



10. Praktikum



Kardiovaskuläre Pathologie

II. Institut für Pathologie
Semmelweis Universität

Die Thematik des Pratikums

- **Arteriosklerose** (sklerose = „Verhärtung”)
 - Atherosklerose
 - Arteriolsklerose
 - Mediasklerose sec. Mönckeberg
- **Herzinfarkt** (akut / chronisch)
- **Infektive Endokarditiden**

Hauptkategorien der Gefäßkrankungen

- Lumeneinengung / -verschluss
 - Arteriosklerose
 - Thrombose
 - Embolie
- Schwächen der Gefäßstruktur
 - Dilatation (Varicositas / Aneurysma)
 - Dissektion
 - Ruptur
- Entzündung

Ätiologie der Atherosklerose

Die heute am meisten akzeptierte Hypothese:

„Antwortreaktion auf Schädigung“

„response to injury“
(„vereinigende Theorie“)

„Antwortreaktion auf Schädigung“ („response to injury“)

Atherosklerose ist eine **generelle** Gefäßreaktion!

Hervorrufende Ursachen z.B.:

- Mechanische Einwirkung
(Hypertonie, Trauma, iatrogen)
- Entzündung
- Irradiation
- Toxische Agentien (! oxidativer Stress !)

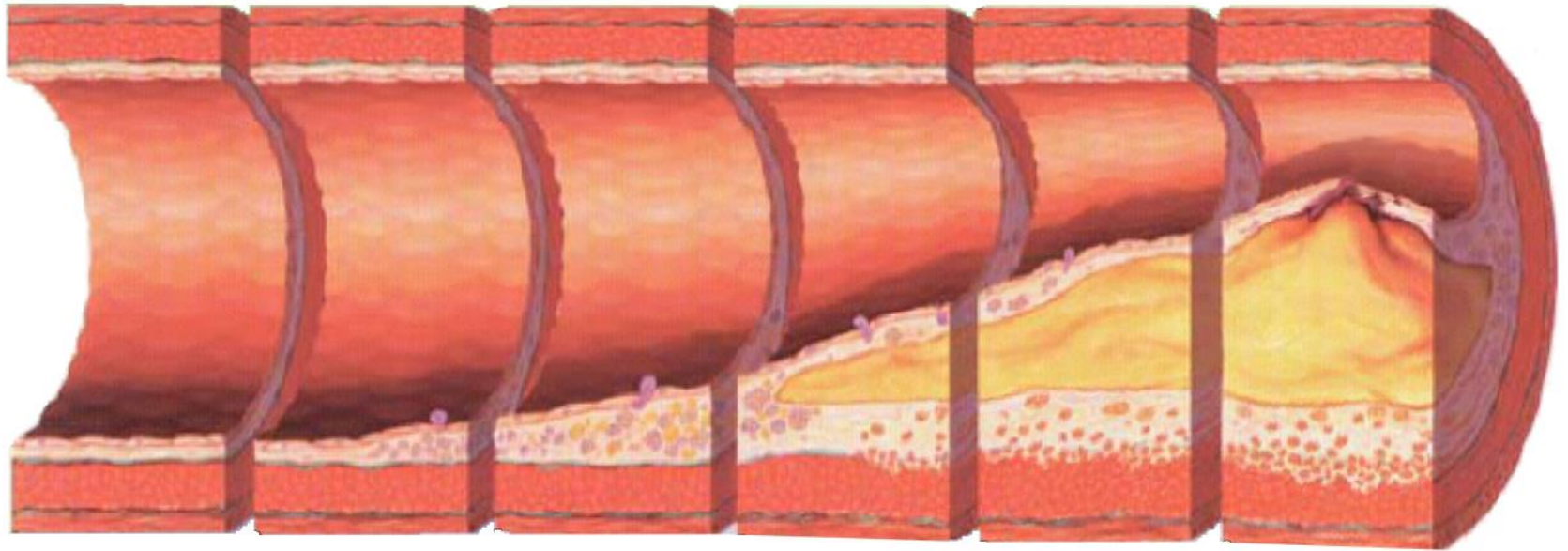
An den Gefäßverzweigungen findet man eine
schwerere Atherosklerose!
(turbulenter Fluss)

Pathogenese der Atherosklerose

(Antwortreaktion auf Schädigung)

- Endothelstimulation
- Entzündliche Reaktion-> gesteigerte Gefäßpermeabilität
- Anhäufung der Lipidsubstanzen (oxLDL, scavenger Rezeptoren)
- Makrophagen -> Schaumzellen
- Freisetzung von Zytokinen, Wachstumsfaktoren
- Einwanderung der glatten Muskelzellen in die Intima
- Proliferation der glatten Muskelzellen
- Produktion der extrazellulären Matrixkomponenten
- Remodelling der Gefäßwand, Kalzifikation

Stadien der Plaquebildung



Normales
Gefäß

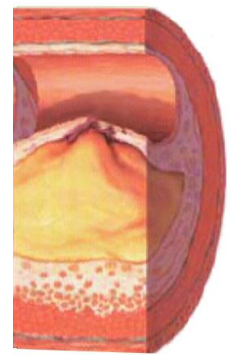
Fettstreifen
(‘fatty streak’)

Einwanderung von
glatten Muskelzellen,
Remodelling der
extrazellulären
Matrixkomponenten

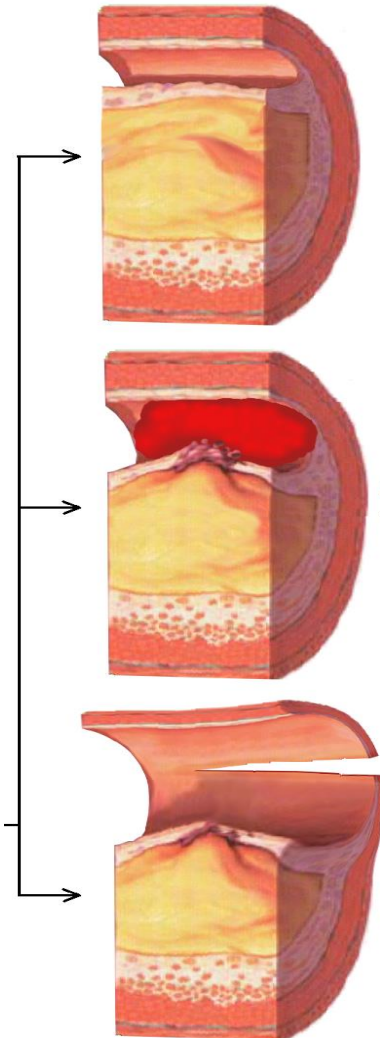
Atheromkern,
fibröse Kappe

Fortgeschrittene,
verletzungsanfällige
Plaque, Verkalkung
der Kappe

Fortgeschrittene Plaque...



