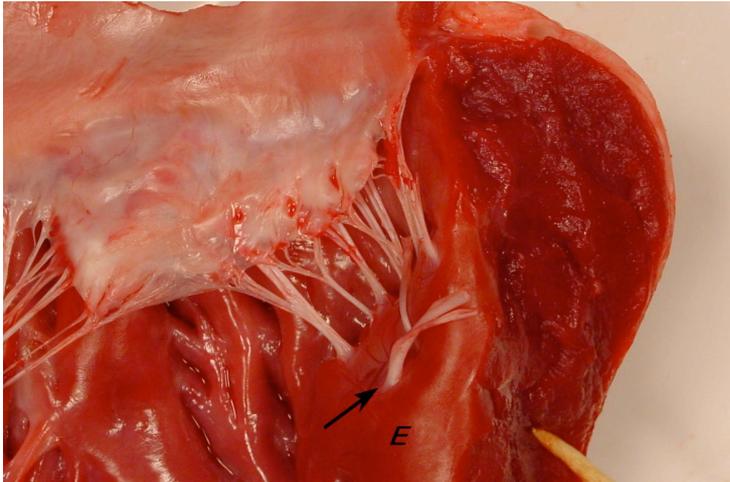


Abb.16: Makroskopische Darstellung einer exzentrisch entspringenden Chorda tendinea (Pfeil). Hier beim M. papillaris subauricularis (E).

Eine weitere Normvariante ergibt sich, wenn eine Chorda tendinea, bei bestehendem Randsaum, aus der Basis des Papillarmuskel entspringt. Insgesamt werden alle Varianten relativ häufig beobachtet. Zur Zahl der Sehnen und ihren Verzweigungen siehe unten.

Durch den variantenreichen Aufbau des M. papillaris parvus ist die Anordnung der Chordae tendineae ebenfalls sehr unterschiedlich.

Imponiert der Muskel, wie oben beschrieben, als Muskelleiste, entspringt aus diesem eine kleine Sehnenplatte. Diese Sehnenplatte entspricht der Länge der Muskelleiste. In ihrer gesamten Länge ist sie zunächst ursprungsnah homogen in einem Stück ausgebildet. Aus dieser Sehnenplatte entstehen dann zipfelmützenartige Ausziehungen, die sich schließlich zu den eigentlichen Chordae tendineae verzüngen (siehe oben). Ist der Muskel allerdings in geteilter Form angelegt, entspringen aus den einzelnen Muskelpartien die Chordae tendineae direkt ohne Sehnenplatte. Da der M. papillaris subarteriosus, wie bereits beschrieben, einer Muskelleiste entspricht, stellt sich der Ursprung der Chordae gleich dar wie beim M. papillaris parvus, wenn dieser ebenfalls in seiner Form als Muskelleiste auftritt.

2.2 Chordae tendineae im linken Ventrikel

Im linken Ventrikel entspringen ebenfalls je ca. 7-10 Chordae tendineae fast ausschließlich als einzelne Sehnenfäden aus den Papillarmuskeln.

Sowohl beim M. papillaris subatrialis als auch M. papillaris subauricularis entspringen die Chordae tendineae halbkreisförmig, randständig und dabei immer der Außenwand des Herzens zugewandt. Ebenfalls sind regelmäßig zusätzliche Ursprünge von einzelnen Sehnenfäden an der Basis der Papillarmuskulatur vorhanden, die jedoch lumenseitig entspringen. In Ausnahmen sind kleine Sehnenplatten vorhanden, die dem Ursprung von 2-3 Chordae tendineae dienen. Auch diese sind in den Randsaum integriert. Eine Sehnenplatte, die allen Chordae tendineae als Ursprung wie im rechten Ventrikel beim M. papillaris subarteriosus dient, ist nicht vorhanden.

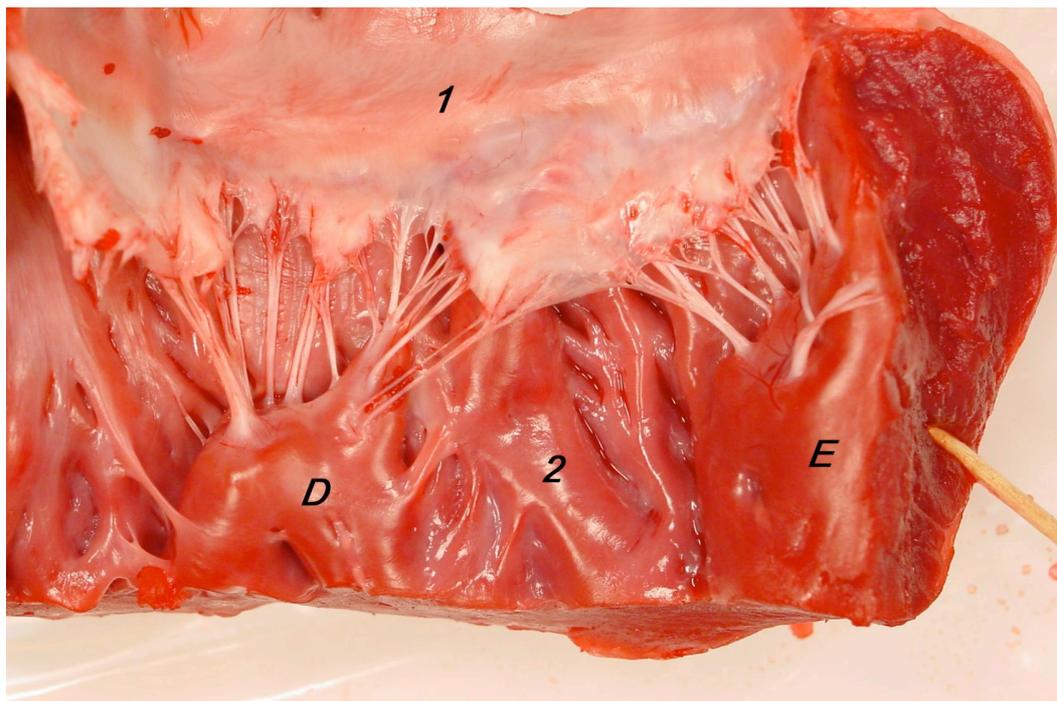


Abb.17: Makroskopische Übersichtsdarstellung des linken Herzens. (1) Atrium und (2) Ventrikel.

M. papillaris subatrialis (D) und M. papillaris subauricularis (E) mit den jeweilig abgehenden Chordae tendineae.

3. Verankerung der Chordae Tendineae in der Papillarmuskulatur

Da die Verankerung auf mikroskopischer Ebene im rechten und linken Ventrikel nach demselben Prinzip erfolgt, wird diese gemeinsam besprochen. Unterschiede werden in einem speziellen Abschnitt beschrieben.

Untersucht wurde diese Verankerung sowohl im konventionellen histologischen lichtmikroskopischen Schnittbild als auch mit elektronenmikroskopischen Verfahren. Es wurden für die verschiedenen Fragestellungen verschiedene Färbungen verwendet. Näheres dazu ist dem Bildmaterial zu entnehmen.

3.1 Lichtmikroskopische Analyse

In der lichtmikroskopischen Betrachtung stellt sich die Muskel-Sehnen-Verbindung als eine Art Kappe dar. Die Chorda tendinea sitzt dem Papillarmuskel mit ihren Kollagenfasern kappenartig auf. Zwischen Muskulatur und Sehne bildet sich eine relativ breite kollagenhaltige Basis aus. Von dieser Basis verlaufen zwischen die Papillarmuskulatur sich verjüngende Kollagenfaserbündel hinein (siehe Abbildung 18 und 19).

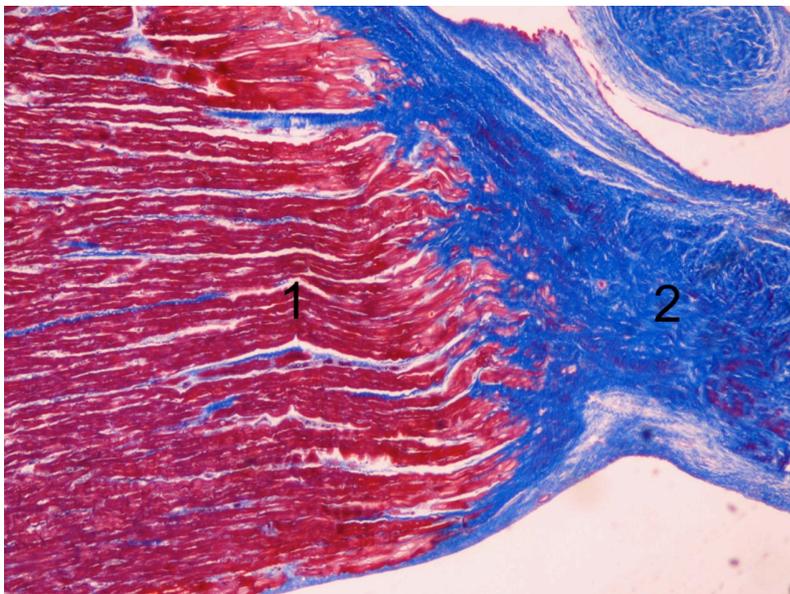


Abb. 18: Lichtmikroskopische (LM) Darstellung einer Chorda tendinea (2) wie sie kappenartig auf dem Papillarmuskel (1) aufsitzt. Die Kollagenfasern setzen sich scheinbar direkt in die Muskelfasern fort. (Färbung Azan, Vergrößerung 4fach)

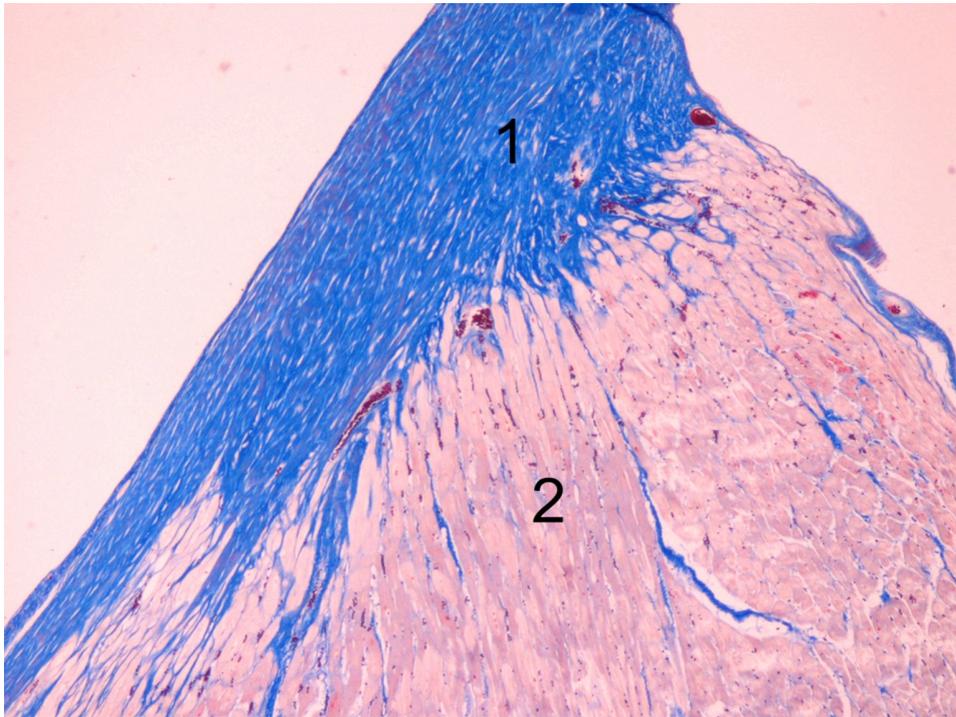


Abb. 19: LM- Darstellung einer Chorda tendinea (1) wie sie kappenartig auf dem Papillarmuskel (2) aufsitzt. Die Kollagenfibrillen setzen sich scheinbar direkt in die Muskelfasern fort. (Färbung Azan, Vergrößerung 4fach)

Es bestehen im Detail zwei Varianten in der Verbindung zwischen der breiten kollagenhaltigen Sehnenbasis und dem Papillarmuskel:

- A: Kollagenfasern gehen mit den Myofibrillen eine End- zu End Verbindung ein.
- B: Kollagenfasern schieben sich zwischen die Myofibrillen weit in die Tiefe der Papillarmuskulatur und bilden dort eine seitliche Anheftung an die Muskulatur aus.

Zu A:

Die Kollagenfasern laufen direkt auf die Endregion der Muskelzellen zu und gehen dort eine offensichtlich unmittelbare Verbindung mit den Aktin- und Myosinfilamenten ein:

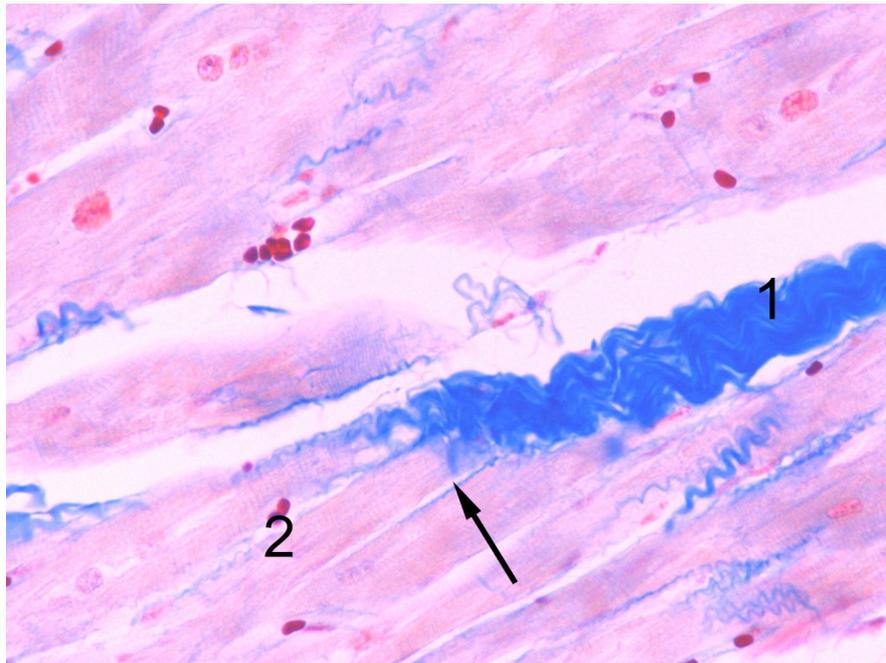


Abb. 20: LM- Darstellung der Kollagenfasern (1) die sich scheinbar direkt (Pfeil), in die Muskelfaser der Papillarmuskulatur (2) fortsetzt. (Färbung Azan, Vergrößerung 40fach)

Zu B:

Die Kollagenfasern werden aus der Basis des kappenartigen Aufsatzes entlassen und verlaufen in dünnen, korkenzieherartigen Bündeln zwischen den Myozyten (siehe Abbildung 21 und 22). Sowohl Länge als auch Breite der Kollagenfaserbündel variieren. Im intramuskulären Verlauf verzüngen sich die Kollagenfaserbündel, liegen dabei aber immer parallel zu den Muskelzellen. Eine direkte, sichtbare Verbindung zwischen Muskelzellen und Sehnenfasern ist lichtmikroskopisch nicht erkennbar.

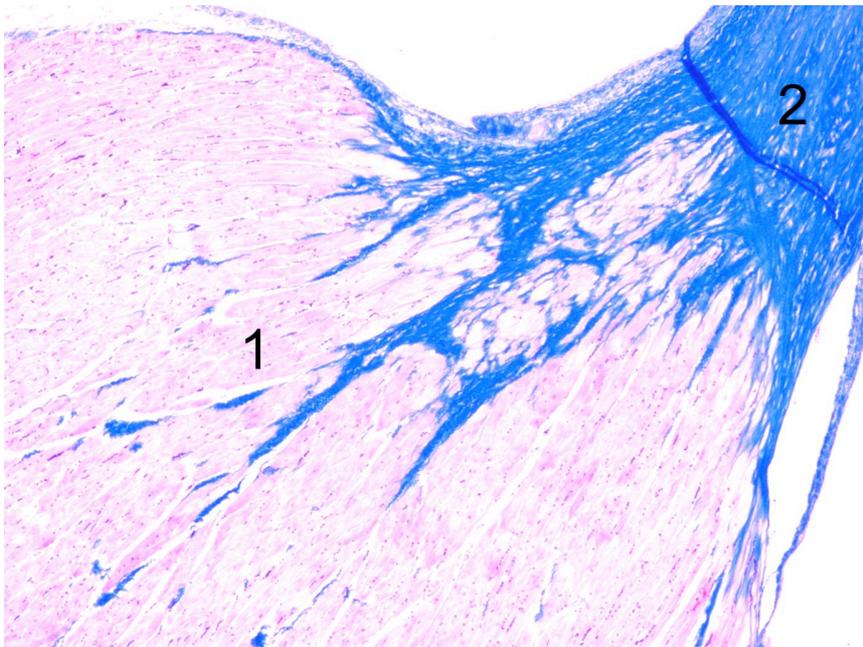


Abb. 21: LM- Darstellung von Kollagenfibrillen die aus der Chorda tendinea entlassen werden (2) und sich zwischen die Papillarmuskulatur (1) fortsetzen. (Färbung Azan, Vergrößerung 4fach)

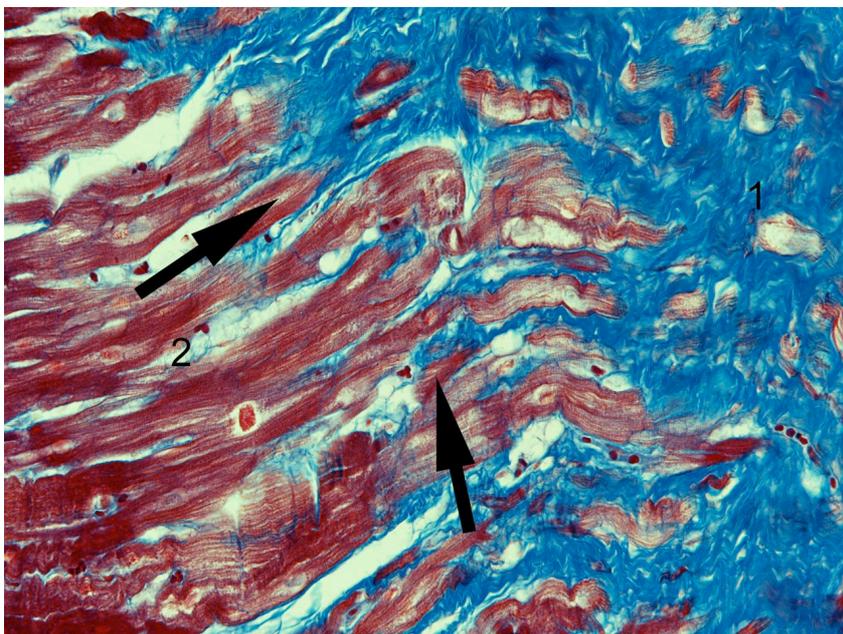


Abb. 22: LM- Darstellung einer Chorda tendinea (1) wie sie kappenartig auf dem Papillarmuskel (2) aufsitzt. Die Kollagenfasern enden einerseits direkt an den Muskelfasern, verlaufen aber auch andererseits zwischen den Muskelzellverbänden in die Tiefe (Pfeile). (Färbung Azan, Vergrößerung 20fach)

Der kappenartige Aufsatz läuft an den Rändern des Muskels schmal aus. Dabei werden aber auch im Randbereich dünne Kollagenfasern in die Muskulatur abgegeben, und bilden auch hier wieder eher seitliche Verankerungen aus.

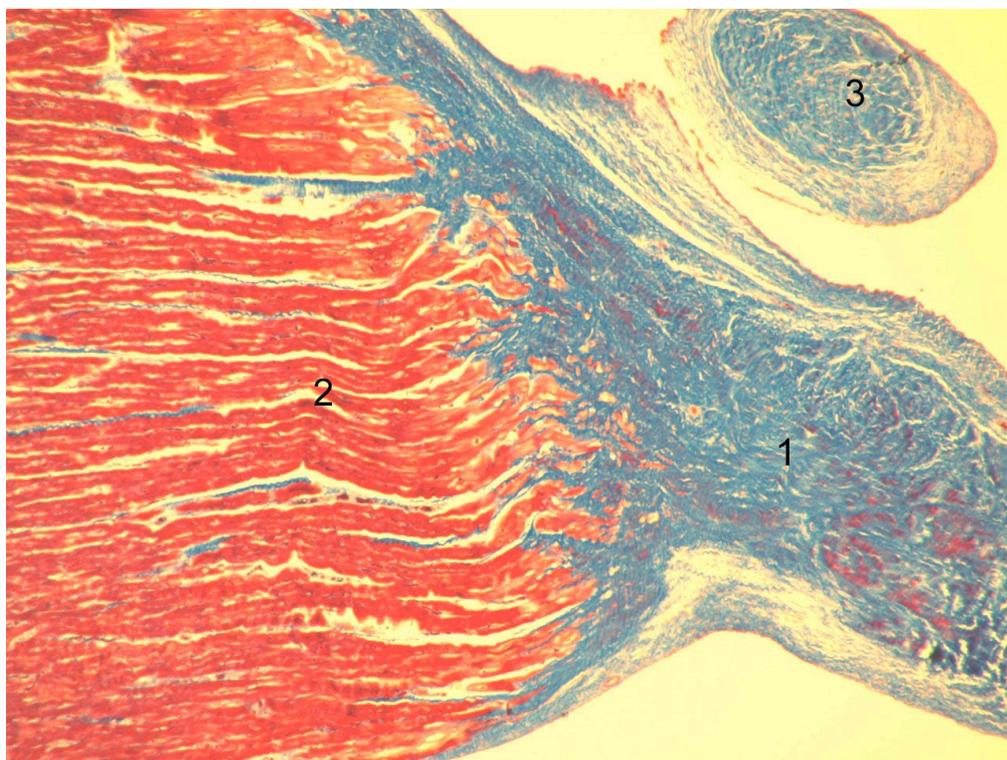


Abb. 23: LM Darstellung. Die kappenartige Chorda tendinea (1) läuft an den Rändern des Papillarmuskels (2) seitlich aus. (3) Querschnittene Chorda tendinea (Färbung Azan, Vergrößerung 4fach).

3.2 Elektronenmikroskopische Analyse

Zur Befunderhebung wurden transmissionselektronenmikroskopische (TEM) Aufnahmen erstellt. Auf der elektronenmikroskopischen Ebene ist der lichtmikroskopisch beschriebene kappenartige Aufsatz der Chorda tendinea auf der Papillarmuskulatur ebenfalls nachzuvollziehen.

Die Kollagenfibrillen verlaufen direkt zur Muskulatur. Die Myozyten bilden am Zellende tiefe Einstülpungen der Zellmembran in die sich bei der End- zu End Verbindung die einzelnen Kollagenfibrillen der Chorda tendinea fortsetzen. In diese fingerförmigen Einziehungen setzt sich auch die Basallamina der Herzmuskelzellen fort.

Dort gehen die Kollagenfibrillen über verschiedene molekulare Komplexe mit den kontraktilen Filamenten des ersten Sarkomers eine stabile Verbindung ein. Eine genaue Beschreibung, auch der molekularbiologischen Aspekte ist unten zu finden.

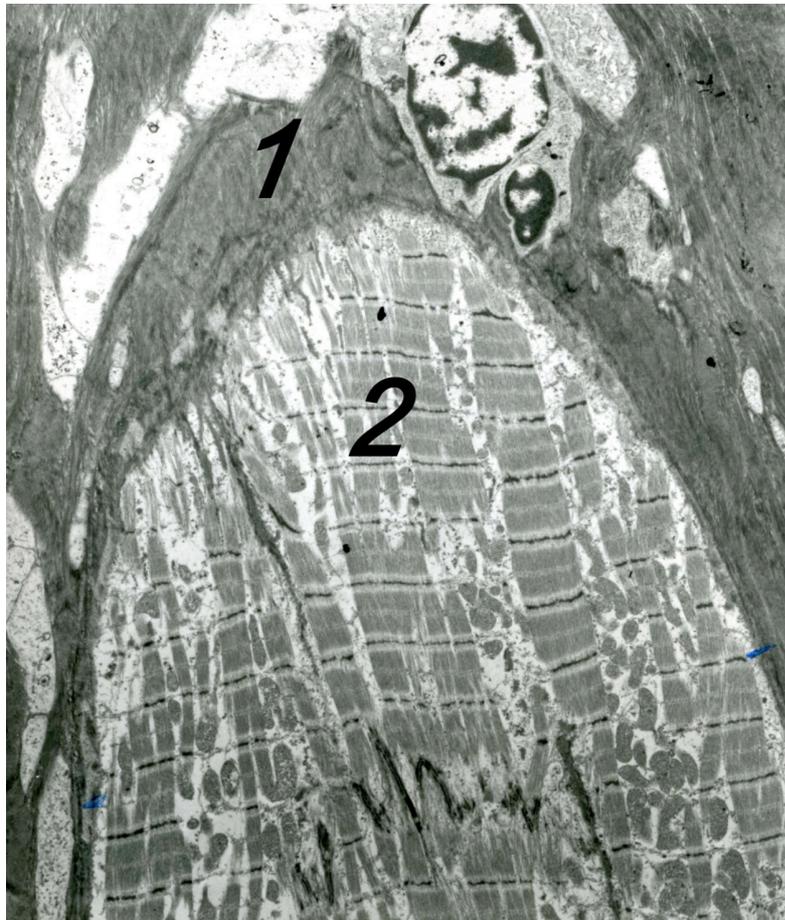


Abb. 24: TEM-Aufnahme. Dargestellt ist der kappenartige Aufsatz der Chorda tendinea (1) auf die Papillarmuskulatur (2). Die Chorda tendinea läuft seitlich, sich verjüngend aus. (Vergrößerung 4480fach)



Abb. 25: TEM-Aufnahme. Darstellung von Kollagenfibrillen (weißer Punkt) und Muskelzellen (schwarzer Punkt). Die Kollagenfibrillen setzen sich infolge tangentialer Schnittführung scheinbar direkt in die Myozyten fort (Vergrößerung 36930fach).

Bei der seitlichen Anheftung verlaufen die Kollagenfibrillen zwischen den Myozyten. Die Länge der Kollagenfibrillen variiert, beträgt aber meist mehrere Sarkomere. Die Kollagenfibrillen liegen der Myozyte plan an. Auf Höhe des Z-Streifens gehen aus dem Kollagenfibrillenverband ausscherende Bündel mit der Basallamina des Myozyten eine Verbindung ein. Diese ausscherenden Bündel sind kleine nasenähnliche Ausziehungen die in regelmäßigen Abständen auftreten. Diese Art der Verbindung ist auf beiden Seiten der Kollagenfibrille, auf Höhe des jeweiligen Z-Streifens, zu beobachten.

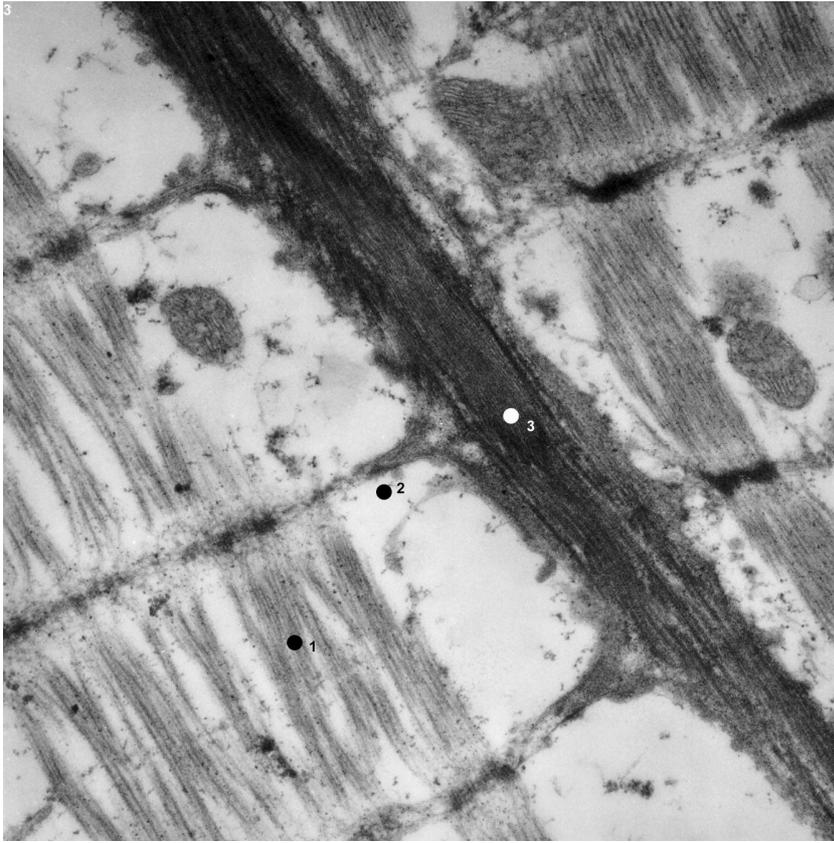


Abb. 26: TEM-Aufnahme. Darstellung einer Kollagenfibrille (3) die sich zwischen zwei Myozytenverbände (1) drängt und seitlich auf Höhe der Z-Scheiben nasenähnliche Ausziehungen (2) aufweist. Diese dient als stabile seitliche Anheftung. (Vergrößerung 26560fach)

Insgesamt ist die Verankerung der Chorda im Papillarmuskel eine Kombination aus den oben beschriebenen Anordnungen.

