

Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses vom Griechischen Roten Kreuz, Athen
(Direktor: Privatdozent Dr. N. X. PAPACHARALAMPOUS)

Altersbedingte histologische und histochemische Veränderungen der Coronargefäße

Von

N. X. PAPACHARALAMPOUS

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Juli 1964)

Moderne Arbeiten über Arteriosklerose beschäftigen sich vielfach mit dem Studium histochemischer Veränderungen: BERTELSEN, MOON u. RINEHART; RINEHART u. GREENBERG weisen auf Grund von Beobachtungen an Aorta und A. pulmonalis auf das Zusammenspiel der sauren Mucopolysaccharide (s. MPS), des Fettes und des Calciums in ihrer Altersabhängigkeit und im Hinblick auf die Bedeutung für das Entstehen der Arteriosklerose hin. Neben diesen Veränderungen in Gefäßen vom elastischen Typus wurde von HIERONYMI in einer ausführlichen Arbeit der altersbedingte Formwandel auch bei muskulären, arteriosklerosefreien Arterien eingehend studiert. Neuerdings beschreibt WRIGHT (1963) die Wandveränderungen in den peripheren Arterien in ihrem Verhältnis zum Alter des Individuums unabhängig von der Arteriosklerose.

Im Anschluß an die genannten Veröffentlichungen haben wir uns in der vorliegenden Arbeit bemüht, histologische und histochemische Veränderungen an intakten Coronararterien in ihrer Zuordnung zum jeweiligen Lebensalter zu untersuchen. Ist doch die genaue Kenntnis dieser Veränderungen für die Herzfunktion und den gesamten Kreislauf von großer Bedeutung und andererseits Voraussetzung für die Beurteilung pathologischer Zustände.

Material

Es wurden die Coronararterien von 108 Individuen beider Geschlechter im Alter von 0—90 Jahren untersucht, deren Tod nicht auf Arteriosklerose, Hypertension oder ein Herzleiden zurückzuführen war.

Altersverteilung:

0—10 Jahre	4 Fälle	51—60 Jahre	6 Fälle
11—20 Jahre	12 Fälle	61—70 Jahre	10 Fälle
21—30 Jahre	28 Fälle	71—80 Jahre	10 Fälle
31—40 Jahre	20 Fälle	81—90 Jahre	4 Fälle
41—50 Jahre	14 Fälle		

Bei der Obduktion wurden beide Coronararterien bis zu den kleineren Ästen aufgeschnitten, um arteriosklerotische Veränderungen auszuschließen. *Nur intakte Arterien wurden verwendet.*

Aus der ganzen Arterie wurden im Abstand von je 0,5 cm vom Ursprung an Gewebeproben zur histologischen Untersuchung entnommen. Okularmikrometrisch haben wir außerdem die Zunahme der Gefäßwandschichten gemessen. Gemessen wurde das obere Drittel des absteigenden Astes der linken und das obere Drittel der rechten Coronararterie.

Befunde

Die *Intima* einschließlich der elastisch-muskulären Schicht zeigt im Laufe des Alters infolge bindegewebiger Proliferation eine deutliche Verdickung, die gleichmäßig die Arterie in ihrer ganzen Länge betrifft. Sie beginnt schon unmittelbar nach der Geburt, so daß die *Intima* im 20. Lebensjahr — nach Abschluß des Körperlängenwachstums — eine Dicke von $120\ \mu$ erreicht. Die Dicke steigert sich bis zu $300\ \mu$ im Alter von 90 Jahren bei der linken Coronararterie. Vergleicht man die Verdickung der *Intima* beider Coronararterien miteinander, so findet sich links ein größerer Wert als rechts (Abb. 1 und 2). Das Bindegewebe ist im allgemeinen zellreich, wird aber nach dem 60. Lebensjahr allmählich reif, zellarm, dicht, fibrös und hyalinisiert.