Fortgeschrittene, verletzungsanfällige Plaque, Verkalkung der Kappe



Schwerer/ kritischer Grad der Okklusion

-> Ischämie.... -> Infarkt

Ruptur der fibrösen Kappe

-> Einblutung+ Thrombose

-> plötzlicher Gefäßverschluss

Gefäßaneurysma

Gefäßruptur (oder Dissektion)

Kuriosum

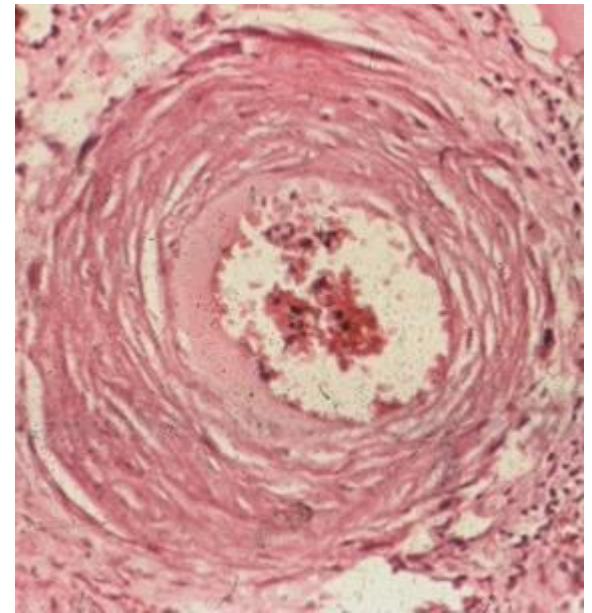
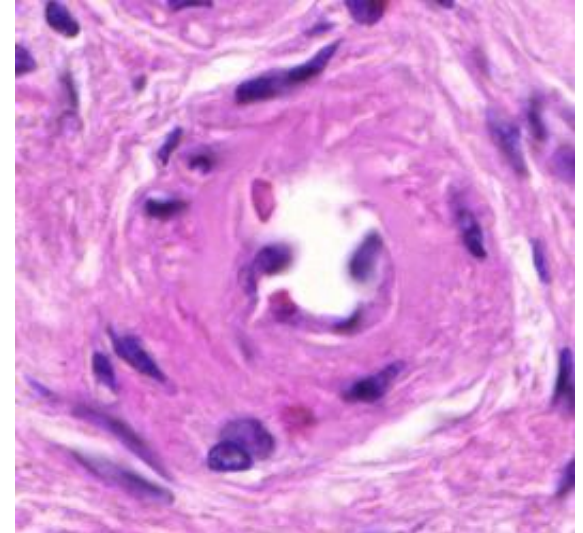
Intramyokardiale Koronarregionen haben **keine Sklerose**, auch Arterien mit **dünnem Myokardiumbedeckung** sind weinger betroffen!

*Scher, A. M. (2000). "Absence of atherosclerosis in human intramyocardial coronary arteries: a neglected phenomenon." Atherosclerosis **149**(1): 1-3.*

Arteriolosklerose

Kleine Arterien, Arteriolen

- **Hyaline Arteriolosklerose**
homogene Verdickung
erhöhte Produktion von extrazellulären
Matrixkomponenten der glatten Muskelzellen
- **Hyperplastische Arteriolosklerose**
lamelläre Elastose
bei starker Hypertonie



Nephrosclerosis arteriolosclerotica



Ischämische Herzkrankheit

- Veränderungen in der Balance der Sauerstoffversorgung und des Sauerstoffbedarfs des Herzmuskels

Erscheinungsformen:

- angina pectoris
- **Herzinfarkt**
- Chronische ischämische Herzerkrankung
- Plötzlicher Herztod

stabil / typisch
Prinzmetal
(vasospasmus)

Instabil
(crescendo-artig)



Zerfall der Plaque!

Herzinfarkt

Koagulationsnekrose des Myokardes

Beeinflussbare Risikofaktoren:

- Hyperlipidämie
- Hypertonie (> 140/90 Hgmm)
- Diabetes mellitus
(glykolisierte Proteine, erhöhte Fettmobilisation)
- Rauchen (oxidative Endothelschädigung)
- Übergewicht/ Bewegungsmangel

! Kollaterale Gefäßverbindungen bei erhöhter Belastung !

Herzinfarkt

Unbeeinflussbare Risikofaktoren:

- genetische Faktoren
- Altern
- männliches Geschlecht

Weitere Risikofaktoren:

- Erhöhter Fibrinogenspiegel im Serum
- Hyperhomozystinämie
- Erhöhte Herzfrequenz in Ruhe
- Verminderter Östrogenspiegel
- Orales Verhütungsmittel
- Psychischer Stress

Ursachen der koronaren Einengung oder des Verschlusses

- **Atherosklerose und Komplikationen (90 %)**
-schwere Okklusion, Plaqueeinblutung, Ruptur, Thrombose
- Embolie
- Kranzgefäßspasmus (Prinzmetal'sche 'variant'Angina)
- Entzündung, Autoimmunerkrankungen
- Iatrogene: z.B. Koronardissektion

Herzinfarkt

! Signifikante
Kranzgefäßstenose: über
70%

(Außer: Hauptstamm des linken
Kranzgefäßes. 50%)

Ursachen:

- Koronararteriosklerose
und erhöhte Belastung (Rolle des Kollateralnetzwerkes!)
- -> crescendo-artige Angina, NSTEMI -> **subendokardialer Herzinfarkt**
(ST-Streckenerhöhung im EKG nicht sichtbar)

Plötzlicher, totaler Verschluss der Koronarien
wegen Plaqueruptur + Thrombose, Embolie, Dissektion
-> STEMI (ST-Streckenerhöhung im EKG sichtbar)->
transmuraler Herzinfarkt

Lokalisation des Herzinfarktes aufgrund des betroffenen Herzkranzgefäßes

- 40-50%: linkes Kranzgefäß: ramus interventricularis anterior (Left Anterior Descending LAD)

„Witwenmacher“
(proximale LAD Läsion)

- Vorderwand der linken Kammer
- ventrale Zweidrittel des Septums
- Vorderwand der rechten Kammer nahe Septum
- apex

Hinterwand: a. interventricularis anterior: dominanz-abhängig!

- 30-40%: rechte Kranzgefäß (right coronary artery RCA)

- rechte Kammer

→ -90% von RCA

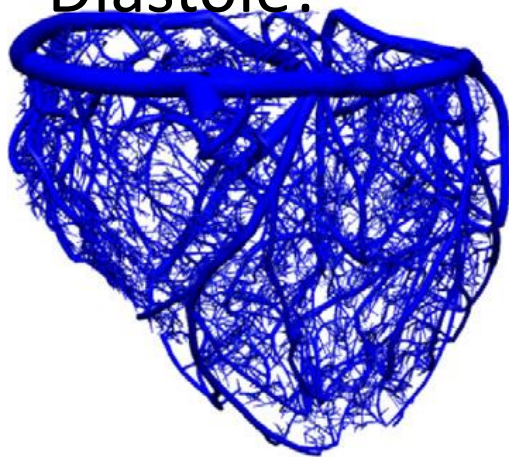
- 15-20%: Ramus circumflexus (CX)

- laterale Wand der linken Kammer

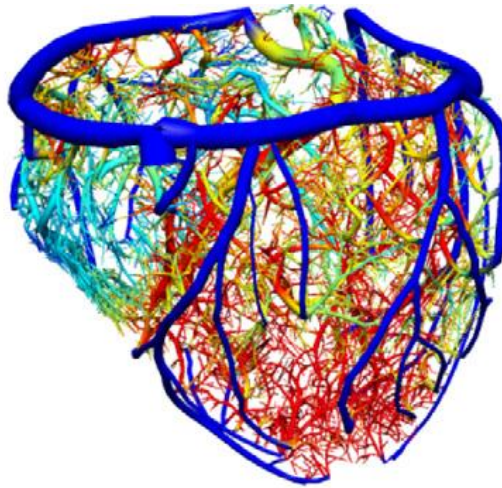
→ -10% von CX

Am frühesten beschädigt: subendokardiales Myokardium

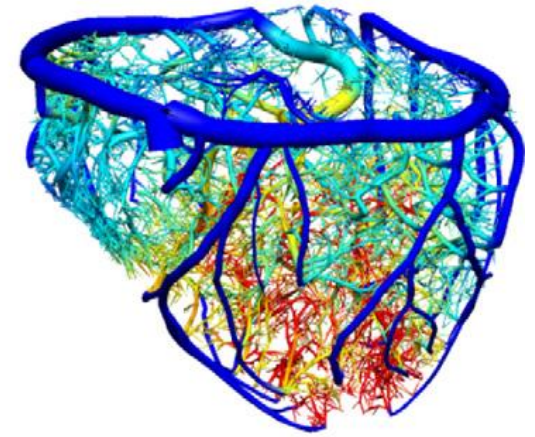
Ursache: die am stärksten exponierte Region in der Systole (druckbedingt), Blutversorgung nur in der Diastole!