4. Die Chordae tendineae

Die Verankerung der Chordae tendineae an der Papillarmuskulatur wurde bereits oben besprochen. Hier soll nun der makroskopische wie mikroskopische Aufbau der Chordae tendineae betrachtet werden.

4.1 Makroskopische Befunde

Es erscheint sinnvoll, die Bereiche, in die die Chordae tendineae einstrahlen, zu untergliedern. Nach Drenckhahn (2004) gibt es eine Klassifizierung für menschliche Herzklappen, die hier auch für die Herklappen des Schweins übernommen werden soll. So wird die Klappe in drei Bereiche eingeteilt. Den verdickten Schließrand, also der Bereich, wo sich die Klappen beim Schluß berühren, die sog. Rauhe Zone (Typ I) im Randbereich. Der mittlere Anteil, die sog. Helle Zone (Typ II). Und die Basis in Nähe des Anulus fibrosus (Typ III) (Drenckhahn et al., 2003). Die sehr feinen und ein Großteil der pinselartigen Chordae tendineae strahlen in die rauhe Zone ein. Ebenso in den mittleren Teil, wo sich noch zahlreiche feine bzw. pinselartige Sehnenfäden finden. Aber auch vereinzelte Einzelfäden strahlen hier ein. In die Basis ziehen nur wenige Sehnenfäden. Meist sind dies Einzelfäden ohne Aufzweigungen und kaliberstarke Chordae tendineae, in Befunden beschrieben als sog. „Rückgrat“.

4.1.1 Chordae tendineae im rechten Herzen

Der Abstand zwischen Papillarmuskulatur und Klappe beträgt durchschnittlich 1-2 cm und entspricht somit auch der Länge der Chordae tendineae. Da die Papillarmuskulatur einen sehr variantenreichen Aufbau, sowohl in der Form des Muskels selbst, als auch in der Höhe des Ursprungs aus der Ventrikelwand besitzt, ergeben sich unterschiedliche Längen der Chordae tendineae in verschiedenen Präparaten.

Es entspringen im Durchschnitt 7-10 Chordae tendineae pro Papillarmuskel. Zu beachten ist, wie bereits beschrieben, ob diese als einzelner Sehnenfaden oder als Sehnenplatte ihren Ursprung in der Muskulatur haben.

Entspringen sie einzeln, so folgen im Verlauf bis zur Herzklappe 3-5 Ver- bzw. Aufzweigungen, bei der Sehnenplatte hingegen sind es auf Grund der Breite der Sehnenplatte nur 2-4. Durch die mehrmaligen Aufzweigungen, die stets zur Kammermitte gerichtet sind, inserieren an der Unterseite der Herzklappe pro Chorda tendinea insgesamt ca. 25-35 Einzelfäden. Diese sehr feinen pinselartigen Fäden ziehen in die Unterseite der Klappe in kleinen Gruppen ein.

Die durchschnittliche Dicke der Chordae tendineae beträgt am Ursprung als Einzelfaden 1,1 -1,7 mm. Als Sehnenplatte nehmen die zipfelmützenartigen Ausziehungen in der Breite an der Basis ca. 3mm und in der Höhe ca. 5mm ein. Diese verjüngt sich dann auf ca. 1mm, wenn sie den Sehnenfaden freigibt. Die Einzelfäden, die an der Unterseite der Herzklappe inserieren, variieren zwischen 0,04 – 0,12 mm.

4.1.2 Chordae tendineae im linken Herzen

Der Abstand zwischen Papillarmuskulatur und der Trikuspidalklappe beträgt durchschnittlich 1,5 – 3 cm und dem entspricht die Länge der Chordae tendineae. Auch wenn die Herzklappen im Herzskelett auf einem relativ gleichen Niveau liegen, stellt man fest, dass die Papillarmuskulatur im linken Herzen grundsätzlich tiefer (herzspitzennäher) in der Kammer ihren Ursprung hat als im rechten Herzen.

Es entspringen im Durchschnitt 7-10 Chordae tendineae pro Papillarmuskel. Nach ihrem Ursprung folgen im Verlauf bis zur Herzklappe 3-5 Auf- bzw. Abzweigungen.

Zu beachten ist, dass alle Abzweigungen nur in Richtung Mitte der Kammer erfolgen. Der nach der ersten Aufzweigung zur Herzwand gerichtete Sehnenfaden zieht meist ohne weitere Aufzweigungen als Art „Rückgrat“ ursprungsnah in die Herzklappe.

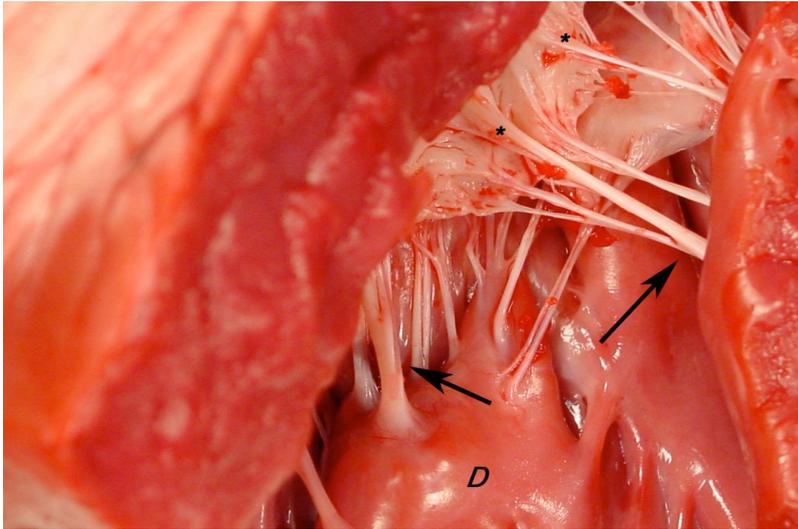


Abb. 27: Makroskopische Darstellung einer oben beschriebenen „Rückgrat“ Chorda tendinea (rechter Pfeil). (D) zeigt den M. papillaris subartrialis. Die Sternchen markieren die Insertionsstellen der Chordae tendineae in der Unterseite der Herzklappe.

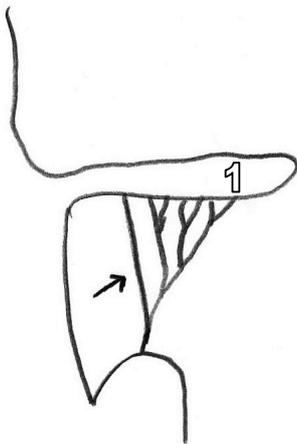


Abb. 28. Schemazeichnung. Darstellung einer fächerartigen Arkade der Chorda tendinea, sowie einem einzelnen Sehnenfaden (Pfeil), der wie eine Art Rückgrat (siehe auch Abb. 27) in die Unterseite der Herzklappen einstrahlt (1).

Die sich bereits aufgezweigten Chordae tendineae teilen sich im Verlauf noch mehrmals auf, so dass an der Unterseite der Herzklappe insgesamt zwischen 30-40 einzelne Sehnenfäden inserieren. Sie inserieren fächerförmig in Gruppen von 3-5 Einzelfäden. Es gibt aber auch Chordae tendineae die als Einzelfaden inserieren, dies aber dann mehr am Klappenursprung. So bildet eine Chorda tendinea mit ihren Aufzweigungen eine Arkade, die an der Unterseite der Klappe über deren gesamte Breite inseriert (siehe Abbildung 28).

Die sich teilende Chorda tendinea verjüngt sich vom Ursprung im Papillarmuskel bis zum Ansatz an der Herzklappe kontinuierlich. So misst sie am Papillarmuskel 1,3 -1,7 mm, nach der ersten Aufzweigung 0,5-0,8 mm und inseriert mit 0,12-0,16 mm in der Herzklappe.

Für die Chordae tendineae aus beiden Herzkammern gilt, dass die Sehnenfäden im Durchmesser annähernd gleich sind und auch alle Durchmesser, größere wie kleinere, in beiden Kammern vorhanden sind. Der Unterschied besteht letztlich in ihrem Vorkommen; d.h., dass im rechten Ventrikel die Mehrzahl der Chordae tendineae einen dünneren Durchmesser aufweisen. Im linken Ventrikel hingegen mehr Chordae tendineae von dickerem Durchmesser vertreten sind.

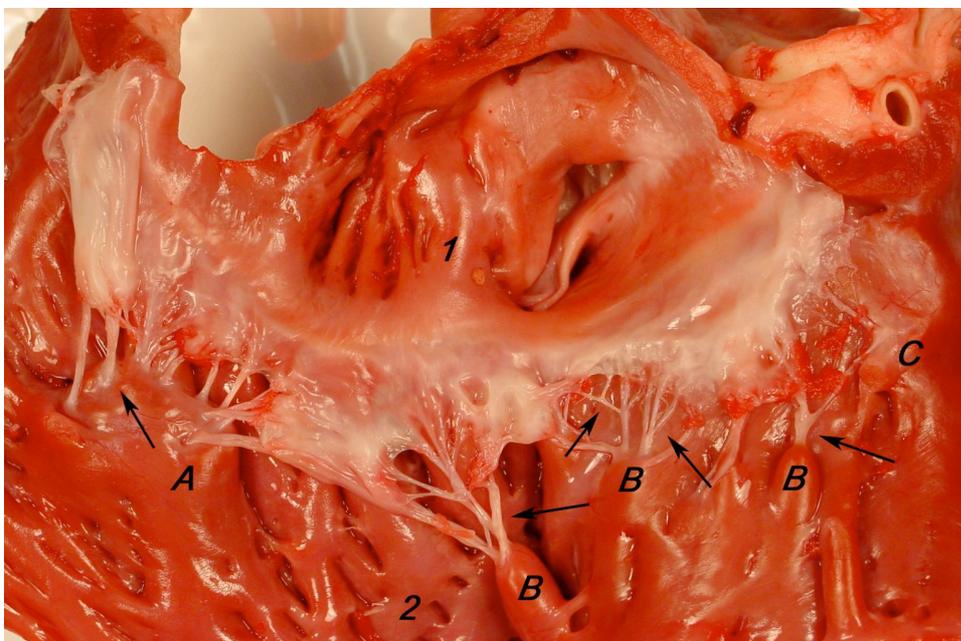


Abb. 29: Makroskopische Übersichtsdarstellung des rechten Herzens. Zu beachten sind die unterschiedlichen Kaliber der Chordae tendineae (Pfeile). Papillarmuskulatur: (A) M. papillaris magnus, (B) M. papillaris parvi und (C) M. papillaris subarteriosus.

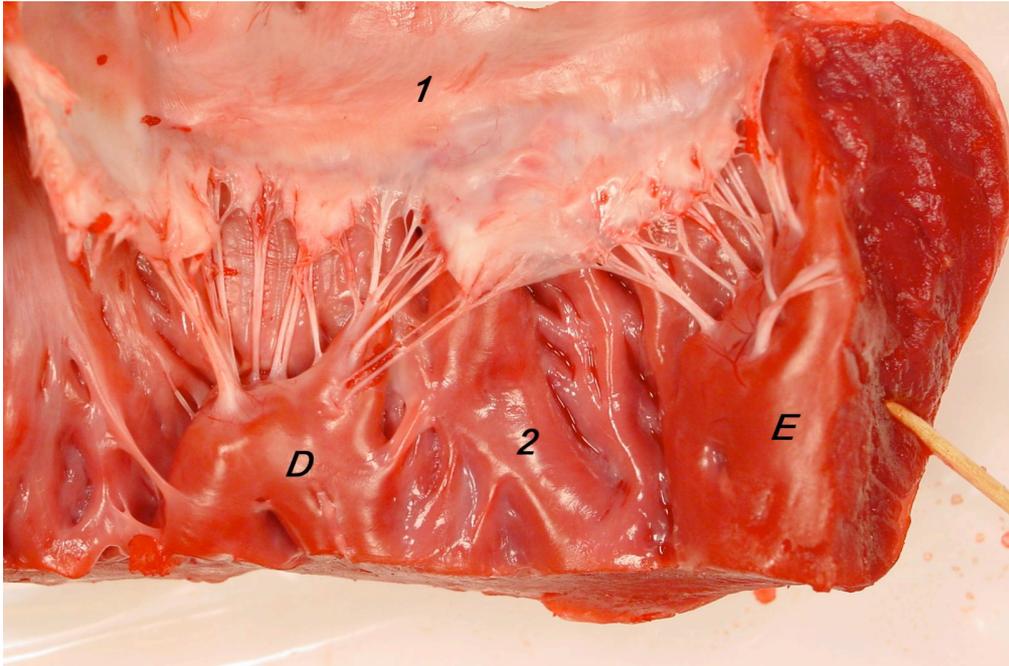


Abb.30: Makroskopische Übersichtsdarstellung des linken Herzens (1) Atrium und (2) Ventrikel. Zu beachten sind die unterschiedlichen Kaliber der Chordae tendineae . Papillarmuskulatur: (D) M. papillaris atrialis, (E) M. papillaris auricularis.

Prinzipiell versorgen in beiden Kammern die Chordae tendineae der einzelnen Papillarmuskeln immer gemeinsam zwei benachbarte Segel (siehe Abbildung 31).

7

6

Abb. 31: Schemazeichnung nach Preuss (aus Nickel et al. 1996). Darstellung der Segelverteilung sowohl im rechten als auch im linken Herzen. Im rechten Herzen: (1) Cuspis parietalis, (2) Cuspis septalis und (3) Cuspis angularis.

Im Linken Herzen: Cuspis septalis (4) und Cuspis parietalis (5).

(6) Valva aortae und (7) Valva trunci pulmonalis.

4.2 Mikroskopische Befunde

4.2.1 Lichtmikroskopisch

Die Chordae tendineae beider Herzkammern sind wie auch der Papillarmuskel von Endokard überzogen. Das Endokard ein einschichtiges abgeflachtes Endothel. Unterhalb der Endothelzellen ist lockeres Bindegewebe vorhanden, das das Peritendineum externum der Sehne bildet.

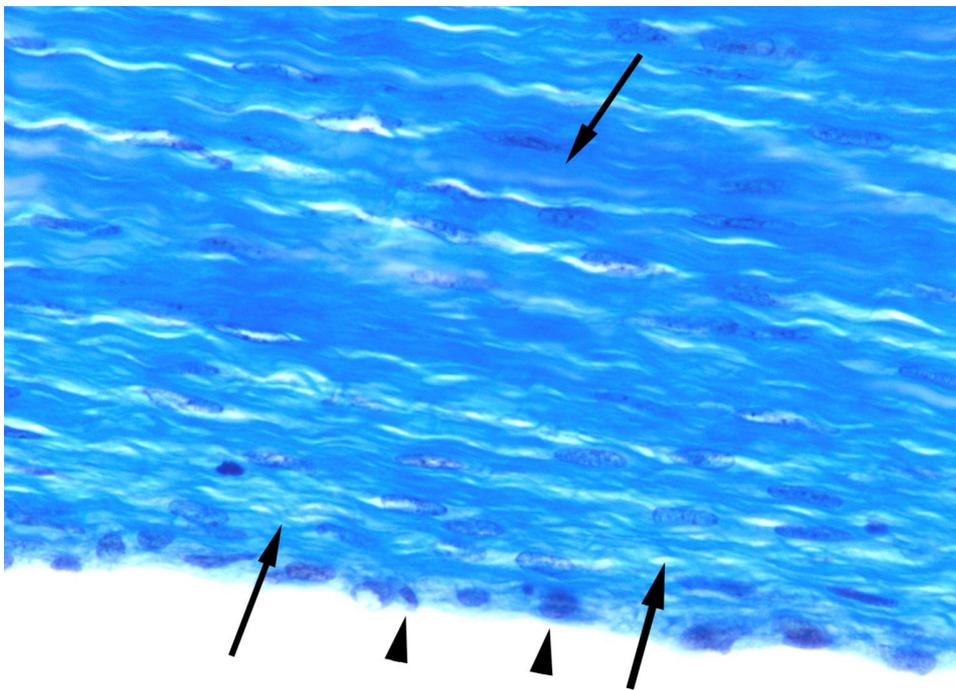


Abb. 32: LM-Darstellung einer Chorda tendinea im Längsschnitt. Am Rand ist das die Sehne umgebende Endothel erkennbar (Pfeilköpfe). Deutlich zeigt sich, dass die Kollagenfibrillen in der Mitte der Chorda tendinea dicht gepackt liegen (Pfeil), wohingegen sie im Randbereich etwas lockerer verteilt sind (Pfeile). (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 20fach)

4.2.1 Chordae tendineae im rechten Herzen

Direkt im Anschluss an das Peritendineum externum folgen in steil korkenzieherartigen Spiralen verlaufende Kollagenfasern. Diese liegen im Randbereich der Chorda tendinea relativ locker. In der Mitte der Sehne liegen sie dichter gepackt. Darüber hinaus unterscheiden sich, zwischen Randbereich und Mitte der Chorda tendinea, die Kollagenfasern im Kaliber.

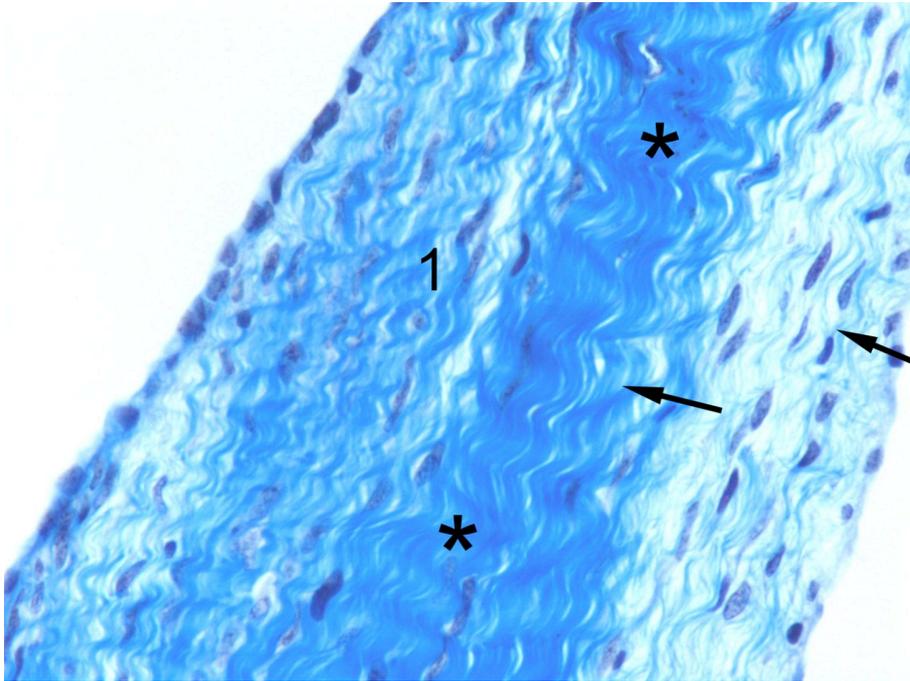


Abb. 33: LM-Darstellung einer Chorda tendinea im Längsschnitt (1). Am Rand ist das die Sehnen umgebende Endothel erkennbar. Dicht gepackte Kollagenfibrillen liegen in der Mitte der Chorda tendinea (Sternchen) und relativ locker im Randbereich (Pfeile). (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 20fach)

In der Verhoeff bzw. Aldehyd- Färbung gelingt der Nachweis von Elastinfasern. Diese sind in der gesamten Chorda tendinea vorhanden. Vor allem liegen sie am Ursprung der Sehne im Papillarmuskel, an den Rändern bei Aufzweigungen der Chorda tendinea und an den Rändern beim Übergang in die Trikuspidalklappe.



Abb. 34: LM-Darstellung einer Chorda tendinea (1) mit zugehörigem Papillarmuskel (2). Die zahlreichen elastischen Fasern finden sich vor allem an besonders beanspruchten Bereichen wie hier am Übergang Muskel-Sehne (Pfeile) (Färbung Aldehyd-Fuchsin, Vergrößerung 4fach)



Abb. 35: LM-Darstellung der Elastischen Fasern (Pfeile) im Randbereich der Chorda tendinea (1) am Übergang zur Papillarmuskulatur (2) wo eine Verwindbarkeit der Sehne unabdingbar ist. (Färbung Aldehyd-Fuchsin, Vergrößerung 4fach)

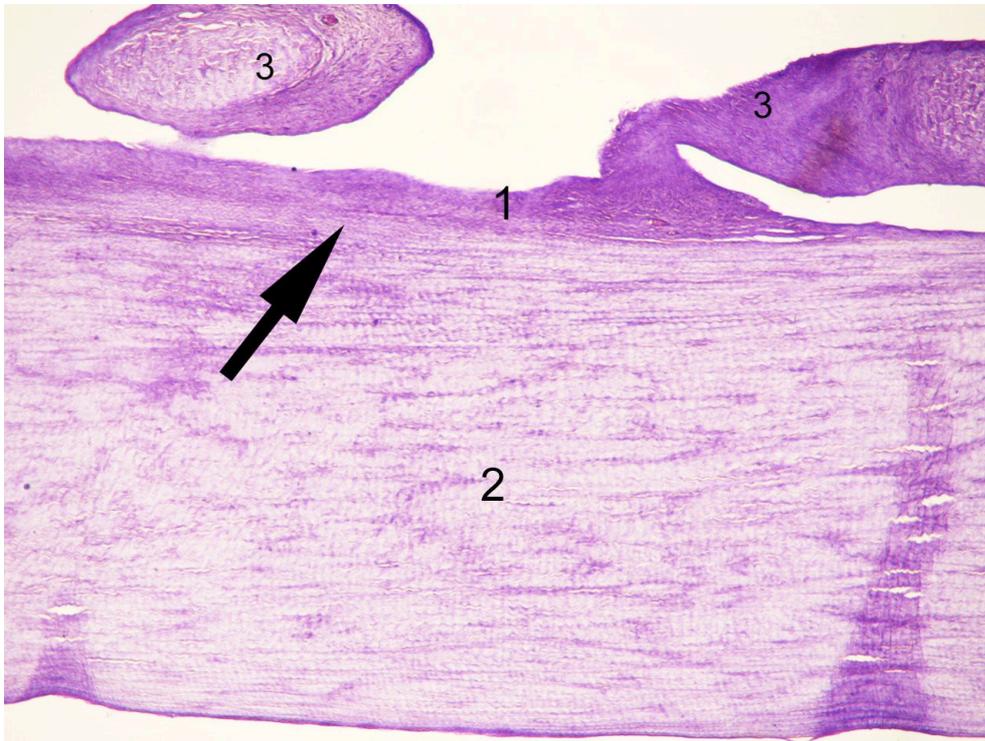


Abb. 36: LM-Darstellung. Verteilung des elastischen Materials innerhalb der Chorda tendinea. Relativ dicht gepackt im Randbereich der Chorda tendinea (1 und Pfeil). Im Verhältnis dazu in der Mitte der Chorda tendinea nur mäßige parallele Ausrichtung des elastischen Materials (2). (3) Abzweigung bzw. Querschnitt einer Chorda tendinea. (Färbung Aldehyd-Fuchsin, Vergrößerung 4fach)

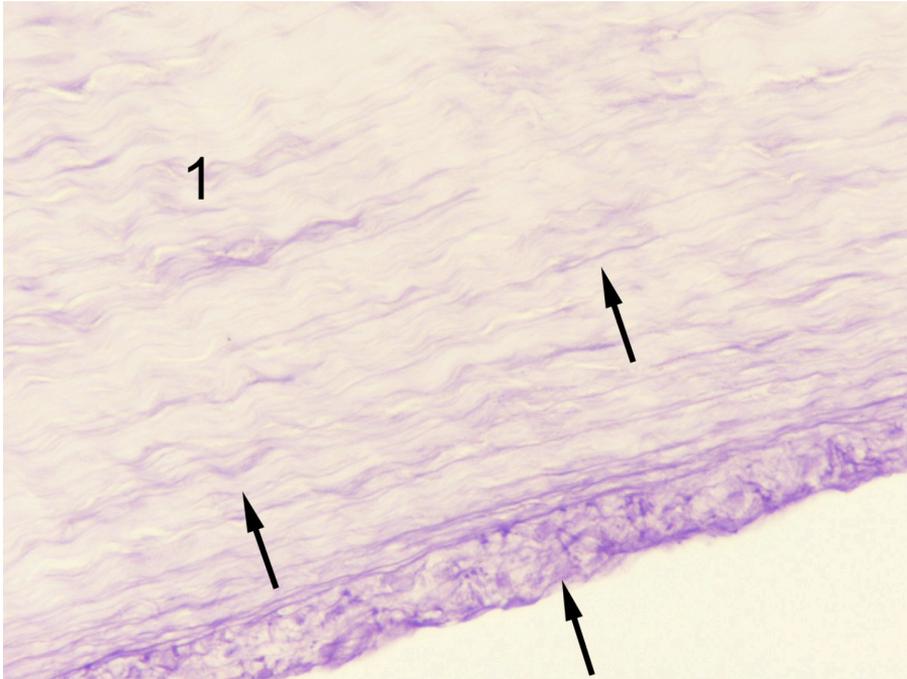


Abb. 37: LM-Darstellung. Detaildarstellung der Verteilung des elastischen Materials (Pfeile) im Verhältnis von Randbereich zur Mitte der Chorda tendinea (1). Im Randbereich fällt eher eine komplexe Anordnung des elastischen Materials auf, im Bereich der Mitte der Chorda tendinea liegen die elastischen Fasern parallel. (Färbung Aldehyd-Fuchsin, Vergrößerung 40fach)

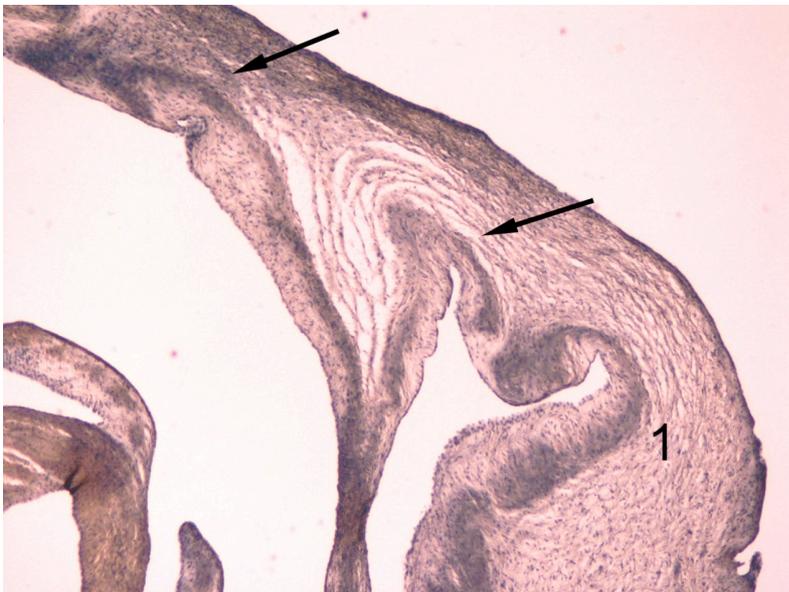


Abb. 38: LM-Darstellung von elastischem Material. Auffällig ist die Häufung des elastischen Materials an sensiblen Stellen wie z.B. Abgänge von Nebenästen (Pfeile) einer größeren Chorda tendinea (1) (Färbung Verhoeff, Vergrößerung 4fach)

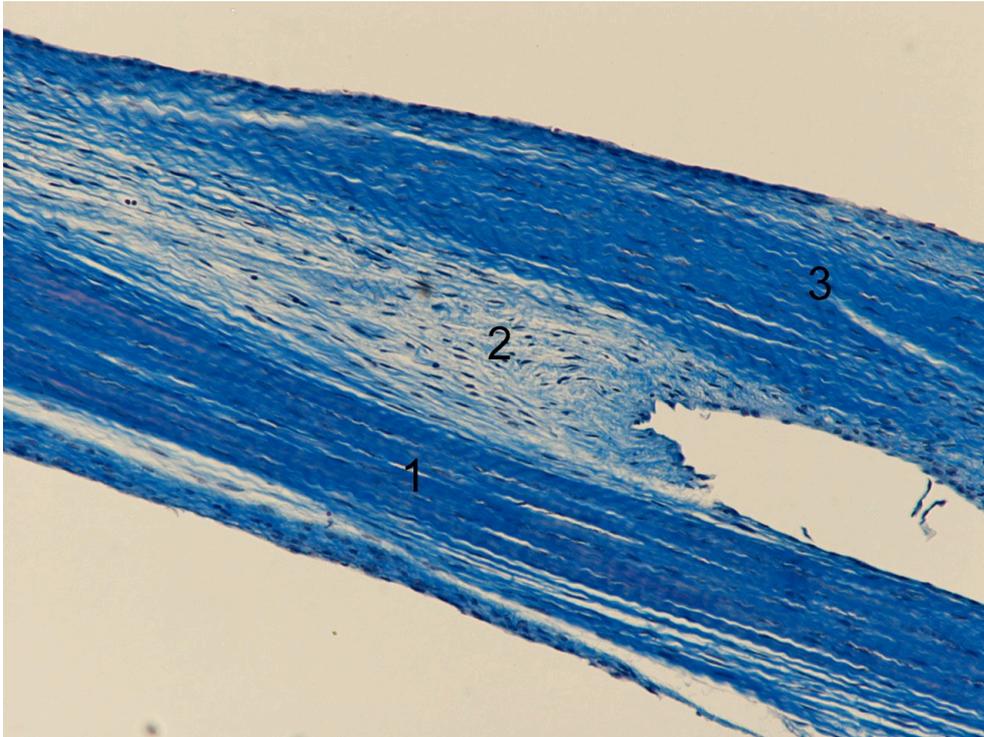


Abb. 39: LM-Darstellung der Aufzweigung einer Chorda tendinea in zwei Seitenarme (1 und 3). (2) Aufgabelungsbereich in dem sich viel elastisches Material befindet. (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 10fach)

Am Ursprung einer Chorda tendinea liegen einzelne sehr dünne und astartige Elastinfasern, die sowohl parallel als auch schräg zu den Kollagenfasern verlaufen. Im Randbereich hingegen treten sie nur sporadisch auf und liegen dabei meist parallel. In der Mitte der Sehne liegen wiederum einzelne und sich astartig verzweigende elastische Fasern parallel zu den Kollagenfasern. Besonderheiten stellen, wie oben beschrieben, die Aufzweigung bzw. das Eindringen der Chorda tendinea in die Unterseite der Herzklappe dar. An solchen Stellen sind vermehrt Elastinfasern festzustellen. Diese befinden sich dann aber nahezu ausschließlich an den Rändern, bzw. deren spitzen oder stumpfen Winkel der Abgangsstelle, und bilden dort eine netzartige Struktur aus. Es sind vorwiegend sehr feine elastische Fasern unterschiedlicher Länge.