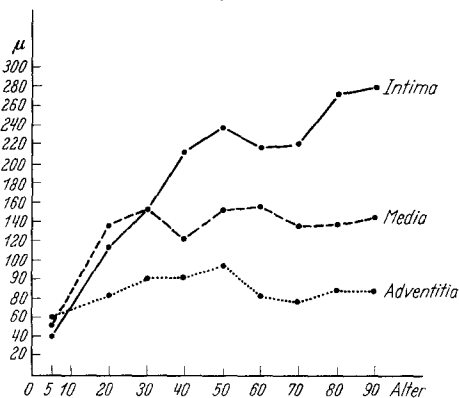


Abb. 1

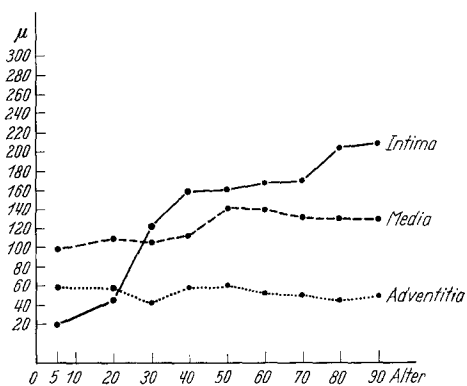


Abb. 2

Abb. 1. Linke Coronararterie (absteigender Ast). Dickenzunahme der Wandschichten im Laufe des Lebens

Abb. 2. Rechte Coronararterie. Dickenzunahme der Wandschichten im Laufe des Lebens

Reich ist der Gehalt der verdickten *Intima* an s. MPS vor allem an den innersten Schichten (Abb. 3a). Ihre Menge ist konstant bis zum 50. Lebensjahr, nimmt dann aber kontinuierlich bis zum 90. Lebensjahr ab. Ausnahmsweise kann man eine Vermehrung der s. MPS auch nach einem Alter von 50 Jahren beobachten, wenn das Vorhandensein von Fibroblasten zu Polsterbildung in bestimmten Regionen führt. In 5,5% unserer Fälle findet sich reichlich s. MPS in der Umgebung einer entarteten oder zerstörten *Elastica interna* (Abb. 3b). An den gleichen Stellen trifft man aber auch auf junge Fibroblasten. PAS-positive Substanzen sieht man in jedem Alter.

Fett häuft sich diffus oder stellenweise umschrieben in der *Intima* extracellulär in Form einer feinen Fettbestäubung der Grundsubstanz an (Abb. 3c). Während bis zum 15. Lebensjahr kein Fett nachgewiesen wird, trifft man es zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr nur in 33,3% und zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr in 50% aller Fälle. Das Vorkommen von Fett ist über 50 Jahre ein regelmäßiger Befund, und zwar zu je ein Drittel gering, mäßig und reichlich. Übereinstimmung zwischen dem Vorkommen von Fett und s. MPS findet sich nur in 61,1% unserer Untersuchungen. Bei 14,8% findet sich reichlich Fett, aber nur sehr spärlich s. MPS und schließlich in 24% reichlich s. MPS und überhaupt kein Fett.

In 9 Fällen unseres Materials werden bei Individuen vom 28.—83. Lebensjahr (4 Fälle jenseits des 60. Lebensjahres) in der Intima fettfreie bzw. PAS-negative und durch Alcianblau nicht gefärbte, ödematöse Stellen beobachtet (Abb. 3d). Nur in der Peripherie dieser Herde kann man bisweilen s. MPS sehen, wenn sich Fibroblasten um das Ödem angelagert haben.

