

6. Diskussion

6.1. Diskussion des Untersuchungsmaterials und der Methode

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie klinische Daten anhand von Krankenakten ermittelt. Dies erwies sich zum Teil als problematisch, da Lücken in der Befunderhebung zu verzeichnen waren. Fehlende Angaben konnten daher kaum ermittelt beziehungsweise ergänzt werden.

Die halbautomatische Bildanalyse, die zur Erfassung der Parameter verwendet wurde, ist für histomorphometrische Untersuchungen sehr gut geeignet. Durch die integrierten Korrekturverfahren im Rahmen dieses Messvorgangs ist es möglich Berichtigungen vorzunehmen. Systemfehler können zwar nicht ausgeschlossen werden, sind aber relativ selten. Sie sind im Wesentlichen auf Artefakte der Gewebepräparation zurückzuführen. Deshalb ist eine standardisierte Gewebeentnahme und Aufbereitung des Materials Voraussetzung für die Anwendung dieser Messmethode und auch für die Minimierung von Systemfehlern.

Da das Untersuchungsmaterial zum Teil schon mehrere Jahre fixiert vorlag, ließ es sich nicht vermeiden einige Präparate neu aufzubereiten und zu färben. Somit wurde eine kontrastreiche Objektdarstellung für die histomorphometrische Messung sichergestellt. Denn das Softwareprogramm ist dahingehend limitiert, daß nur ausreichend kontrastierte Präparate vermessen werden konnten.

Erfahrung und genaue Kenntnisse des angewendeten Softwareprogramms waren für die korrekte Ausführung der Vermessungen erforderlich. Trotz des relativ hohen Zeitaufwandes für die Durchführung des Verfahrens sollte es auf seine Anwendbarkeit in der Routine geprüft werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten Färbungen sind spezifisch und anerkannt. Für die histomorphometrischen Vermessungen wurden die Elastika van Gieson- und die van Gieson-Färbung verwendet. Zusätzlich wurden bei der konventionell histologischen Untersuchung die Alcian/PAS-, die Alcian/EvG- und die HE-Färbung eingesetzt.

Das Patientenkollektiv der Vergleichsgruppe wurde dem der Dissektionsgruppe bezüglich der Verteilung der Geschlechter angepaßt. Unterschiede diesbezüglich waren nicht gewünscht um, den Einfluß dieser Größe möglichst gering zu halten. Die größere Häufigkeit des Auftretens der Typ-A-Dissektion bei Männern gegenüber Frauen zeigt sich im Verhältnis 2,3:1 (Männer:Frauen). Diese Angaben stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein (Klima et al. 1983, Leitch 1944).

6.2. Diskussion der Ergebnisse

6.2.1. Diskussion der konventionell histologischen Ergebnisse

Die Beurteilung der Präparate erfolgte in Anlehnung an die von Schlatmann und Becker erarbeiteten Kriterien für die Auswertung von Gefäßwandveränderungen. Auch Gesichtspunkte aus dem Bewertungsschema von Carlson et al. (1970) wurden bei der Erarbeitung des eigenen Schemas – Schema 1 – Bewertung von Aortenwänden – (erstellt von Herrn Prof. Dr. R. Meyer) berücksichtigt. Damit umfaßt das Befundungsschema nun alle Schichten der Aorta.

6.2.1.1. Die Intima – Die Bedeutung der Arteriosklerose

Bei der Betrachtung der Intima zeigte sich, daß beim Patientenkollektiv mit Dissektion in 80% der Fälle keine beziehungsweise nur eine geringe diffuse Proliferation ohne Zeichen einer Arteriosklerose zu finden waren. Dies entspricht der Annahme, daß distale Aortenabschnitte stärker der normalen Gefäßwandalterung und -veränderung unterliegen (Nakashima et al. 1990, Gore und Seiwert 1952) als proximale. Daraus ließe sich weiterhin ableiten, daß arteriosklerotische Läsionen nur eine geringe Bedeutung bei der Entstehung von Intimaeinrissen hätten (Gore und Hirst 1973). In der Literatur wurde sogar zunehmend davon ausgegangen, daß sich arteriosklerotische Veränderungen protektiv auf die Entstehung einer Typ-A-Dissektion auswirken könnten (Klima et al. 1983, Larson und Edwards 1984). Es wurde in der Vergleichsgruppe ein weitaus größerer Anteil der Patienten mit Zeichen einer Arteriosklerose nachgewiesen. Dies könnte sich auf das höhere Durchschnittsalter in der Vergleichsgruppe zurückführen lassen.