4.2.2 Chordae tendineae im linken Herzen:

Grundsätzlich entspricht die Anordnung der kollagenen und der elastischen Fasern im linken Herzen der im rechten Herzen. Die Kollagenfasern hingegen wirken sowohl im Randbereich als auch in der Mitte dichter gepackt und kaliberstärker, aber ebenfalls in steilen korkenzieherartigen Spiralen angeordnet. Neben der oben beschriebenen Verteilung der Elastinfasern sind zusätzliche Elastinfasern im Randbereich vorhanden. Diese sind kurz aber kaliberstark und liegen in einem ca. 45 Grad Winkel zur Hauptverlaufserichtung der Kollagenfasern.

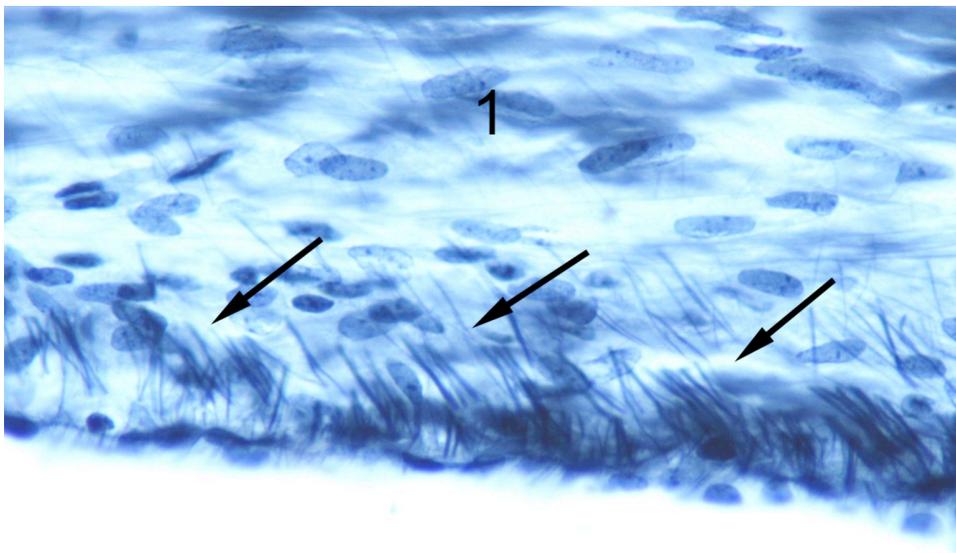


Abb. 40: LM-Darstellung von kurzem im nahezu 45 ° Grad Winkel (Pfeile) angeordnetem elastischem Material im Randbereich der Chorda tendinea (1). (Färbung Verhoeff, Vergrößerung 40fach)

In der Mitte der Chorda tendinea liegen die Elastinfasern teils parallel zu den Kollagenfasern, teils bilden sie verzweigte Strukturen aus. Im Kaliber erscheinen sie stärker als im rechten Herzen.

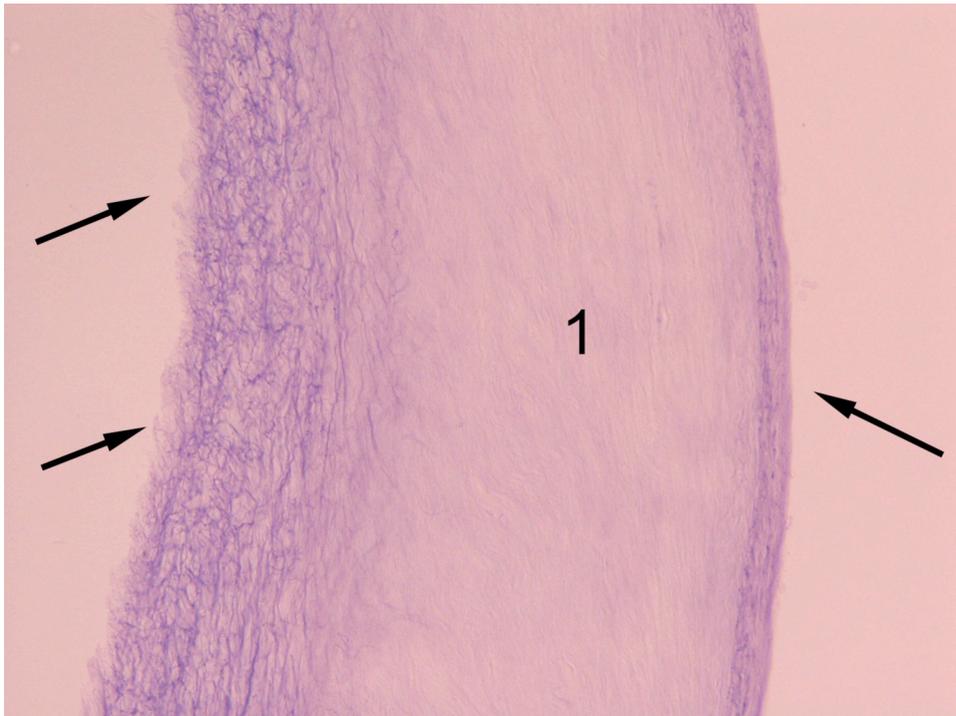


Abb. 41: LM-Darstellung eines Schrägschnitts durch eine Chorda tendinea (1). Darstellung der Verteilungsmuster des elastischen Materials (Pfeile). (Färbung Aldehyd-Fuchsin, Vergrößerung 20fach)

Die Nachfolgenden Befunde der REM und TEM Untersuchungen beziehen sich immer auf rechtes und linkes Herz.

4.2.3 Rasterelektronenmikroskopische Analyse

Das gewonnene Material wurde für die REM-Aufnahmen mit Glutaraldehyd vorbehandelt. Das Endothel des Endokards wurde z.T. abgelöst, so dass die darunter liegenden kollagenen Strukturen frei liegen und besser beurteilt werden können (siehe auch Kap. Material und Methoden).

Bei geringer Vergrößerung erscheint die Oberfläche der Kollagenfibrillenbündel der Chorda tendinea glatt und homogen. Sie zeigt jedoch bei höherer Vergrößerung eine netzartige Struktur aus unterschiedlich starken Kollagenfibrillen, die das Zentrum der Chorda tendinea hüllenartig umschließt.

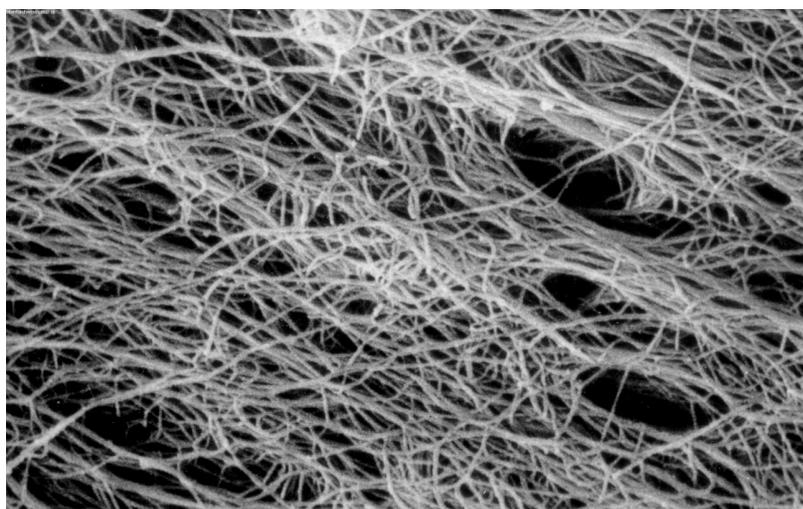


Abb. 42: REM-Aufnahme. Darstellung der netzartigen „Hülle“, die die Chordae tendineae umgibt. (Vergrößerung 4300fach)

Im Querschnitt durch eine Chorda tendinea ist bereits eine Organisation von „Kollagenfaserpaketen“ erkennbar. Bei einer höheren Auflösung, sind die einzelnen Kollagenfibrillen in einer Faser erkennbar. Zahlreiche Kollagenfibrillen sind also zu einer einheitlichen Kollagenfaser zusammengelagert. Diese einzelnen Kollagenfibrillenpakete sind ihrerseits wieder von einer eigenen Hülle, dem sog. Peritendineum internum, einem zarten

Bindegewebe umgeben. In der Gesamtheit bilden diese Kollagenpakete letztlich die Chorda tendinea.

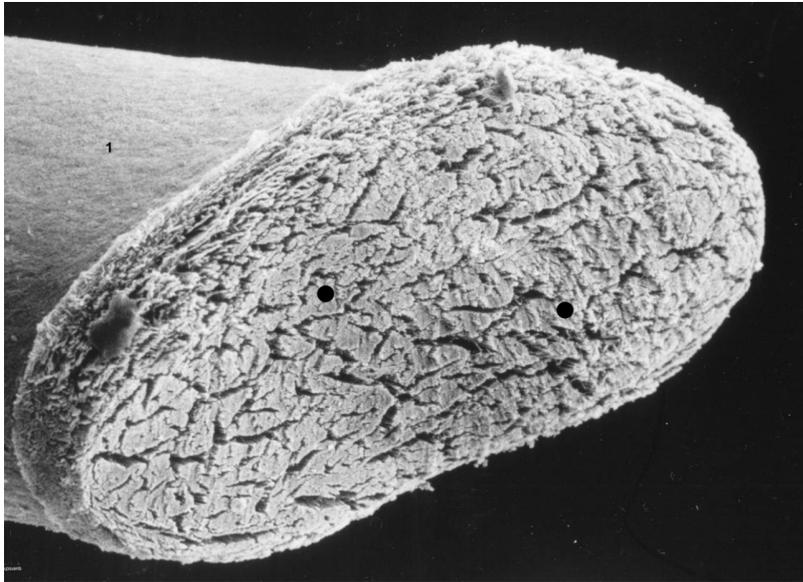


Abb. 43: REM-Aufnahme. Querschnitt durch eine Chorda tendinea (1). Darstellung der Organisation der Kollagenfibrillen in groben Verbänden unterschiedlicher Größe (schwarze Punkte). (Vergrößerung 2300fach)

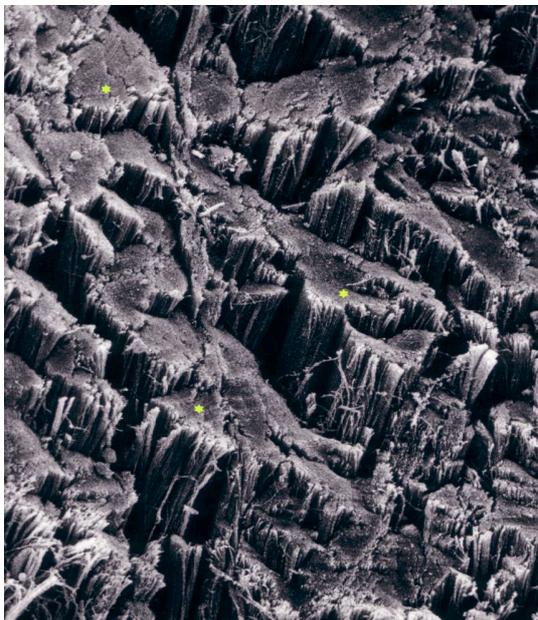


Abb. 44: REM-Aufnahme. Querschnitt durch eine Chorda tendinea. Darstellung der Organisation in einzelne Kollagenfibrillenverbände. (Vergrößerung 12080fach)

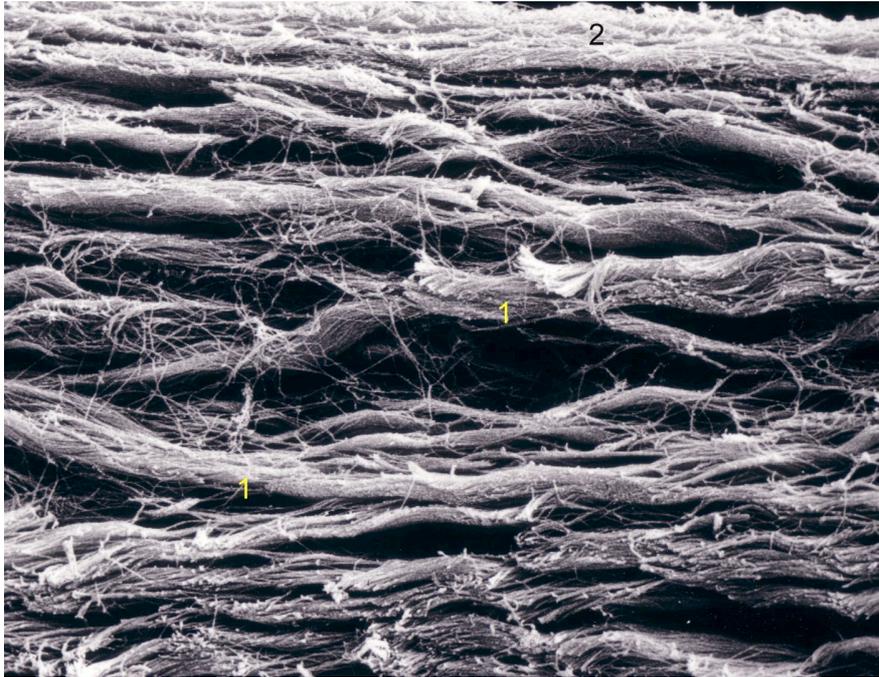


Abb. 45: REM-Aufnahme. Längs geschnittene Chorda tendinea. Dargestellt sind die zu „Paketen“ organisierten Kollagenfibrillen (1). (2) Zeigt die netzartige Hülle der Chorda tendinea. (Vergrößerung 16700fach)

4.2.4 Transmissionselektronenmikroskopische Analyse

Für die Untersuchung der Ultrastruktur der Kollagenfasern-, bzw. fibrillen und deren Verbindung untereinander wurde die TEM eingesetzt

Zusätzlich wurde die CMB (Kupfer-Meronisches-Blau) Methode eingesetzt. Diese dient vor allem dem Nachweis von Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen.

Im Anschnitt der TEM Präparate sind stets sowohl quer als auch längs verlaufende Kollagenfibrillen dargestellt. Die längs geschnittenen Kollagenfibrillen zeigen eine für Kollagen typische hell-dunkle Periodik. Für das in Sehnen vorhandene Kollagen Typ I und Typ III wird eine Länge der Periodizität von 60 nm postuliert.

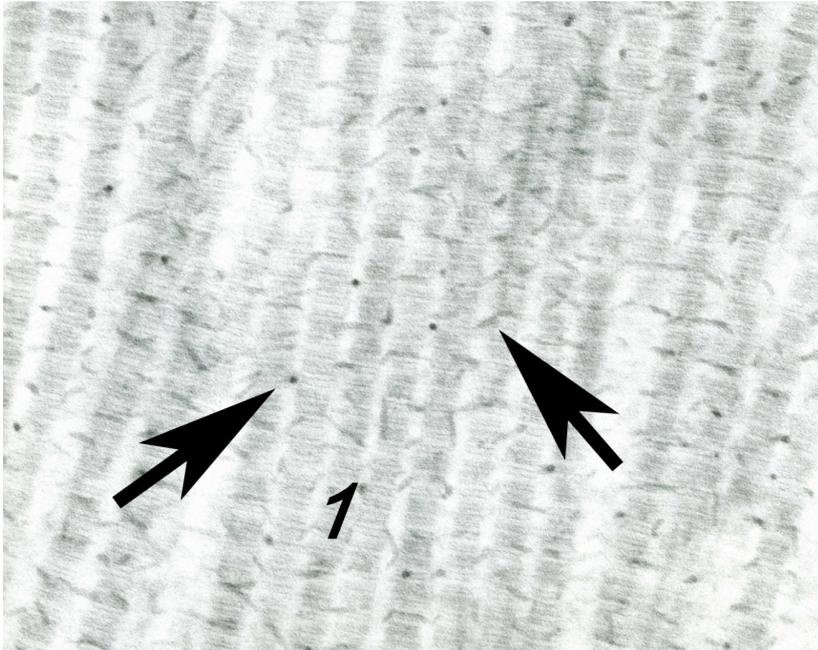


Abb. 46: TEM-Aufnahme mit CMB. Darstellung von längs geschnittenen Kollagenfibrillen der Chordae tendineae mit typischer, periodischer Querstreifung (1). Die nadelförmigen, dunkleren CMB Präzipitate sind in bestimmten Abschnitten der Kollagenperiodik erkennbar. Diese sind sowohl längs als auch quer angeschnitten (Pfeile). (Vergrößerung 899900fach)

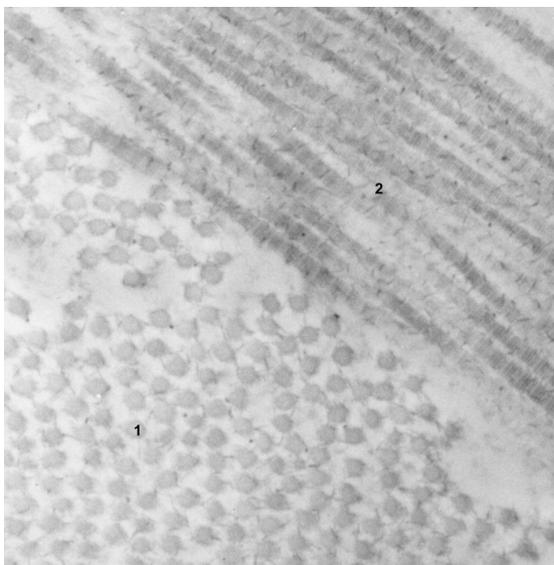


Abb. 47: TEM-Aufnahme CMB. Darstellung von quer (1) und längs (2) geschnittenen Kollagenfibrillen. Bei (1) sind die spinnwebartigen Verbindungen der Kollagenfibrillen durch die CMB-Präzipitate zu erkennen. (Vergrößerung 48700fach)

In regelmäßigen Abständen setzen die kommaförmigen CMB Präzipitate an den Kollagenfibrillen an. Diese variieren im Kaliber. Neben den CMB Präzipitaten, die mehr oder weniger senkrecht an den Fibrillen ansetzen, sind auch solche vorhanden die parallel, teils auch quer zur Verlaufsrichtung der Kollagenfibrillen liegen. Zwischen den periodischen CMB Präzipitaten finden sich in regelmäßigen Abstand punktförmige, quer geschnittene CMB Präzipitate, was ein Hinweis auf eine komplexe dreidimensionale Organisation, die durch die CMB sichtbar gemachte perifibrillären Proteoglykane, ist.

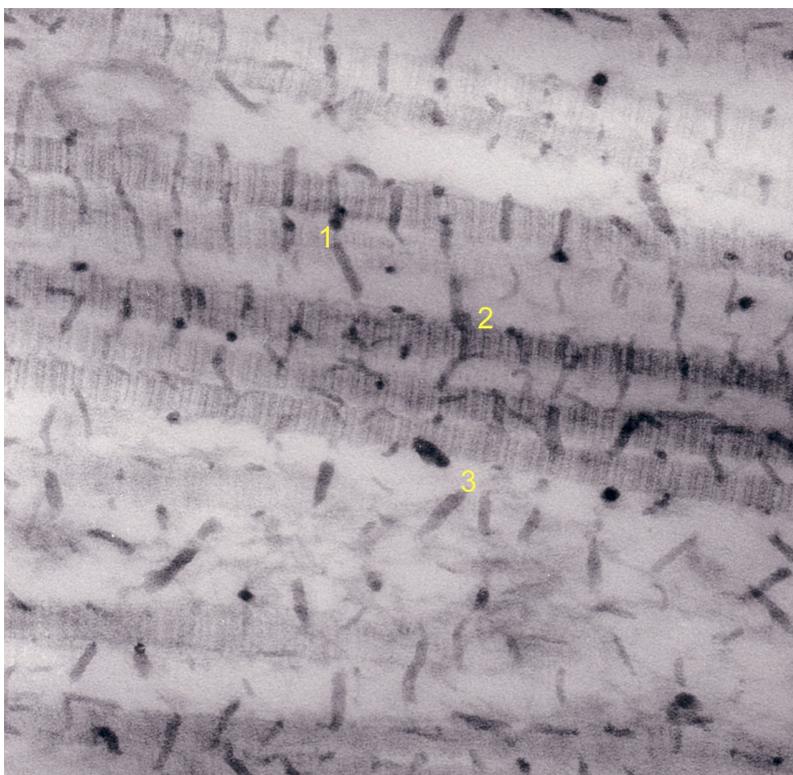


Abb. 48: TEM-Aufnahme von Kollagenfibrillen und durch das CMB sichtbar gemachte Proteoglykane. Darstellung einer Kollagenfibrille an die CMB Präzipitate angelagert sind. Die CMB Präzipitate sind je nach Lage verschieden angeschnitten. (1) punktförmig, (2) quer zwischen zwei Kollagenfibrillen, (3) längs zur Kollagenfibrille was auf eine dreidimensionale Struktur der Proteoglykane hinweist. (Vergrößerung 124200fach)

Das Kaliber der CMB Präzipitate schwankt. Die mit den Kollagenfibrillen in Verbindung stehenden Präzipitate sind dünner als die frei zwischen den Fibrillen liegenden Präzipitate. Die Kollagenfibrillen liegen in größeren Verbänden in regelmäßigen Abständen zueinander. Im Querschnitt sind die Kollagenfibrillen kreisrund bis oval geformt. Auch ohne CMB Färbung lässt sich eine sehr zarte, spinnwebartige Verbindung zwischen den einzelnen Fibrillen ausmachen.

Mit der CMB Färbung ist auf Querschnitten durch Kollagenfibrillenbündel gut erkennbar, dass die CMB Präzipitate benachbarte Fibrillen miteinander verbinden und für einen gleichartigen Abstand zwischen den Fibrillen sorgen.

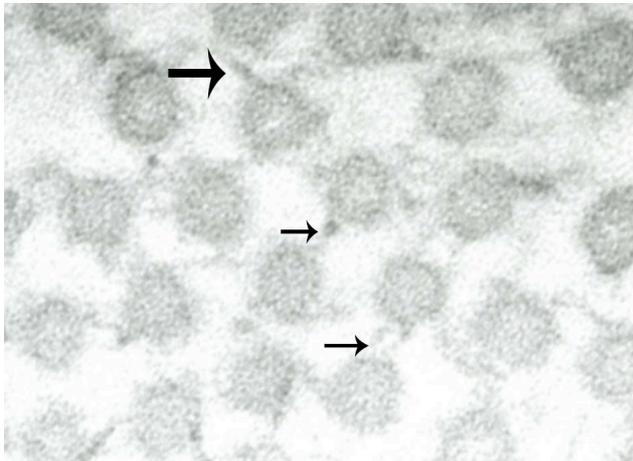


Abb. 49: TEM-Aufnahme CMB. Darstellung von quer geschnittenen Kollagenfibrillen mit spinnwebartigen Verbindungen zwischen den Kollagenfibrillen (Pfeile), die die Proteoglykane darstellen. (Vergrößerung 65700fach)

5. Befunde der Verankerung der Chordae tendineae in den Herzklappen

Wo, in welchen Bereichen der Herzklappe und in welcher Anzahl bzw. Kaliberstärke die Chordae tendineae in die entsprechende Herzklappe einstrahlt ist dem Kapitel der Chordae tendineae zu entnehmen.

Leider gibt es für die Bezeichnung der einzelnen makro- wie mikroskopischen Schichten innerhalb der Klappe nur sehr uneinheitliche Terminologien. Für das Schweineherz, konnten in der gesichteten Literatur überhaupt keine Begrifflichkeiten ausfindig gemacht werden. Somit erscheint es praktikabel die Terminologie des menschlichen Herzens auf die des Schweineherzens zu übertragen.

5.1 Mikroskopische Betrachtung für beide Segelklappen

Innerhalb der Herzklappen können verschiedene Schichten unterschieden werden. Die so genannte Fibrosa bildet die ventrikelseitige, faserreiche Schicht der Klappe. An den Vorhof angrenzend findet sich die relativ dichte Atrialis, eine recht dünne Schicht. Diese geht in das Vorhofendokard über. Zwischen Atrialis und Fibrosa liegt eine relativ lockere Bindegewebsschicht, die so genannte Spongiosa (Anderson et al., 1982). Die Herzklappen sind besonders reich an Kollagenfasern. Diese liegen in der Fibrosa, also ventrikelnwärts, relativ dicht gepackt und sind vornehmlich parallel ausgerichtet.

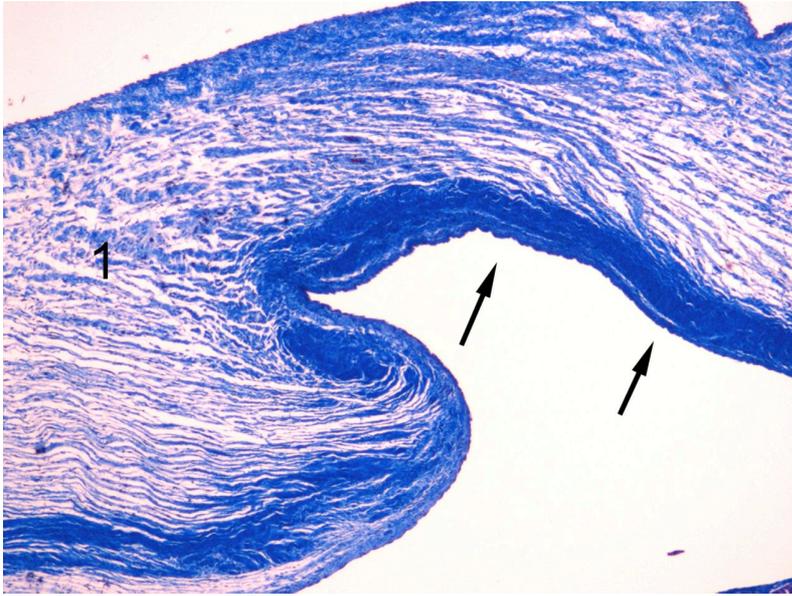


Abb. 50: LM-Darstellung einer Herzklappe (1), hier der Trikuspidalklappe. Dargestellt sind die Fibrosa (Pfeile), die relativ dünne und relativ dichte Atrialis am Bildoberrand und das lockere Bindegewebe in der Mitte, das die Spongiosa bildet. (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 4fach)

Im oberen Anteil der Klappe, der Atrialis, sind die Kollagenfasern ebenfalls parallel ausgerichtet. Diese sind ebenfalls dicht gepackt, allerdings nur in einem sehr schmalen Band. Zwischen der Atrialis und Fibrosa liegt in der Spongiosa reichlich lockeres Bindegewebe. Der Großteil ist parallel aber in unterschiedlicher Ausrichtung angeordnet. Vorherrschendes Kollagen ist Typ I gemeinsam mit Typ III. (Anderson et al. 1982, Robinson et al. 1988, Welsch, 2006)

Ebenfalls reichlich vorhanden in den Klappen ist elastisches Material. Dieses ist netzartig in der gesamten Herzklappe vorhanden. Besonders dicht und reichlich findet es sich jedoch wiederum in der Fibrosa und Atrialis.

