

Bei der Durchsicht der Literatur fällt auf, dass immer wieder die Aortenwandveränderungen, die in der älteren Literatur ursächlich für die Entstehung der Aortendissektion angenommen werden, in neueren Arbeiten als „normale“ Altersveränderungen eingeschätzt werden [211, 212, 139], so dass an dieser Stelle eine Auseinandersetzung mit dem Gefäßwandalterungsprozess notwendig erscheint.

#### **4. Altersveränderungen an der Aortenwand**

##### 4.1 Untersuchungen zu altersbedingten Veränderungen der arteriellen Gefäßwand

Von der klassischen Erdheim-Gsellischen Medianekrose mit herdförmiger Zerstörung der elastischen Fasern, die als Aortenwunderkrankung zu bewerten ist, wird die mukoide zystische Mediadegeneration ohne Elasticaserstörung abgegrenzt [28, 79, 139 - 141, 211].

Die mukoide zystische Mediadegeneration ist (auch) im höheren Lebensalter häufig und findet sich nach Untersuchungen von Leu bei zwei Drittel aller Verstorbenen im höheren Lebensalter auch ohne primäre Herz-Kreislaufkrankungen als Mediaveränderung.

Die Untersuchung von Aorten aus dem laufenden Obduktionsgut erfolgte erstmalig durch Cellina, der 10 Greisenaorten und zwei jugendliche Aorten untersuchte [28]. Er hat einen schleichenden Umbau der Aortenmedia festgestellt und beschreibt die Veränderungen als „besonders kleinherdigen, blanden mukoid-zystischen Prozess“, der in jeder Greisenaorta vorkäme. Cellina konstatierte, dass es sich bei diesen Fällen der Medionecrosis disseminata um eine „physiologische Alterserscheinung“ handelt. Bei dem Vergleichskollektiv junger Aorten fehlten diese Veränderungen, allerdings handelte es sich hier um 2 Fälle (19 und 34 Jahre alt).

In der Studie von Weise wurden 120 (laufende) Sektionsfälle hinsichtlich aortaler Wandveränderungen untersucht. Medianekrosen fanden sich in 9 Fällen, stets in der Aorta ascendens in der inneren Hälfte der Media. In 9 Todesfällen durch Sepsis fand Weise keine Medianekrosen, bei 10 Fällen von Lobärpneumonie einen positiven Befund, unter drei Grippepneumonien in einem Fall nachweisbare Medianekrosen, bei 3 Fällen von Hypertonus einen Fall von Medianekrose, von 26 Tumorerkrankungen (Oesophagus-, Prostata-, Lungenkarzinom) waren Medianekrosen in drei Fällen nachweisbar, außerdem je ein Fall bei Verbrennung, Lymphosarkomatose und Tuberkulose. Breiten- und Längsausdehnung wechselten. Ein Zusammenhang zwischen toxischen Einflüssen durch Sepsis oder Medikamente oder Nikotin konnte nicht belegt werden [251].

Übereinstimmend zu den Ergebnissen von Cellina fand Weise die Medianekrosen in den „älteren“ Aorten im 5. - 6. Lebensjahrzehnt, lokalisiert im inneren Mediaanteil ohne erkennbaren Zusammenhang zu den Vasa vasorum. Er beschrieb schon 1934 altersbedingte Veränderungen der Media wie folgt: „...Die wellige Anordnung der zarten elastischen Lamellen geht mit zunehmendem Lebensalter verloren, die Lamellen werden kompakter und die interlamellären Räume breiter. Das kollagene Bindegewebe, das die interlamellären Räume auskleidet, ist im Alter deutlich vermehrt, so dass man mit Recht von einer Fibrose sprechen könnte ....“ [251].