6.2.1.2. Elastische Lamellen

Die ausschließliche Begutachtung der elastischen Lamellen zeigte, daß sowohl die Dissektionsgruppe als auch die Vergleichsgruppe nur geringgradige Veränderungen in Form von gestreckten Lamellen aufwiesen. Fragmentationen der elastischen Lamellen von Grad II fanden sich jedoch deutlich häufiger bei den Dissektionen. Durchschnittlich 43% waren davon betroffen, beim Vergleichskollektiv hingegen nur 14%. Ausgedehnte Fragmentationen der elastischen Lamellen, die von Kita et al. und Klima et al. als die entscheidende Veränderung angesehen wurden, konnten in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Denn Fragmentationen vom Ausprägungsgrad III wurden in nur einem Fall (0,7%) bei den Dissektionen gefunden, im Vergleichskollektiv überhaupt nicht. Auch in den Untersuchungen von Bockholdt (2004) wurden ausgeprägte Fragmentationen (Grad III) in 40 % der Fälle bei Aortendissektion beschrieben. Gsell (1928) sah in den Fragmentationen die Folge von Nekrosen glatter Muskelzellen. Auf eine vermehrte Akkumulation der Grundsubstanz führte Erdheim (1929) die zunehmende Fragmentation zurück. Dies ließe die Vermutung zu, dass selbst beim Fragmentationsgrad II bereits ein ausreichend großer Schaden an der Media Ursache der Instabilität sein könnte.

6.2.1.3. Medianekrosen

Medianekrosen ließen sich in einem Viertel der Fälle bei den Dissektionen nachweisen. Die unterschiedlich starke Ausprägung reichte von Grad I (14%), über Grad II (10%) bis Grad III (1,4%, 2 Fälle). Im Gegensatz dazu fand sich bei den Patienten ohne Dissektion nur in einem Falle (1,5%) eine Medianekrose Grad I. Die restlichen 98,5% zeigten keine Auffälligkeiten.

Gsell beschrieb als erster Medianekrosen bei spontanen Aortenrupturen. Rottino (1939) und Cellina (1931) bekräftigten diese Aussage, allerdings beschrieben beide die Veränderungen auch als normale Alterung der Aortenmedia, jedoch geringer ausgeprägt als bei der Dissektion. Damit lassen sich die Literaturangaben mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie bestätigen.

6.2.1.4. Narben

Inwieweit Narben Einfluß auf das Geschehen einer Dissektion nehmen, ist weitgehend unerforscht. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuteten jedoch auf einen eher geringen Einfluß hin, da kaum ein Unterschied in Bezug auf Häufigkeit und Schweregrad zwischen der Dissektionsgruppe und der Vergleichsgruppe bestand. Bockholdt ermittelte ein ähnliches Ergebnis. Es wurden nur geringe quantitative Unterschiede zwischen Dissektions- und Vergleichsgruppe in Bezug auf Narben gefunden. Die Vernarbung wird als Alterungsprozeß der Gefäßwand und folglich als „Normalzustand“ beschrieben.

6.2.1.5. Interlamelläre Räume

Im Dissektionskollektiv waren bei 79% Vergrößerungen des interlamellären Raumes zu finden. Bei der Vergleichsgruppe wurden in 83% der Fälle Vergrößerungen nachgewiesen. Auch die morphometrisch Untersuchung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Genauere Ausführungen folgen im Kapitel 6.2.2.4., S. 78.

6.2.1.6. Interzellulärsubstanz

Veränderungen der Grundsubstanz zeigten sich bei zwei Drittel der Patienten mit Typ-A-Dissektion. Es wurden zahlreiche Vesikel mit MPS nachgewiesen. Beim Patientenkollektiv ohne Dissektion fanden sich bei 60% einzelne Vesikel mit MPS. Bei den Dissektionen wurden beim verbleibenden Drittel in 30% der Fälle einzelne Vesikel mit MPS und in vier Fällen (2,7%) einzelne Vesikel ohne MPS gefunden. Nur zwei Patienten hatten keine Anzeichen für die Zunahme der interzellulären Matrix.

Dies bestätigte, auch im Literaturvergleich, nur die Ergebnisse einzelner Arbeiten. Hirst et al. (1958) und Kita et al. beobachteten keine signifikanten Unterschiede zur gesunden Aorta bezüglich der Interzellulärsubstanz. Auch Nakashima et al. werteten die Veränderungen der Interzellulärsubstanz als Alterserscheinung. Ebenso vertraten Sariola et al. (1986) die Meinung, zahlreiche und herdförmige MPS-Akkumulationen seien auch in der gesunden Aorta zu finden.