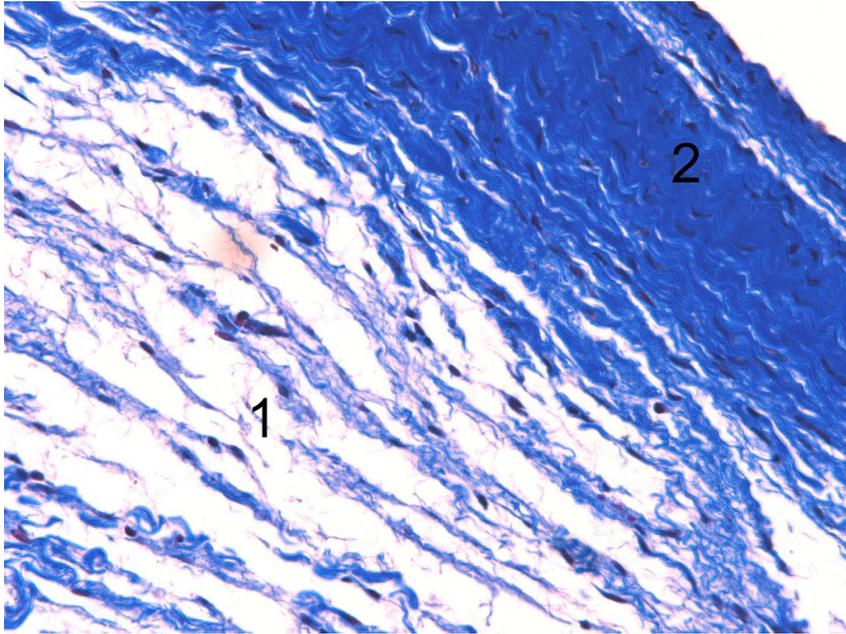


Abb. 51: LM-Darstellung. Detaildarstellung der Herzklappe, hier Trikuspidalklappe. (2) Fibrosa und (1) Spongiosa. (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 20fach)

Die Chordae tendineae strahlen in die Unterseite der Klappe ein. Die in der Chorda tendinea ebenfalls parallel ausgerichteten Kollagenfasern setzen sich in die Fibrosa der Klappe fort, und strahlen dort blumenstraussartig ein. Die Kollagenfasern der Chorda tendinea verlaufen dann zwischen den parallelen Kollagenfasern der Klappe, so dass eine Schichtung entsteht mit je einer Lage Kollagenfasern aus der Chorda tendinea und aus der Fibrosa. Die Kollagenfasern der Chordae tendineae laufen nach einer kurzen Strecke innerhalb der Herzklappe aus. Es besteht zwischen den beiden jeweiligen Kollagenfasern eine Kollagen- Kollagenverbindung über Proteoglykane.

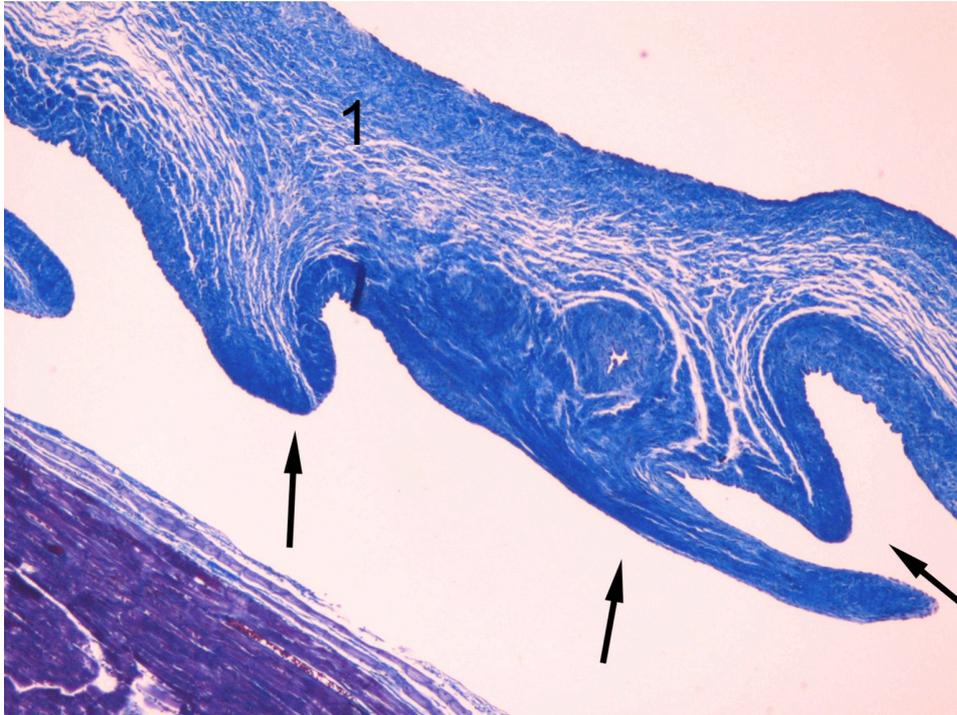


Abb. 52: LM-Darstellung der Unterseite der Mitralklappe (1) in die zahlreiche Chordae tendineae einstrahlen (Pfeile). (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 4fach)

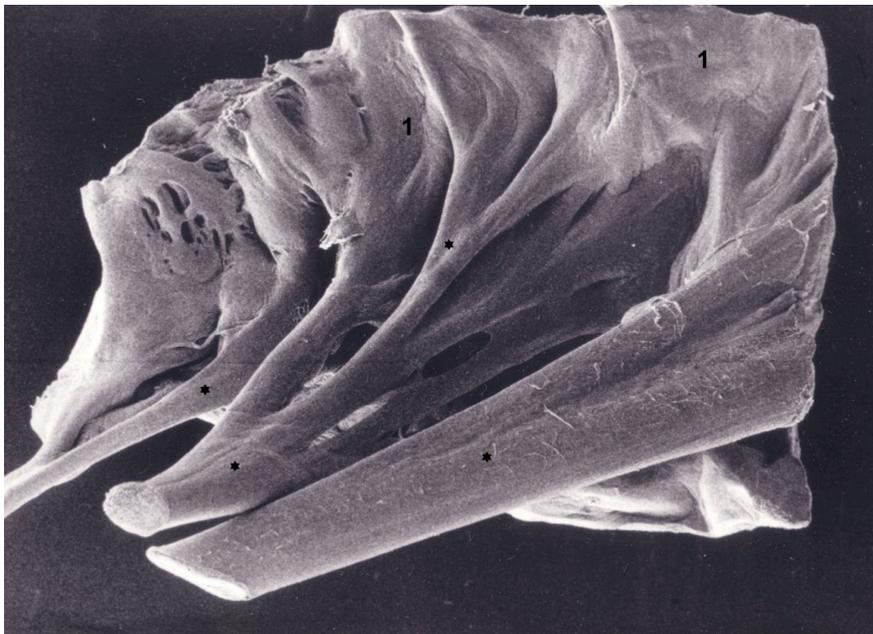


Abb. 53: REM-Aufnahme. Darstellung der Unterseite der Mitralklappe (1). Erkennbar sind die Chordae tendineae (schwarze Sternchen) die, unterschiedlich kaliberstark, in die Unterseite der Mitralklappe einstrahlen. (Vergrößerung 12000fach)

Auffallend ist, dass die Kollagenfasern der Chordae tendineae fast ausschließlich Verankerung in der Fibrosa finden. 2/3 der einstrahlenden Kollagenfasern ziehen in Richtung des Anulus fibrosus. Lediglich 1/3 läuft in Richtung der Klappenspitze.



Abb. 54: LM-Darstellung einer einstrahlenden Chorda tendinea (Pfeil) in die Herzklappe. Ein Großteil der Kollagenfibrillen zieht in Richtung des Anulus fibrosus. (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 10fach)

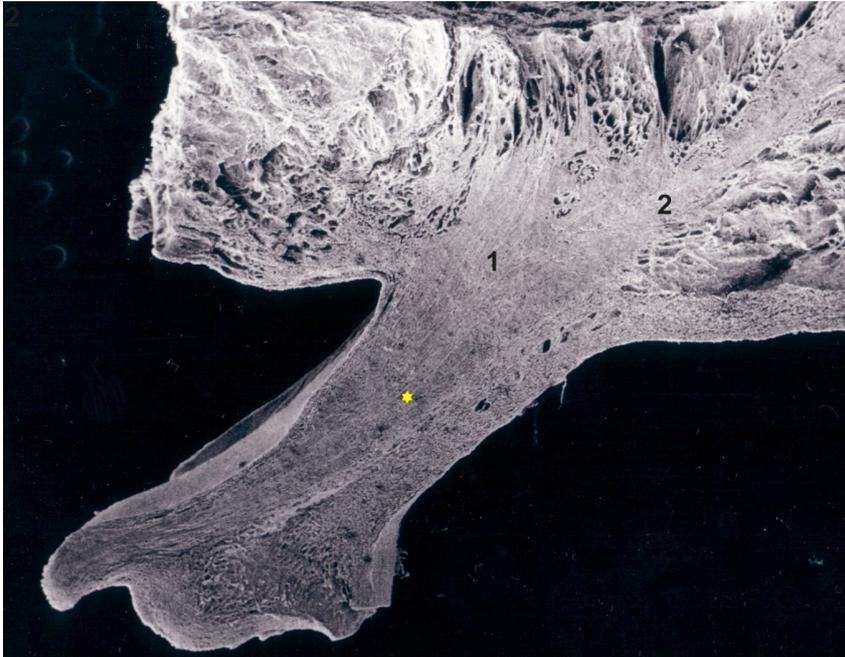


Abb. 55: REM-Aufnahme. Darstellung einer Chorda tendinea (gelbes Sternchen), wie sie in die Unterseite der Mitralklappe einstrahlt. Der Großteil der Kollagenfibrillen der Chorda tendinea zieht in Richtung des Anulus fibrosus (2) nur ein geringer Teil zieht in Richtung der Klappenspitze (1). (Vergrößerung 2300fach)

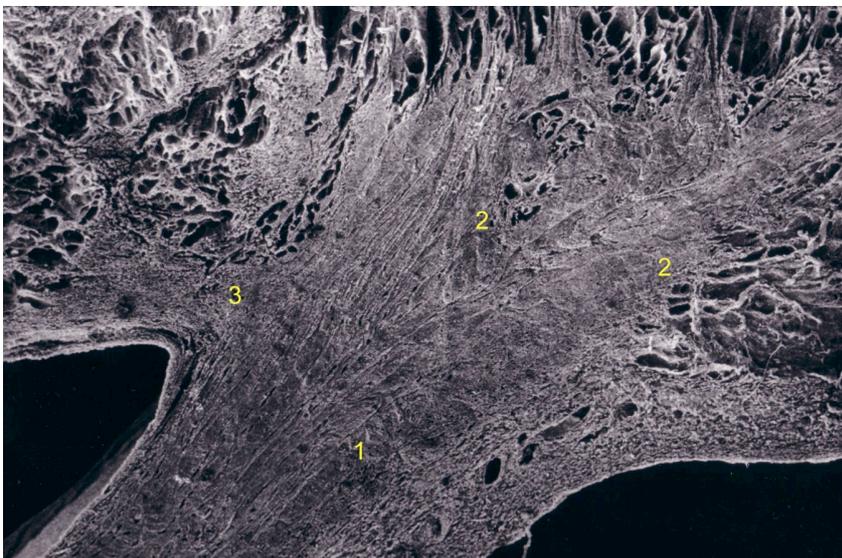


Abb. 56: REM-Aufnahme. Detaildarstellung der Chorda tendinea bei Einstrahlung in die Unterseite der Mitralklappe. Die Hauptkollagenfibrillenbündel ziehen in Richtung des Anulus fibrosus (1 und 2). Nur ein kleiner Anteil zieht in Richtung der Herzklappenspitze (3). (Vergrößerung 11200fach)

An den Stellen, in denen die Chordae tendineae in die Unterseite einstrahlen, befindet sich an den Umschlagfalten besonders viel elastisches Material, wie es bereits bei den Aufgabelungen der

Chorda tendinea beschrieben wurde. Das Endothel der Sehnenfäden geht ohne Unterbrechung in das Endothel der Klappenunterseite über.

Sowohl in den Klappen als auch in der Verankerung der Chordae tendineae in der Papillarmuskulatur konnten Gefäße und Inseln von Herzmuskulatur nachgewiesen werden.

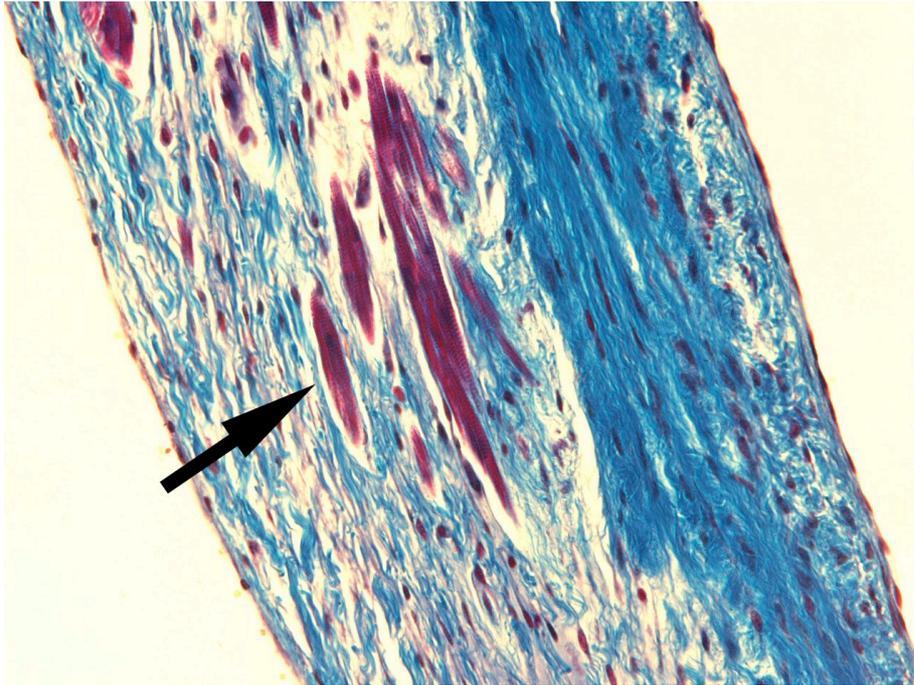


Abb. 57: LM-Darstellung von Herzmuskelfasern in der Herzklappe (Pfeil), hier der Mitralklappe. (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 20fach)

6. Anulus Fibrosus und Verankerung der Herzklappen darin

Der Anulus fibrosus dient als Verankerung der Herzklappen im Herzskelett. Darin sind sowohl die Segel,- als auch die Taschenklappen verankert. Die entsprechenden Anuli fibrosi liegen alle in einer relativen Ebene, der so genannten Ventilebene. Die Anordnung soll hier aber nur von den Segelklappen besprochen werden.

6.1 Lichtmikroskopische Betrachtung

Die Trikuspidalklappe ist in dem Anulus fibrosus dexter, die Mitralklappe ist dagegen im Anulus fibrosus sinister verankert. Über das Trigonum fibrosum dexter stehen diese beiden Faserringe miteinander in Verbindung.

6.1.1 Anulus fibrosus dexter

Wie bereits gesagt, ist die Trikuspidalklappe in dem rechten Anulus fibrosus verankert. Lichtmikroskopisch sieht man bereits bei einer niedrigen Vergrößerung den prinzipiellen Aufbau des Systems. Die Klappe strahlt in einen sehr dicht gepackten Bindegewebsring ein, von dessen Peripherie viele Kollagenfasern ausstrahlen. Der Anulus fibrosus trennt die sehr kräftig ausgebildete Ventrikelmuskulatur von der eher schwach ausgeprägten Atriumsmuskulatur.

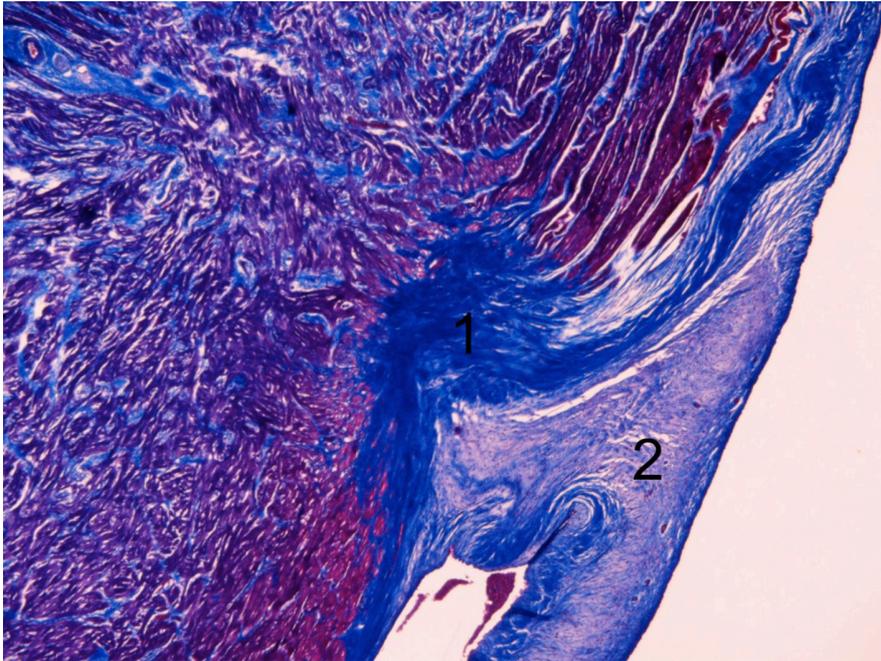


Abb. 58: LM-Darstellung des Anulus fibrosus dexter (1) mit einstrahlender Trikuspidalklappe (2). (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 2fach)

Der Bindegewebsring besteht vor allem aus dicht gepackten Kollagenfasern vom Typ I (Welsch, 2006). Aber auch elastische Fasern sind in ihm mit den entsprechenden Färbungen nachzuweisen.

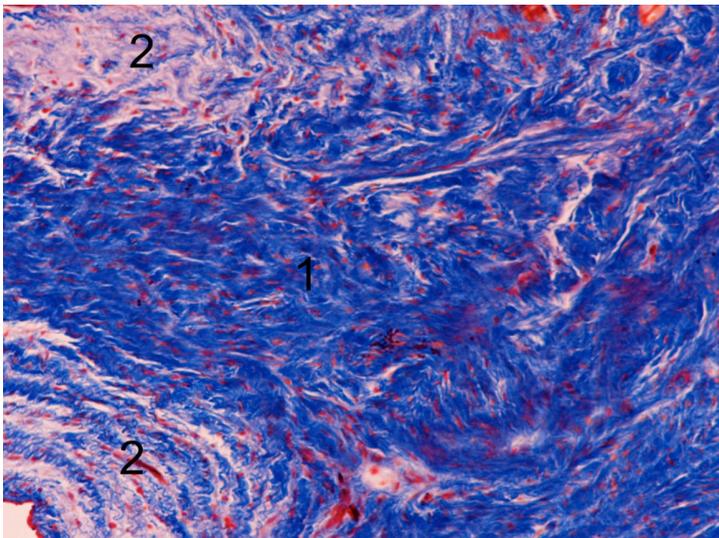


Abb. 59: LM-Darstellung des Anulus fibrosus dexter. Detaildarstellung der Kollagenfibrillenverteilung. Dicht gepacktes Kollagen (1) in der Mitte der Klappe und im Anulus selbst. Relativ locker gepacktes Kollagen in den Randbereichen des Anulus fibrosus (2). (Färbung Azan, Vergrößerung 10fach)

Die elastischen Fasern befinden sich vor allem dort wo die Klappe in den Anulus fibrosus einstrahlt, und an den jeweiligen Unter,- bzw. Oberkanten, also an der Umschlagfalte zur Vorhofs,- und Ventrikelmuskulatur.

Die Kollagenfasern der Herzklappe laufen in den Anulus fibrosus aus und enden dort. Es besteht eine Kollagen-Kollagenverankerung zwischen den Fasern der Klappe und des Anulus fibrosus. Der Anulus fibrosus bildet je nach Anschnitt, in der horizontalen Ansicht ein ring-, in der frontalen Ansicht ein sternähnliches Gebilde aus. Von diesem in der Frontalansicht ausgebildeten „Bindegewebstern“ ziehen 2-3 strassenartige Bindegewebszüge zur Mitte des Septums bzw. fast horizontal in das Trigonum fibrosum.

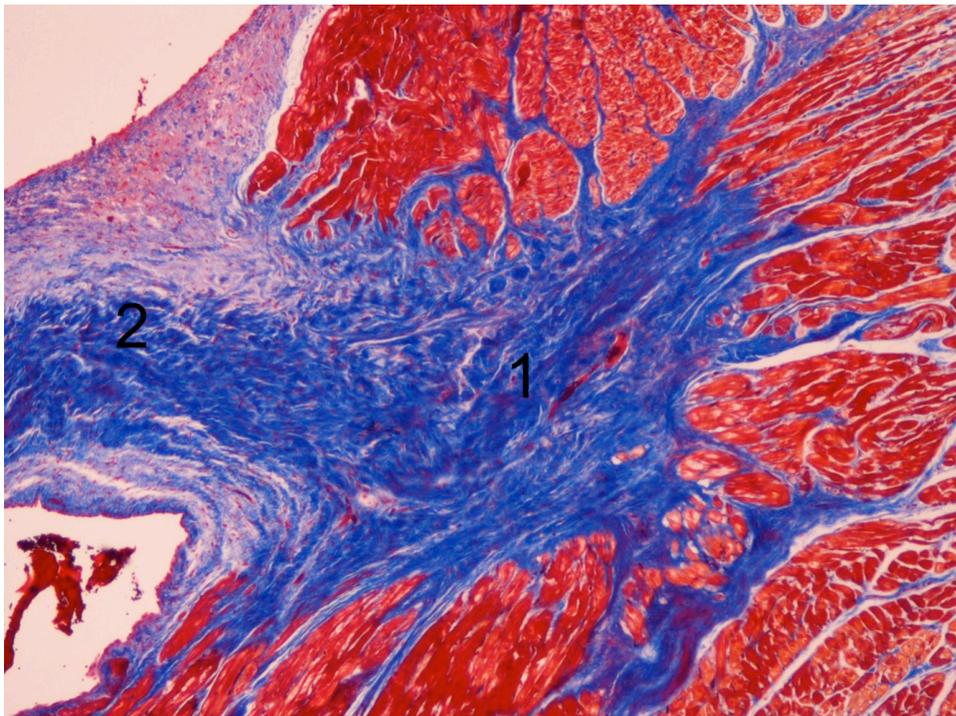


Abb. 60: LM-Darstellung des Bindegewebsterns (1) mit dichtgepacktem Kollagen, dass sich zu Strassen im Randbereich des Anulus fibrosus bildet. Das dichtgepackte Kollagen aus der Klappe (2) strahlt zentral in den Anulus fibrosus ein. (Färbung Azan, Vergrößerung 4fach)

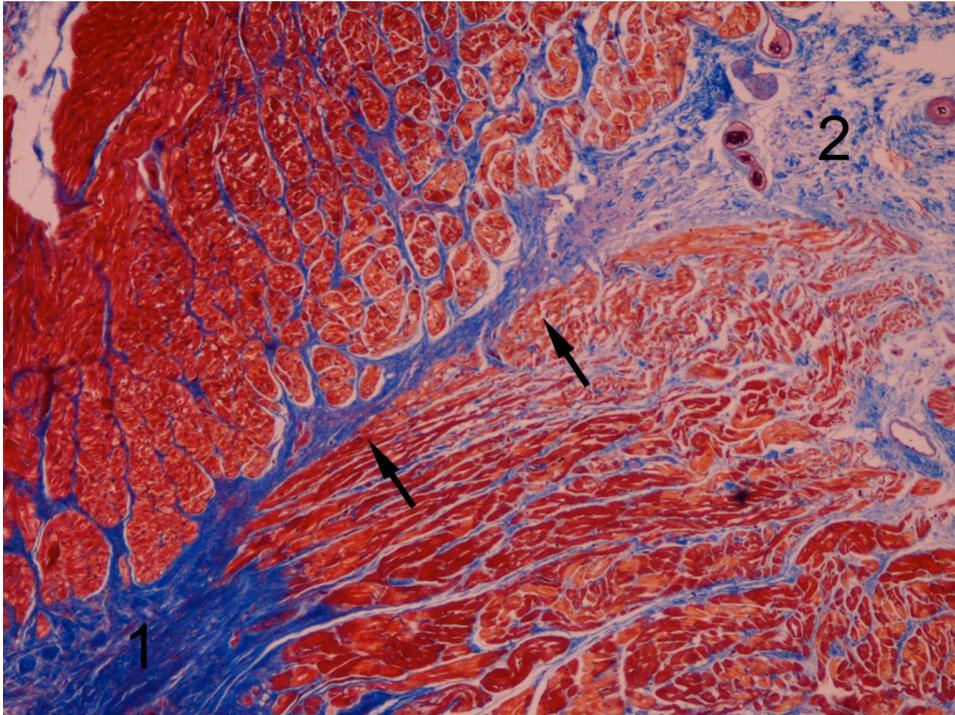


Abb. 61: LM-Darstellung. Detaildarstellung einer der Bindegewebsstrassen (Pfeile) die ausgehend vom Anulus fibrosus (1) in Richtung des Trigonum fibrosum ziehen (2). (Färbung Azan, Vergrößerung 4fach)

Die beiden anderen Bindegewebszüge ziehen an der Aussenseite, direkt der Vorhof,- bzw. Ventrikelmuskulatur aufliegend, in die entsprechenden Richtungen. Dabei verjüngen sie sich kontinuierlich, je weiter weg sie von der Herzklappe sind.

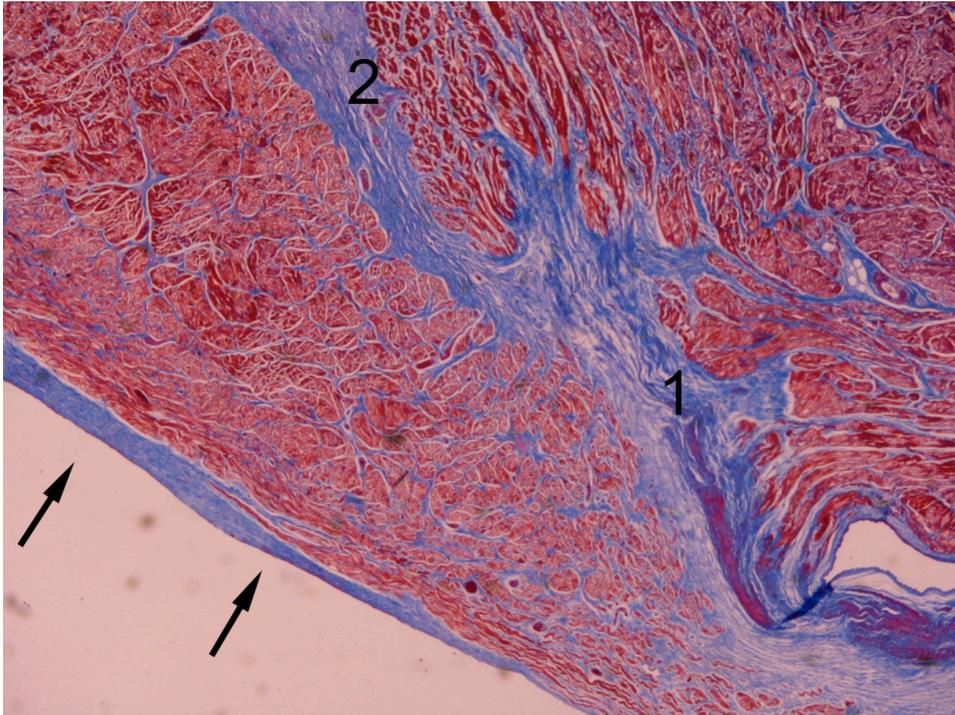


Abb. 62: LM-Darstellung der Kollagenverläufe. Im Randbereich läuft das Kollagen der Herzklappe aus (Pfeile). (1) Anulus fibrosus sowie eine Bindegewebsstrasse (2) die vom Anulus fibrosus ausgeht. (Färbung Azan, Vergrößerung 2fach).

Neben diesen drei Bindegewebszügen gibt es in verschiedenen Präparaten noch einen vierten, zusätzlichen Bindegewebszug.

Der zentrale Bindegewebszug gibt im Verlauf zahlreiche Kollagenfasern ab. Diese enden auf unterschiedliche Weise. Kurz ausserhalb des Anulus fibrosus dexter findet sich reich entwickeltes Fettgewebe, in das immer wieder Kollagenfasern einstrahlen und dort enden. Daneben gibt es Kollagenfasern, die eine Kollagen-Muskel- End zu End Verbindung eingehen.