In den Untersuchungen von Rottino 1939 (210 menschliche Aorten) zeigten 92 einfache Nekroseherde der glatten Muskelzellen als Regionen mit fehlender Kernfärbbarkeit. Nur in 5 Fällen waren Elastikadefekte nachweisbar [204]. Carlson et al. untersuchten 1970 250 Obduktionsfälle (ohne Marfan-Syndrom, ohne idiopathische Aortendilatation und ohne Aneurysmen mit Dissektion) und fanden mit zunehmendem Lebensalter (40.-79. Lebensjahr) eine Zunahme der zystischen Mediadegeneration [27].

Zahlreiche Untersucher [27, 42, 97, 98, 103, 199, 200, 211, 259, 231] gehen davon aus, dass „zystische Veränderungen“ in der Media der Aorta zu dem Prozess des Alterns gehören und dass diese Veränderungen in Fällen von Aortendissektion besonders stark ausgeprägt sind.

Hirst und Gore und auch Schlatmann und Becker sprechen sich für eine andere Terminologie bezüglich histologischer Veränderungen aus, denn die „Altersveränderungen“ der Aorta seien weder zystisch noch nekrotisch.

Larson und Edwards untersuchten 250 Aortenproben der Aorta thoracica ascendens von ca. 50% cardialen bzw. aortalen Todesfällen (keine Marfan-Patienten, keine Fälle bekannter zystischer Mediadegeneration oder Aortendilatation oder –dissektion). Bei der Beurteilung der Mediaveränderungen wurde in 4 Schweregraden bewertet. Sie stellten eine Zunahme der zystischen Mediaveränderungen mit zunehmendem Lebensalter fest und fanden derartige Veränderungen vermehrt bei Männern. Bei den Patienten mit bekanntem Hypertonus waren häufiger Medianekrosen nachweisbar.

Die Frage nach der Bewertung, die sich aus der Existenz zweier Formen der Mediadegeneration (zystische Medianekrose, mukoide Degeneration) ableitet, ist in der Literatur bis heute nicht eindeutig geklärt. Es ist nicht sicher zu sagen, ob es sich bei diesen beiden Formen der Mediadegeneration um ein und dieselbe Erkrankung oder um zwei grundsätzlich verschiedene Veränderungen handelt [28, 61, 62, 79, 83, 97, 98] oder ob sich die idiopathische zystische Medianekrose aus der mukoiden Degeneration entwickelt oder ob es Varianten von ein und demselben Krankheitsbild sind [211, 212].

Die Untersuchungen von Leu sprechen dafür, dass es sich um zwei verschiedene Erkrankungen handelt. Begründet wird dies durch die unterschiedliche Dissektionstendenz, paralleles Durchschnittsalter und Altersverteilung. Beide Formen können Ursache einer dissezierenden Aortenwunderkrankung sein [140].

Bei verschiedenen genetisch bedingten Erkrankungen (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom), bei denen sich aus der Natur der Erkrankung gehäuft auch Aortenwandveränderungen ableiten, zeigt sich eine Disposition zur Medionecrosis idiopathica Erdheim-Gsell, nicht zur mukoiden zystischen Degeneration.

Die Theorie der „bloßen Altersveränderung“ der mukoiden zystischen Degeneration lehnt Leu ab, obwohl das Auftreten der mukoiden Degeneration geringen Grades im höheren Lebensalter durch seine eigene Untersuchungen [139] bestätigt wird.

Schlatmann und Becker halten die Veränderungen für eine Folge von Verletzungs- und Reparaturvorgängen, verursacht durch die extreme Belastung der Aortenwand durch die Windkesselfunktion in der Aorta ascendens.

Insbesondere die Untersuchungen von Schlatmann und Becker 1977 führten zu einer neuen Betrachtungsweise der Veränderungen in der Aortenwand, die bei der Beurteilung von Aortenwandveränderungen auch heute berücksichtigt werden muss.