Ende der
Diastole



Isovolumetrische
Kontraktion



Ende der Systole

Farbskala: niedriger Druck

Hoher Druck

Herzinfarkt

Seltener Ursachen:

- Fehlbildung des Herzkranzgefäßes
- Myokardiale Brücke über eine Koronarstrecke
- Koronares Steal-Phänomen
- hämorheologische Parameter, extrem variabler Hämatokrit z.B.:
 - disseminierte intravasale Koagulopathie
 - Polycythämie
 - Thrombocytose

Morphologische Veränderungen beim Myokardinfarkt im Zeitverlauf

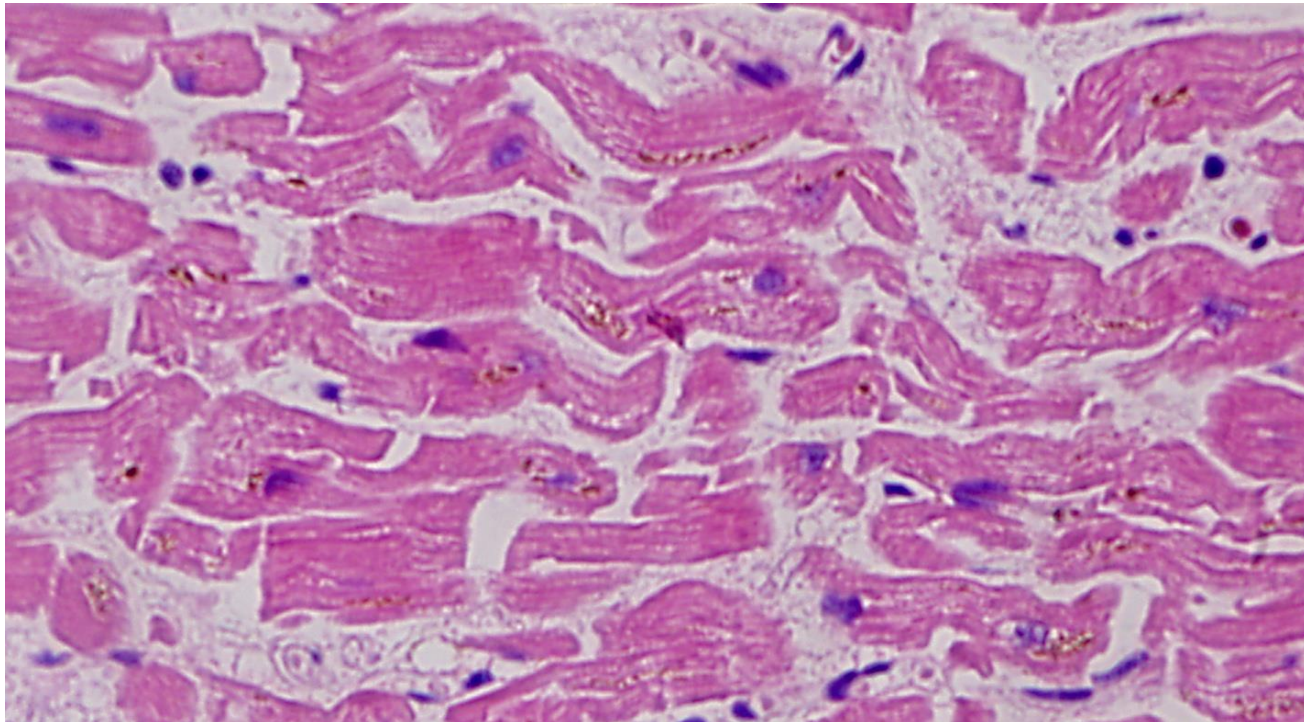
0-30 Minuten: ausschließlich elektronmikroskopisch erkennbar: Glykogenschwund, Mitochondrienschwellung, Muskelfaserrelaxation

Makroskopisch oder lichtmikroskopische noch keine sichtbare Veränderung!

Myokardinfarkt

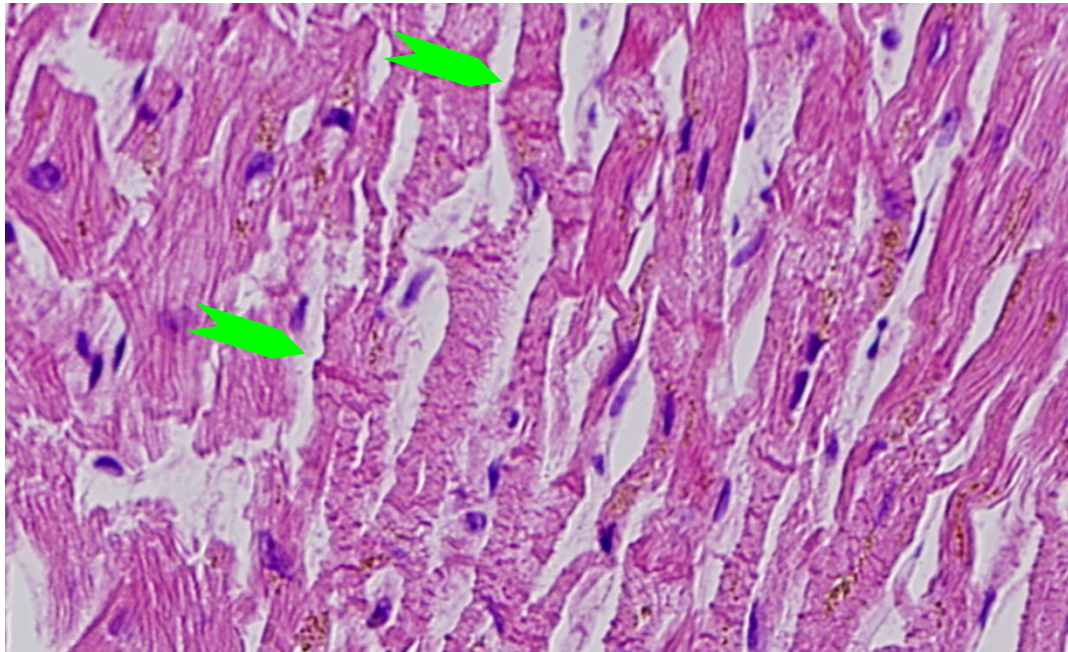
1/2-4h

Mit Lichtmikroskop erkennbare
Muskefaserrelaxation
wellenförmige Muskelfasern am Rand...
Glikogendepletion, Schwellung der Zellen



Myokardinfarkt irreversible Phase

- 4-12h Anfang der koagulationsnekrose, Blutung
- 12-24h Pyknotische Zellkerne, Hypereosinophilie,
Kontraktionsbandnekrose