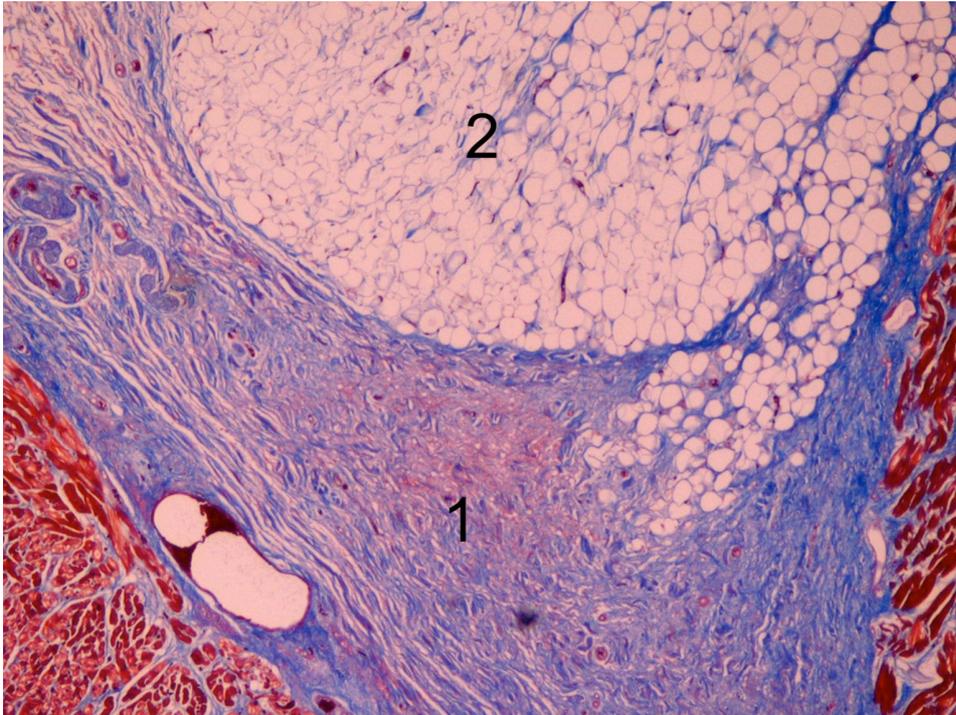


Abb. 63: LM-Darstellung der Kollagenfibrillen des Anulus fibrosus (1) die in der Tiefe eine Verbindung mit dem Fettgewebe eingehen (2). Rot: Herzmuskulatur. (Färbung Azan, Vergrößerung 4fach)

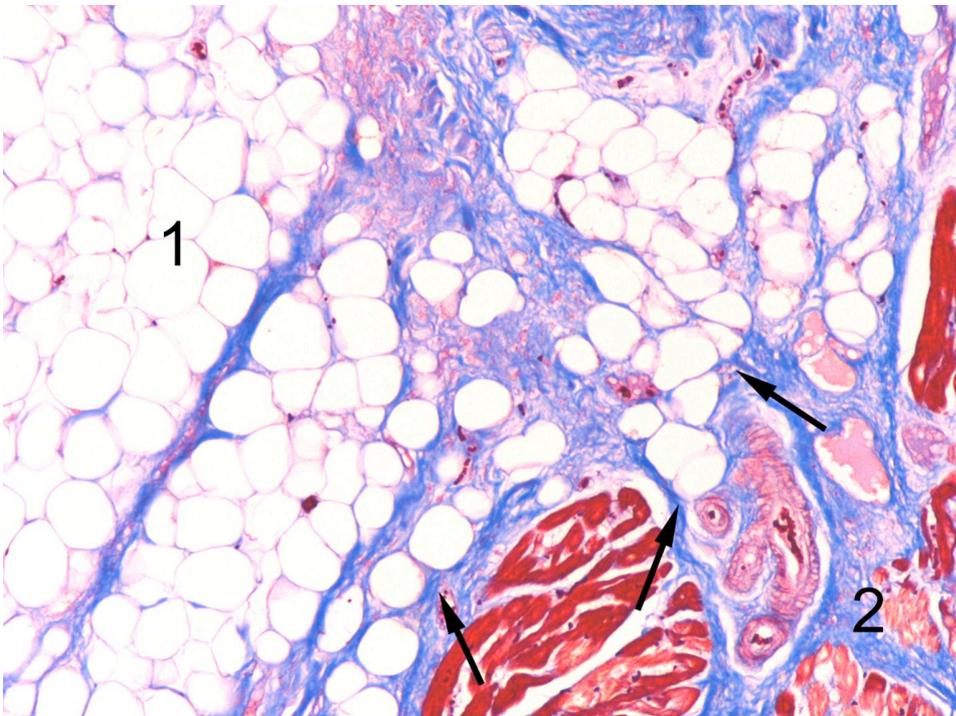


Abb. 64: LM-Darstellung im Detail der Verbindung zwischen Kollagenfasern (2) und Fettgewebe (1 und Pfeile), rot: Herzmuskulatur. (Färbung Azan, Vergrößerung 10fach)

Am Ende der horizontalen Bindegewebsstrasse, liegt im Zentrum der Herzventilebene nahe des Ostium aorticum eine relativ rundliche Fläche aus Faserknorpel. Die Kollagenfasern strahlen in diesen ein und kommen in Nähe der Chondrozyten zum Erliegen.

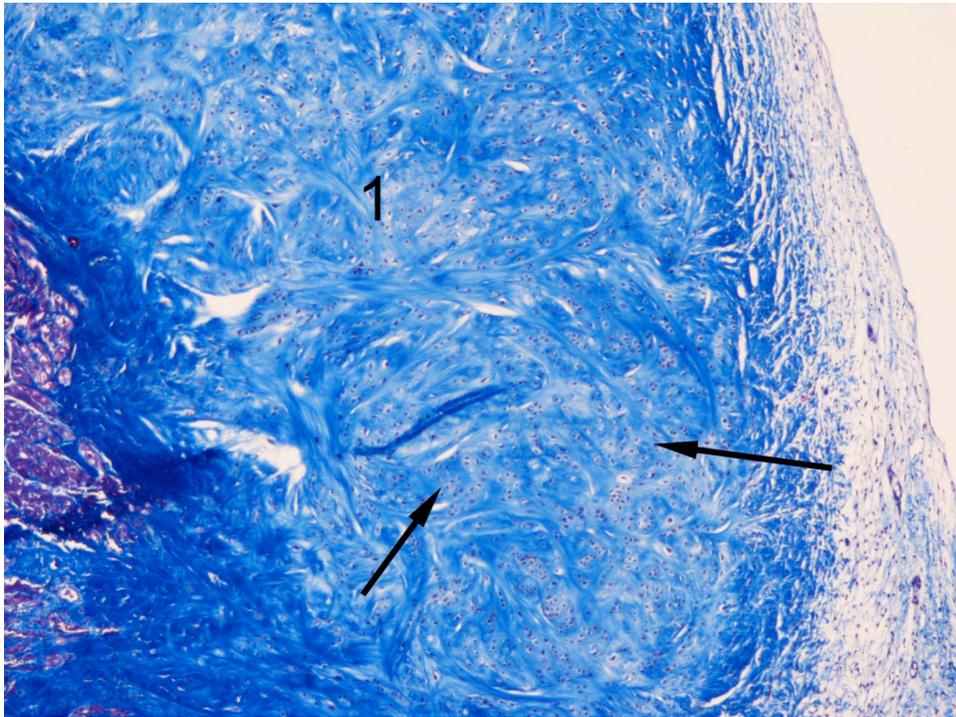


Abb. 65: LM-Darstellung von dicht gepacktem Kollagen und Faserknorpel (1) und Faserknorpelchondrozyten (Pfeile). (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 4fach)

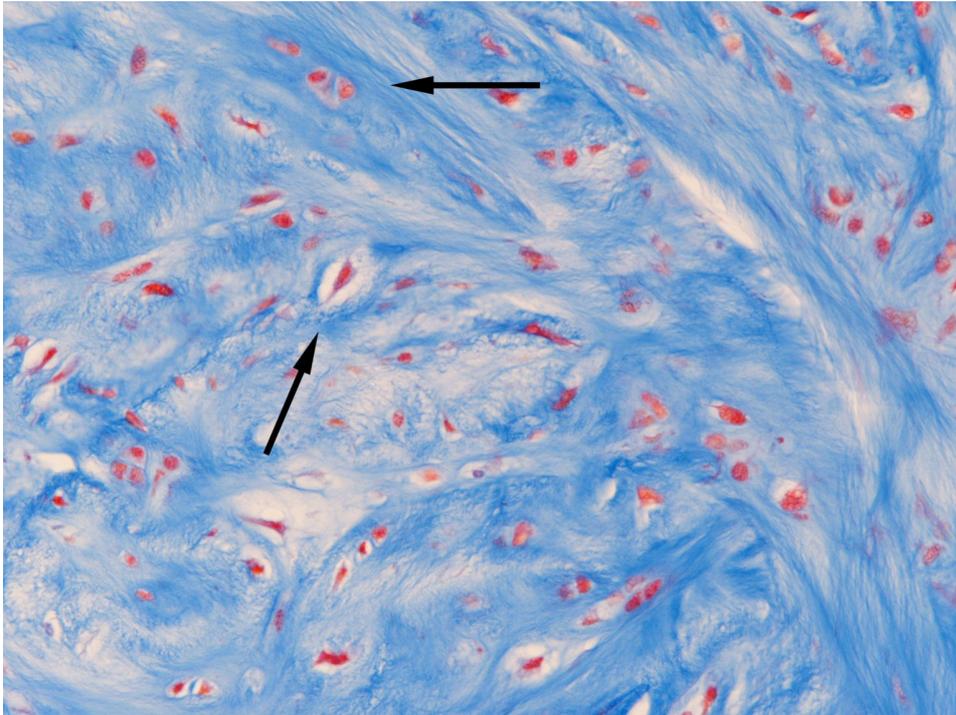


Abb. 66: LM-Darstellung im Detail der Faserknorpelchondrozyten. (Färbung Azan, Vergrößerung 20fach)

Aber auch bereits auf dem Weg dorthin sind einzelne, oval geformte Faserknorpelnester nachzuweisen, in die vereinzelt Kollagenfasern einstrahlen.

Dort wo Knorpel vorhanden ist, sind auch zahlreiche Gefäßanschnitte unterschiedlichen Kalibers nachweisbar.

6.1.2 Anulus fibrosus sinister

Der oben beschriebene Aufbau bzw. die oben beschriebene Anordnung der Bindegewebsfasern im rechten Anulus fibrosus unterscheidet sich nicht von dem bzw. der des linken Anulus fibrosus. Allerdings sind die Bindegewebsstrassen etwas stärker ausgebildet als im rechten Anulus fibrosus.

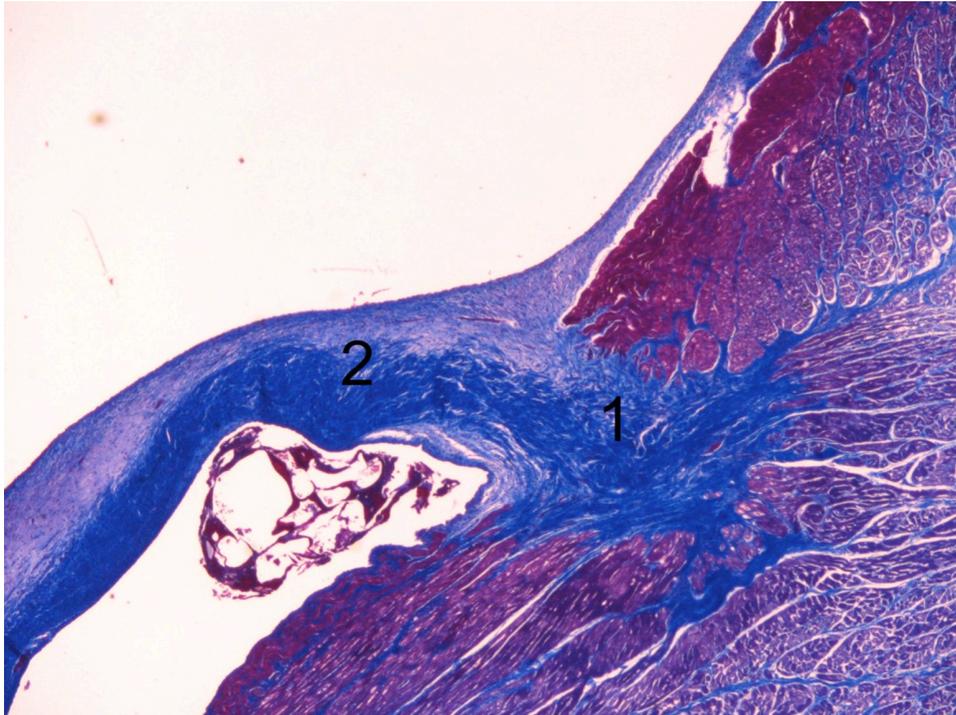


Abb. 67: LM-Darstellung des Anulus fibrosus sinister (1) mit einstrahlender Spongiosa (2) der Mitralklappe. (Färbung Masson-Trichrom, Vergrößerung 2fach)

Ein weiterer Unterschied ist, dass das im Gegensatz zum reichlich vorhandenen Fettgewebe im Bereich des Anulus fibrosus dexter, im linken Bereich nur wenig Fettgewebe ausgebildet ist. Darüber hinaus sind aber auch hier Faserknorpelnester bzw. der in der Tiefe liegende größere Faserknorpel vorhanden.

Die Verankerung der Herzklappe ist also vornehmlich eine kollagene, die zu erheblichen Anteilen durch Proteoglykane vermittelt wird. Die Anuli fibrosi hingegen finden ihre Verankerung in der Herzmuskulatur, dem Fettgewebe und dem Faserknorpel.

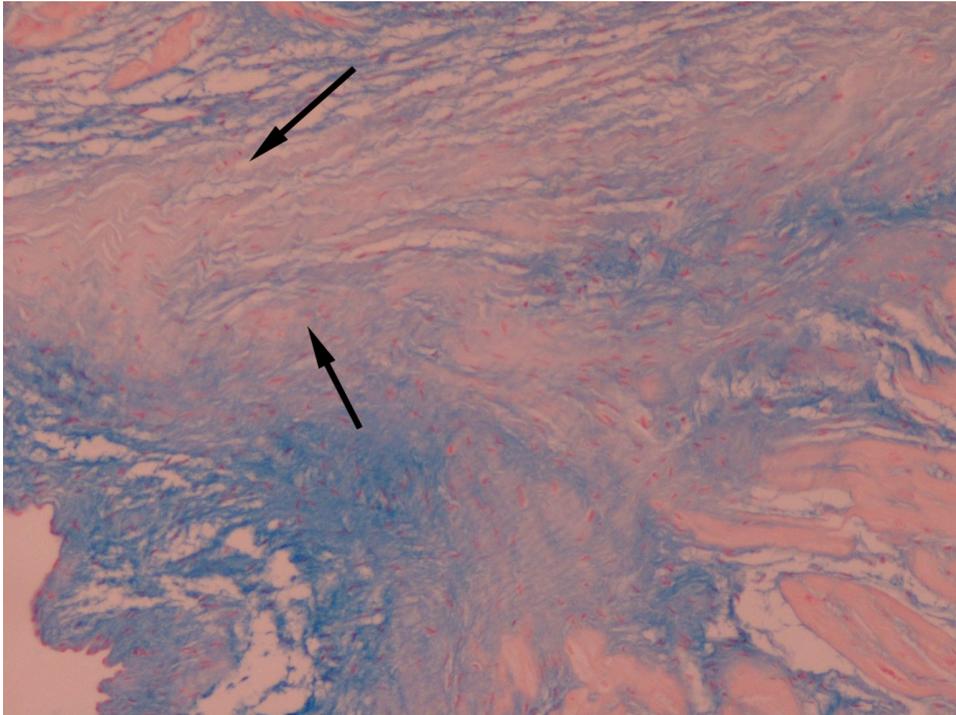


Abb. 68: LM-Darstellung von reichlich Proteoglykanen im Bereich des Anulus fibrosus (Pfeile) auf Grund der zahlreichen Kollagen-Kollagenverbindungen. (Färbung AB pH 2,5, Vergrößerung 10fach)

6.2. Elektronenmikroskopische Darstellung

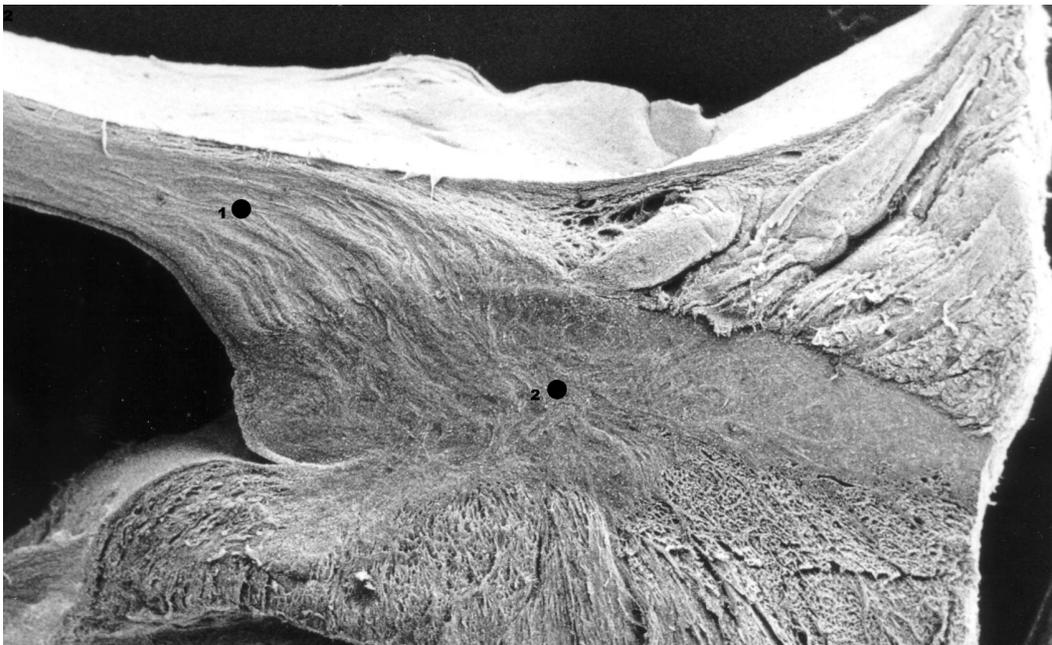


Abb. 69: REM-Aufnahme. Darstellung der Mitralklappe (1) mit Einstrahlung in den derben Anulus fibrosus (2). (Vergrößerung 2800fach)

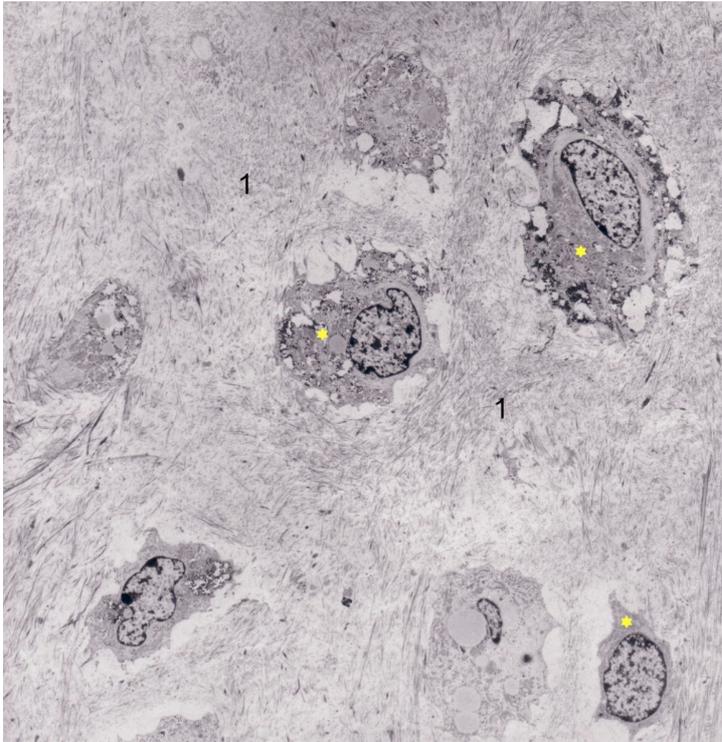


Abb. 70: TEM-Aufnahme. Darstellung von Faserknorpelchondrozyten im Anulus fibrosus (gelbe Sternchen). Diese sind von reichlichen Kollagenfibrillen umgeben (1). (Vergrößerung 48560fach)

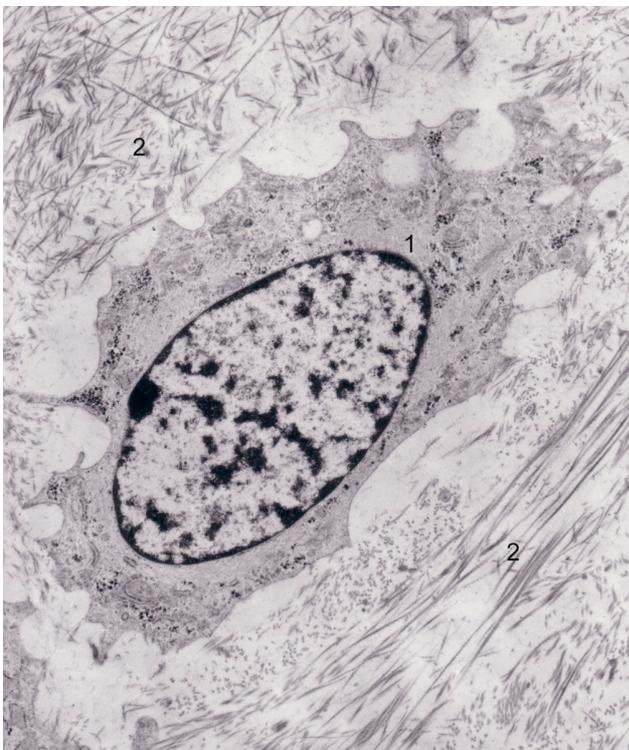


Abb. 71: TEM-Aufnahme. Detaildarstellung eines Faserknorpelchondrozyten (1) mit ihm umgebenden Kollagenfibrillen (2). (Vergrößerung 72340fach)

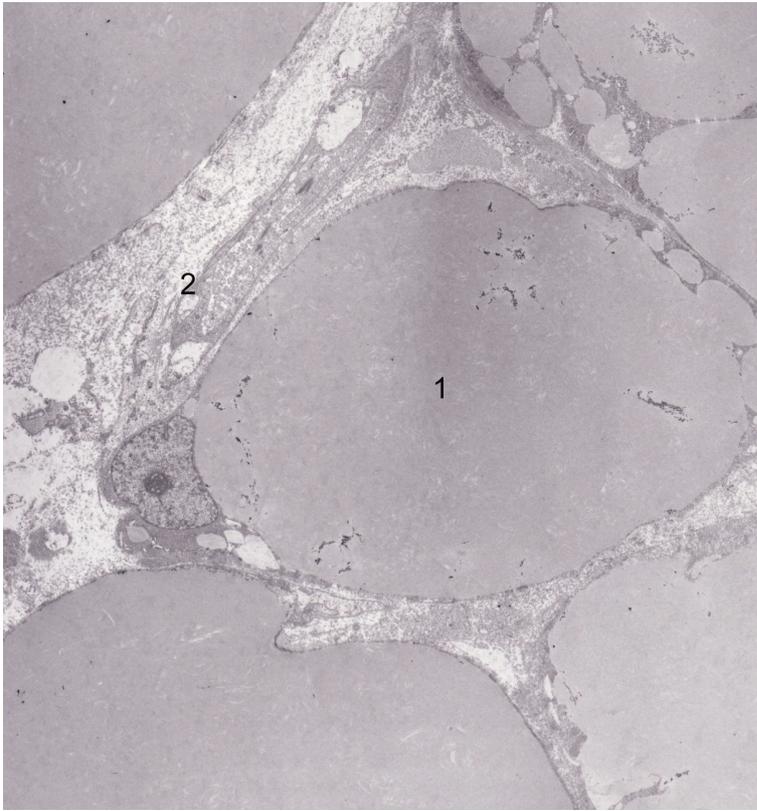


Abb. 72: TEM-Aufnahme. (1) zeigt einen Lipozyten mit ihm umgebenden Kollagenfibrillen (2). (Vergrößerung 47800fach)

V Diskussion

1. Die Papillarmuskulatur

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass die Papillarmuskulatur in den beiden Ventrikeln des Schweineherzens in variabler Ausprägung zu finden ist. Die Papillarmuskeln die eine Sonderfunktion in den Binnennräumen der Ventrikel besitzen dienen als Ursprung der Chordae tendineae, über die sie schließlich mit der Trikuspidal -, bzw. der Mitralklappe in Verbindung stehen. Diese drei Strukturen bilden sowohl in der systolischen als auch diastolischen Herzaktion eine Funktionseinheit.

Die Chordae tendineae verhindern gemeinsam mit den Papillarmuskeln, dass die Klappen bei einer Ventrikelkontraktion durch die wesentlich höheren Drücke in die Arrien hinein gedrückt und umgestülpt werden (Eckert et al., 2002). Während der Kammerkontraktion wird die Ventilebene, der Sitz der Segelklappen, in Richtung Herzspitze gezogen. Die Papillarmuskulatur sorgt dafür, dass die Sehnenfäden stets gespannt sind, die Spannung der Chordae tendineae wird aktiv kontrolliert (Nickel et al., 1996, Eckert et al., 2002).

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Papillarmuskeln innerhalb der Säugetiere eine unterschiedliche Morphologie aufweisen (Davila de Arriaga, 1974)

Das isolierte Herz allein nach seiner äußeren Form und nach seiner Größe zu beurteilen ist nicht sinnvoll vielmehr muss auch die Binnenstruktur des Herzens zur Beurteilung tierartlicher und individueller Unterschiede herangezogen werden (Altmann et al., 1963).

1.1 Rechter Ventrikel

Der kräftigste Papillarmuskel, der M. papillaris magnus der aussenwandständig sitzt, ist zugleich auch der wichtigste der drei vorhandenen Papillarmuskeln im rechten Ventrikel des Schweins.

Auf Grund der dünn ausgebildeten rechten Ventrikelwand könnte ein relativ schmaler bzw. schwach ausgebildeter Papillarmuskel, wie er ja in Mehrzahl septumsnah vorhanden ist, nicht seine volle biologische bzw. physiologische Funktion zur Anpassung an verschiedene Blutdrucke und Aufrechterhaltung einer konstanten Herzaktion ausüben. Der M. papillaris magnus, kann auf Grund seiner Lage nicht von der biologischen Aktivität des kräftigen Septums profitieren wie die

beiden anderen Papillarmuskeln. So ist es biologisch- bzw. physiologisch notwendig, dass der M. papillaris magnus kräftig ausgebildet ist.

Da die herrschenden Blutdrucke im rechten Herzen relativ gering sind (siehe auch Abschnitt „Allgemeines zum Schweineherzen“) reicht offensichtlich ein kräftiger Papillarmuskel aus, um eine physiologische Klappenfunktion zu gewährleisten.

Der vielgestaltige M. papillaris parvus, bildet eine septumständige funktionelle Einheit. Sowohl in der Lage, septumsnah oder ventrikelnah, als auch in der Morphologie ist dieser Muskel sehr variantenreich. Liegen Teile des Muskels nicht mehr streng septumsnah sondern mehr in Richtung der äußeren Ventrikelwand, sind diese meist stärker ausgebildet als die septumsnahen.

Da die Muskelgruppen, die entweder vollständig oder auch nur teilweise septumsnah liegen weniger kräftig ausgebildet sind, profitieren diese offenbar von der stärker ausgebildeten Septumsmuskulatur im Sinne einer „Arbeitsteilung“ bzw. Verteilung der vorhandenen Muskelmasse und zur Verfügung stehenden Muskelkraft auf die jeweilige Anforderung des Papillarmuskels zur Aufrechterhaltung der Klappenfunktion. Vermutlich deshalb ist eine kräftige Ausbildung der/des Mm. papillaris parvi bzw. parvus nicht in diesem Ausmass erforderlich wie für den M. papillaris magnus.

Der letzte der drei Papillarmuskeln und zugleich kleinste ist der M. papillaris subarteriosus. Dieser ist immer septumsnah ausgebildet. Er besteht nur aus einer kleinen Muskelerhebung, die sehr schmal ist. Dieser Muskel profitiert offensichtlich am meisten von der Lage direkt am bzw. der Bildung aus der Septummuskulatur. Seine Kontraktionskraft scheint für die Klappenfunktion ausreichend.

Betrachtet man die Papillarmuskeln von ihrer Lage und ihrer Ausbildung als Muskel, so stellt man fest, dass von der äußeren Ventrikelwand beginnend ein kräftiger stilartiger Muskel, jedoch am Septum lediglich eine schmale Muskelleiste ausgebildet ist. Dies stützt letztlich die Behauptung, dass die Grösse des entsprechenden Muskels von seiner jeweiligen Lage und der ihm umgebende Muskulatur mehr oder weniger profitiert, bzw. mit der Muskelmasse der benachbarten Myokardmuskulatur korreliert ist.

Wie eingangs beschrieben worden ist, bilden die Papillarmuskeln mit den Chordae tendineae und den Herzklappen bzw. deren Segel ein Funktionseinheit. Den drei in der Morphologie

beschriebenen Papillarmuskeln sind über ihre entspringenden Chorda tendinea jeweils zwei Segel der dreigeteilten Valva atrioventricularis dextra (Trikuspidalklappe) zugeordnet. Ursprung der Klappe ist wie bei allen anderen Klappen auch der Anulus fibrosus, ein derber Ring aus Sehngewebe, der das gesamte Ostium atrioventriculare umgibt, auf den aber später noch näher eingegangen wird. Die Trikuspidalklappe ist in drei Zipfel, die sog. Cuspis aufgeteilt. Diese ragen in das Kammerlumen hinein.