Abschließend läßt sich sagen, daß die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hinweisen, daß das Vorkommen zahlreicher Vesikel mit MPS als Folge von Verlusten der elastischen Lamellen zu werten ist. Daraus ließe sich ein vermehrtes Auftreten von Vesikeln mit MPS als sekundäres Geschehen ableiten. Somit wäre eine wesentlichere Bedeutung als bisher angenommen für die Entwicklung einer Typ-A-Dissektion denkbar.

6.2.1.7. Kollagengehalt

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Typ-A-Dissektion war eine leichte Zunahme an Kollagen (Grad I) festzustellen. Zunahme an Kollagen Grad II zeigte sich in 16% der Fälle. Bei 35 Patienten (24%) war keine Zunahme erkennbar. Eine Zunahme an Kollagen in einer Fläche, die mehr als zwei Drittel des Durchmessers der Media

entspricht (Grad III) wurde bei nur 3 Patienten (2,1%) nachgewiesen. Im Vergleich dazu sind deutlich schwächere Zunahmen an Kollagen bei der Vergleichsgruppe zu verzeichnen: 53% der Patienten wiesen keine Zunahme an Kollagen auf, 44% eine leichte Zunahme (Grad I) und 3% eine mittlere Zunahme (Grad II) auf.

Da der Kollagengehalt auch morphometrisch erfaßt wurde, werden im Kapitel 6.2.2.2., S. 77 genauere Ausführungen vorgenommen.

6.2.1.8. Die Adventitia – Die Bedeutung der Vasa vasorum

Alterationen der Vasa vasorum im Sinne einer Vaskulopathie wurden bei 13% der Dissektionspatienten gefunden, schwere Veränderungen mit Stenose bei 11%. Bei der Hälfte der Dissektionen lag keine solche Pathologie vor. Dabei ist zu beachten, daß bei 34 Patienten (23%) keine Vermessung möglich war, da die Adventitia hier nur unvollständig im Präparat vorlag oder Vasa vasorum ganz im Ausschnitt fehlten. Insgesamt war daher nur ein Viertel der Patienten von pathologischen Alterationen an den Vasa vasorum betroffen. Ähnlich war die Verteilung in der Vergleichsgruppe, hier jedoch weniger schwerwiegend.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen entsprachen den Ausführungen von Gore (1952), die auch nur in einigen der untersuchten Fälle deutliche Hinweise für schwerwiegende Veränderungen fand. Tyson (1931) beschrieb Obliterationen der Vasa vasorum, jedoch in einem sehr kleinen Kollektiv (in 3 von 5 Fällen). Klotz und Simpson (1932) sprachen sich sogar direkt gegen eine Verbindung der Vasa vasorum zum Auftreten nekrotischer Prozesse aus, aber auch bei ihrer Untersuchung lag mit fünf untersuchten Patienten ein kaum repräsentatives Patientenkollektiv vor.

Die Aussagen von Amromin et al. (1948) bekräftigen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen. Er berichtete von Verengungen der Vasa vasorum (bei etwa der

Hälfte der beobachteten Patienten), die eine Durchblutungsstörung der Aortenwand hervorrufen könnten.

Die Lokalisation der Typ-A-Dissektion im mittleren beziehungsweise äußeren Drittel spricht für eine Beteiligung der Vasa vasorum am Geschehen, denn von der Adventitia aus penetrieren die Gefäße kaum weiter als bis in die „kritische“ Zone; folglich ist ein zufälliger Zusammenhang nahezu auszuschließen (Gore und Seiwert 1952, Gore und Hirst 1973).

Die Ursache der Veränderungen an den Vasa vasorum ist nach wie vor ungeklärt. Der arterielle Hypertonus wird als Anlaß für den großen mechanischen Streß an der Aorta ascendens und die daraus folgende ungenügende metabolische Versorgung der Vasa vasorum diskutiert (Gore 1952).

6.2.2. Diskussion der histomorphometrischen Ergebnisse

6.2.2.1. Stärke der Media

In der vorliegenden Studie wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis bei der Vermessung der Stärke der Media ermittelt. Sie lag in der Dissektionsgruppe durchschnittlich bei 1,41 mm und war somit größer als in der Vergleichsgruppe (1,21 mm). Vergleichbare Ergebnisse ermittelten Wellman und Edwards (1950) mit Werten zwischen 1,21 und 1,67 mm. Die von Wagner gemessenen Werte lagen unter den eigenen Ergebnissen (1,28 mm). Die geringere Fallzahl (n=15) könnte dafür Ursache sein. Auch in der Arbeit von Knieriem und Hueber (1970) wurde eine Zunahme der Stärke der Media bei Patienten mit Hypertonie beschrieben. Es ließe sich demnach ein Zusammenhang zwischen der Vergrößerung der Stärke der Media mit dem Auftreten von Dissektionen beziehungsweise anderer aortaler Erkrankungen vermuten.