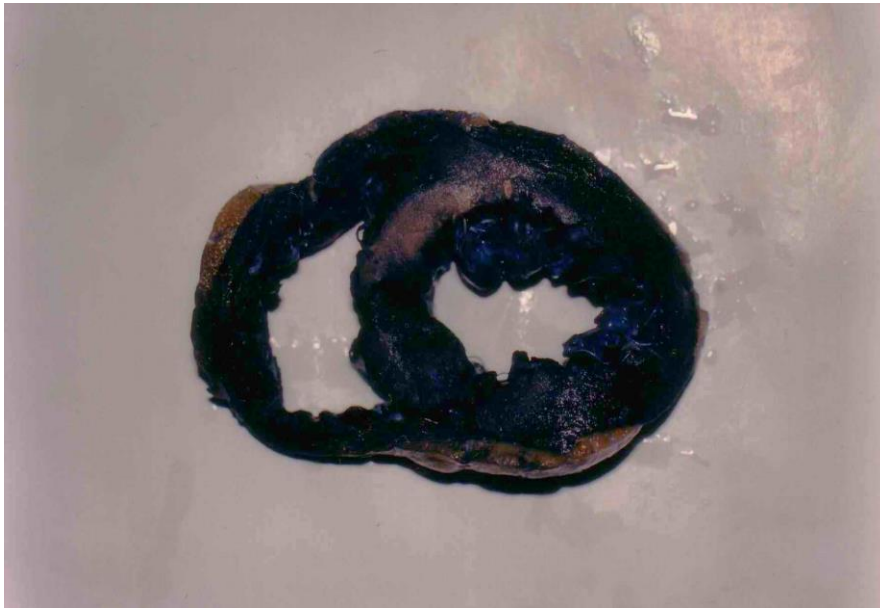
Danach: Anfang der granulozytären Infiltration ...
(Manchmal schon nach 9 Stunden bemerkbar)

Makroskopie

Erste Zeichen: dunkelrote Abblassung, Einblutung...

Infiltration von neutrophilen Granulozyten, „gelb“

Bis dahin...?



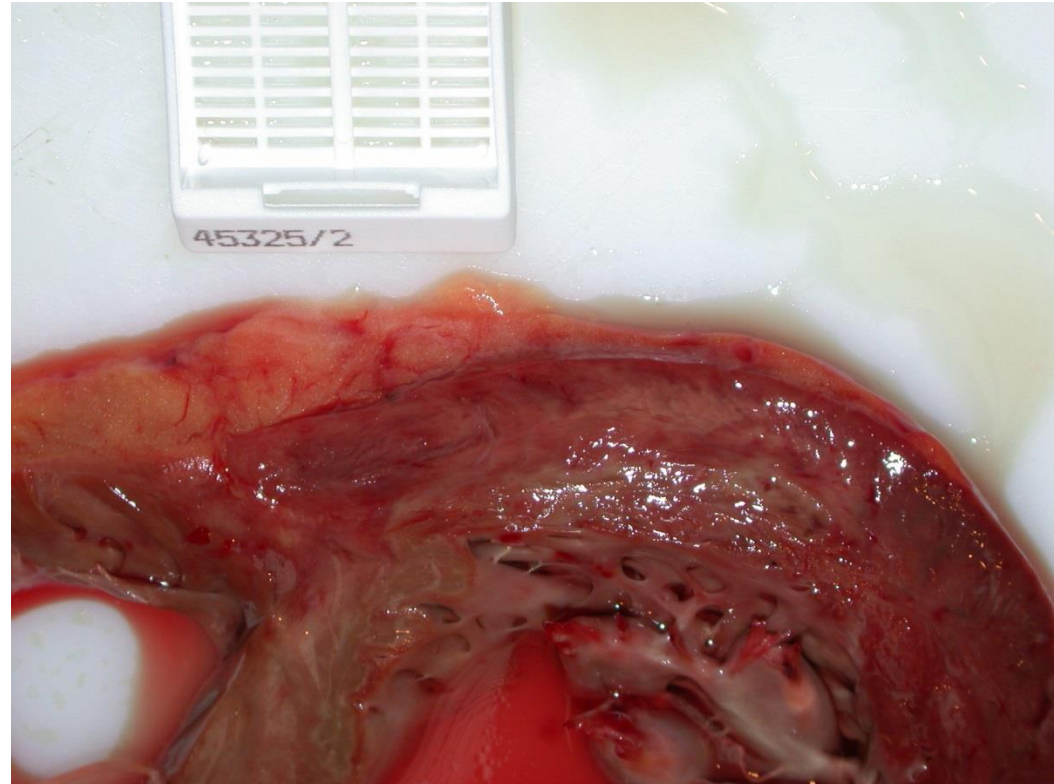
Nitro-blue tetrazolium-chlorid Reaktion! -> Infarktareale sind schwächer gefärbt!

Nach 3-4 Stunden auswertbar! Hintergrund: oxidative Reaktionen werden in lebendigen Zellen gezeigt.

(lila-blau Farbe: lebensfähiges Myokard, grau: Infarktareal)

Morphologie des Herzinfarktes

- **1-3 Tage:**
 - Koagulationsnekrose entwickelt sich weiter
 - Zahlreiche neutrophile Granulozyten
 - Auflösung der Querstreifung und Zellkerne



Lehmgelbe Areale

3.-7....10. Tage: „landkartenartiges Herz“

- Totale Auflösung der Kerne und Querstreifung
- Abgestorbene Muskelfasern werden abgebaut
- Neutrophile Granulozyten sterben und werden phagozytiert