Der M. papillaris magnus steht dabei mit der Cuspis parietalis (Zuordnung zur rechten Ventrikelwand) und der Cuspis angularis (zwischen Septum und Ventrikelaussenwand) dem kleinsten Segel im rechten Ventrikel in Verbindung. Dieses liegt kranial zwischen den beiden großen Segeln Cuspis parietalis und Cuspis septalis (Zuordnung zum Septum). Cuspis parietalis und Cuspis septalis wiederum werden von den Mm. papillaris parvi versorgt (Nickel et al., 1996). Die Zuordnung dieses Muskels bzw. Muskelgruppe zu den beiden größten Segeln der Trikuspidalklappe ist vermutlich der Grund für seine überaus vielgestaltig Morphologie, die es erlaubt einen grossen Bereich der Cuspis mit seinen entspringenden Chordae tendinea suffizient zur versorgen.

Der kleinste unter den Muskeln der M. papillaris subarteriosus versorgt hauptsächlich die ebenfalls kleine Cuspis angularis, aber auch die Cuspis parietalis gemeinsam mit dem M. papillaris magnus (Nickel et al., 1996).

Die Versorgung der Segel mit den Chordae tendineae zweier Papillarmuskeln birgt Vorteile. So ist gewährleistet, dass auch die größeren Segel wie die Cuspis parietalis bzw. septalis gleichmäßig „aufgespannt“ sind und bleiben, was andererseits eine synchrone Herzaktion voraussetzt und möglich macht (Spörri et al., 1987).

Die anfangs aufgestellte These, dass die septumständigen Papillarmuskeln von ihrer Lage im Ventrikel profitieren, zeigt sich an der Versorgung der großen Segel Cuspis parietalis und septalis. Der der Ventrikelwand entspringende M. papillaris magnus ist kräftig ausgebildet wohingegen die Mm. papillaris eher schwächer ausgebildet sind und dennoch in der Lage sind ein großes Segel unter Spannung zu halten.

1.2 Linker Ventrikel

Im linken Ventrikel sind zwei Papillarmuskeln vorhanden. Prinzipiell sind sowohl der M. papillaris subatrialis als auch der M. papillaris subauricularis der äußeren Ventrikelwand zugeordnet, sie sind also aussenwandständig.

Obwohl die linke Ventrikelwand im Gegensatz zu der rechten stärker ausgebildet ist, sind die beiden gesamten Papillarmuskeln sehr kräftig. Auch wenn der M. papillaris subatrialis noch mit seinen Ausläufern in manchen Präparaten an das Septum interventriculare grenzt, reichen diese wahrscheinlich nicht aus, um von der Muskulatur des Septums erheblich zu profitieren. Vielmehr erscheint es eher so, dass trotz der kräftigen Ventrikelwand die Papillarmuskeln stark ausgebildet sein müssen, um die herrschenden Blutdrucke, die im linken Ventrikel physiologischerweise auftreten, beherrschen zu können. Auf Grund der größeren Pumpleistung, die das linke Herz aufwendet, und der größeren Belastung, die auf den Klappen liegt, ergibt sich die Notwendigkeit der Ausprägung der Papillarmuskeln wie sie bei den Befunden beschrieben wurde.

Auch im linken Ventrikel sind den Papillarmuskeln entsprechende Cuspes der Valva atrioventricularis sinister, der Bikuspidalklappe, zugeordnet. Die Segel finden ihren Ursprung im Anulus fibrosus, der, wie im rechten Herzen auch, das Ostium atrioventriculare sinistrum umrandet. Ihrer Lage entsprechend werden die beiden Segel als Cuspis parietalis bzw. septalis bezeichnet (Nickel et al., 1996). Die beiden eher an der Aussenwand der Ventrikel orientierten Papillarmuskeln versorgen beide gleichermaßen die Segel mit ihren Chordae tendineae. Durch das relativ groß ausgebildete septale Segel wird das Ostium aortae vom Ostium atrioventriculare sinistrum getrennt und damit auch die Ein- von der Ausflusströmungsbahn (Matter et al., 1967, Nickel et al., 1996).

A

B

Abb. 73: Schemazeichnung der Herzklappen des Schweins nach Preuss (aus Nickel et al. 1996). Darstellung der Segelverteilung und der zugehörigen Papillarmuskeln sowohl im rechten wie auch im linken Herzen. Im rechten Herzen: (1) Cuspis parietalis, (2) Cuspis septalis und (3) Cuspis angularis (3) sowie die Papillarmuskeln M. papillaris magnus (6), Mm. papillaris parvi (7) und M. papillaris subarteriosus (8). Im linken Herzen: Cuspis septalis (4) und Cuspis parietalis (5) sowie die Papillarmuskeln M. papillaris subauricularis (9) und M. papillaris subatrialis (10). (B) Valva aortae und (A) Valva trunci pulmonalis.

1.3 Histologischer Aufbau der Papillarmuskulatur

Lichtmikroskopisch ist im histologischen Aufbau kein Unterschied zwischen Kammer-, und Papillarmuskulatur festzustellen. Beide bestehen aus typischen Herzmuskelzellen. Dennoch gibt es Untersuchungen, die auf einen unterschiedlichen Aufbau hin deuteten (Matter et al., 1967). Auch wenn diese Untersuchungen nicht am Schwein durchgeführt worden sind, sollen doch stellvertretend die Ergebnisse, die am Kaninchen, Hund und Mensch erzielt wurden, dargestellt werden.

Vornehmlich bestehen die Unterschiede, in Hinsicht auf die Struktur der Papillarmuskeln, weniger in der Morphologie, sondern vielmehr an der Enzymverteilung, also der Stoffwechsellistung der Muskulatur. Gezielte Untersuchungen gab es für einige Oxidoreduktasen wie z.B. LDH, SDH und Cytochromoxydase sowie für Hydrolasen wie die saure, alkalische und unspezifische Phosphatase bzw. Esterase (Davila de Arriaga, 1974). Durch diese enzymhistochemische Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass der Energiestoffwechsel der Oxidoreduktasen qualitativ sowohl bei unterschiedlichen Spezies als auch in Bezug auf die Lokalisation der Enzyme gleich ausgebildet ist.

Bei den Hydrolasen zeichnet sich ein anderes Bild ab. Diese sind beim Menschen sehr viel stärker exprimiert als bei den anderen Spezies. Ähnliche Untersuchungen wurden auch bei Ratten durchgeführt mit vergleichbaren Ergebnissen. (Davila de Arriaga et al., 1974, Demmel et al., 1979)

Die Ergebnisse bei diesen Säugetierarten lassen den Schluss zu, dass diese Verteilung einiger Stoffwechsellistungen beim Schweineherz ähnlich ist.

Der histologische Aufbau von Ventrikelwand und Papillarmuskulatur unterscheidet sich prinzipiell nicht. Beide sind von Endokard ausgekleidet bzw. überzogen, dass aus Endothel und einer schmalen Schicht mit Kollagenfasern und elastischen Fasern besteht. An der Spitze des Papillarmuskels, wo die Chordae tendineae entlassen werden und in Richtung der Klappenunterseiten ziehen, befindet sich unterhalb des Endokards eine kappenartige, dem Papillarmuskel aufsitzende Struktur, die überwiegend aus Kollagenfibrillen besteht.

Im Ventrikelmyokard befinden sich unter dem Endokard vermehrt Geflechte aus Purkinjefasern, welche im Papillarmuskel nur spärlich ausgebildet sind und nicht bis an die Spitze des Papillarmuskels reichen (Gratzl et al., 2002, Welsch 2006). Dennoch ist die Erregungsleitung, mit Hilfe der Gap junctions, so ausgebildet, dass die Purkinjefasern der Papillarmuskeln vor dem Myokard erregt werden und zur Kontraktion führen.

2. Verankerung der Chordae tendineae in der Papillarmuskulatur

2.1 Typen der Verankerung

Die myotendinale Verbindung zwischen den Chordae tendineae und der Herzmuskulatur der Papillarmuskulatur besitzt eine komplexe Morphologie. Auch wenn einige Grundsätze dieser Verbindung bereits unter dem Lichtmikroskop betrachtet werden können, bietet erst die Elektronenmikroskopie die Möglichkeit, die Gesamtheit dieser Verbindung zu erkennen.

Prinzipiell unterscheidet sich die myotendinale Verbindung zwischen Sehne und Skelettmuskulatur nicht von der, zwischen Sehne, also Chorda tendinea, und Herzmuskulatur. In verschiedenen Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass diese Ergebnisse bestätigt werden können (Hanak et al., 1971, Drenckhahn, 2003)

Der Ursprung der Chorda tendinea sitzt dem Papillarmuskel kappenartig auf und sendet einerseits Kollagenfibrillen zwischen den Myozyten in die Tiefe, andererseits besteht eine scheinbar direkte Verbindung zwischen dem distalen Ende der Myozyten und Kollagenfibrillen.

Somit bestehen zwei Arten der Verbindung, eine direkte End- zu End Verbindung und eine Anheftung, die seitlich erfolgt. Aus Untersuchungen am Papillarmuskel verschiedener Säugetiere ist folgendes bekannt:

Lichtmikroskopisch setzen sich die angrenzenden Muskelfasern nur scheinbar direkt in die Kollagenfasern fort (Kühnel et al., 1985). Als Grundlage dienen die Muskelzellen

„...diese...besitzen an ihrem Ende eine zerklüftete Oberfläche mit vielen spalt- oder fingerförmigen Einstülpungen, in die auch die Basallamina hineinzieht“ (Welsch, 2003).

Durch diese vielfältigen morphologischen Einfaltungen ist die Oberfläche um das ca. fünf- bis zehnfache vergrößert (Drenckhahn et al., 2003) und bildet so eine grosse Fläche für die myotendinale Verbindung.

Diese Beobachtungen können auch, wie bereits in den Befunden dieser Untersuchung näher aufgeführt, auf die Papillarmuskulatur und die Chordae tendineae des Schweins übertragen werden.

Die Verbindung zwischen Herzmuskelzelle und Sehne ist es eine indirekte Verbindung, die unter Zuhilfenahme verschiedener Proteine zustande kommt. Bei der End- zu End Verbindung spielen Plasmamembran und Basallamina eine wichtige Rolle.

Verfolgt man die Verbindung von der Chorda tendinea zur Muskelzelle, so bildet die Sehne mit ihren Kollagenfibrillen vom Typ I/VI den ersten Kontakt mit dem Kollagen vom Typ IV der Basallamina.

Die Basallamina besteht fast ausschließlich aus Kollagen Typ IV und in ihr spezifisch eingelagerten Molekülen wie den Lamininen (Drenckhahn, 2003). Das Kollagen IV weist neben fibrillären Domänen auch globuläre Domänen auf. Die für das Kollagen typische Triplehelix ist durch solche nicht helikalen Strukturen unterbrochen, wodurch eine erhöhte Flexibilität gegeben ist.

Durch eine zusätzliche eingebaute Tripelhelix, die von der Haupthelix abgknickt ist, und einer nicht-kollagenartigen globulären Struktur am C-terminalen Ende, ist eine seitliche Anlagerung der Kollagenfibrillen nicht gegeben. „ Sie sind netzartig verflochten, so dass sie Zugkräften in unterschiedlichen Richtungen widerstehen können.“ (Alberts et al., 1990) Dadurch entsteht ein Netzwerk aus Kollagenstrukturen und keine fibrilläre Anordnung.

Die Chordae tendinea besteht überwiegend aus Kollagen vom Typ I und Typ VI, also einer Verbindung aus einem fibrillären und nichtfibrillären Kollagen. Die Wechselwirkungen erfolgen über so genannte RGD-Sequenzen sowie mit anderen Matrixproteinen wie z.B. den Lamininen und Integrinen. Durch das Vorkommen der zwei Kollagentypen ist die Zugfestigkeit der Sehne gewährleistet.

Nach Alberts et al. (1990) macht vor allem das in parallelen Bündeln vorkommende fibrilläre Kollagen vom Typ I entlang der Haupt-Zugachse die Zugfestigkeit der Sehne aus.

Bei der Verbindung der Kollagene untereinander spielen kovalente Verbindungen und Proteoglykane eine wichtige Rolle (siehe Kapitel Chorda tendinea). Ein erheblicher Teil der myotendinalen Verankerung erfolgt auf molekularer Ebene. Die Plasmamembran der Muskelzelle dient als Schaltstelle der Verbindung zwischen den Myofibrillen und den Kollagenfibrillen (Kierszenbaum et al., 2002)

Innenseitig an der Plasmamembran finden sich sog. Anheftungsplaques. Dies sind kleine ca. 20nm dicke elektronendichte Auflagerungen, die innerhalb der Muskelzellmembran liegen (Welsch, 2003). Auf ihrer Außenseite trägt die Muskelzelle viele Integrine. Diese Integrine wie die z.B. vom Typ Alpha 2 Beta 1 oder Alpha 7 Beta 1, sind Rezeptoren für die extrazellulären

Proteine wie Laminin-4, Fibronectin und Kollagen, und stellen so auf der Außenseite der Membran eine Verbindung zum Kollagen der Sehne her (Welsch 2003).

Intrazellulär sind die Integrine über verschiedene Proteine wie z.B. über Talin, Vinculin, Alpha-Actinin sowie das wichtige Dystrophin mit den Aktinfilamenten der sich anschließenden Myofibrillen verbunden.

An dieser proteinreichen Verbindung bzw. dieser Proteinkette setzen die Aktinfilamente des ersten Sarkomers der Myofibrillen an (Drenckhahn et al., 2003).

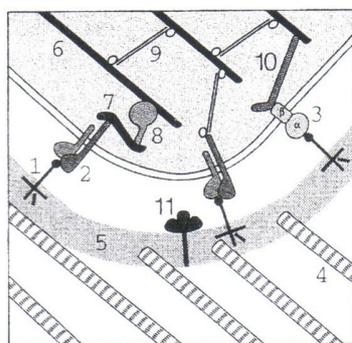


Abb. 74: Schemazeichnung (aus Drenckhahn 2004) der End- zu End Verbindung zwischen Kollagenfibrille und Herzmuskelfasern. Die Verbindung kommt durch Proteinketten zustande. (1) Laminin 4/2, (2) Integrin Alpha und beta, (3) Dystroglykan, (4) Kollagen I, (5) Lamina densa (Koll. IV), (6) Aktinfilament von Myofibrillen, (7) Talin, (8) Vinculin, (9) Alpha-Actinin, (10) Dystrophin, (11) Ach-Esterase.

Zahlreiche weitere Proteine dienen sowohl außerhalb als auch innerhalb des Sarkomers bei der Bildung des Cytoskeletts und letztlich auch der myotendinalen Verbindung.

In einer longitudinalen Anordnung umhüllen sie die Myofibrille und dienen als Bindungsregion für Mitochondrien, Kerne und das Sarkolemm. Im Z-Bereich verbinden transversal ausgerichtete Proteine aneinanderstoßende Sarkomere. Aus den longitudinalen bzw. transversalen Proteinen bildet sich so ein sogenanntes Costamer aus (Petrides et al., 1998).

Durch diese durchgängige Verbindung von extra- zu intrazellulär entsteht nach Petrides (Petrides et al., 1998) eine Proteinkette, diese kann die Kontraktionskraft der Myofibrillen von innen nach außen auf das Bindegewebe übertragen.

Neben einer End zu End Verbindung besteht mit der seitlichen Anheftung eine weitere Verankerung der Kollagenfibrillen. Die Kollagenfibrillen der Chordae tendineae erstrecken sich viele Sarkomere weit zwischen die Herzmuskelzellen. Im Elektronenmikroskop sind auf Höhe des Z-Streifens nasenähnliche Ausziehungen vorhanden, die eine stabile Verbindung zwischen Herzmuskelzelle und Kollagenfibrille herstellen, die so genannten Costamere. Wie bei der End zu End Verbindung, so spielt sich auch bei der seitlichen Anheftung, die eigentliche Verankerung auf molekularer Ebene ab.

Die Z-Scheibe ist der Ort der seitlichen Verankerung. Dies ist aus mechanischer Sicht auch der einzig sinnvolle Anheftungspunkt, da hier sowohl Aktin als auch Myosin, über Titin, verankert sind. Somit bildet die Z-Scheibe eine homogene und stabile Struktur, die eine gleichmäßige Kontraktion möglich macht (Kierszenbaum et al., 2002). Die Z-Scheibe ist sehr elektronendicht. Sie variiert in der Breite zwischen 75nm und 120nm. Die Hauptproteine innerhalb der Z-Scheibe sind das Alpha und Beta Actinin. In der Peripherie werden die parallel liegenden Myofibrillen untereinander durch ein Ringbündel aus Desminfilamenten verbunden. Dabei umschlingen die Desminfilamente die Z-Scheibe und sind untereinander über die so genannten Plectinfilamente verbunden. Das Hitzeschockprotein AlphaBCrystallin stabilisiert und schützt dabei die Desminfilamente vor stressbedingtem Schaden (Kierszenbaum et al., 2002). Durch diese Verbindung der Z-Scheiben untereinander ist die exakte Ausrichtung der Myofibrillen für die Kontraktion gewährleistet.

Aktin und Myosin sind in der Z-Scheibe mit Hilfe zahlreicher Proteine verankert.

Die Aktinfilamente sind in der Z-Scheibe selbst tetragonal angeordnet und überlappen an ihren Enden (Drenckhahn et al., 2003). Das Alpha Actinin vernetzt die Aktinfilamente quer, das Beta Actinin blockiert die Enden. Daneben erfährt das Aktin durch zahlreiche weitere Proteine wie z.B. Tropomyosin und das Protein Nebulette Stabilität.

Ebenso wie das Aktin wird das Myosin durch verschiedene Proteine wie z.B durch das Protein Titin stabilisiert und im Alpha Actinin durch T-Cap und MyBP-C verankert (Drenckhahn et al., 2003).

Wichtig für die Stabilisierung und die Verankerung der Chordae tendineae an den Myozyten ist eine Verbindung zwischen der Kollagenfibrille der Sehne und dem Z-Streifen der Herzmuskelzelle. Diese erfolgt wie bei der End- zu End Verbindung nicht direkt, sondern unter Zuhilfenahme einer Proteinkette für eine stabile Verbindung zwischen den Costameren, den nasenähnlichen Ausziehungen, und der Z-Scheibe (Kierszenbaum et al., 2002).

Zu beachten ist, dass bei der seitlichen Anheftung zwischen den Proteinen und den Aktinfilamenten keine Anheftung in direkter Zugrichtung erfolgt, wie dies bei der End- zu End Verankerung gegeben ist.

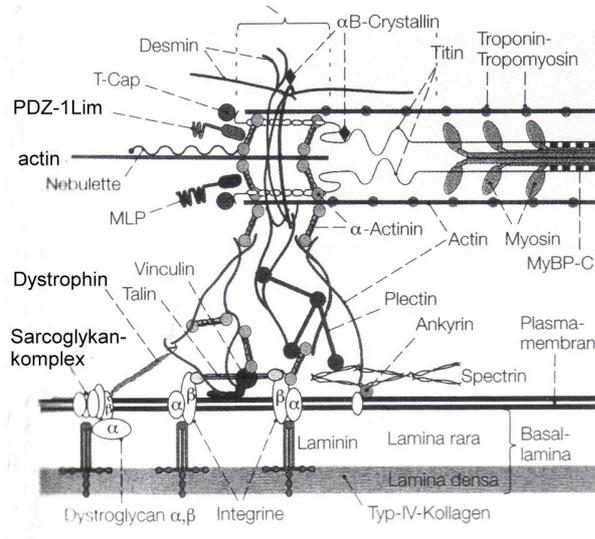


Abb. 75: Detaildarstellung der Proteinketten bzw. Costamere auf Höhe der Z-Linie, seitliche Verankerung (aus Drenckhahn 2004).

2.2 Kraftübertragung und Biomechanik

Die Verankerung der Chorda tendineae bzw. Sehnen in der Muskulatur, ist für die daraus resultierende Kraftübertragung wichtig.

Die Erregung der Herzmuskelzellen wird über die Glanzstreifen in der Muskulatur verbreitet, das oftmals als ein funktionelles Synzytium bezeichnet wird (Rüdel et al., 2001). Die Erregung breitet sich bekanntermaßen nach dem Alles oder Nichts Gesetz über den gesamten Muskel aus. Die Kontraktion der Muskulatur erfolgt nach dem sog. Sliding –Filament Mechanismus, d.h. die Aktinfilamente gleiten an den Myosinfilamenten vorbei. Für die Kraftübertragung bei der myotendinalen Verbindung zwischen Papillarmuskulatur und Chordae tendineae ist die Verankerung der Aktinfilamente an den molekularen Verbindungsproteinen sinnvoll, insbesondere bei der End- zu End Verbindung, bei der die Anheftung in Zugrichtung erfolgt. Die Aktinfilamente sind fest in der Z-Scheibe verankert und ihre Länge von 1,6 μm wird während einer Kontraktion beibehalten (Rüdel et al., 2001). Eine Verankerung der Myosinfilamente wäre

für die Kraftübertragung wirkungslos und könnte somit auch nicht die erforderliche Kontraktion der Muskulatur und das Einziehen der Segelklappen während der Systole gewährleisten bzw. das Durchschlagen der Segel in den Vorhof verhindern.

Für eine synchronisierte Verkürzung bzw. Bewegung der seitlichen Kollagenfibrillen zwischen den Kardiomyozyten während der Kontraktion ist die seitliche Verankerung an der Z-Scheibe erforderlich. Die Z-Scheibe unterliegt keinen Längenveränderungen, sehr wohl aber die Länge des Sarkomers. Die Sarkomerlänge hat verschiedene Variationsbreiten. Bei starker Dehnung wird unter experimentellen Bedingungen ein Wert von 3,6 μm und bei maximaler Kontraktion ein Wert von 1,5 bzw. 1,05 μm angegeben (Rüdel et al., 2001). Durch Selbstlimitierung der Muskulatur ist unter physiologischen Bedingungen eine solche Konstellation jedoch nicht möglich. Der Normalwert beträgt 2,05 μm im ausgeglichenen Zustand von Dehnung und Kontraktion. Dieser Wert spiegelt die ideale Länge der Überlappung von Aktin und Myosin wider um eine sofortige Dehnung bzw. Kontraktion zu ermöglichen (Rüdel et al., 2001, Peiper, 2001).

Darüber hinaus kann eine seitliche Verbindung die Kraftübertragung bei Entstehung von Scherkräften besser abfangen und dient so der Stabilisierung der myotendinalen Verbindung und der Verbesserung der Kontraktion.

Eine kombinierte Verankerung, End- zu- End und End- zu- Seit, der Chordae tendineae in der Papillarmuskulatur ist aus den oben genannten Gründen biologisch wirksam und sinnvoll.

Bei der myotendinalen Verbindung sind, neben den bereits genannten Strukturen, auch die Proteoglykane sehr wichtig. Sie sind strukturell vielfältig und funktionell vielseitig.

Scott et al. (2003) beschreiben das Bindegewebe, das eine Strukturarchitektur besitzt und erhält auf Veränderungen schnell, stabil und reversibel reagieren muss. Diese Elastizität, die notwendig ist um auf interne oder externe Belastungen der Fibrillen reagieren zu können, hängen von molekularen und supramolekularen Mechanismen ab, die vor allem von Proteoglykanen gewährleistet werden (Scott, 2007).

Darüber hinaus erlauben sie eine hohe physiologische Beanspruchung, die bei einer immer währenden Herzaktion unausweichlich gefordert ist. Proteoglykane sind Moleküle die aus einem sog. Core-Protein bestehen, an dem große Kohlenhydratketten, Disaccharidketten, entweder O-glykosidisch oder N-glykosidisch verankert sind. Proteoglykane bestehen somit aus ca. 80-90% aus Glykosaminoglykanen und zu 10-20 % aus Protein. Bei der Kollagen-Kollagen-Verbindung

zwischen Chorda tendinea und Basalmembran spielt das Proteoglykan Perlekan in der Basalmembran eine wichtige Rolle. In der Chorda tendinea sind die Kollagene über das Proteoglykan Decorin verbunden, was offensichtlich der Aufrechterhaltung der Ordnung in einem Fibrillenbündel dient (Scott et al., 2003).

Die Hauptbelastung des Zuges bzw. der Kraft, die auf der myotendinalen Verbindung zwischen Papillarmuskel und Chordae tendineae liegt, wird zum überwiegenden Teil eher durch die Kollagen-Kollagen Verbindung zwischen Sehne und Basalmembran der Kardiomyozyten der entsprechenden Papilarmuskulatur bewerkstelligt, und weniger durch den Proteinkettenkomplex (Scott 1991)

3 Chorda tendinea

Es ist vom Herzen des Menschen bekannt, dass Papillarmuskeln und Chordae tendineae die Funktion haben, dass Segel geschlossen und unter Spannung gehalten werden, wenn sich der Ventrikel während der Systole verkleinert (Herold et al., 2005). Sie verhindern ein Zurückschnellen der Segel in den Vorhof und somit einen Rückfluss des Blutes in die Vorhöfe während der Austreibungsphase (Drenckhahn et al., 2003).

3.1 Makroskopische Analyse

Die Chordae tendineae sind die kürzesten und vom Durchmesser gesehen die dünnsten Sehnen im menschlichen Körper, und erfüllen eine spezifische Sonderfunktion.

Auf Grund des variantenreichen Aufbaus der Papillarmuskulatur im rechten Herzen ergibt sich auch eine unterschiedliche Anordnung der Chordae tendineae, wie sie in den Befunden beschrieben wurden.

Ziel der Anordnung ist eine gleichmäßige und mechanisch sinnvolle Anspannung der Sehnen. Sind die Papillarmuskeln als Muskelleiste organisiert, wie beim *M. papillaris subarteriosus*, werden die Chordae tendineae aus bischofsmütziartigen Sehnengebilden entlassen und ziehen zur Unterseite der Segelklappen.

Bei den Papillarmuskeln, die nicht aus einer Muskelleiste hervorgehen, sind die Chordae tendineae halbrund als eine Art Randsaum im Papillarmuskel angeordnet. Dieser Randsaum ist in Richtung der Ventrikelwand orientiert.

Diese halbrunde Anordnung der Sehnenfäden an der Außenseite des Papillarmuskels erlaubt eine gleichmäßige Anspannung der Chordae tendineae. Der Papillarmuskel hat entweder in der Ventrikelwand oder septumnah seinen Ursprung und zieht in leicht schräger Richtung in den Ventrikel. Daher sind die Chordae tendineae aus mechanischer Sicht halbrund an selbigem verankert. Nur so ergibt sich mechanisch sinnvoll für alle Sehnenfäden eine gleichmäßige Anspannung über die gesamte Klappe.

Ist hingegen eine Sehnenplatte wie beim *M. papillaris subarteriosus* vorhanden, ist eine halbrunde Anordnung nicht sinnvoll. Durch die Sehnenplatte, die ja im Ganzen in der Muskulatur verankert ist, ergibt sich von Haus aus eine gleichgerichtete Anspannung der *Chordae tendineae*.

Diese Mechanismen und die sich daraus ergebenden Anordnungen gelten für rechtes und linkes Herz.

Die mehrfache Aufgliederung der *Chordae tendinea* in mehrere Zweige (Arkaden) erweitert die Ansatzfläche der einzelnen Sehnenfäden um ein vielfaches. Durch die Auffächerung in das Ventrikellumen bilden sich Arkaden aus wie sie bei den Befunden besprochen wurden. Am Ende dieser Arkaden stehen kleine pinselförmige Sehnenfäden, die in der Unterseite der Klappe inserieren. Die Bildung der Arkaden dient nicht nur der Flächenvergrößerung und damit einer Stabilisierung des einzelnen Sehnenfadens, sondern auch einer Feinabstimmung. Diese Feinabstimmung erlaubt es, die durch die Kontraktion vorgegebene Kraft des Papillarmuskels adäquat auf die Klappe umzusetzen. Diese Feinabstimmung wäre mit einem einzelnen Sehnenfaden bzw. mit der geringen Anzahl an *Chordae tendineae* nicht möglich. Die Arkadenbildung schafft diesem Problem Abhilfe.

Es erscheint sinnvoll, die Bereiche, in die die *Chordae tendineae* einstrahlen, zu untergliedern. Nach Drenckhahn (2004) gibt es eine Klassifizierung für menschliche Herzklappen, die hier auch für die Herklappen des Schweins übernommen werden soll. So wird die Klappe in drei Bereiche eingeteilt. Den verdickten Schließrand, also der Bereich, wo sich die Klappen beim Schluß berühren, die sog. Rauhe Zone (Typ I) im Randbereich. Der mittlere Anteil, die sog. Helle Zone (Typ II). Und die Basis in Nähe des *Anulus fibrosus* (Typ III) (Drenckhahn et al., 2003). Die sehr feinen und ein Großteil der pinselartigen *Chordae tendineae* strahlen in die rauhe Zone ein. Ebenso in den mittleren Teil, wo sich noch zahlreiche feine bzw. pinselartige Sehnenfäden finden. Aber auch vereinzelt Einzelfäden strahlen hier ein. In die Basis ziehen nur wenige Sehnenfäden. Meist sind dies Einzelfäden ohne Aufzweigungen und kaliberstarke *Chordae tendineae*, in Befunden beschrieben als sog. „Rückgrat“.