Auffällig war, daß die ermittelten Werte in der mittleren Altersgruppe am größten waren. Diesen Gipfel im Kurvenverlauf erwähnten Wellman und Edwards in ihrer Arbeit ebenfalls. Es kann vermutet werden, dass gewisse Umbauprozesse die Stabilität erhöhen. Die Zunahme der Stärke der Media könnte also eine „Anpassung“ darstellen. Im Verlauf der normalen Alterung könnte es jedoch ab einem bestimmten Grad zur Erschöpfung dieser Anpassungsfähigkeit kommen und damit zur erneuten Abnahme der Stärke der Media. Dies wäre ein bisher kaum betrachteter neuer Aspekt bei der Beurteilung von Aortenwänden.

Des Weiteren wurde ein relativ hoher Wert (1,53 mm) bei den Frauen gemessen. Aussagen dazu können jedoch nur eingeschränkt vorgenommen werden, da bei einer so niedrigen Fallzahl (n=8) keine Allgemeingültigkeit angenommen werden kann.

6.2.2.2. Relativer Gehalt an kollagenen Fasern

Ein weiteres statistisch signifikantes Ergebnis wurde bei der Vermessung des mittleren Gehaltes an kollagenen Fasern ermittelt. Der Kollagengehalt der Dissektionsgruppe lag deutlich unter dem der Vergleichsgruppe. Von Wagner wurden ähnliche Werte ermittelt, die sich gut mit den eigenen Ergebnissen in Einklang bringen lassen.

Weiterhin konnte die von Weise (1934) und Sans und Moragas (1993) beschriebene Zunahme an kollagenen Fasern mit zunehmendem Lebensalter mit den eigenen Ergebnissen bestätigt werden. Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Gehalt an kollagenen Fasern konnte nicht hergestellt werden.

Da es eine der Hauptfunktionen der kollagenen Fasern ist, Scherkräfte an der Aortenwand aufzufangen (Riede und Schaefer, 1993), könnte hierin eine Ursache für die Entstehung einer Dissektion liegen. Die mechanische Belastbarkeit, der erheblich beanspruchten Aorta ascendens ist möglicherweise so stark erniedrigt, daß es bevorzugt hier zur Dissektion kommt.

6.2.2.3. Stärke der elastischen Membranen

Die Stärke der elastischen Membranen beim Dissektionskollektiv war statistisch signifikant größer als beim Vergleichskollektiv. In der Arbeit von Wagner wurde ein gegensätzlicher Befund erhoben. Dies könnte auf dem wesentlich geringeren Durchschnittsalter bei Dissektions- und Vergleichsgruppe beruhen. Im eigenen Material waren die elastischen Strukturen über einen längeren Zeitraum hinweg (höheres Lebensalter) einer größeren Beanspruchung ausgesetzt. Dies passt zu den Ergebnissen von Götze (2002), denn auch in dieser Arbeit wurden bei der Gruppe mit Erkrankung (bi- und trikuspidale Aortenklappe) höhere Werte für die Stärke der elastischen Lamellen ermittelt.

Die von Guski (2005) vorgelegten Ergebnisse bestätigen diese Annahme der Zunahme der Stärke der elastischen Membranen bei Beanspruchung ebenfalls. Beim Patientenkollektiv mit dilatativer Kardiomyopathie und chronisch ischämischer Herzkrankheit lagen die Werte für die elastischen Membranen über denen der Vergleichsgruppen. Die Befunde von Sans und Moragas zeigen eine ähnliche Tendenz, wie in der vorgelegten Arbeit. Die Stärke der elastischen Lamellen war in der Normalgruppe geringer als in der Gruppe mit Hypertonus.

Insgesamt deuten diese Befunde an, daß die Einwirkung von Druck oder andersartigem „Stress“ zu einer Zunahme der Stärke der elastischen Lamellen führen kann. Verdickte Lamellen sind möglicherweise in ihrer Elastizität eingeschränkt und stellen damit ein entscheidendes Kriterium für die „Mediaschwäche“ dar. Die Prädisposition für eine Dissektion bei Aortenklappenveränderungen, ließe sich so erklären.