## 4.2 Verlauf degenerativer Mediaveränderungen

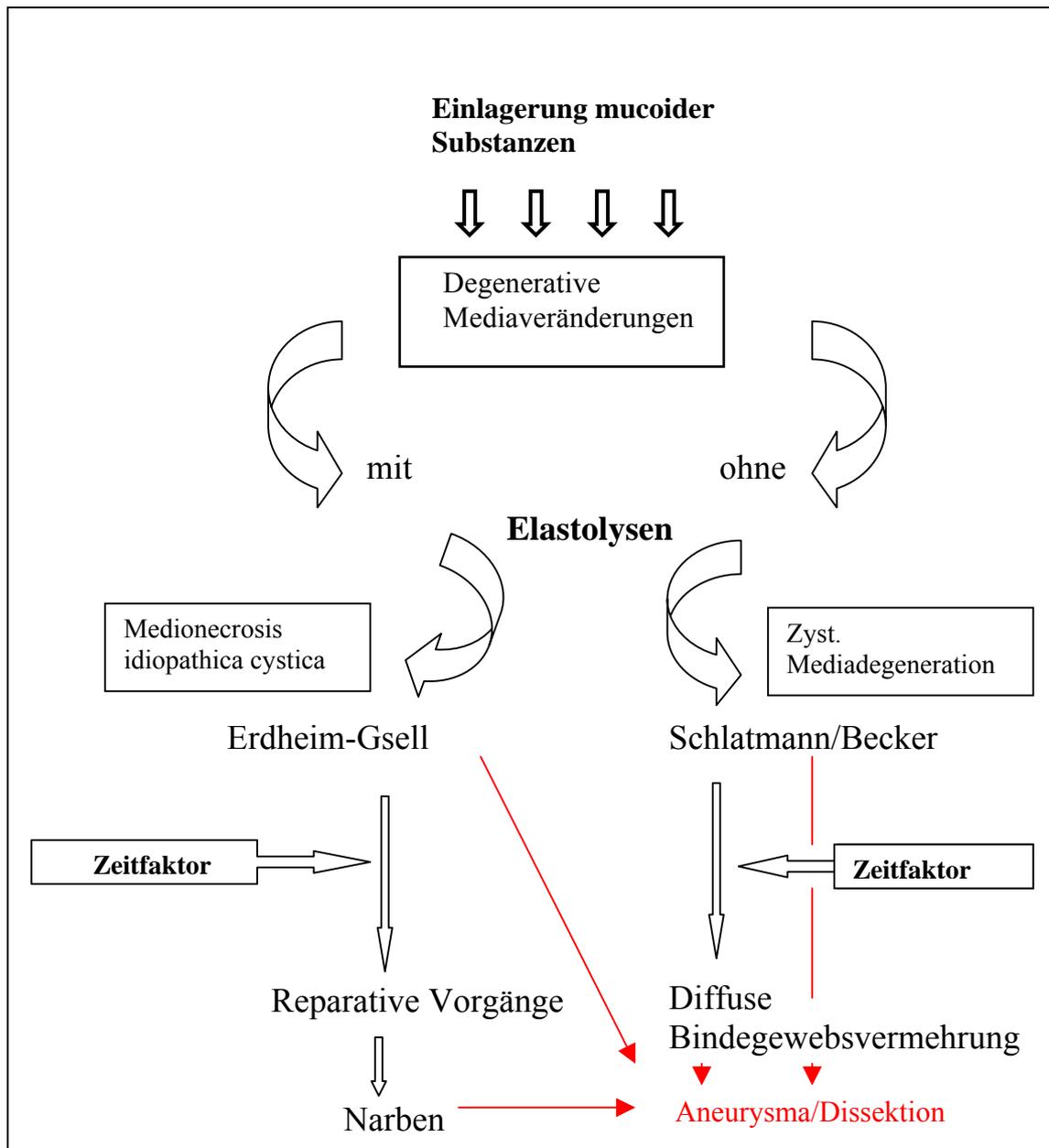


Abb. 10: Schematische Darstellung der Mediaveränderungen

Die zystische Mediadegeneration in geringem Ausprägungsgrad kann problematisch in der pathologisch-anatomischen Beurteilbarkeit von Gefäßwänden hinsichtlich der Abgrenzung von Altersveränderungen sein, häufig besteht Unsicherheit in der Beurteilung des Grades der Aortenwandveränderung.