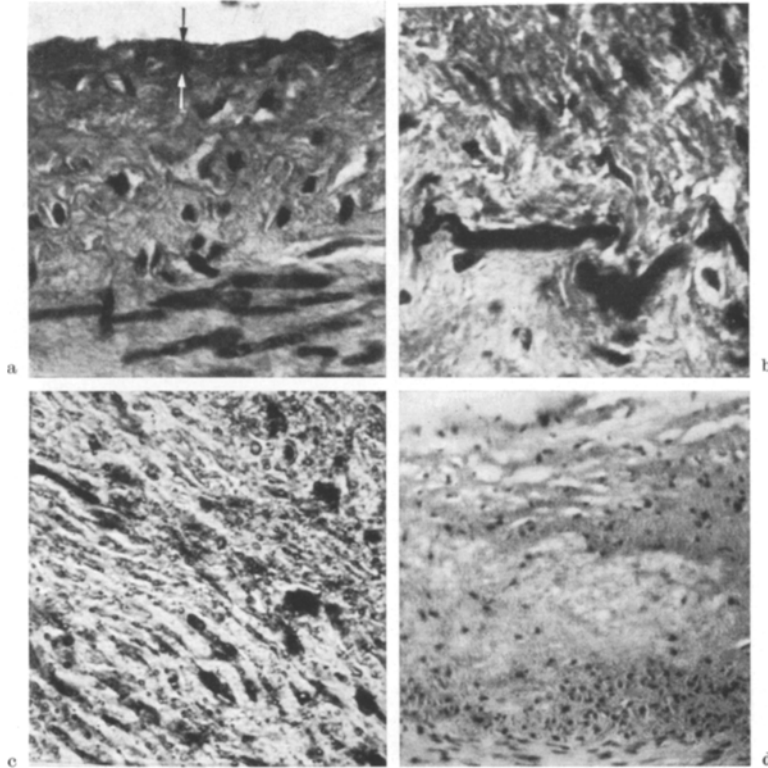


Abb. 3a—d. a ♂ 23 Jahre alt. Saure Mucopolysaccharide-Anhäufung in den innersten Schichten der verdickten Intima (Pfeile). Alcianblau 400fach. b ♀ 35 Jahre alt. Saure Mucopolysaccharide in der Umgebung einer zerstörten *Elastica interna* (grauer Farbton herum der *Elastica*-Fragmenten). c ♂ 33 Jahre alt. Diffuse extracelluläre Fettanhäufung in Form einer Fettstäubung der Grundsubstanz. Sudan III. 400fach. d ♂ 85 Jahre alt. Ödemherde in der Intima. Hämatoxylin-Eosin. 100fach

Schon im 4. Lebensjahr kann die *Elastica interna* verdickt und aufgesplittert sein. In der Intima sind reichlich elastische Fasern vorhanden. Sie laufen parallel zueinander und reichen manchmal bis fast an das Lumen heran (Abb. 4a und b). Sie sind äußerst fein und in den ersten Dezennien nicht so deutlich zu erkennen wie die *Elastica interna*. Ist die *Elastica interna* unterbrochen, so können Längsmuskelbündel von der Media her zwischen den *Elastica*-Fragmenten einwachsen. Nach dem 30. Lebensjahr ist die *Elastica interna* in vielen Fällen verdoppelt, unterbrochen oder sogar völlig zerstört und durch zahlreiche parallele bis zum Lumen reichende elastische Fasern ersetzt. Kalkablagerung wurde nur bei 5 Fällen jenseits des 40. Lebensjahres an Stellen zugrunde gegangenen elastischen Gewebes festgestellt. Meist beobachtet man reichliche kollagene Fasern

in der Umgebung untergehender *Elastica interna*-Bezirke, in denen sich vorher s. MPS in beträchtlicher Menge angesammelt haben.

Parallel zur Intima verdickt sich die *Media* an der linken Coronararterie bis zum 30. Lebensjahr ($170\ \mu$). Oberhalb dieses Alters und im Gegensatz zur Intima, die sich stetig weiter verdickt, nimmt sie leicht an Dicke ab ($160\ \mu$ im 90. Lebensjahr). Bei der rechten Coronararterie geht die Verdickung der *Media* parallel zur Intima bis zum 60. Lebensjahr. Nach diesem Alter nimmt sie progressiv ab ($140\ \mu$ im 90. Lebensjahr) (Abb. 1 und 2).