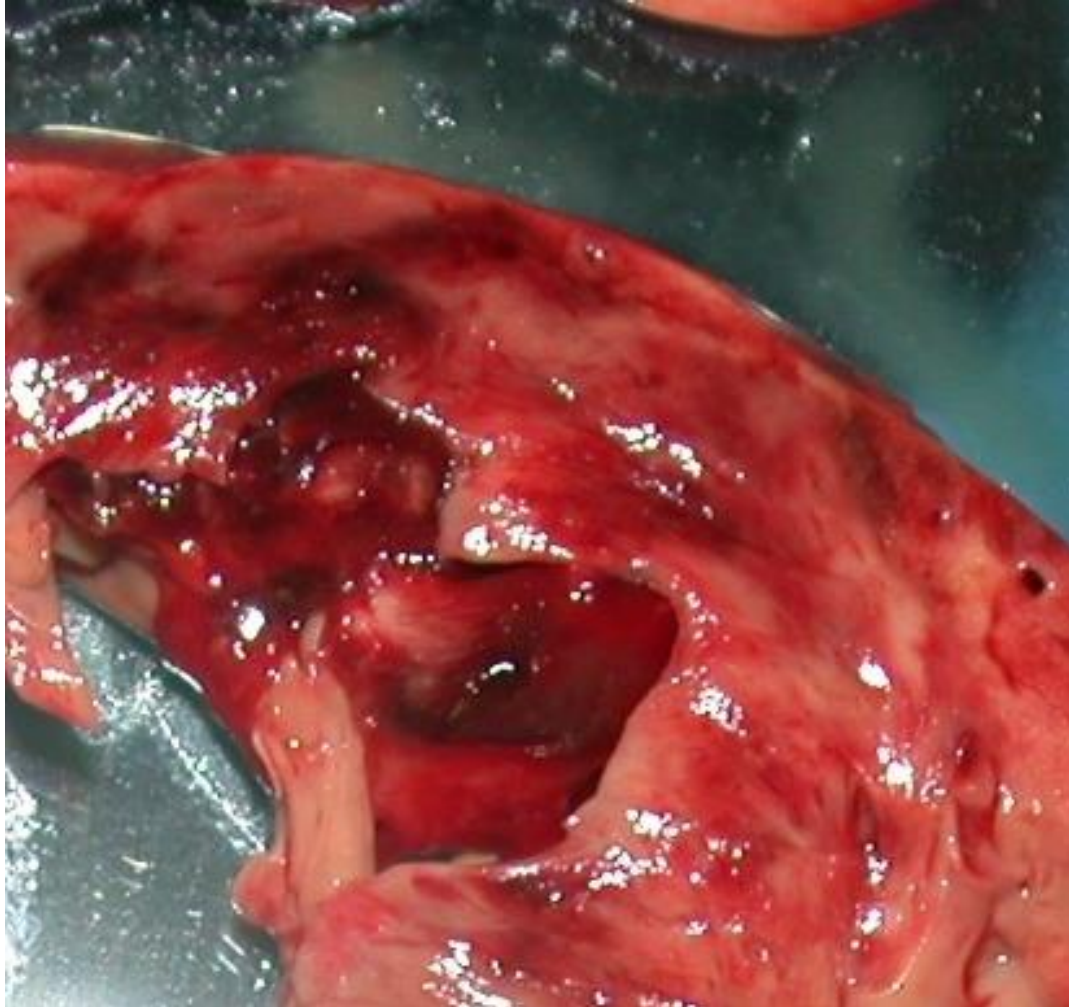


**Mechanische
Komplikationen kommen
typisch in dieser Zeit
vor!!!**

Frühkomplikationen

- Motilitätsstörungen des Myokards -> Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen -> plötzlicher Herztod
(Kammerflimmern!)
- Ruptur:
 - Papillarmuskel -> akute Klappeninsuffizienz
 - Wandmuskulatur -> Herztamponade
 - Kammerseptum -> Shunt
- Parietale Thromben -> Embolisation
- Pericarditis epistenocardica

Einblutung nach Reperfusion

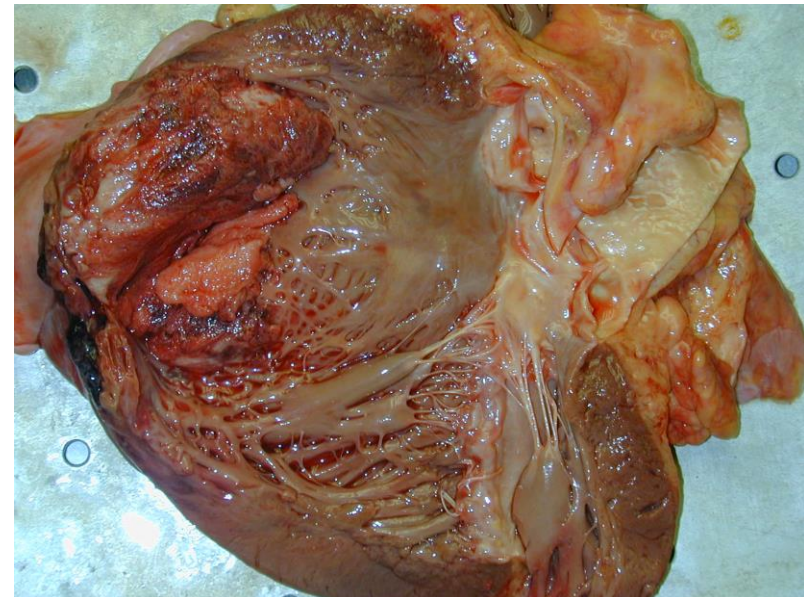
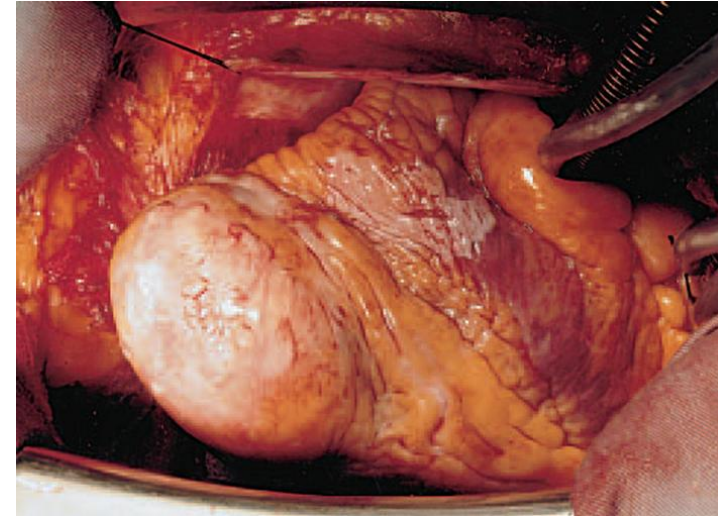


Spätere morphologische Veränderungen

- 10-14.Tage:
 - rotgrauer Randsaum
 - Granulationsgewebe
- 2-8. Wochen:
 - grauweiße Narbe
 - von außen nach innen
 - Kollagenfasern
 - vermindernte Zellularität
- Nach mehr als 2 Monaten:
 - Myokardschwiele

Spätkomplikationen

- Narbenbildung
- Persistente Herzrhythmusstörungen
- Dressler-Syndrom
(Perikarditis, Fibrose, Pleuritis, Pneumonie)
- Herzwandaneurysma
 - Thrombose -> Embolisierung!
 - Verkalkung
- Herzinsuffizienz



Endokarditiden

- Lokalisation: Endocarditis valvularis / parietalis
- Ätiologie:
 - infektiöse Endokarditiden:
 - bakterielle: akute / subakute
 - (virale, mykotische)
 - nicht-infektiöse Endokarditiden:
 - Endocarditis rheumatica (Teilerscheinung des rheumatischen Fiebers)
 - Endokarditis Libmann-Sacks (Ablagerung von Immunkomplexen bei SLE)
 - Löffler-Endokarditis (Endomyokarditis eosinophilica)
 - Endocarditis thrombotica (Folgezustand auszehrender Erkrankungen)

Rheumatisches Fieber (RF)

- **Immunvermittelte** Erkrankung nach einer Infektion mit Streptokokken
 - durch ***β-hämolysierende Streptokokken*** wird eine pathologische Immunreaktion mit kreuzreagierenden Antikörpern gegen körpereigene Antigene ausgelöst
 - Herz, Haut, Nieren, und Gelenke werden befallen
 - 2-3 Wochen nach der Infektion (Pharyngealinfekt)
- Die Inzidenz ist in entwickelten Ländern gesunken. (Antibiotika)