Standardisiert untersucht wurden Veränderungen an der „normalen“ Aortenwand verschiedener Lebensalter von Schlatmann und Becker. In einer Untersuchung von 100 „normalen Aorten“

wiesen die Autoren nach, dass ganz erhebliche Texturunterschiede in der Aortenwand innerhalb der einzelnen Abschnitte der Aorta in Abhängigkeit vom Lebensalter zu finden sind. Die Aortenwandveränderungen wie cystische Mediaveränderungen [27, 61, 62], Medianekrose [77 - 79, 83], Fragmentation elastischer Lamellen [57, 61, 62, 76, 77], die als Ursache für die Dissektion diskutiert wurden, treten bereits in jüngerem Alter als Wandveränderungen auf [139, 211, 212] sind aber im höheren Lebensalter häufiger festzustellen. In den Untersuchungen von Schlatmann und Becker sind zystische Veränderungen in 60% der Fälle beschrieben, besonders schwere bzw. ausgeprägte in 6%. Fragmentationen elastischer Lamellen finden sich fast in jedem Fall, sie nehmen mit steigendem Lebensalter zu und sind in moderater Ausprägung als Ausdruck des Alterns der Aortenwand anzusehen [12, 13, 211, 212].

Die mikroskopisch fassbaren Veränderungen wie zystische Ansammlung von Mukopolysacchariden, fehlende Kernfärbbarkeit, Fragmentation der elastischen Lamellen, Kollagenfaservermehrungen finden sich in der Aorta thoracica ascendens und descendens in den inneren Mediaregionen. Diese Veränderungen müssen in Fällen mit Aortendissektion nicht unbedingt stärker ausgebildet sein [113, 189].

Unterschiede in der Aorta thoracica und der Aorta abdominalis bestehen in der Intensität der Vermehrung der Anzahl der elastischen Lamellen nach der Geburt (ca. 35 - 65), während die Breite einer Lamelle nur geringfügig zunimmt (von 0,012 auf 0,017 mm); in der Aorta abdominalis erhöhen sich die Lamellen zahlenmäßig von ca. 25 auf 28, die Breite der Einzellamelle von 0,012 auf 0,026 mm. Aorta thoracica und Aorta abdominalis unterscheiden sich nach Schlatmann auch in ihrer Kollagen-Elastin-Ratio. In der Aorta thoracica findet sich mehr Elastin und in der Aorta abdominalis mehr Kollagen [211, 212].

Eine Untersuchung von 339 Patienten, bei denen eine operative Versorgung eines Aortenaneurysmas erfolgte, wurden von Klima et al. durchgeführt. Die Charakterisierung der histologischen Veränderungen erfolgte in Anlehnung an die von Schlatmann und Becker vorgelegten Graduierungen. Das Untersuchungsmaterial umfasste auch 53 Patienten mit einem Marfan-Syndrom.

Zu den wesentlichen Ergebnissen gehören die Veränderungen bzw. Häufigkeiten der zystischen Mediadegeneration: Während Grad II und III der zystischen Mediaveränderungen bis zum 70. Lebensjahr abnahmen und dann anstiegen, verhielten sich die zystischen Degenerationen Grad I umgekehrt. Echte Medianekrosen nahmen mit steigendem Lebensalter zu [113].

### 4.3 Empfehlung zur histologischen Beurteilung der Aortenwand

Folgende Systematik, die bei der eigenen histologischen Untersuchung angewendet wurde, wurde von Schlatmann und Becker erarbeitet [211]:

1. Zystische Medianekrose, definiert durch die herdförmige Ansammlung von Mucopolysacchariden, sowohl zwischen intakten als auch zwischen fragmentierten elastischen Lamellen.
2. Fragmentation elastischer Lamellen, charakterisiert durch die Unterbrechung elastischer Lamellen.
3. Fibrose, definiert als Erhöhung des Kollagengehaltes zu Ungunsten der glatten Muskelzellen.
4. Medianekrosen, definiert als sichtbare Areale mit fehlender Kernfärbbarkeit.