Aus dieser Verteilung lässt sich gut die mechanische Beanspruchung ablesen. Offensichtlich wirken besondere Kräfte auf den Klappenrand. Zur Unterstützung finden sich dafür noch relativ viele Sehnenfäden im Mittelteil der Klappe. Der geringste Kraftaufwand der *Chordae tendineae* ergibt sich an der Basis, da dort offensichtlich ein Großteil der mechanischen Belastung auf den *Anulus fibrosus*, der Verankerung der Herzklappen, übertragen wird.

Somit stellt die oben besprochene Arkadenbildung und halbrunde Anordnung dieser die optimale mechanische Lösung dar.

3.2 Mikroskopische Analyse

Die Chordae tendineae nehmen entwicklungsgeschichtlich offenbar eine Sonderstellung ein, sie entstehen nicht aus den Endokardkissen, sondern durch tendinöse Umwandlung von spongiöser, subvalvulärer Herzmuskulatur (Morse et al., 1984, Sadler et al., 1998, Drenckhahn et al., 2003). Die Sehnenfäden sind wie die restliche Herzhöhle auch von Endokard überzogen. Dieses Endokard besteht aus einem Endothel und einem Stratum subendotheliale. Die abgeflachten Endothelzellen lassen sich gut lichtmikroskopisch betrachten. Unterhalb des Endothels lässt sich eine längs ausgerichtete Schicht von Matrixfibrillen nachweisen (Millington Sanders et al., 1998).

Wie in den vorliegenden REM-Aufnahmen zu sehen ist, bildet diese Schicht vielmehr ein Netzwerk aus Kollagenfibrillen unmittelbar unter dem Endothel befindet sich auch elastisches Material (Millington Sanders et al., 1998). Funktionell dient sie dazu die Sehne flexibel zu halten, um sie gegen Zug- und Scherkräfte zu schützen und die darunter liegende Kollagenfibrillenbündel abzufedern.

Die Chordae tendineae unterscheiden sich vom Aufbau anderer Sehnen des Muskuloskeletalen Systems nicht (Tillmann et al., 2002). Durch ein lockeres Bindegewebe werden die Fibrillen einer Sehne zu Bündeln zusammengefasst. (Tillmann et al., 2002) Die so entstanden Bündel werden vom Peritendineum internum umschieden. Diese einzelnen umschlossenen Bündel werden in Gesamtheit wiederum vom Peritendineum externum umgeben und bilden so eine stabile Anordnung (Sternberg et al., 1997). Diese Art der Organisation als Bündel lässt sich sehr gut in den REM- Aufnahmen nachvollziehen. Ebenso wie die netzartige Struktur der Außenhülle. Eine Anordnung in mehreren kleineren Bündeln birgt für die Chordae tendineae vielfältige Vorteile. Durch die Aufteilung in verschiedene Pakete ergibt sich eine bessere Kraftverteilung durch eine gezielte Feinabstimmung die bei der Herzaktion besonders wichtig ist. Es kann somit innerhalb einer Sehnenfaser die auf sie übertragene Kraft nochmals besser auf mehr und weniger beanspruchte Bündel abstimmen und die Kraftausschöpfung optimieren, was bei der oben beschriebenen Arkadenbildung der Chordae tendineae notwendig ist. Durch die Umschließung

der Fibrillenbündel durch lockeres Bindegewebe ergibt sich zweierlei: Eine Abfederung bei entstehenden Zug- und Scherkräften und Verhinderung einer Verbackung der Fibrillenbündel untereinander, was letztlich eine optimale mechanische Beanspruchung nicht möglich machen würde und die Gefahr einer Beschädigung der Fibrillen durch Zug- und Scherkräfte birgt. Diese Art der Organisation findet sich übrigens auch annähernd im modernen Brückenbau mit Stahlseilen (Wiretec, 2007)

Wie bereits angesprochen bilden Kollagenfibrillen Bündel. In den Bündeln findet sich auch wenig elastisches Material und Proteoglykane. Das Kollagen kann nach immunhistochemischen Untersuchungen überwiegend dem Kollagen Typ I zugeordnet werden (Weiss et al. 1983, Tillmann et al., 2002).

Lichtmikroskopisch ist ein Großteil der Fibrillen in der Mitte der Chordae tendineae vorzufinden. Dort liegen sie dichter gepackt als dies am Rande der Fall ist. Somit sind die Kollagenfibrillen vor allem entlang der Hauptzugachse stärker vertreten, was mechanisch sinnvoll ist.

Die Kollagenfibrillen, die mehr zum Rand hin orientiert sind, sind weniger dicht gepackt. Diese dienen eher der Abfederung der Zug- und Scherkräfte wohingegen die Kollagenfibrillen in der Mitte der Chordae tendineae Zugachsenkräfte bewältigen.

Sowohl am Rand wie auch in der Mitte sind die Kollagenfasern parallel angeordnet. Laut Tillmann et al. (2002) sind in kurzen Sehnen, was die Chordae tendineae zweifelsohne sind, die Kollagenfibrillen immer parallel ausgerichtet, was sich lichtmikroskopisch bestätigen lässt.

Die parallel liegenden Fibrillen sind wellig angeordnet, da sie in einem entspannten Zustand bei der Fixierung verharren (Kadler et al., 1996). Das regelmäßige Wellenmuster, lässt sich über die gesamte entspannte Chorda tendinea beobachten (Millington Sanders et al., 1998).

Bei Spannung der Sehne verschwindet die Wellung der Kollagenfibrillen, die Parallelität bleibt jedoch erhalten. Versuche mit nichtfixierten Gewebe bestätigten das Ergebnis (Millington Sanders et al., 1998).

Diese Wellung der Kollagenfibrillen erlaubt letztlich erst den Chordae tendineae sich der Muskelkontraktion anzupassen und die auf sie übertragene Kontraktion bzw. Kraft an die Herzklappen bzw. Papillarmuskulatur weiterzugeben bzw. abzufedern.

Im Querschnitt sind in den Chordae tendineae die Fibrozyten, Sehnen- bzw. Flügelzellen, in dichten Reihen angeordnet. In der längs geschnitten Faser sind zwischen den parallel gelegenen

Kollagenfibrillen im Lichtmikroskop lediglich die angeschnittenen Kerne, die ebenfalls parallel zu den Kollagenfibrillen liegen, erkennbar.

Petrides et al. (1998) wie auch Scott (1990) beschreiben, dass die physiologische Funktion vieler Gewebe elastische Eigenschaften erfordert.

Diese elastischen Eigenschaften werden auch in den Chordae tendineae benötigt. Auch wenn die elastischen Fasern nur einen geringen Anteil neben dem Kollagen Typ I einnehmen, sind sie dennoch in Ihrer Funktion unerlässlich.

Die elastischen Fasern bilden netzartige Strukturen aus und sind im Gegensatz zu Kollagenfibrillen vielfältig verzweigt (Tillmann et al., 2002).

Die genaue Anordnung der elastischen Fasern in den Chordae tendineae wurde in den Befunden beschrieben.

Die reifen elastische Fasern der Chordae tendineae bestehen aus zwei Komponenten, dem Elastin und elastischen Mikrofibrillen (Graumann, 1964, Tillmann et al., 2002). Das Elastin weist dabei einen ähnlichen Gehalt an Aminosäuren auf wie das Kollagen. Es ist ein Strukturprotein und hat einen hohen Anteil an Valin sowie Desmosin und Isodesmosin. Das Desmosin bzw. Isodesmosin ist wichtig Rolle bei der gegenseitigen Verbindung unter den einzelnen Elastinfasern. Nach oxidativer Desaminierung werden diese durch Quervernetzungen covalent verknüpft (Petrides et al., 1998).

Die Mikrofibrillen der elastischen Fasern sind Glykoproteine. In ihrer Ultrastruktur erscheinen sie als unverzweigte tubuläre Filamente mit einer elektronendichten Peripherie und einer hellen Innenzone und sind in der Längsachse der elastischen Faser an ihrem Aussenrand orientiert, ihr Durchmesser beträgt 10-11nm.

Den Oxytalanfasern, die nur aus Mikrofibrillen bestehen, kommt dabei innerhalb der Chordae tendineae eine besondere Rolle zu. Sie werden vor allem an den Stellen im Gewebe beobachtet, die einer hohen mechanischen Beanspruchung ausgesetzt sind bei den Chordae tendineae z.B. an den Aufzweigungen der Sehnenfäden oder bei der Einstrahlung der Chordae tendineae in die Unterseite der Herzklappe (Tillmann et al., 2002).

Aus den zahlreichen GAG's sind für die Kollagenverbindung mit Kollagen Typ I zwei Typen vorrangig: Keratansulfat und Dermochondansulfat (DS). (Scott et al., 1996)

Vor allem das Dermochondansulfat enthält das für die Kollagen- Kollageninteraktion, innerhalb der Sehnenfäden sowie der Chordae tendinea mit den Kollagenfibrillen der Unterseite der Herzklappen, essentielle Decoran (Neame et al. 2000).

Dieses Decoran ist ein Leucinreiches, hufeisenförmiges Protein. Die Weite des Hufeisens beträgt rund 2 nm und überragt dabei die Breite eines Kollagenmoleküls mit ca. 1,5 nm. Mit ihrer Weite überragt die Hufeisenform so nicht weniger als drei parallel liegende Kollagenmoleküle. (Scott et al., 1996) Das Decoran bindet „... nicht kovalent an die Kollagenfibrille im Bereich der e und d Bande des Kollagenmoleküls“(Scott et al., 2003). Für die Verbindung der Kollagene untereinander zeichnen die AGAG (saure Glykosaminoglykane) verantwortlich. Nachgewiesen wurden diese mit Hilfe der CMB Präzipitate in den TEM-Aufnahmen der Chordae tendineae (siehe Befunde). Mit dem Decoran ist kovalent das Dermochondansulfat, das entsprechende AGAG, verankert. Es bildet sich zwischen zwei benachbarten Kollagenmolekülen in einer doppelten, antiparallelen head-to-tail Verbindung aus, und bildet so eine interfibrilläre Brücke (Scott et al., 2003). Die AGAG ihrerseits sind durch van der Waals Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophoben Bindungen stabilisiert. Dieses Prinzip der Verbindung unter Zuhilfenahme von Proteoglykanen und AGAG findet sich in zahlreichen Geweben wieder.

Dadurch können stabile, belastungsfähige Verbindungen ausgebildet werden. Diese stabilen Verbindungen finden sich in nahezu allen Unterstrukturen, dort wo Kollagen-Kollagenverbindungen vorhanden sind, des Herzens. Vor allem die Chordae tendineae selbst aber auch die Verankerung der Chordae tendineae mit der Unterseite der Herzklappen fußen auf dem Prinzip der stabilen Verbindung der Kollagenmoleküle untereinander über Proteoglykane und AGAG und machen sie so belastbar in jeder Kreislaufsituation.

Diese Verbindungen sind aber nicht nur als Verankerung der Kollagenfibrillen in den Chordae tendinea untereinander zu verstehen. Vielmehr können sie auch als Abstandhalter verstanden werden (Scott, 2007), um ein Verbacken der Fibrillen zu verhindern, was die Flexibilität und Elastizität der Sehnenfäden stark einschränken und eine regelmäßige koordinierte Herzaktion gefährden würde.

3.3 Biomechanik der Sehne

Ausgehend von den oben beschriebenen Sachverhalten soll im Folgenden die Belastbarkeit bzw. Biomechanik der Chordae tendineae und ihrer Unterstrukturen betrachtet werden.

Die Organisation in unterschiedlich dicke und unterschiedlich dicht gepackte Bündel aus Kollagenfibrillen legt eine unterschiedliche Belastbarkeit und Abstufung bzw. eine Feinabstimmung der Krafteinwirkung auf diese Bündel bzw. auf die Zielstrukturen wie z.B. die Unterseiten der Herzklappen und der darin vorhandenen Kollagenfibrillen nahe. Unter einer stetigen Belastung können Hypertrophien der einzelnen Kollagenfibrillen beobachtet werden (Heitz et al., 2000). Sicherlich ist es auch so, dass es innerhalb eines Sehnenfadens Bündel gibt, die unter physiologischen bzw. pathologischen Bedingungen atrophieren bzw. hypertrophieren, was an der Dicke der Kollagenmoleküle und der Dichte des elastischen Materials bzw. deren Vorstufen abzulesen wäre. Ein direkter Nachweis dieser These ist letztlich sehr aufwendig. Dennoch gab es zahlreiche Untersuchungen, die belegen, dass nie alle Sehnenfasern innerhalb einer Sehne gleich stark/schwach beansprucht werden, was eine dosierte Kraftweitergabe an weitere Strukturen möglich macht (Altmann et al., 1963, Tillmann 2002).

Die Chordae tendineae reagieren überdies bei unterschiedlichen Füllungsdrücken mit einer unterschiedlichen Vorspannung bzw. Belastbarkeit wie Untersuchungen von Salisbury nachgewiesen haben (Salisbury et al., 1963). Ein Maximum der Streckung der Chordae tendineae wird erreicht während das Blut aus dem Ventrikel ausgeworfen wird (Spörri et al., 1987, Millington Sanders et al., 1998).

Den Hauptanteil für die Zugfestigkeit der Sehne leisten das Kollagen bzw. die Kollagenfibrillen. Scott (2003) und Tillmann et al. (2002) beschreiben, dass sie einer Deformation der Gewebe Widerstand leisten und sich stets in Richtung maximaler Dehnung anordnen. Durch diese Anordnung in der Hauptzugrichtung nehmen sie bei einer mechanischen Belastung die Zugspannungen auf und bilden eine stabile Struktur. Dazu passt die leicht schräge Anordnung der Papillarmuskeln in Bezug auf die Herzwand. Dadurch kann bei der Klappenöffnung eine optimale Verkürzung der Chordae tendineae erfolgen, da sie sich in einem nahezu 90° Winkel zur Klappe befinden, und somit in der Hauptzugachse bei mechanisch sinnvoller Kraftausschöpfung liegen.

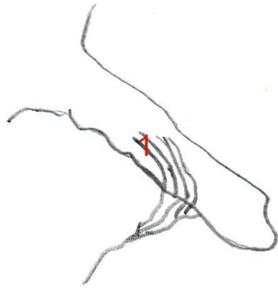


Abb. 76: Schemazeichnung des nahezu 90° Grad Winkels zwischen einstrahlenden Kollagenfibrillen und den Fibrillen der Klappe (1), die eine bessere Hebelwirkung zum Öffnen der Klappe während der Diastole erlauben.

So wird die Reißfestigkeit, je nach Autor, in einem Bereich von 50-100N/mm² angegeben. Ebenso verhält es sich mit der Dehnbarkeit des Materials, die unterschiedlich zwischen 5-10% ihrer Ausgangslänge angegeben wird (Tillmann et al. 2002, Scott et al. 2003)

Bei einer Belastung oberhalb der 50-100N/mm² bzw. eine Dehnung über die max. möglichen 10% beginnt das Material zu fließen, sich plastisch zu verformen und schließlich zu zerreißen (Tillmann et al., 2002).

Die Dehnbarkeit der Sehne kann also nicht hinreichend mit den elastischen Eigenschaften des Kollagens alleine erklärt werden (Scott 2003). Auch wenn sie nur zu einem sehr kleinen Anteil vorhanden sind, tragen offensichtlich das Elastin bzw. elastischen Fasern und die Proteoglykane den Hauptanteil an der Dehnbarkeit der Chordae tendineae. Diese Dehnbarkeit ist essentiell um ein Ausreißen der Chordae tendineae aus der Unterseite der Herzklappen zu verhindern.

Ziel ist es nach Scott (Scott et al., 1991) Stress vom Bindegewebe zunehmen und ihre Form zu wahren, was vor allem beim zentralen Kreislauforgan und seinen Unterstrukturen Priorität hat. Wichtig dafür sind Extrazellulärmoleküle. Zu unterscheiden sind fibrilläre von interfibrillären Anteilen.

Spannungszustände innerhalb der Chordae tendineae werden durch fibrilläre Proteine wie das Kollagen und Elastin übertragen bzw. abgeschwächt. Druck hingegen wird durch interfibrilläre Bestandteile wie Proteoglykane (PG) und wasserlösliche AGAG (saure Glykosaminoglykane) von den Chordae tendineae und den Herzklappen abgefangen, beides Zustände die ständig die

Unterstrukturen des Herzens erheblich belasten (Scott et al., 2003). Untersuchungen ergaben zwei Arten von interfibrillären Filamenten:

Einerseits die chordalen Proteoglykane die oftmals mit einer variablen Länge von meist 100nm den Verlauf des Kollagens zirkulär kreuzen (Scott et al., 1990).

Andererseits gibt es die axialen Proteoglykane die die Fibrille in regelmäßigen Abständen kreuzt, oftmals über die gap zone, und im Allgemeinen der Hauptachse der Fibrillen parallel folgen (Scott et al., 1990). Beide Befunde wurden so auch in den CMB gefärbten TEM- Aufnahmen der Chordae tendineae vorgefunden und oben bereits beschrieben. Es liegt eine dreidimensionale Anordnung dieser Filamente vor.

Die Proteoglykane bzw. ihr Core Protein binden an unterschiedlichen Stellen an der Kollagenfibrille der Chordae tendineae. Bei der Fibrillenbildung lagern sich die Kollagenmoleküle parallel aneinander, wodurch die typische Querstreifung entsteht.

Innerhalb der Perioden lassen sich „Bänder“ mit Hilfe von Phosphorwolframsäure kontrastieren, die durch die versetzt zueinander angeordneten Tropokollagenmoleküle entstehen (Tillmann et al., 2002). An diese unterschiedlichen Bänder der Chordae tendineae, die innerhalb einer D-Periode liegen, binden die jeweiligen, oben beschriebenen Proteoglykane (PG).

Das im Bindegewebe enthaltene elastische Material weist rheologische Eigenschaften auf.

Einerseits dienen die bereits oben erwähnten Oxytalanfasern der Dehnbarkeit der Chordae tendineae (Tillmann et al., 2002). Die elastischen Fasern, die zweite Komponente des elastischen Materials, sind andererseits um 100 bis 150 % ihrer Ausgangslänge im unbelasteten Zustand dehnbar (Tillmann et al., 2002). Diese beiden Komponenten können ideal entstehende Kräfte kompensieren und dosiert an die Herzklappen weiterleiten.

Darüber hinaus weisen die elastischen Fasern eine Besonderheit auf. Werden sie durch äußere Krafteinwirkung gedehnt, können sie die potentielle Energie speichern und beim Nachlassen der Kraft diese in kinetische Energie umwandeln und so die Faser verkürzen. Bei einer Dehnung der elastischen Fasern über die maximalen 150% hinaus, beginnt wie bei den Kollagenfasern auch eine plastische Verformung die letztlich zu einer Zerreißung führt. Eine maximale Zugbelastung wird mit 300 N/cm² angegeben (Tillmann et al., 2002). Je größer der Anteil des elastischen Materials in den Chordae tendineae ist, desto abgestufter können Spannung und Entspannung

selbiger reguliert werden, da sie bei einem höheren Anteil auch einen Teil der Zugbelastung übertragen bzw. abfedern.

Neben dem elastischen Material sind vor allem die Proteoglykane über ihre AGAG zur für die Dehnfähigkeit der Chordae tendineae verantwortlich (Scott, 2003).

Wie oben beschrieben sind die Kollagenfibrillen über die PG bzw. deren AGAG miteinander verbunden. Für eine Dehnung des Materials ist es unerlässlich, dass diese keine starre sondern eine flexible Verbindung ist, um sich ideal an die herrschenden Kreislaufsituationen anpassen zu können.

Eine Besonderheit stellt das Dermochondansulfat (DS) dar. Es besitzt als Hauptzucker das N-acetylgalactosamine, das in der C1 Position liegt. Andere AGAG weisen andere Zucker auf, die ebenfalls in der C1 Form vorliegen und so nur sehr wenig Dehnung zulassen. Das DS weist darüber hinaus einen zusätzlichen Zucker auf, das L-Iduronate. Dieses L-Iduronate erlaubt laut Scott (Scott et al., 2003) alternative Konformationen bei minimalem Energieaustausch.

Scott (Scott et al., 2003) postuliert ein sliding filament Modell, das mit reversiblen Veränderungen in den chemischen Verbindungen der antiparallelen AGAG- Strängen, Unterbrechung der Wasserstoffbrücken und der hydrophoben Bande, und der Tertiärstruktur des DS einhergeht.

Wichtig sind das L-Iduronate (IdoUA) und die glykosidischen Verbindungen, die nicht wie in den anderen AGAG equatorial sondern im DS axial angeordnet sind.

Dadurch sind durch reversible Konformationsänderungen über das IdoUa 1C zu C1, also von einer Alpha 1C zu einer Beta C1 Konfiguration möglich, die nach Haverkamp (Haverkamp et al. 2005) zwar gleiche Energien, aber unterschiedliche Längen im Polymerenrückgrat aufweisen ...und somit eine größere Elastizität über die Konformitätsänderung des Pyranoserings zulassen. Diese daraus resultierende Elastizität zwischen Kollagenen erlaubt eine stabile aber zugleich überaus flexible Verankerung der Chordae tendineae in der Unterseite der Herzklappen sowie der Fibrillenbündel in den Sehnenfäden selbst. Der Energiebedarf ist mit 4 kJ mol^{-1} relativ gering (Casu et al., 1998).

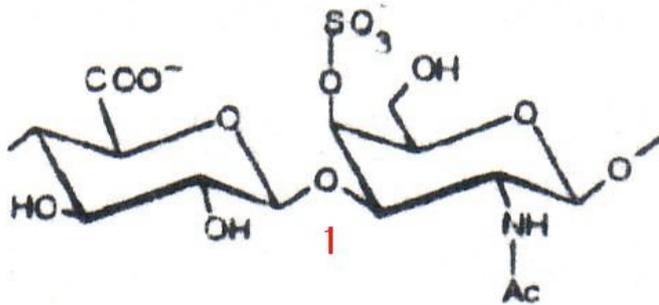


Abb. 77: Chemische Formel (nach Haverkamp et al., 2005) von Dermochondansulfat (DS), das seine chemische Konformation unter Belastung nicht ändert (1).

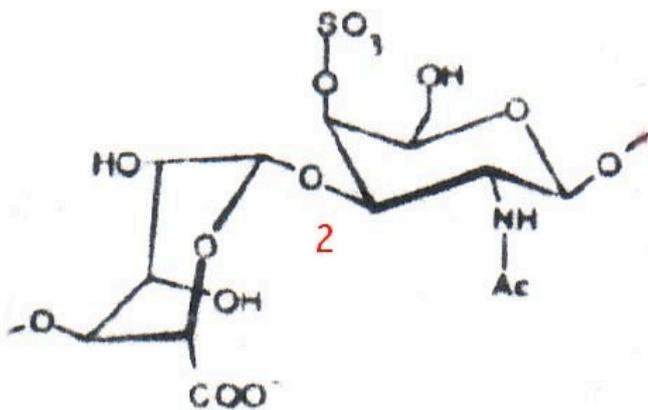


Abb. 78: Chemische Formel (nach Haverkamp et al., 2005) von Dermochondansulfat (DS), das sich in Ruhe von der chemischen Formel wie die obige verhält (siehe Abb. 63). Unter Belastung jedoch ändert sich die chemische Konfiguration auf Grund des erhöhten IdoUA Anteils von einer 1C zu einer C1 (2) Konfiguration und erlaubt eine erhöhte Dehnbarkeit und Belastungsfähigkeit wie es im Herzen unerlässlich ist.

Durch diese reversible Konformationsänderung des Pyranoserings in der C1 Position ist eine Elastizität bis zu 10% des Ausgangswertes möglich und erlaubt so den Chordae tendineae weitere

Dehnfähigkeit, die an den sensiblen Anheftungspunkten enorm wichtig ist (Haverkamp et al., 2005)

Wie oben beschrieben ist die Biomechanik und Dehnbarkeit der Sehne ein Zusammenspiel unterschiedlichster Faktoren, die eine fein abgestimmte Reaktion auf Zug und Spannung zulässt.

4. Verankerung der Chordae tendineae in den Herzklappen

Das Prinzip der Verankerung ist für beide Herzklappen gleich und wird deshalb zusammenfassend beschrieben.

Wie aus den Befunden zu entnehmen ist, strahlen die von den Papillarmuskeln kommenden Chordae tendineae, in die Unterseite der Herzklappe, die Fibrosa, ein. Dort liegen sowohl Kollagenfasern als auch elastisches Material besonders dicht. Daraus ergeben sich für die parallel liegenden Kollagenfasern der Chorda tendinea zahlreiche Anheftungsmöglichkeiten. Diese erfolgen wie bereits beschrieben über kovalente Bindungen vor allem aber über den Proteoglykan Komplex mit Decorin (Bargmann et al., 1963, Scott et al., 1996, Scott et al., 2003, Haverkamp et al., 2005). Der genaue Mechanismus der Verankerung mit Hilfe der Proteoglykane ist oben bereits genau beschrieben worden.

Das dicht vorkommende elastische Material gewährleistet einerseits die Verwindbarkeit der Herzklappe. Andererseits vermag es die großen Zugbelastungen durch die Chordae tendineae die auf die Unterseite der Klappe wirken abzufedern und somit eine Schädigung oder gar Abriss aus der Klappe zu verhindern.

Wie den Befunden zu entnehmen ist zieht der überwiegende Teil der Kollagenfasern in Richtung des Anulus fibrosus und nur ein kleiner Teil in Richtung des Klappenrandes. Durch die gleichzeitig leicht schräge Anordnung der Papillarmuskulatur, entsteht eine Hebelwirkung der Chordae tendineae an der Klappe, die eine effektivere und ökonomisierte Klappenöffnung ermöglicht.

Die in den Befunden erwähnten Einschlüsse in den Schweineherzklappen von Herzmuskelfasern, Nerven und kleinen begleitenden Blutgefäßen sind physiologisch (Bültmann et al., 2000), ob sie funktionell wichtig sind, ist fraglich.

5. Anulus fibrosus und Verankerung der Herzklappen darin

Der Anulus fibrosus oder auch das Herzskelett besteht aus Bindegewebe, Fettgewebe und in Anteilen manchmal auch aus Knorpel- bzw. Knochensubstanz (Nickel et al., 1996). Diese Strukturen liegen zwischen Aorta bzw. Truncus pulmonalis sowie zwischen Vorhof- und Ventrikelmuskulatur und stellen eine wichtige Voraussetzung für den normalen Ablauf der Herzaktion dar. (Bargmann et al., 1963, Schummer et al., 1996)

5.1 Herzskelett und Anulus fibrosus

Das Herzskelett trennt, wie bereits beschrieben, die Vorhöfe von den Ventrikeln. Lediglich eine Struktur des Reizleitungsystems im rechten Vorhof kann diese Barriere überwinden, das His-Bündel.

Das Herzskelett besteht aus straffem Bindegewebe, vornehmlich vom Kollagen Typ I. Darin ist wiederum elastisches Material eingelagert wie es bereits bei der Chorda tendinea beschrieben wurde. Diese Elastizität ist nötig um eine physiologische Herzaktion ablaufen zu lassen und sich so an unterschiedliche Herzfrequenzen und Blutdrücke anpassen zu können.

Im Bindegewebe sind reifenförmige Züge von Kollagenfasern eingelagert, die die so genannten Anuli fibrosi ausbilden. (Bargmann et al. 1963, Welsch, 2003)

An diesen Reifen bzw. Ringen entspringen sowohl die Segel,- als auch die Taschenklappen. Nur die Anordnung als Ringsystem erlaubt eine vernünftige Verankerung und vor allem gleichmäßige Koordination der Klappen. Keine andersartige Struktur könnte so gleichmäßig wie ein Ring bei einer Kontraktion, wo sich die Ventilebene ja verschiebt, Systole in Richtung Herspitze, Diastole in Ausgangslage, ihren Umfang gleichmäßig verkleinern bzw. vergrößern (Spörri, 1987).

Nicht zuletzt deshalb werden in der Herzchirurgie bei Klappenersatz diese auf Ringstrukturen montiert bzw. bei Insuffizienzen Ringe zur Behebung dieser eingesetzt. (Lange et al., 2000, Murashita et al., 2003, Lovekamp et al., 2005, Skowasch et al., 2005)

Die Anuli fibrosi weisen, je nach Lage, eine etwas andere Anordnung auf. Man unterscheidet den Anulus fibrosus sinister, die Verankerung der Mitralklappe, und den Anulus fibrosus dexter, die Verankerung der Trikuspidalklappe. Dazwischen liegt ein dreieckiger Zwickel, das so genannte Trigonum fibrosum dextrum (Drenckhahn et al., 2003).

Dieser „Zwickel“ weist unterschiedliche morphologische Beschaffenheiten auf. Er kann als derbes Bindegewebe imponieren. In den untersuchten Präparaten in dieser Arbeit imponierte er als Faserknorpel. Dieser Faserknorpel dient als Stützelement (siehe unten). Untersuchungen zeigten, dass eine Verknöcherung dieser Herzknorpel bei größeren Säugetieren im höheren Alter möglich ist (Schummer et al., 1996).