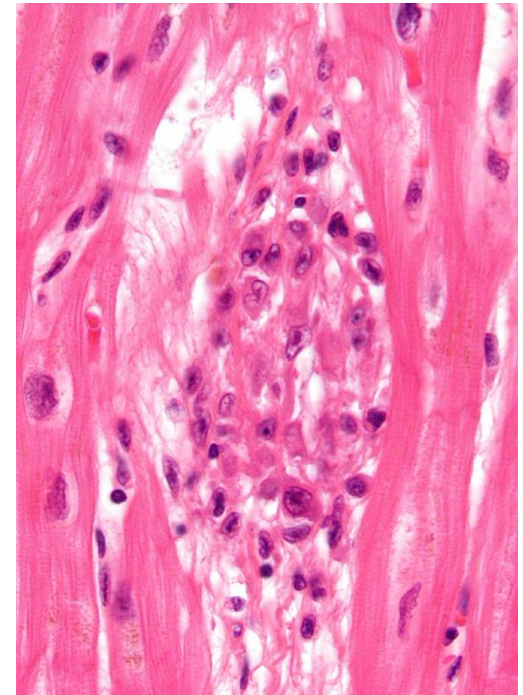
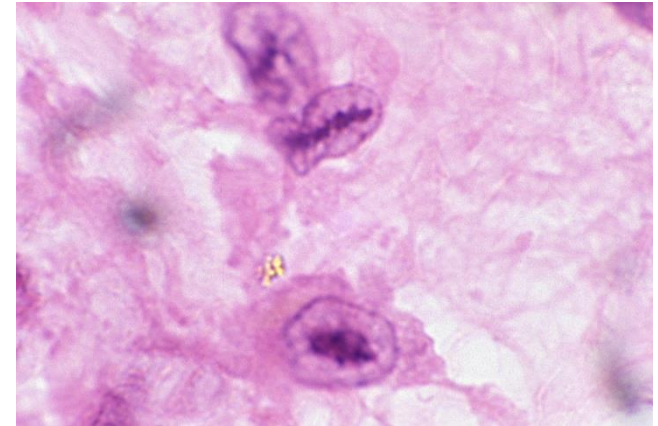
Akutes rheumatisches Fieber

Jones-Hauptkriterien: (min. 2)

- Karditis (Endokarditis / Myokarditis / Pankarditis)
- akute, „wandernde“ Polyarthrit (großer Gelenke)
- Erythema marginatum
- Subkutane Knötchen
- Chorea minor Sydenham

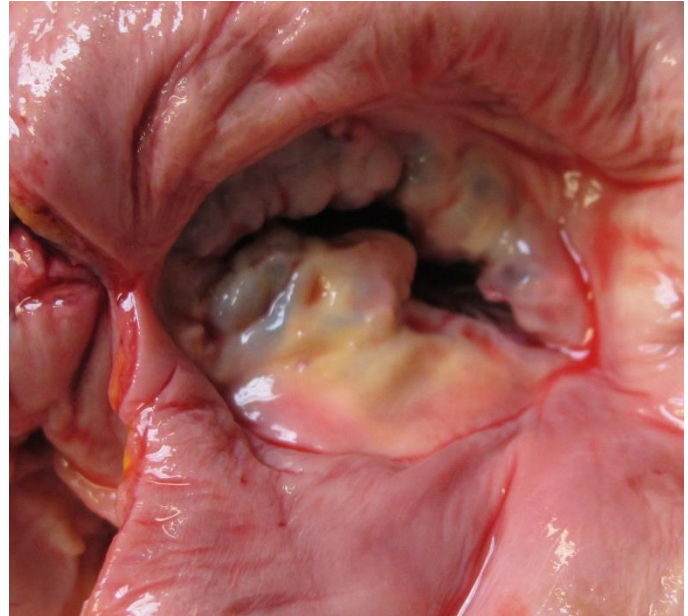
Histologie:

- Anitschkow-Zellen (Histiozyten mit eulenartigen Nukleoli)
- Aschoff-Knötchen (fibrinoide Nekrose umgeben von Rund- und Riesenzellen)
- Fibrinexudat im Perikard
- Myokarditis
- Fibrinoid



Chronisches Rheumatisches Fieber

- narbige **Organisation**
- Herzklappen sind am häufigsten befallen:
 - > Verdickung/ Schrumpfung/ Verklebung
- Mitralklappe: 70% Aortenklappe: 25%
- Mikroskopisch:
 - Fibrose
 - Neovaskularisation
- Klinisches Korrelat:
 - bis zu 60 Prozent aller Befallenen zeigen Langzeitschäden am Herzen -
Stenose und/oder Insuffizienz



Infektiöse Endokarditis (IE)

Akute oder subakute Verlaufsform

Bestimmt von:

- Virulenzeigenschaften des Erregers
- Vorhandensein von kongenitalen oder erworbenen Herzklappenfehlern

Akute IE - Symptomatik, Komplikationen

- Hochvirulente Erreger
- Fieber!
- Klappendestruktion -> akut auftretende Insuffizienz!
(innerhalb von Tagen)
- Verschleppung von Keimen in andere Organe:
-> septische Infarkte, Abszessbildung, Sepsis!
- Myokardialabszess
- Intrakardiale Fisteln (pl. aorta – rechter Vorhof)
- Perikarditis, Pleuritis

Subakute Symptome

- Fieber (FUO), Müdigkeit, allgemeine Schwäche
- Schottmüller Trias:
Herzgeräusche, Milzvergrößerung, Hämaturie
- Petechien
- Osler-Knötchen: linsengroße schmerzhaft rötliche Knötchen, besonders an Finger und/oder Zehen (= immunkomplexbedingte Vaskulitis)
- Janeway-Läsion: Hämorrhagische Läsion im Bereich der Handfläche/Fußsohle (nicht schmerzhaft)
- Roth-Flecken: Retinablutung
- mykotische Aneurysmen (Embolisation der Vasa vasorum)

Risikofaktoren

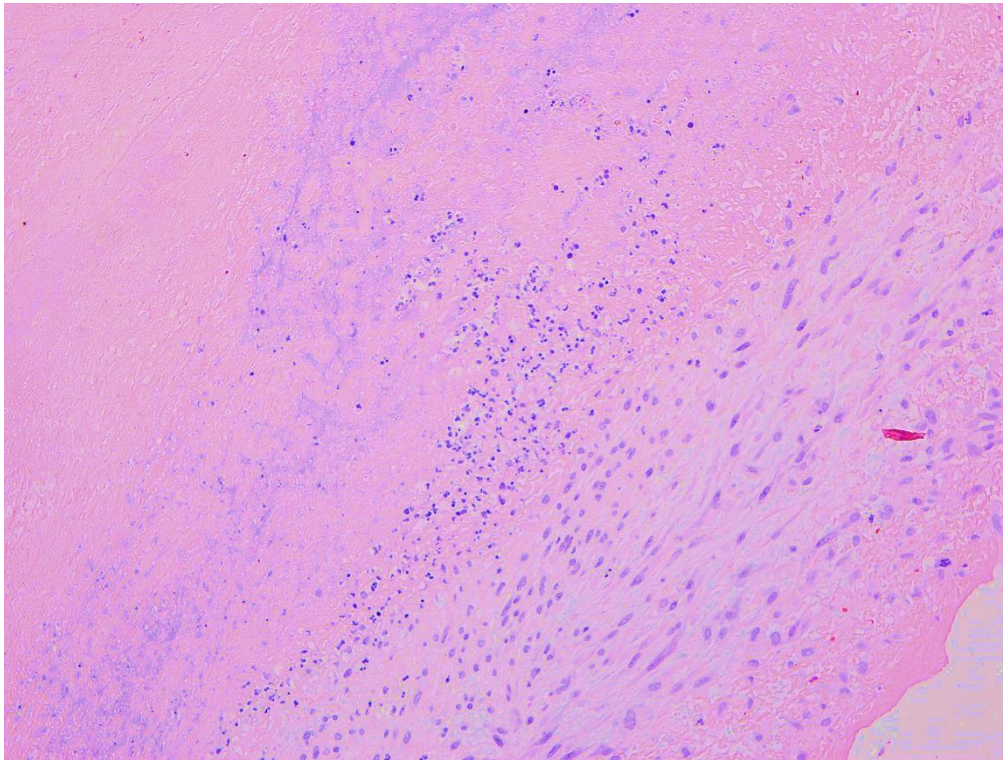
- Klappenprothesen
- vorherige Endokarditis
- kongenitale Herzfehler (zyanotische!)
- rheumatische Herzklappenerkrankungen
- Herzklappenfehler
(z. B. bikuspidale oder verkalkte Aortenklappen, Mitralklappenprolaps mit oder ohne Undichtigkeit)
- hypertrophe Kardiomyopathie
- i.v. Drogenabhängigen
(Rechtsherzendokarditis!)
- Schrittmacher-Elektroden
- Eintrittspforten: zentrale Venenkatheter, Injektionseinstichstellen
- implantierten Fremdmaterialien (z. B. ventrikuloperitonealer Shunt, Prothesen)
- **invasive Eingriffe** (zahnärztliche, medizinische oder chirurgische)
- Immunkompromittierung
- Diabetes mellitus
- bösartige Tumoren

Besonders virulente Erreger können eine Endokarditis auch an gesunden Herzklappen verursachen!