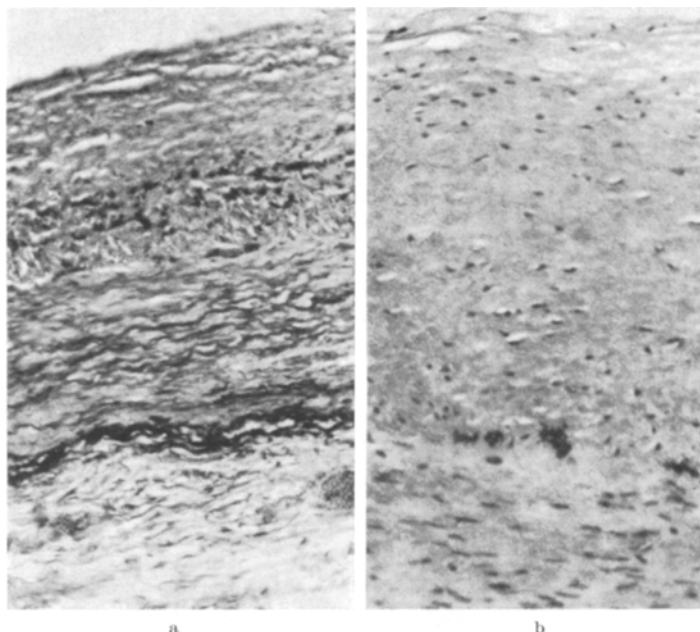


Abb. 4a u. b. a ♂ 65 Jahre alt. Vollständige Zerstörung der *Elastica interna*. Kleine Reste von elastischen Elementen in der Intima. Elastische Fibrillen in der *Media*. Breites Netzwerk von elastischen Fasern in der inneren Hälfte der *Adventitia*. Aldehyd-Fuchsin. 100fach. b ♂ 74 Jahre alt. Kalkablagerung an Stellen nekrotischer Reste der zurückgebildeten *Elastica interna*. Kossa/Toluidinblau. 100fach

S. MPS sieht man stellenweise in der *Media* zwischen den muskulären Fasern, deren Kontinuität sie unterbrechen. Sie sind reichlicher im 4. und 5. Dezennium, in den übrigen dagegen seltener. PAS-positive Substanzen sind hauptsächlich nach dem 50. Lebensjahr zu erkennen. Fett läßt sich in 9 Fällen (8,3%) nachweisen. Im allgemeinen findet se sich spärlich in der *Media*, reichlich dagegen in der Intima. Auf diese Weise gewinnt man den Eindruck, daß die Intima von Fettsubstanzen überhäuft wird. Ödem der *Media* kann nur ganz vereinzelt beobachtet werden. Ebenso selten kommen elastische Fibrillen bis zum 20. Lebensjahr vor. Sie sind äußerst fein, spärlich und verlaufen spiralförmig zwischen den Muskelfasern. Zwischen dem 30. und 90. Lebensjahr nehmen sie an Zahl und Stärke zu und scheinen keinerlei Beziehung zu den Fibrillen der *Adventitia* zu haben. In manchen Fällen findet man außerdem in der *Media* stellenweise Elastinablagerung. Kollagenfasern kommen vereinzelt zwischen den Muskelfasern vor. Sie nehmen mit fortschreitendem Alter an Zahl und Stärke zu. Kalkablagerung wird nicht beobachtet.

In der inneren Hälfte der *Adventitia* sieht man ein breites Netzwerk elastischer Fasern mit dem sich auch zahlreiche kollagene Fasern verflechten. Im übrigen sind keine nennenswerten Veränderungen nachweisbar. Die Dicke der *Adventitia* schwankt zwischen 60 und 100 μ in beiden Coronararterien und ist unabhängig vom Alter (Abb. 1 und 2).

Diskussion

Aus den Abb. 1 und 2 ist ersichtlich, daß zwischen dem 3. und 7. Dezennium eine Verdickung der Wand der linken Coronararterie um rund 30% eintritt, während die der rechten Coronararterie rund 50% beträgt. In unserem Material findet sich keine wesentliche Atrophie der Media wie bei den Fällen von HIERONYMI (Mediadicke im 70. Lebensjahr 40 μ) und wie sie gewöhnlich unter arteriosklerotischen Polstern festgestellt wird. In unserem Untersuchungsgut beträgt die Mediadicke im 70. Lebensjahr links 150 μ und rechts 140 μ .

Die Verdickung der Intima und die Bildung der retikulären, kollagenen und elastischen Elemente setzt eine Vermehrung der Grundsubstanz voraus (GROSS, HERINGA u. Mitarb., MEYER zit. bei BERTELSEN, HIERONYMI). Ätiologisch dürfte wohl bei dieser Vermehrung eine Anoxämie der Gefäßwand eine Rolle spielen (BENITZ, LORENZEN, MIKULICICH u. OESTER). Ob jetzt die Anoxämie allein bei der Bildung von MPS verantwortlich gemacht werden muß oder ob dieselbe indirekt infolge Anhäufung von Restprodukten entsteht, die ihrerseits wieder die Fibroblasten durch Irritation eine MPS-Produktion veranlassen, ist noch nicht ganz geklärt.