6.2.2.4. Stärke des interlamellären Raumes

Bei der Vermessung des interlamellären Raumes wurde eine geringe Verbreiterung beim Dissektionskollektiv festgestellt. Die ermittelten Werte von Sans und Moragas bestätigten die eigenen Ergebnisse. In der Veröffentlichung von Wagner wurde ebenfalls eine vergrößerte Lamellendistanz beschrieben, die als statistisch signifikant angegeben wurde. Die Verbreiterung der interlamellären Räume wird auch von Götze bekräftigt, deren Werte deutlich über den eigenen lagen.

Bei der Betrachtung in Abhängigkeit vom Geschlecht wurden keine Unterschiede festgestellt. Nach der Einteilung der Patienten in Altersgruppen fiel auf, daß die Distanz der elastischen Membranen in der mittleren Altersgruppe am größten war. Vergleichbare Angaben fanden sich dazu in der Literatur nicht. Dieser Trend zeichnete sich gleichermaßen bei anderen vermessenen Parametern (ebenfalls Zunahme der Stärke der Media) ab und könnte auf einen Zusammenhang hinweisen, denn besonders die mittlere Altersgruppe ist von Dissektionen häufig betroffen.

6.2.2.5. Anzahl der elastischen Lamellen pro Media

Bei der Betrachtung der Anzahl der Lamellen pro Media fand sich ein statistisch signifikantes Ergebnis: Die Anzahl der Lamellen war in der Dissektionsgruppe höher als in der Vergleichsgruppe. In der Veröffentlichung von Wagner stellte sich ein umgekehrtes Ergebnis dar. Auch in der Arbeit von Guski wurde eine geringe Anzahl an elastischen Lamellen beim Patientenkollektiv mit Erkrankung als bei der Vergleichsgruppe festgestellt.

Die von Hieronymi (1956) und Schlatmann und Becker (1970) beschriebene Zunahme der Anzahl der elastischen Lamellen mit steigendem Alter konnte mit den eigenen Ergebnissen nicht bestätigt werden. Bei den Untersuchungen von Guski wurde jedoch festgestellt, daß im Kindesalter die höchste Anzahl an Lamellen pro Media vorliegt und die geringste in der 4. und 5. Lebensdekade.

Da die Angaben zu den bisher ermittelten Ergebnissen so stark variieren, ist eine abschließende Aussage zur Bedeutung der Anzahl der Lamellen zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Nimmt man jedoch an, daß es tatsächlich zur Zunahme der elastischen Lamellen mit steigendem Alter beziehungsweise mit veränderter Beanspruchung der Gefäßwand kommen kann, könnte die relative Ischämie und die damit verbundene Minderversorgung Einfluß auf die Rupturwahrscheinlichkeit der Media nehmen.

Außerdem stellt sich die Frage, ob es sich um eine Variation oder um eine wirkliche Zunahme der elastischen Lamellen handelt. Wäre die höhere Anzahl an elastischen Lamellen anlagebedingt, könnte hier von einer Prädisposition gesprochen werden.

6.2.3. Diskussion des Einflusses der Hypertonie bei Typ-A-Dissektion

In der Literatur schwankten die Angaben zur Häufigkeit der Hypertonie bei Dissektionen stark. Im Mittel lagen sie zwischen 70 und 90% (Nakashima et al. 1990, Crawford 1990). In der eigenen Arbeit wurde bei 64% der Patienten mit Typ-A-Dissektion ein Hypertonus diagnostiziert. Daher lag es nahe, der Hypertonie ein erhebliches Gewicht als Ursache für Dissektionen zuzuschreiben. Experimentelle Untersuchungen von Oppenheim (1918) sowie Klotz und Simpson (1932) ergaben, daß die gesunde Aorta selbst extrem hohen Drücken standhält. Um die Schichten der Aortenwand zu spalten, sind Drücke weit über den im Körper tolerierbaren erforderlich, fanden Robertson und Smith (1948) heraus. Demzufolge ist die Hypertonie nicht als direkte Ursache anzusehen. Vielmehr bedarf es Störungen in der Architektur der Aorta, die die Elastizität und Stabilität nachhaltig beeinträchtigen. Es wäre jedoch falsch, eine Assoziation zwischen Hypertonus und Dissektion zu ignorieren. Folglich ist von einem sekundären Einfluß auszugehen. Dies ließe die Vermutung zu, dass die Wandspannung durch den Hypertonus erhöht ist und zu hämodynamischen Veränderungen in den Vasa vasorum führt.

Dennoch bleibt ungeklärt, wie es zu der hohen Prävalenz der Hypertonie in der Normalbevölkerung und der eher geringen bei Patienten mit Typ-A-Dissektion kommt.

Insgesamt können die Strukturdefizite in der Media nicht ausschließlich als morphologisches Korrelat erhöhter hämodynamischer Anforderungen verstanden werden.