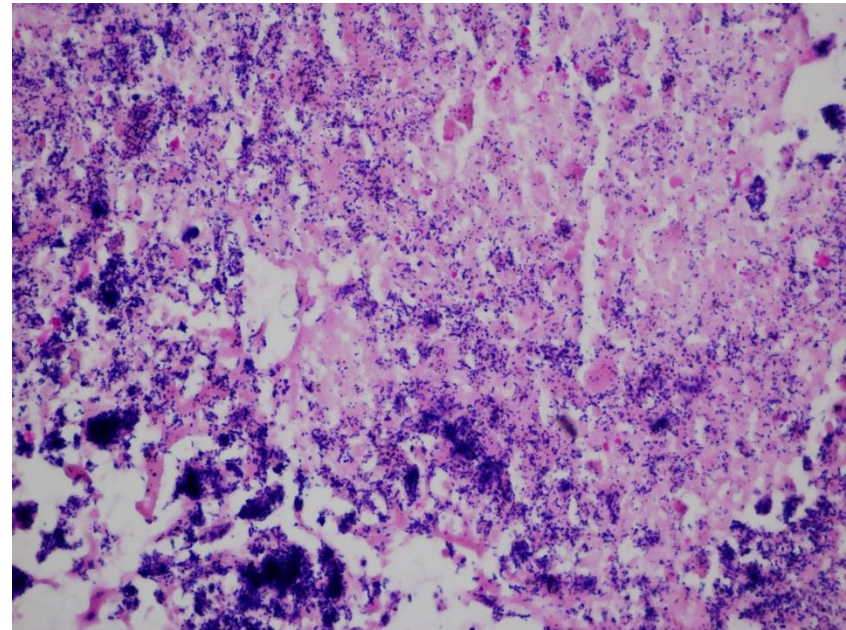
Erreger von IE

- Staphylococcus aureus
- Streptokokken (α -hämolyisierende/ vergrünende – physiologische Flora des Mundraumes)
- HACEK-Organismen (Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella)
- gramnegative Bakterien
- Enterokokken (faecalis)
- Selten: Pilzen, Rickettsia, Chlamydia
!!! Bartonella, Coxiella, Legionella, Nocardia...

Infizierte Herzklappe

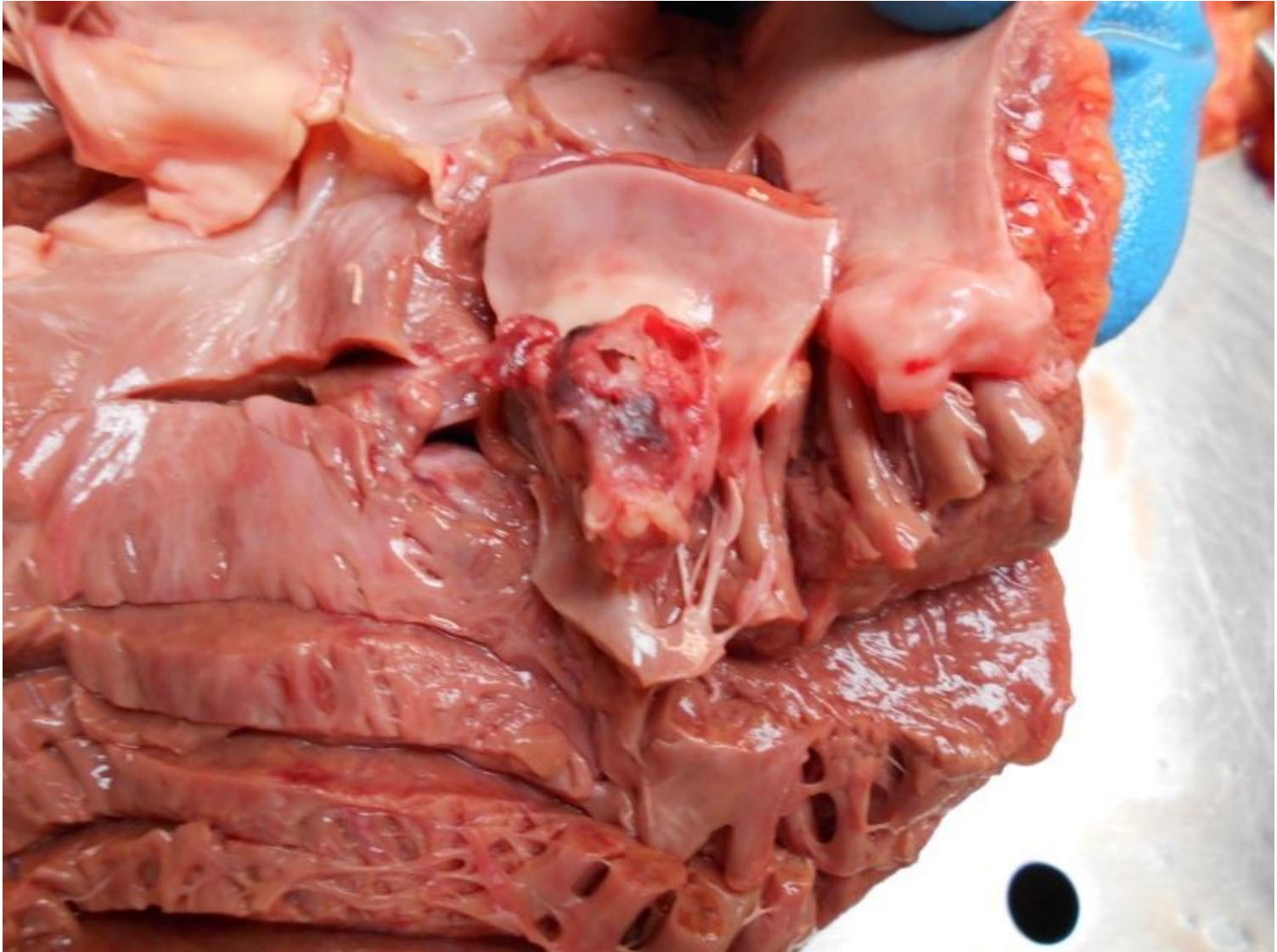


Verdickte Klappe mit neutrophilen
Granulozyten, Fibrin, Bakteriennestern/
-rasen und Fibrinauflagerungen