Auf Grund unserer Beobachtungen können wir die Anoxämie als Ursache der MPS-Anhäufung in der Intima keinesfalls ausschließen, sind aber der Ansicht, daß die Fibroblasten dabei eine wesentliche Rolle spielen. Die Tatsache, daß in den ersten Lebensjahrzehnten — etwa bis zum 50. Lebensjahr — neben Fibroblasten in der verdickten Intima s. MPS reichlich vorkommen, spricht eindeutig in diesem Sinne. Dagegen nehmen die MPS jenseits des 5. Dezenniums bis zu den höchsten Altersstufen allmählich und progressiv ab, während gleichzeitig die Intima reife, bindegewebige Elemente, zahlreiche Fibrillen und nur wenige jugendliche Fibroblasten enthält.

Daraus geht unseres Erachtens hervor, daß die Anoxämie der Gefäßwand nicht der einzige Faktor der MPS-Vermehrung ist, da ja in fortgeschrittenem Alter die MPS trotz bestehender Gefäßwandanoxämie wegen Reifung des Intimabindegewebes mit reichlichem Auftreten kollagenen und elastischen Fibrillen abnehmen. Wir müssen daher der Ansicht von BUCK beistimmen, der die MPS-Vermehrung auf Bindegewebsneubildung unabhängig von etwaiger Fettanhäufung zurückführt.

Nach RINEHART und GREENBERG, MOON und RINEHART soll die Fettanhäufung sekundär und erst nach Ablagerung der MPS erfolgen. Jedoch zeigen uns die Beobachtungen, daß man Fett auch ohne MPS finden kann und umgekehrt, so daß also keine Abhängigkeit zwischen diesen beiden Substanzen besteht (BERTELSEN).

Fettanhäufung in der Media haben wir neunmal beobachtet, und zwar in den Fällen mit reichlich Fett in der Intima. Man gewinnt so den Eindruck, daß infolge Intimaüberschwemmung durch Fettsubstanzen dieselben auch zur Media wandern. In allen Fällen liegt das Fett extracellulär. Fett und s. MPS

enthaltende Makrophagen, wie sie BUCK in seinen Kaninchenversuchen zeigen konnte, haben wir nicht beobachtet.

Verdickung, Doppelung und Proliferation der elastischen Fasern innerhalb der verdickten Intima wie auch die ganze Gefäßwandverdickung schon von dem ersten Lebensdezennium stellen wahrscheinlich funktionelle Anpassungserscheinungen der Kranzarterienwand dar. Durch die Vermehrung der elastischen Elemente tritt gewissermaßen eine kompensatorische Verstärkung der Gefäßwand gegen die zirkulatorische Mehrbelastung ein. Ein ähnlicher Vorgang geht nach HIERONYMI auch in der A. femoralis vor sich. Auch hier verdoppelt sich in den frühkindlichen Lebensjahren die anfangs einfache und kontinuierliche *Elastica interna*, um später bei Erwachsenen und im Senium mehrschichtig zu werden. Eine gesteigerte Funktion des Herzens besonders des linken Ventrikels mit Mehrdurchblutung der Coronargefäße dürfte auch die Wandverdickung der linken Coronararterie, die ja beträchtlicher ist als jene der rechten, erklären sowie die Tatsache, daß diese Anpassungserscheinung, vor allem die Intimaverdickung, nicht polsterartig wie bei der Arteriosklerose, sondern die ganze Arterienausdehnung antritt.

Das bei 9 unserer Fälle beschriebene fettfreie, *circumscribed* Ödem spricht unseres Erachtens zumal bei Individuen jenseits des 60. Lebensjahres für eine beginnende Arteriosklerose.

Zusammenfassung

Coronararterien von 108 Individuen zwischen 0 und 90 Jahren ohne arteriosklerotische Veränderungen wurden histologisch und histochemisch untersucht.

Okularmikrometrisch ist eine gleichmäßige Verdickung der Wand der linken Coronararterie um 30% zwischen dem 3. und 7. Dezennium wahrnehmbar, während sie bei der rechten 50% beträgt. Die Intima-Verdickung ist dagegen bei der linken Coronararterie stärker als bei der rechten.

Die Bildung von sauren Mucopolysacchariden (s. MPS) ist mehr die Folge der Fibroblastenwirkung als einer Gefäßwandanoxiämie. Saure Mucopolysacchariden sind reichlich in den innersten Schichten der verdickten Intima nachweisbar, ihre Menge ist konstant bis zum 50. Lebensjahr, um dann allmählich bis zum 90. Lebensjahr abzunehmen; sie finden sich in jedem Alter, und zwar an Stellen wo Fibroblasten vorhanden sind.

Die Ablagerung von Fett geschieht extracellulär und ist unabhängig von der Anwesenheit von Mucopolysacchariden; nur in rund 60% der Beobachtungen sind Fett und Mucopolysaccharide etwa in gleicher Verteilung vorhanden.

Kalkablagerung wurde nur bei 5 Fällen beobachtet, und zwar lediglich an Stellen von zurückgebildeter und nekrotischer *Elastica interna*.

Histological and Histochemical Changes in the Coronary Vessels Associated with Age

Summary

The coronary arteries from 108 persons between 0 and 90 years of age, without arteriosclerotic changes, were studied histologically and histochemically. A uniform increase in thickness of the wall of the left coronary artery of about 30% was found micrometrically between the 3rd and 7th decades, whereas in

the right coronary artery the increase was 50%. The intimal thickening in the left artery, however, was greater than that in the right. The formation of acid mucopolysaccharides (s MPS) was due more to the action of fibroblasts than to an anoxemia of the vessel wall. Abundant s MPS were demonstrable in the inner most layers of the thickened intima. Their amount remained constant to the 50th year of life, but then decreased gradually up to the 90th year of life. They were found at all ages and at those places, where fibroblasts were present. Fats were deposited extracellularly; their deposition was independent of the presence of mucopolysaccharides. Only in about 60% the studies were the fats and mucopolysaccharides distributed about the same. Deposits of calcium were observed in only five cases and only where degenerated and necrotic elastic interna were located.

Literatur

- BENITZ, K. F.: Zur Histochemie der sog. experimentellen Arteriosklerose. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **223**, 420 (1954).
- BERTENSEN, Sv.: Alterations in human aorta und pulmonary artery with age. *Acta path. microbiol. scand.* **51**, 206 (1961).
- BUCK, R.: Distribution of acid mucopolysaccharides and lipids in tissues of cholesterol-fed rabbits. *Arch. Path.* **58**, 576 (1954).
- The fine structure of the aortic endothelial lesions in experimental cholesterol atherosclerosis of rabbits. *Amer. J. Path.* **34**, 897 (1958).
- HIERONYMI, G.: Über den Formwandel der Herzkranzschlagader vom Säuglings- bis zum Greisenalter. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **40**, 203 (1956).
- Über den altersbedingten Formwandel elastischer und muskulärer Arterien. *Sitzungsber. der Heidelberg. Akad. der Wiss., Math.-Nat. Kl.* Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- LORENZEN, I.: Epinephrine-induced alterations in connective tissue of aortic wall in rabbits. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **102**, 440 (1959).
- MICULICHICH, G., and Y. T. OESTER: Hormonal influences on epinephrine induced aortic sclerosis. *Proc. soc. exp. Biol. (N.Y.)* **78**, 816 (1951).
- MOON, H., and J. RINEHART: Histogenesis of Coronary arteriosclerosis. *Circulation* **6**, 481 (1952).
- PEARSE, E.: *Histochemistry*. London: Churchill LTD 1960.
- RINEHART, J. F., and L. D. GREENBERG: Pathogenesis of experimental arteriosclerosis in pyridoxine deficiency. With notes on similarities to human arteriosclerosis. *Arch. Path.* **51**, 12 (1951).
- WRIGHT, I.: The microscopical appearances of human peripheral arteries during growth and aging. *J. clin. Path.* **16**, 499 (1963).

Priv.-Doz. Dr. N. X. PAPACHARALAMPOUS,
Pathologisches Institut des Krankenhauses vom Griechischen Roten Kreuz,
Athen (607) Ampelokipi, (Griechenland)