Bei einer unphysiologischen Verknöcherung besteht die Möglichkeit, dass eine normale Herzaktion auf Grund der eingeschränkten Elastizität nicht mehr ausreichend gewährleistet werden könnte. Auch verschiedene Pathologien wie es zu dieser Verknöcherung kommen kann sind denkbar. Knorpel als bradytrophes Gewebe ist auf die Ernährung durch Diffusion angewiesen. Eine gleichmäßige Belastung des Herzens bedingt zu gleich eine ausreichende Versorgung des Knorpels durch Diffusion, ähnliches Prinzip wie bei den Zwischenwirbelscheiben. Ist allerdings keine ausreichende Belastung des Herzens mehr möglich z.B. auf Grund einer Herzinsuffizienz, ist auch eine mangelnde Versorgung des Faserknorpels mittels Diffusion vorstellbar was eine Verkalkung bzw. Verknöcherung begünstigen könnte. Der Anulus fibrosus sinister besteht vor allem aus Kollagenfasern. Der Anulus fibrosus dexter hingegen weist neben den kollagenen Strukturen auch sog. fibroadipöse Abschnitte auf. Wie aus den Befunden entnommen werden kann, ist diese Auffassung nicht als absolut anzusehen. Lediglich die Zusammensetzung der einzelnen Komponenten unterscheidet sich. Aus der Physiologie des Herzens lässt sich leicht ableiten, dass im linken Anulus fibrosus vermehrt Kollagenstrukturen vorhanden sind, was auf Grund der dort herrschenden Druckverhältnisse auch von Nöten ist.

Funktionell wichtig ist, wie die einzelnen Strukturen in dem System gegenseitig verankert sind. Wie bereits beschrieben strahlen die Kollagenfasern der Herzklappe in den Anulus fibrosus aus. So entsteht vorrangig eine Kollagen- Kollagen Verbindung. Dabei kommen die gleichen Mechanismen der Verankerung, wie kovalente Bindungen und Verbindung über die Proteoglykane zum Tragen, wie sie bereits bei der Chorda tendinea ausführlich beschrieben wurden.

Eine Verankerung im Anulus fibrosus und nicht direkt in den anderen Strukturen erlaubt der Herzklappe eine höhere Flexibilität. Da sie nicht zu starr in dem Anulus fibrosus angeheftet ist, kann sie besser und schneller auf Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz reagieren, als das in einem starren System der Fall wäre. Das vorhandene elastische Material leistet durch die

verstärkte Anordnung an besonders beanspruchten Stellen, wie der horizontalen Verankerungsstelle sowie den Umschlagfalten, ihren Anteil um diese Flexibilität zu erhalten.

Dennoch benötigt die Herzklappe bzw. der Anulus fibrosus ein Widerlager bzw. eine entsprechende Verankerung in den ihm umgebenden Strukturen um die entstehenden Kräfte und Spannungen die während einer Herzaktion auftreten, abfedern und ableiten zu können.

Dazu stehen drei verschiedene Gewebe zur Verfügung, wie sie in den Befunden besprochen wurden: Muskelgewebe, Fettgewebe und Faserknorpel.

Die Verankerung in der Muskulatur ist eine End,- zu End Verbindung zwischen Kollagenfasern und Herzmuskulatur wie sie bereits im Detail bei der Darstellung der Verankerung der Chordae tendinea besprochen wurde.

Auch wenn sich die Anteile des Fettgewebes zwischen den beiden Anuli fibrosi unterscheiden mögen, so strahlen doch in beiden Fällen Kollagenfasern in dieses ein.

Die einzelnen Fettzellen erscheinen rund bis- infolge dichter Lagerung- polygonal. Zwischen ihnen liegen Kollagenfasern und retikuläre Fasern. Auch kleinere Gefäße sind häufig zu finden. Umgeben werden die Fettzellen von einer Basallamina aus Lamininen und Kollagen IV (Drenckhahn et al., 2003). Diese stellt die Verbindung zwischen Fettzellen und retikulären bzw. Kollagenfasern her. Dem Fettgewebe im Herzen kommt eine doppelte Rolle zu. Zum einen gewinnen die Herzmuskelzellen einen erheblichen Teil ihres Energiebedarfs aus der Oxidation von Fettsäuren (Drenckhahn et al., 2003). Aber auch eine mechanische Funktion als Widerlager gegen die Zugkräfte der Herzklappe ist vorstellbar.

Für ein zugfestes, verwindungssteifes Widerlager sorgt der Faserknorpel (Bargmann et al., 1963), der ja wie beschrieben beim Schwein in kleinen Nestern und in größeren Arealen vorkommen kann. Der Faserknorpel besteht aus Kollagen vom Typ I und II. Die Kollagenfasern des Anulus fibrosus strahlen in den Knorpel ein. Die Verbindung bzw. Verankerung der Fasern untereinander erfolgt, wie bei der Chorda tendinea über Proteoglykane.

Die bei dieser Verbindung vorhandenen Glykosaminoglykane sind vor allem Chondroitin -6- Sulfat und Keratansulfat. Im Alter ersetzt Dermatansulfat oft Keratansulfat (Ruaslahti et al., 1988, Tillmann et al., 2002). Daraus ergibt sich das für den Knorpel wichtige Proteoglykan Aggrecan. Die Kollagenfasern sind über das Proteoglykan Decorin verbunden (Scott et al., 2003,

Haverkamp et al., 2005). Die Kollagenfasern enden überwiegend in der Nähe der basophilen Höfe der Chondrozyten zum Erliegen. Hier ist die Dichte der Proteoglykane besonders hoch. Dadurch entsteht eine zugfeste Verbindung zwischen den Kollagenfasern des Anulus fibrosus und denen des Faserknorpels, und gewährleisten so eine stabile Verankerung der Herzklappen.

VI Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die einzelnen Strukturen des Halteapparats der Herzklappen im rechten und linken Ventrikel darzustellen. Dazu wurden insgesamt zehn Schweineherzen verwendet, die frei von pathologischen Veränderungen waren. Für die Untersuchungen wurden sowohl licht- als auch elektronenmikroskopische (REM und TEM) Verfahren angewendet.

Der Halteapparat besteht aus folgenden einzelnen Strukturen: Der Papillarmuskulatur, der Verbindung zwischen Papillarmuskulatur und Chordae tendineae, den Chordae tendineae, der Verankerung zwischen Chordae tendineae und Herzklappen, den Herzklappen und deren Verankerung im Anulus fibrosus.

Die Papillarmuskulatur findet sich sowohl im rechten als auch im linken Ventrikel. Sie besteht aus Herzmuskelfasern bzw. Kardiomyozyten und ist von Endokard überzogen. Im rechten Ventrikel werden drei Papillarmuskeln unterschieden: M. papillaris magnus, Mm. papillaris parvi und M. papillaris subarteriosus. Im linken Ventrikel unterscheidet man lediglich zwei Papillarmuskeln: M. papillaris subatrialis und M. papillaris subauricularis.

Zwischen beiden Ventrikeln bestehen in der Hinsicht auf die Ausbildung der Papillarmuskeln erhebliche Unterschiede. Im rechten Ventrikel sind die Papillarmuskeln eher dezent ausgebildet, teilweise sogar nur als Muskelleiste wie der M. papillaris subarteriosus. Im linken Ventrikel hingegen zeigt sich, dass- entsprechend einer direkten Korrelation zwischen den herrschenden Druckverhältnissen und den mechanischen Anforderungen- eine kräftig ausgebildeten Papillarmuskulatur ausgebildet ist.

An ihrer Spitze entlassen die Papillarmuskeln die Sehnenfäden der Chordae tendineae. Diese werden überwiegend halbkreisförmig aus den Papillarmuskeln entlassen und strahlen in die Unterseite der Trikuspidal- bzw. Mitralklappe ein. Lediglich im rechten Herzen gibt es eine Besonderheit. So werden vornehmlich vom M. papillaris subarteriosus, teilweise aber auch vom M. papillaris parvus, die Sehnenfäden nicht als Einzelfäden entlassen, sondern in Form einer Sehnenplatte, aus denen alle Sehnenfäden entspringen.

Die Chordae tendineae sind in der Papillarmuskulatur stabil verankert. Lichtmikroskopisch setzen sich die Kollagenfasern der Chordae tendineae in die Herzmuskulatur bzw. zwischen diese fort.

Die Kollagenfasern sind an dem kuppenartigen Aufsatz dicht gepackt. Hier befindet sich auch zahlreiches elastisches Material.

Transmissionselektronenmikroskopisch erkennt man, dass eine funktionelle End- zu End Verbindung zwischen Myofibrillen bzw. dem Aktin und den Kollagenfibrillen besteht. Darüber hinaus gibt es eine seitliche Anheftung der Kollagenfibrillen auf Höhe des Z-Streifens.

Diese Verbindung ist erst auf molekularer Ebene verständlich. Die myotendinale Verbindung wird über die Plasmamembran und die Basallamina vermittelt, in der zahlreiche Laminine und Integrine verankert sind. Diese stehen sowohl intra- wie auch extrazellulär mit zahlreichen Proteinen und Glykoproteinen wie Aktin, Dystrophin, Vinculin, Alpha Actinin u.a. in Verbindung.

Durch die entstandene Proteinkette kann die Kraft der Myofibrillen auf die Kollagenfibrillen der Sehnenfäden nahezu verlustfrei übertragen werden.

Die Chordae tendineae beider Herzkammern sind wie die Papillarmuskeln von Endokard überzogen. Lichtmikroskopisch bestehen sie aus zahlreichen wellenförmig verlaufenden, parallel liegenden Kollagenfasern. Neben diesen sind netzartig angeordnete elastische Fasern vorhanden. In den REM-Aufnahmen ist nach Mazeration des Endokards die netzartige Hülle aus Bindegewebe sichtbar, die die einzelnen Sehnenfäden umschließt und so zur Verwindungsfähigkeit beiträgt.

Im Querschnitt ist die Organisation in einzelnen „Kollagenpaketen“ erkennbar. Diese bilden sich zu einer Kollagenfaser aus.

Im TEM ist die typische Querstreifung der Kollagenfibrillen mit der ihr eigenen Periodizität nachweisbar. Mit Hilfe der CMB-Methode gelingt der Nachweis von Proteoglykanen, die regelmäßig an bestimmte Abschnitte der Fibrillen binden und essentiell für die Verbindung der Fibrillen untereinander sind.

Die Elastizität der Chordae tendineae ist nicht allein durch die elastischen Fasern zu erklären. Auch die Kollagenfibrillenverbindenden Proteoglykane verleihen den Chordae tendineae Elastizität. Im Falle des hauptsächlich vorhandenen Kollagen Typ I ist es das Proteoglykan

Decorin und das GAG Dermochondransulfat. Dieses erlaubt eine Konformationsänderung des Pyranoserings in der C1 Position und somit eine Dehnbarkeit der Sehnenfäden von ca. 10%. Dieses Prinzip der Proteoglykanverankerung zwischen Kollagenstrukturen ist mit unterschiedlichen Proteinen und GAG quasi ubiquitär vorhanden und ist im Herzen auch an einer stabilen, aber dennoch flexiblen Verbindung zwischen den Chordae tendineae und der Herzklappenunterseite beteiligt.

Die parallelen senkrecht ausgerichteten Kollagenfibrillen der Chordae tendineae strahlen in die horizontalen, ebenfalls parallel ausgerichteten Kollagenfibrillen der Pars fibrosa der Herzklappe ein.

Der überwiegende Teil dieser einstrahlenden Kollagenfibrillen bzw.-fasern zieht in Richtung des Anulus fibrosus. Neben den dicht gepackten Kollagenfasern, ist auch in reichem Maße, dicht gepacktes elastisches Material nachweisbar. Dieses liegt vorwiegend an Stellen die besonders mechanisch beansprucht werden wie z.B. den Anheftungsstellen der Chordae tendineae in den Unterseiten der Herzklappen oder an Aufzweigungen innerhalb der Chorda tendinea selbst. Die Kollagenfasern der Sehnenfäden verlaufen nur ein kurzes Stück in den Herzklappen, bevor sie sich dann im dichten Geflecht der Kollagenfasern der Klappen verlieren. Die Verbindung der Kollagenfasern untereinander geschieht wieder unter Vermittlung von Proteoglykanen, wie sie bereits oben angesprochen wurde.

Die Verankerungsstelle der Herzklappen sind die Anuli fibrosi. Man unterscheidet einen rechten und einen linken Anulus fibrosus. In beiden Anuli sind außer straffem Bindegewebe, Fettgewebe und Fasernknorpel nachzuweisen.

Die Anuli fibrosi imponieren im Querschnitt als Bindegewebssterne, die verschiedene „Faserstrassen“ bilden. Es zieht immer eine sich verjüngende, subendokardiale „Faserstrasse“ von der Herzklappe weg in den Ventrikel und in den Vorhof. Diese bestehen aus dicht gepackten Kollagenfasern und elastischem Material. Daneben zieht meist eine einzelne, horizontale „Faserstrasse“ hin zur Mitte des Herzskeletts. Diese besteht ebenfalls aus dicht gepacktem Kollagen und elastischem Material.

Dabei entstehen verschiedenartige Verbindungen. Neben der bereits beschriebenen myo-kollagenen Verbindung, gibt es eine Verbindung mit dem Fettgewebe, unter zu Hilfenahme von Lamininen, die in der Basallamina der Fettzellen verankert sind, und eine mit dem Fasernknorpel

über Proteoglykane wobei nicht das Decorin sondern das Aggrecan als Proteoglykan vorhanden ist.

Aus den beschriebenen Befunden lässt sich die Komplexität aber auch die Darstellung des Halteapparats als Funktionseinheit und nicht als Einzelkomponenten ableiten. Auch wenn sich einige der Mechanismen auf molekularer Ebene abspielen ist doch festzuhalten, dass diese nur an Hand von morphologischen Korrelaten verstanden werden können.

Eine Schlüsselrolle kommt den Proteoglykanen zu. Diese sind extrem variantenreich und lassen eine stabile aber auch elastische Verbindung benachbarter Strukturen zu. Diese Art der Verbindung lässt sich ubiquitär in verschiedensten Geweben und Strukturen im Organismus finden.

VII Literatur

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD (1990)
Zell-Zell-Adhäsion, Zellverbindungen und die extrazelluläre Matrix
In: Lothar Jaenicke (Hrsg.)
Molekularbiologie der Zelle, 2 Aufl., S. 968
VCH, Weinheim

Altmann K (1963)
Zur Frage der Bauart und der mechanischen Beanspruchung mikroskopischer Muskelsehnen
Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte, 124, 57-69

Anderson, Becker, Allwork, Meun (1982)
Linker Ventrikel
In: Anderson, Becker (Hrsg.)
Anatomie des Herzens, S. 44-45
Thieme, Stuttgart, New York

Attinger, Cahill(1960)
Blutvolumen und Herzminutenvolumen
In: J. Grauwiler (Hrsg.)
Herz und Kreislauf der Säugetiere, S. 160 und S. 174
Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart

Bargmann W, Doerr W (1963)
Bau des Herzens
In: Bargmann W, Doerr W (Hrsg.)
Das Herz des Menschen, Bd. 1, S. 90-124
Georg Thieme Verlag Stuttgart

Booth (1960)
Blutdruck in verschiedenen Gefäßgebieten
In: J. Grauwiler (Hrsg.)
Herz und Kreislauf der Säugetiere, S. 51
Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart

Braunwald (1988)

Heart disease

In: Braunwald (Hrsg.)

Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine Vol. I and II

Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto

Bush (1955)

Blutvolumen und Herzminutenvolumen

In: J. Grauwiler (Hrsg.)

Herz und Kreislauf der Säugetiere, S. 160 und S. 174

Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart

Bültmann, Kirkpatrick, Roessner, Schneider (2000)

Herz

In: Böcker, Denk, Heitz (Hrsg.)

Pathologie, 2. Aufl., S.443

Urban&Fischer, München, Jena

Casu B., Petitou M, Provasoli M, Sinay P. (1998)

Structure of Proteoglykans

Trends Biochem. Sci., 13, 221-225

Davila de Arriaga (1974)

Enzyme histochemical investigation on the papillarmuscle of the heart of various mammals

Acta Histochemica, 48, 358-67

Demmel U, Schewe U, Bock P, Gorgas K (1979)

The fine structure of myotendinous and myoepithelial junctions in the guinea pig tongue

Cytobiologie, 18, 460-77

Drenckhahn D(2003)

Herz-Kreislauf-System, Herz

In: Benninghoff, Drenckhahn (Hrsg.)

Anatomie, 16. Aufl., Bd.1, S.66, 126,158,163

Elsevier, Urban und Fischer, München

Drenckhahn D(2004)

Herz-Kreislauf-System, Herz

In: Benninghoff, Drenckhahn (Hrsg.)

Anatomie, 16.Aufl., Bd.2, S. 41-46,48,50,53,56,249

Elsevier, Urban&Fischer, München

Eckert R, Randall D, Burggren W, French K (2002)

Das Herz

In: Eckert R, Randall D, Burggren W, French K (Hrsg.)

Tierphysiologie, 4. durchgesehene Aufl., S. 523

Thieme, Stuttgart, New York

Erriki Ruoslahti (1988)

Structure and biology of Proteoglycans

Annual Reviews of Cell Biology, 4, S. 229-55

Erlinger R (1995)

Glycosaminoglycans in porcine lung: an ultrastructural study using Cupomeric Blue

Cell&Tissue Research ,281: 473-483

Gratzl M. (2002)

Muskelgewebe

In: Junqueira, Carneiro, Kelley,

M. Gratzl (Hrsg.)

Histologie, 5. Aufl., S.147

Springer, Berlin, Heidelberg

Graumann W (1964)

Bindegewebsfasern: elastische Fasern

In: Graumann W, Neumann KH (Hrsg.)

Handbuch der Histologie, Bd. 2 Zweiter Teil, Polysaccharide, S. 141-145

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Hanak H., Böck P (1971)

Ultrastructure of the muscle-tendon junction skeletal and heart muscle

Journal of Ultrastructure Research 36, 68-85

Harmeyer J(2000)

Herzmechanik

In: W. v. Engelhardt, G. Breves (Hrsg.)

Physiologie der Haustiere, S.137

Enke, Stuttgart

Haverkamp, Williams, Scott (2005)

Stretching single molecules of connective tissue glycans to characterize their shape-maintaining elasticity

Biomacromolecules 2005, 6, 1816-1818

Heitz, Komminoth, Zimmermann, Schüler, Böcker, Denk (2000)

Allgemeine Pathologie

In: Böcker, Denk, Heitz (Hrsg.)

Pathologie, 2. Aufl., S. 51

Urban&Fischer, München, Jena

Herlod G (2005)

Kardiologie, Mitralklappeninsuffizienz

In: Gerd Herlod (Hrsg.)

Innere Medizin, 2005, S.137

Herold Eigenverlag

Hertrampf B., Kruse U. (1980)

Eine in der Praxis anwendbare Methode zur unblutigen Blutdruckmessung beim Schwein

Deutsche tierärztliche Wochenschrift, Nr.12, S.462-466

Högers JL (1990)

Das Schwein und seine Umwelt, Verhaltensweisen

In: Jakob L. Högers (Hrsg.)

Ferkel und Sauen, S.15

Ulmer, Stuttgart

Kadler K.E , Holmes, Trotter JA, Chapman (1996)

Collagen fibril formation

Biochemical J., 316, 1-11

Kierszenbaum, Abraham (2002)

Muscle Tissue

In: Kierszenbaum und Abraham (Hrsg.)

Histology and Cell Biology, S.188

Mosby, St. Louis

Kühnel W. (1985)

Muskelgewebe

In: W. Kühnel

Taschenatlas der Zytologie und mikroskopischen Anatomie, 6. Aufl., S.116

Thieme, Stuttgart, New York

Lange R. (2000)

Herzchirurgie

In: Siewert (Hrsg.)

Chirurgie, 7.Aufl., S.359-424

Springer, Berlin,Heidelberg

Lovekamp,Simionescu,Mercuri, u.a. (2005)

Stability and function of GAG in porcine bioprosthetic heart valves

Biomaterials, 2005, 27 (8), 1507-18

Martin P (1923)

Blutgefäßsystem des Schweins

In: Martin P

Anatomie der Haustiere, 2.Aufl., IV. Band, S. 80-81

Verlag von Schickhardt&Ebner, Stuttgart

Matter A, Forssmann WG (1967)

Muscle tendon junction

Verh. Anat. Ges., 62, 73-81

Millington-Sanders C., Meir A., Lawrence L., Stolins (1998)

Structure of chordae tendineae in the left ventricle of the human heart

J. Anatomy 192, S.573-81

Morse DE, Hamlett WC, Noble CW jr. (1984)
Morphogenesis of chordae tendineae. I: Scan electron microscopy
Anatomical Record, 210 (4), S. 629-38

Murashita, Hatta, Kubota, u.a. (2003)
Simplified technique for Patch Augmentation
Journal of Cardiac Surgery, Vol. 18 Issue 3 P.253

Neame PJ, Kay CJ, McQuillan DJ, Beales MP, Hassell JR (2000)
Independent modulation of collagen fibrillogenesis by decorin and lumican
Cellular and Molecular Life Sciences, Vol. 57, No. 5, S. 859-863

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1996)
Lage des Herzens
In: K.-H. Habermehl, B. Vollmerhaus, H. Wilkens, H. Waibl (Hrsg.)
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. 3, S. 19-56;
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien

Ohtani O (1987)
Three-dimensional organization of the connective tissue fibers of the human pancreas: a scanning electron
microscopic study of NaOH treated tissue.
Arch. Histol. Jap. 50, 557-566

Ohtani O, Ushiki T, Taguchi T, Kikuta A (1988)
Collagen fibrillar networks as skeletal frameworks: a demonstration by cell-maceration/scanning electron
microscope method.
Arch. Histol. Cytol. 51, 249-261

Peiper U (2001)
Muskulatur
In: Klinke, Silbernagel (Hrsg.)
Lehrbuch der Physiologie, S. 85-90
Thieme, Stuttgart, New York

Petrides PE (1998)

Binde- und Stützgewebe

In: Löffler, Petrides (Hrsg.)

Biochemie und Pathobiochemie, 6.Aufl., S. 737,742,743,744,955

Springer, Berlin, Heidelberg

Robinson TF, Cohen-Gould L, Factor SM, Eghbali M, Blumenfeld OO (1988)

Structure and function of connective tissue in cardiac muscle: collagen types I and III in endomysial struts and pericellular fibers.

Scanning microscopy, Vol. 2, No. 2, S. 1005-1015

Romeis B (1987)

Binde und Stützgewebe, Muskelgewebe

In: Böck P (Hrsg.)

Mikroskopische Technik, 17. Aufl., S. 491-527, 567-570

Urban und Schwarzenberg, München, Wien

Ruoslahti E (1988)

Structure and biology of Proteoglycans

Annual Reviews of Cell Biology, 4, S. 229-55

Rüdel R, Brenner B (2001)

Muskeln und Motilität

In: Dudel, Menzel, Schmidt (Hrsg.)

Neurowissenschaft, 2.Aufl., S.155, 159

Springer, Berlin, Heidelberg

Sadler TW(1998)

Herz und Gefäße, Entwicklung der Herzsepten

In: Sadler, Langmann (Hrsg.)

Medizinische Embryologie, 9.Aufl., S.203

Thieme, Stuttgart, New York

Salisbury PF, Cross CE, Rieben PA (1963)

Chorda Tendinea Tension

Am. J. Physiology, 205, 385-92

Schummer A, Habermehl KH (1996)

Herz, Herzskelett

In: Habermehl, Vollmerhaus, Wilkens, Waibl (Hrsg.)

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, 3.Aufl., Band III, S.17-73

Parey, Berlin

Scott JE(1989)

Proteoglykan: Collagen Interactions and subfibrillar in collagen fibrils

J. Anat., 169, pp. 23-35

Scott JE (1990)

Proteoglycan: Collagen interactions and subfibrillar structure in collagen fibrils. Implications in the development and ageing of

connective tissues

J. Anatomy, 169, 23-35

Scott JE (1991)

Proteoglycan: Collagen interactions in connective tissues

Int. J. Biol. Macromol., Vol. 13 (3), S. 157-61

Scott JE (1996)

Proteodermatan and Proteokeratan Sulfate Proteins are Horseshoe shaped. Implications for their interactions with collagen

Biochemistry, vol. 35, N. 27, 8795-8799

Scott JE (2003)

Elasticity in extracellular matrix shape modules of tendon, cartilage, etc. A sliding proteoglycan-filament model

J. Physiology, 553, 335-343

Scott JE (2007)

Chemical morphology: the chemistry of our shape, in vivo and in vitro

Structural chemistry, Springer Verlag online

Skowasch, Schrempf, Wernert (2005)

Cells of primarily extravalvular origin in degenerative aortic valves and bioprostheses

European Heart Journal, 26 (23), S. 2576-80

Spörri H(1987)

Intraventrikuläre Druckverhältnisse

In: A. Scheunert, A. Trautmann, G. Wittke (Hrsg.),

Lehrbuch der Veterinär-Physiologie, S. 239, 241, 245, 246, 279

Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg

Sternberg SS (1997)

Normal Heart

In: Sternberg SS (Hrsg.)

Histology for Pathologists, S. 754-757

Lippincott-Raven, Philadelphia, New York

Tillmann B(2002)

Rumpf

In: Rauber/Kopsch, Leonhard, Tillmann, Töndury, Zilles (Hrsg.)

Anatomie des Menschen, 3. Aufl., Bd.1, S.14-48,148,149,207

Thieme, Stuttgart, New York

Weiss L (1983)

Connective tissue

In: Weiss (Hrsg.)

Histology, Cell and Tissue Biology, fifth edition, S. 144-159

Elsevier, New York, Amsterdam, Oxford

Welsch U (2003)

Gewebe, Kreislauforgane, Bewegungsapparat

In: Welsch

Lehrbuch Histologie, S.112-118, 150-156, 231,265, 266

Urban und Fischer, München, Jena

Welsch U (2006)

Gewebe, Kreislauforgane, Bewegungsapparat

In: Welsch

Lehrbuch Histologie, 2. Aufl., S. 124, 127-131, 256-259, 295-298

Elsevier, Urban&Fischer, München, Jena

WIRETEC (2007)

Internetrecherche

www.wiretec.de

Die Schemazeichnungen wurden, wenn nicht anders angegeben, vom Verfasser angefertigt.

VIII Danksagung und Lebenslauf

Danksagung

Herrn Professor Dr. rer. nat. Dr. med. Ulrich Welsch gilt mein herzlicher Dank für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit sowie die Bereitstellung des Arbeitsplatzes. Darüber hinaus gelten mein Dank der wissenschaftlichen Betreuung dieser Dissertation und die Gewährung großzügiger Freiheiten und Teilhabe am wissenschaftlichen Arbeiten.

Frau PD Dr. rer. nat. Mechthild Stöckelhuber verdanke ich große Hilfe bei der Einarbeitung und Hilfestellung bei der Anfertigung der digitalen lichtmikroskopischen Bilder.

Frau C. Köhler, Frau S. Herzmann, Frau S. Tost, Frau A. Sulz, B. Aschauer und Herrn E. Thielke bin ich für die Einarbeitung in die elektronen- und lichtmikroskopischen Techniken sowie für die stetige und freundliche Hilfestellung und Unterstützung sehr dankbar.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und insbesondere Isabel, die mich stets aus vollstem Herzen unterstützt haben.

Lebenslauf

Geboren am 10.04.1978 in München als zweiter Sohn von Christine Lahmer, geb. Sarreiter, und Karl Lahmer

- Sept. 1984 Einschulung in die Grundschule an der Stuntzstrasse in München
- Sept. 1988 Umschulung auf die Hauptschule an der Stuntzstrasse in München
- Sept. 1990 Wechsel auf die Realschule Fridtjof-Nansen in München
- Juli 1995 Mittlere Reife
- Sept. 1995 Wechsel auf die Städt. Fachoberschule für Wirtschaft und Recht in München
- Juni 1997 Fachhochschulreife
- Sept. 1997-
- Sept. 1998 Zivildienst im Klinikum Rechts der Isar der TU-München in München
- Sept. 1998 Besuch des Instituts für Unterricht, Vorbereitungsschule für externes Abitur
- Mai 2000 Allg. Hochschulreife am Erasmus Grasser Gymnasium in München
- April 2001 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
- April 2003 Ärztliche Vorprüfung und Wechsel an die Technische Universität München für den klinischen Abschnitt des Studiums der Humanmedizin
- Juni 2003 Beginn der vorliegenden Dissertation
- Feb. 2006 Praktisches Jahr mit Ausbildung in
- I und II Medizinische Klinik des Städt. Krankenhauses München Bogenhausen
 - Chirurgische Klinik im Kantonsspital Chur, Schweiz
 - Anästhesie am Universitätsklinikum Rechts der Isar der TU-München
- April/Mai
2007 Abschluss des Studiums der Humanmedizin an der TU-München mit der ärztlichen Abschlussprüfung
- Sept. 2007 Beginn der ärztlichen Tätigkeit in der II. Med. Klinik, Abt. für Nephrologie des Universitätsklinikums Rechts der Isar der TU-München