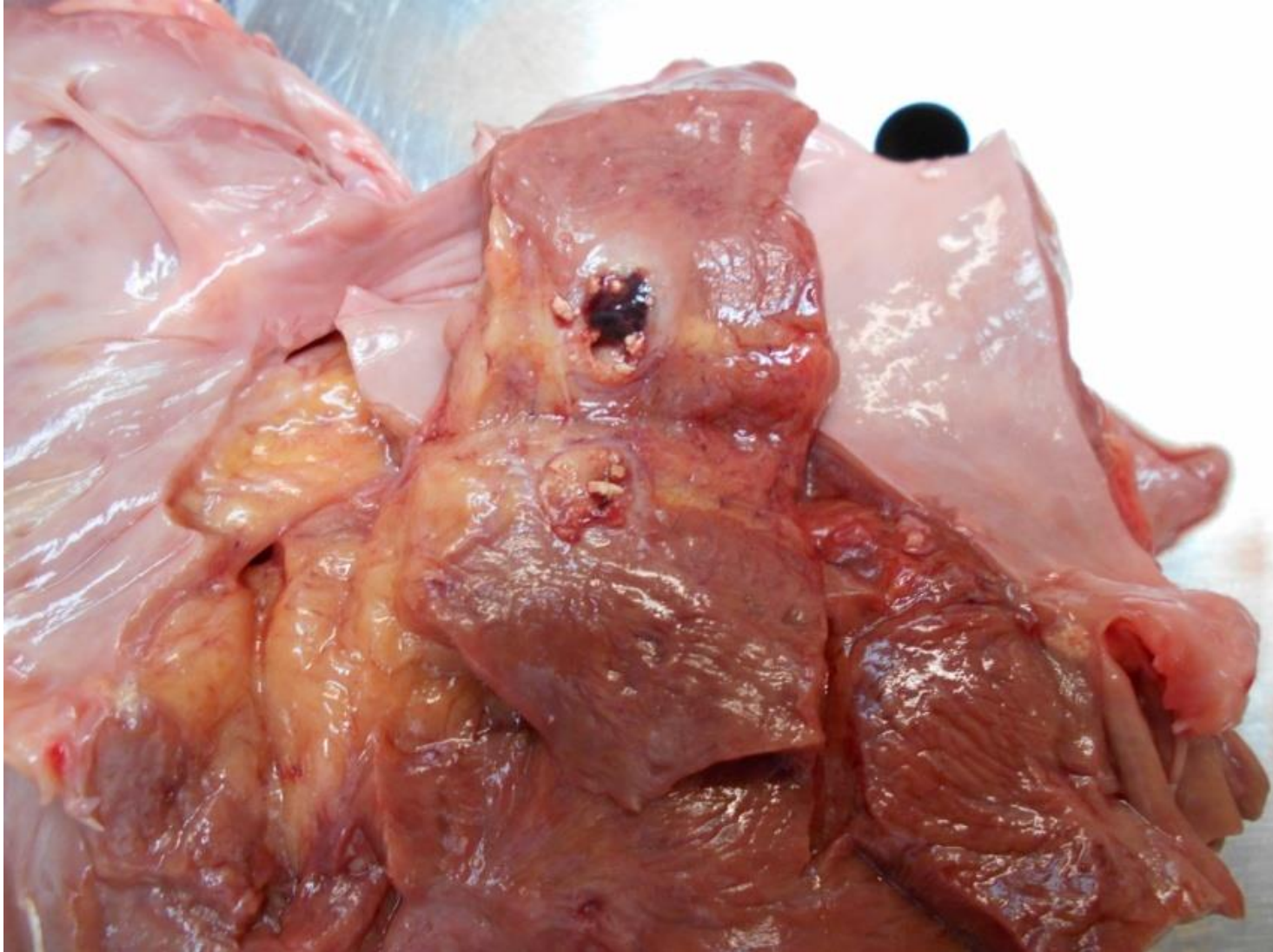


Gram-positive Kokken

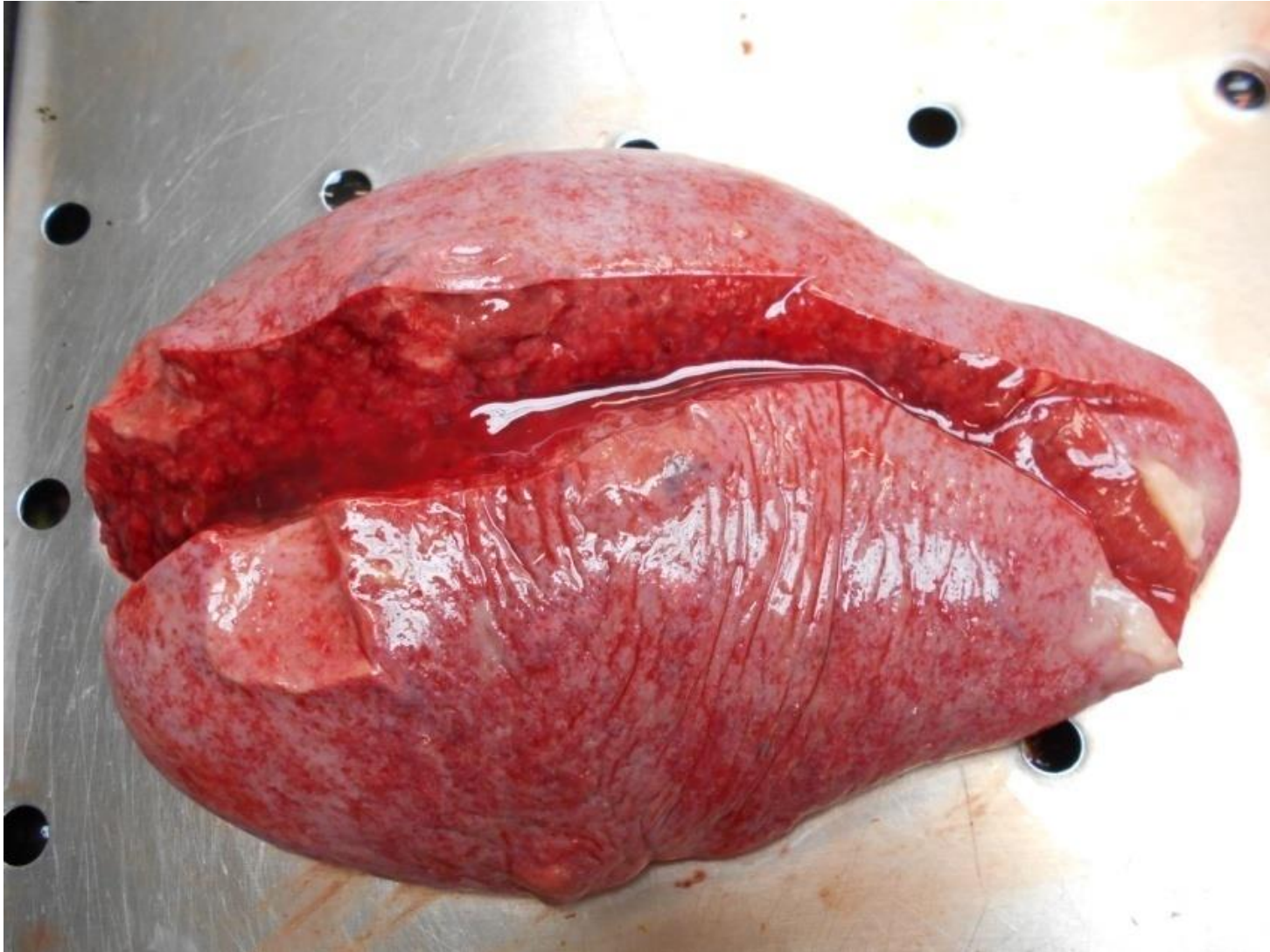
Vegetation auf einer Mitralklappe



...darunter Myokardabszess!



Septische Embolisatio der Milz



Septische Embolie im Gehirn -> Aufweichung