Diese Veränderungen zeigen eine Beziehung zum Alter und werden von den Autoren als Altersveränderungen angesehen; keine dieser Veränderungen kann als direkter Auslöser einer Aortendissektion gewertet werden [211].

#### 4.3.1 Bewertungskriterien

Zur Bewertung der einzelnen Parameter in der vorgelegten Untersuchung wurde folgende Einteilung nach Schlatmann und Becker verwendet:

##### A) Zystische Medianekrose:

Grad I: Winzige Zysten innerhalb einer lamellären Einheit. Schlatmann und Becker charakterisieren die lamelläre Einheit als zwei benachbarte parallele elastische Lamellen mit dem dazwischenliegenden interlamellären Raum mit glatten Muskelzellen, Kollagenfasern und Grundsubstanz.

Grad II: Erhöhte Anzahl und Größe der Zysten, so dass die Zysten die Breite einer lamellären Einheit bedecken.

Grad III: Große Zysten über mehr als eine lamelläre Einheit oder große Zysten aus zusammenfließenden kleineren Zysten mit intakten elastischen Lamellen oder große Zysten in Gebieten mit fragmentierten elastischen Fasern.

Die Beurteilung erfolgt nach dem Grad der ausgeprägtesten Veränderungen.

##### B) Fragmentation elastischer Lamellen:

Grad I: weniger als 5 Herde mit Fragmentationen pro Gesichtsfeld (200fache Vergrößerung), jeder Herd umfasst zwei oder vier benachbarte elastische Lamellen. Die Orientierung der glatten Muskelzellen ist erhalten. Die Zerreißung einer elastischen Faser gilt nicht als Fragmentation.

Grad II: Fünf oder mehr Herde mit Fragmentationen pro Gesichtsfeld (200fache Vergrößerung). Jeder Herd umfasst zwei oder vier benachbarte elastische Lamellen. Die Herde können einzeln oder konfluierend über die Media verteilt sein. Die Orientierung der glatten Muskelzellen ist erhalten.

Grad III: Fragmentationsherde in fünf oder mehr benachbarten elastischen Lamellen, unabhängig von der Anzahl der Herde pro Gesichtsfeld. Die Orientierung der glatten Muskelzellen ist gestört.

C) Kollagengehalt: Die Untersuchung des Kollagengehaltes erfolgte im eigenen Material morphometrisch.

D) Medianekrosen: (fokaler Kernverlust in der Media):

Grad I: Herdförmiger Verlust der Kerne in einem Gebiet, das weniger als ein Drittel der Mediabreite ausmacht.

Grad II: Herdförmiger Verlust der Kerne in einem Gebiet, das zwischen einem und zwei Drittel der Mediabreite ausmacht.

Grad III: Herdförmiger Verlust der Kerne in einem Gebiet, das mehr als zwei Drittel der kompletten Mediabreite ausmacht.

#### 4.4 Quantitative Untersuchungen von Aortenwandveränderungen

Erste umfangreiche Gefäßwandmessungen gehen auf Beneke 1879 zurück, der in 60 Fällen die Weite der aufgeschnittenen Arterien bestimmt hat. Schiele-Wiegand bestimmte die Wanddicke mittels einem von Quincke konstruierten Hebelapparat. Suter führte 1879 Aortenumfangsmessungen durch [274]. Wellmann und Edwards beschrieben 1950 die Veränderungen der Aortenmedia (n=335) dahingehend, dass es zu einer Zunahme der Mediadicke von durchschnittlich 1,21 mm in der Altersgruppe bis zum 9. Lebensjahr, auf 1,67 mm in der 5. Lebensdekade kommt, danach sei ein Trend zur Abnahme der Mediadicke erkennbar, erklärbar durch die zunehmende Dilatation der Gefäßwand im höheren Lebensalter [252].

Planimetrische Untersuchungen wurden von Hieronymi an verschiedenen Arterien und der Aorta – hier nur an einer Lokalisation- durchgeführt [96].

