

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Histologische und histomorphometrische Analyse  
der Beschaffenheit der Tunica media der Aorta  
bei Patienten mit akuter Typ-A-Dissektion

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité  
Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Vivien Bossé  
aus Lutherstadt Wittenberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Meyer  
2. Prof. Dr. med. H. Stein  
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Bauer

Datum der Promotion: 22.06.2007

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen der Anatomie, Physiologie und Pathologie</b>	<b>3</b>
2.1. Struktur und Funktion der Aorta	3
2.2. Aorta in Maß und Zahl	6
2.3. Aortendissektion	6
2.3.1. Definition	6
2.3.2. Aortenaneurysma versus Aortendissektion	7
2.3.3. Pathophysiologie	8
2.3.4. Klassifikationen der Aortendissektion	9
2.3.5. Prädisponierende Faktoren der Typ-A-Dissektion	10
2.3.6. Klinik und Komplikationen der Typ-A-Dissektion	12
2.3.7. Epidemiologische Fakten	13
<b>3. Ziel- und Aufgabenstellung</b>	<b>15</b>
<b>4. Material und Methoden</b>	<b>17</b>
4.1. Material	17
4.2. Methoden	18
4.2.1. Allgemeine Datenerfassung	18
4.2.2. Histologische Aufbereitung der Gewebeproben	18
4.2.3. Konventionell histologische Bewertung der Aortenwand	19
4.2.3.1. Befundungsschema für Aortenwände	20
4.2.4. Bildanalyseverfahren	22
4.2.5. Verwendete Geräte und Programme des Bildanalyseverfahrens	22
4.2.6. Vermessungstechniken zu den einzelnen Parametern	23
4.2.6.1. Stärke der Media	23
4.2.6.2. Relativer Gehalt an kollagenem Bindegewebe	25
4.2.6.3. Stärke der elastischen Membranen und Stärke des interlamellären Raumes	27
4.2.6.4. Wandstärken und Durchmesser der Lumen	

	der Vasa vasorum	30
	4.2.6.4.1. Auswahl der zu vermessenden Präparate	30
	4.2.7. Statistische Auswertung	31
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
	5.1. Charakterisierung der Patientenpopulationen von Dissektions- und Vergleichsgruppe	32
	5.2. Konventionell histologische Bewertung der Aortenwand	37
	5.3. Vermessungsergebnisse	43
	5.3.1. Stärke der Media	43
	5.3.2. Relativer Gehalt an kollagenen Fasern	48
	5.3.3. Stärke der elastischen Membranen	52
	5.3.4. Stärke des interlamellären Raumes	56
	5.3.5. Anzahl der elastischen Lamellen pro Media	60
	5.3.6. Wandstärken und Durchmesser der Lumen der Vasa vasorum	65
	5.4. Ergebnisvergleich und statistische Signifikanzprüfung	66
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>68</b>
	6.1. Diskussion des Untersuchungsmaterials und der Methode	68
	6.2. Diskussion der Ergebnisse	70
	6.2.1. Diskussion der konventionell histologischen Ergebnisse	70
	6.2.1.1. Die Intima - Die Bedeutung der Arteriosklerose	70
	6.2.1.2. Elastische Lamellen	71
	6.2.1.3. Medianekrosen	71
	6.2.1.4. Narben	72
	6.2.1.5. Interlamelläre Räume	72
	6.2.1.6. Interzellulärsubstanz	73
	6.2.1.7. Kollagengehalt	73
	6.2.1.8. Die Adventitia - Die Bedeutung der Vasa vasorum	74
	6.2.2. Diskussion der histomorphometrischen Ergebnisse	76
	6.2.2.1. Stärke der Media	76
	6.2.2.2. Relativer Gehalt an kollagenen Fasern	77
	6.2.2.2. Stärke der elastischen Membranen	77
	6.2.2.3. Stärke des interlamellären Raumes	78

6.2.2.4. Anzahl der elastischen Lamellen pro Media	79
6.2.3. Diskussion des Einflusses der Hypertonie bei Typ-A-Dissektion	80
<b>7. Schlußfolgerungen</b>	<b>81</b>
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>83</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>Anhang</b>	<b>95</b>
<b>10. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>11. Tabellenverzeichnis</b>	<b>96</b>
<b>12. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>97</b>
<b>13. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>100</b>
<b>14. Curriculum vitae</b>	<b>101</b>
<b>15. Danksagung</b>	<b>102</b>

## 7. Schlußfolgerungen

Die ausführliche morphometrische und konventionell histologische Untersuchung in der vorliegenden Arbeit lässt folgende Aussagen zu:

Die Vergrößerung der Stärke der Media scheint Folge der Zunahme der Stärke und der Anzahl der elastischen Membranen zu sein. Zusätzlich trägt die vermehrte Einlagerung der Interzellulärsubstanz (MPS) in die Media zur Verdickung dieser bei. Die Verlängerung des Diffusionsweges und eine so verzögerte Diffusion könnten die Entstehung der Medianekrose auslösen.

Ein weiterer Aspekt, der die Elastizität der Media wahrscheinlich deutlich beeinträchtigt, ist ihrer Streckung der Lamellen, wodurch das elastische Netz für Zerreißen sehr anfällig wird.

Die Störung der Architektur der Media kommt außerdem durch die quantitativ meßbare Abnahme des Kollagengehalts zum Ausdruck. Dies könnte als ein neuer Aspekt bei der Typisierung von Aortenwunderkrankungen hinsichtlich der Typ-A-Dissektion gewertet werden.

Insgesamt könnte der Strukturwandel der Media als Kompensationsmechanismus verstanden werden. Offenbar sind aber die Morphologie und damit auch die Funktion so nachhaltig verändert, daß die Integrität der Aortenwand für ihre spezifische Aufgabe eingeschränkt ist. Die Stabilität der Aortenwand ist so erheblich reduziert, daß schon geringere Druckspitzen beziehungsweise andere „Stresssituationen“ als bei der gesunden Aorta ausreichen, um eine Dissektion hervorzurufen.

In der vorliegenden Arbeit konnte nicht geklärt werden, was die Ursachen derartig gravierender Umbauprozesse sind. Neben bekannten Gendefekten, wie zum Beispiel das Marfan- Syndrom, sind wahrscheinlich weitere kongenitale Defekte für die Entwicklung einer Dissektion verantwortlich. In anderen Publikationen wird zum Beispiel auf Mutationen beim Fibrillin-1-Gen im Zusammenhang mit Typ-A-Dissektion hingewiesen (Francke et al. 1995, Furthmayr und Francke 1997).

Zweifelsohne sind weiterführende Untersuchungen notwendig, um die Genese der Erkrankung zufrieden stellend aufzuklären. Dennoch haben die eigenen Untersuchungen einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Veränderung der Morphologie der Aortenwand bei der Typ-A-Dissektion erbracht.

## 8. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, durch systematische Untersuchungen zu ermitteln, ob und, wenn ja, welche strukturellen Veränderungen bei der Typ-A-Dissektion in der Media der Aortenwand beobachtet werden können.

Zu diesem Zwecke wurden Gewebeproben der Aorta ascendens von 146 Patienten mit gesicherter Typ-A-Dissektion und je 33 Todesfälle aus den Herzzentren Bernau und Cottbus untersucht.

Ein Schwerpunkt der Arbeit war die histomorphometrische Untersuchung der Präparate mit einem halbautomatischen Bildanalyseverfahren. Bei der Vermessung der Parameter: Stärke der Media, relativer Gehalt an kollagenen Fasern, Stärke der elastischen Membranen, Stärke des interlamellären Raumes und Anzahl der elastischen Lamellen pro Media wurden vier statistisch signifikante Ergebnisse ermittelt.

Erstens lag die Stärke der Media bei den Patienten mit Typ-A-Dissektion im Vergleich zu den Patienten ohne Dissektion statistisch signifikant höher.

Zweitens wurde beim Patientenkollektiv mit Typ-A-Dissektion ein statistisch signifikant geringerer Gehalt an kollagenen Fasern als beim Vergleichskollektiv festgestellt.

Drittens ergab die Vermessung der elastischen Membranen, daß bei der Dissektionsgruppe die Stärke der elastischen Membranen statistisch signifikant größer war als bei der Vergleichsgruppe.



Und viertens war die Anzahl der elastischen Lamellen bei den Patienten mit Dissektion statistisch signifikant höher als beim Vergleichskollektiv.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Größe des interlamellären Raumes.

Bei der Betrachtung der Parameter in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigte sich eine Auffälligkeit beim Vergleich der Stärke der Media. Bei den Frauen war dieser deutlich größer als bei den Männern. Weitere geschlechtsspezifische Unterschiede bestanden nicht.

Bei der Besichtigung der Parameter in Abhängigkeit vom Lebensalter wurde erkennbar, daß die mittlere Altersgruppe besonders manifest von der Größenzunahme des interlamellären Raumes sowie des Mediadurchmessers betroffen war. Der relative Gehalt an kollagenen Fasern stieg mit zunehmendem Alter an, die Dicke der elastischen Lamellen verhielt sich gegenläufig und nahm ab.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit war die ausführliche Erfassung von Daten anhand konventionell histologischer Untersuchungen der Präparate und die Vervollständigung eines Schemas zur Bewertung der gesamten Aortenwand.

Abschließend wurden die ermittelten Daten und die daraus abgeleiteten Erkenntnisse ausführlich und unter Einbeziehung der aktuellen Literatur diskutiert.

## 10. Abkürzungsverzeichnis

DG	Dissektionsgruppe
VG	Vergleichsgruppe
EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
MPS	Mucopolysaccharide
SD	Standardabweichung
SPSS	Programmpaket zur statistischen Datenanalyse

## 11. Tabellenverzeichnis

	Seite	
Tabelle 1	Epidemiologie des akuten Aortensyndroms	14
Tabelle 2	Gerätekomponenten der Versuchsanordnung	22
Tabelle 3	Geschlechterverteilung	32
Tabelle 4	Altersverteilung	33
Tabelle 5	koronare Herzkrankheit	33
Tabelle 6	Myokardinfarkt	34
Tabelle 7	Arterieller Hypertonus	34
Tabelle 8	Diabetes mellitus	35
Tabelle 9	Vitien	35
Tabelle 10	Hyperlipidämie	36
Tabelle 11	Nikotinabusus	36
Tabelle 12	Bewertungsergebnisse von Aortenwänden bei Patienten mit Typ-A-Dissektion und der Vergleichsgruppe	39
Tabelle 13	Fallzahlen der Mediavermessung	43
Tabelle 14	Vermessungsergebnisse der Wandstärken und Durchmesser der Lumen der Vasa vasorum bei der Dissektionsgruppe und Vergleichsgruppe	65
Tabelle 15	Ergebnisvergleich der histomorphometrischen Vermessungen bei Patienten mit Typ-A-Dissektion und der Vergleichsgruppe	66
Tabelle 16	Test bei unabhängigen Stichproben	66
Tabelle 15	Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfung	67

## 12. Abbildungsverzeichnis

	Seite	
Abbildung 1 u. 2	Vermessung der Stärke der Media der Aorta	24
Abbildung 3 u. 4	Bestimmung des relativen Gehalts an kollagenen Fasern	26
Abbildung 5	Bestimmung des relativen Gehalts an kollagenen Fasern	27
Abbildung 6	Bestimmung der Stärke der elastischen Membranen und der Stärke des interlamellären Raumes	28
Abbildung 7 u. 8	Bestimmung der Stärke der elastischen Membranen und der Stärke des interlamellären Raumes	29
Abbildung 9	Darstellung der Stärke der Media ( $\mu\text{m}$ ) bei Patienten mit Typ-A-Dissektion und in der Vergleichsgruppe	44
Abbildung 10	Darstellung der Stärke der Media ( $\mu\text{m}$ ) bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Geschlecht	45
Abbildung 11	Darstellung der Stärke der Media ( $\mu\text{m}$ ) bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Lebensalter	46
Abbildung 12	Darstellung der Stärke der Media ( $\mu\text{m}$ ) bei Patienten der Vergleichsgruppe in Abhängigkeit vom Lebensalter	47
Abbildung 13	Darstellung des relativen Gehaltes an kollagenen Fasern der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion und in der Vergleichsgruppe	48
Abbildung 14	Darstellung des relativen Gehaltes an kollagenen Fasern der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Geschlecht	49
Abbildung 15	Darstellung des relativen Gehaltes an kollagenen Fasern der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Lebensalter	50

Abbildung 16	Darstellung des relativen Gehaltes an kollagenen Fasern der Aortenmedia bei Patienten der Vergleichsgruppe in Abhängigkeit vom Lebensalter	51
Abbildung 17	Darstellung der Stärke der elastischen Membranen der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion und in der Vergleichsgruppe	52
Abbildung 18	Darstellung der Stärke der elastischen Membranen der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Geschlecht	53
Abbildung 19	Darstellung der Stärke der elastischen Membranen der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Lebensalter	54
Abbildung 20	Darstellung der Stärke der elastischen Membranen der Aortenmedia bei Patienten der Vergleichsgruppe in Abhängigkeit vom Lebensalter	55
Abbildung 21	Darstellung der Stärke des interlamellären Raumes der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion und in der Vergleichsgruppe	56
Abbildung 22	Darstellung der Stärke des interlamellären Raumes der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Geschlecht	57
Abbildung 23	Darstellung der Stärke des interlamellären Raumes der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Lebensalter	58
Abbildung 24	Darstellung der Stärke des interlamellären Raumes der Aortenmedia bei Patienten der Vergleichsgruppe in Abhängigkeit vom Lebensalter	59
Abbildung 25	Darstellung der Anzahl der elastischen Lamellen der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion und in der Vergleichsgruppe	61

---

Abbildung 26	Darstellung der Anzahl der elastischen Lamellen der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Geschlecht	62
Abbildung 27	Darstellung der Anzahl der elastischen Lamellen der Aortenmedia bei Patienten mit Typ-A-Dissektion in Abhängigkeit vom Lebensalter	63
Abbildung 28	Darstellung der Anzahl der elastischen Lamellen der Aortenmedia bei Patienten der Vergleichsgruppe in Abhängigkeit vom Lebensalter	64
Schema 1	Bewertung von Aortenwänden	20/41

### **13. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Vivien Bossé, geboren am 22.06.1978 in Lutherstadt Wittenberg, wohnhaft Zimmermannstraße 12b, 06886 Lutherstadt Wittenberg, an Eides statt, daß die vorliegende Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.) mit dem Titel „Histologische und histomorphometrische Analyse der Beschaffenheit der Tunica media der Aorta bei Patienten mit akuter Typ-A-Dissektion“ von mir selbst und ohne (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten darstellt, und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Lutherstadt Wittenberg, 19.01.2006

Vivien Bossé

## **14. Curriculum vitae**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.



## 15. Danksagung

Hiermit danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. med. R. Meyer für die Bereitstellung des Themas, die fachliche Begleitung und die geduldige Unterstützung bei der Erarbeitung dieser Arbeit.

Weiter gilt mein Dank den technischen Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums Berlin, Arbeitsbereich Herzpathologie, Frau Czerlinski und Frau Fricke für die Anfertigung der histologischen Schnitte und Färbungen. Frau Schmitzer danke ich für die ausdauernde Anleitung zur Nutzung der Software. Bei Frau Thomann bedanke ich mich für die bereitwillige Unterstützung bei der Literatursuche. Für die Hilfe bei Fragen zur EDV danke ich Frau Zoschke. Frau Rahmstorf möchte ich für die Bemühungen zu Terminabsprachen danken.

Für die Bereitstellung der Patientenakten danke ich Herrn Neue, Herzzentrum Bernau, sowie Frau Klinger, Herzzentrum Cottbus.

Bei der statistischen Bearbeitung hat mich Herr Orawa vom Bereich Biometrie und Epidemiologie des Instituts für Medizinische Informatik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, umfassend beraten; dafür gilt ihm mein Dank.

Dank spreche ich auch an Frau Jaroszewski, Bibliothekarin im Berliner Medizinhistorischen Museum der Charité, für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche aus.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Ehemann, meinen Eltern und meinen Brüdern, ohne deren Unterstützung und ständige Ermutigung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.