1970 untersuchten Knieriem und Hüber standardisiert die Wandveränderungen von 17 Aorten bei makroskopisch unauffälliger Aortenwand (n=10), in Fällen mit Arteriosklerose (n=2) und in 5 Fällen mit Arteriosklerose bei Hinweiszeichen auf einen Hypertonus [116]. Neben Fläche von Lumen, Intima- und Mediabreite wurden auch die Zahl der elastischen Lamellen gemessen. Die Dicke der einzelnen lamellären Einheit wurde in dieser Untersuchung als Quotient aus Mediabreite und Anzahl der elastischen Lamellen errechnet und ergab einen Wert von 8,2 - 9,7

µm; sie sei konstant in allen Lebensalterstufen. Umfangreiche Untersuchungen zur Veränderung der extrazellulären Matrix im höheren Lebensalter führten Toda et al. durch. In einer Studie von 205 Aortenwandproben verschiedener Altersgruppen zeigte diese Arbeitsgruppe, dass der prozentuale Anteil der extrazellulären Matrix zwar mit zunehmendem Lebensalter steigt, hohe Werte zeigten sich jedoch auch zum Zeitpunkt der Geburt und in der Pubertät [238].

Sans und Moragas untersuchten in 55 Fällen detailliert die Strukturelemente der Aortenmedia, jeweils in der Aorta thoracica descendens und der Aorta abdominalis. Hier wurden als sog. morphologischer Gradient die unterschiedlichen Messwerte in der inneren und äußeren Zone der Media beschrieben. Der prozentuale Gehalt an Kollagen war in der inneren Mediazone größer als in der äußeren, die Breite der elastischen Lamellen etwa gleich, die Breite der interlamellären Räume in der inneren Zone gering höher als in der äußeren. Bei Fällen mit Hypertonus waren alle erhobenen Messwerte größer [207].

Tierexperimentell zeigte Wolinsky einen Zusammenhang zwischen Hypertonus und Mediabreite, der darin bestand, dass zunächst kaum Veränderungen der Media feststellbar waren [261], dann eine Zunahme der Mediabreite festgestellt wurde, die auf eine Verbreiterung der interlamellären Räume bei konstanter Anzahl der elastischen Lamellen zurückzuführen war [263]. Der Kollagengehalt lag in einer Hypertonus-exponierten Gruppe unter dem einer Kontrollgruppe [264].

#### 4.5 Altersbedingte Mediaveränderungen und Aortendissektion

Die in der Literatur beschriebenen und unterschiedlich bewerteten einzelnen Veränderungen der Aortenmedia (zystische Medianekrose, Fragmentation, zystische Ansammlungen von mukoiden Substanzen) dürfen nicht als spezifische Ursache der Aortendissektion angesehen werden, denn sie finden sich in unterschiedlichem Ausmaß in der „alternden“ Aorta [12, 13, 27, 97, 98, 139, 140, 211, 212]. Hirst und Gore sehen die zystische Medianekrose nicht als alleinige Ursache der Dissektion an und sprechen sich dafür aus, den Begriff „zystische Medianekrose“ als Hinweis auf pathologische Veränderungen der Aorta generell anzusehen. Leu trennt bei den degenerativen Mediaerkrankungen die zystische Medianekrose Erdheim-Gsell von der mukoiden zystischen Mediadegeneration und bewertet beide als eigenständige Wandveränderungen. „...Diese Veränderungen, die im höheren Alter sehr häufig sind...“ *können* zu einer Aortendissektion führen [140].

Die Dissektion stellt einen Endzustand ohne einheitliche Ätiologie und Pathogenese dar. Sowohl die „muskulären“ als auch die „elastischen“ Elemente der Aortenmedia sind dabei verändert [78, 173 – 175, 211, 212]. Neben den Veränderungen der Aortenmedia existieren weitere Faktoren, die mit einer Aortendissektion im Zusammenhang stehen können und als sog. „Risikofaktoren“ zusammengefasst sind: