

Über den Wandbau des persistierenden Ductus arteriosus

Benedicto Chuaqui J.*

Abteilung für Pathologische Anatomie (Direktor: Prof. Dr. R. Barahona S.), Katholische Universität Santiago, Marcoleta 347, Santiago, Chile

Guillermo Piwonka C.

Universitäts-Klinik J.J. Aguirre, Abteilung für Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. A. Larach N.), Staatsuniversität von Chile

Odette Farrú A.

Abteilung für Kardiologie, Universitäts-Kinderklinik R. del Río (Direktor: Prof. Dr. J. Meneghelli R.), Staatsuniversität von Chile

The Wall in Persistent Ductus Arteriosus

Summary. A light microscopy study of the wall in ductus arteriosus was performed in 13 cases of isolated persistent ductus. The specimens were obtained surgically in 11 cases and by necropsy in 2. Four patients were male, 9 female. The eldest was a 9-year-old girl and the youngest, a 4-month-old girl.

Morphologically, a progressive transformation of the duct wall to the elastic-type artery was observed. In this transformation three stages were determined; stage I: laminar elastosis of the intima; stage II: same as stage I plus incomplete elastic transformation of the media; and stage III: fully developed elastic-type artery.

A neat correlation between morphologic stages and clinical data was not found. The course of events in this transformation is apparently determined in great measure by individual factors.

Key words: Congenital heart disease – Ductus arteriosus persistens – Histologic structure.

Zusammenfassung. Der Wandbau des arteriellen Ganges von 13 Fällen mit isoliertem Ductus persistens wurde bei 11 Patienten biotisch, bei 2 Fällen nekroptisch mit Lichtmikroskopie untersucht. 4 Fälle waren männlichen, 9 weiblichen Geschlechts. Der älteste Patient war ein 9jähriges Mädchen, der jüngste ein 4 Monate altes Mädchen.

Morphologisch ließ sich ein progressiver Umbau zu einem elastischen Bautyp der Ductuswand nachweisen, wobei drei Stadien abgegrenzt wurden: St. I mit alleiniger lamellärer Intimaelastose, St. II außerdem mit inkomplettem elastischem Umbau der Media, St. III mit vollkommen entwickeltem elastischem Bautyp.

* Ehemaliger Humboldt-Stipendiat

Es bestand keine klare Korrelation der morphologischen Stadien mit den klinischen Angaben. Der Verlauf des Umbauvorganges wird anscheinend in hohem Maße von individuellen Faktoren bestimmt.

Während der Wandbau des fötalen Ductus und auch dessen normaler Involutionsprozeß gut bekannt sind (Jager u. Wolleman, 1942, Meyer u. Simon, 1960; Lit. s. dort), liegen der gesichteten Literatur nach keine Untersuchungen über die mikroskopische Architektur des Ductus persistens vor. Die Ansicht der älteren Autoren, daß der persistierende Ductus einen elastischen Bautyp gewinne (s. Herxheimer, 1909), ist ohne Bestätigung geblieben. Zur Untersuchung des angenommenen Wandumbaues kommen vor allem diejenigen Fälle in Betracht, bei denen die Ductuspersistenz als isolierte kardiovaskuläre Anomalie vorkommt. Da solche Fälle aber wegen der heute klinisch rechtzeitig gestellten Diagnose und der chirurgischen Korrektur der Anomalie im Sektionsgut selten geworden sind, wurde die vorliegende Untersuchung hauptsächlich anhand von bioptischem Material durchgeführt.

Material und Methode

Das Untersuchungsgut bestand aus 11 bei der jeweils vorgenommenen Korrektur (Durchtrennung und Naht) gewonnenen Probeexzisionen und 2 Herzen verstorbener Patienten (Fälle 10 und 12). Geschlecht, Alter, klinische Befunde und Ductusmeßwerte sind in der Tabelle 1 angegeben. Die aufgrund der Auskultations-, Phonokardiogramms-, EKG- und Roentgenbefunde gestellte Diagnose wurde bei jedem Fall operatorisch bzw. nekroptisch bestätigt. Aufgrund des allgemein anerkannten klinischen Kriteriums wurde das Ausmaß des L-R-Kurzschlusses, nämlich als das eines kleinen, mäßig großen bzw. großen Shunts geschätzt. Nur bei Fällen 1, 3, 11 und 13 wurde zur Sicherung der Diagnose eine Herzkatetherisierung ausgeführt, deren Befunde jeweils mit dem klinisch geschätzten Kurzschlußausmaß in Einklang waren (s. Tabelle 1). Bei den bioptischen Fällen ließen sich die Meßwerte des arteriellen Ganges intraoperativ nur annähernd genau bestimmen. Eine Sektion wurde bei den zwei gestorbenen Patienten verweigert, die Herzen durften jedoch untersucht werden, wobei sich folgende Befunde erheben ließen: *Fall 10:* Weiter Ductus vom Fenstertyp. Stark vergrößertes, 120 g schweres Herz mit biventriculärer Hypertrophie vorwiegend der linken Kammer (Wanddicke 9 mm links, 4 mm rechts). Dilatation der Vorhöfe und Pulmonalvenen. *Fall 12:* Kurzer, weiter Ductus vom Zylindertyp. Vergrößertes, rechtsbetontes Herz von 80 g Gewicht (Wanddicke 7 mm links, 5 mm rechts). Herzspitze zum Teil vom rechten Ventrikel gebildet. Conus pulmonalis und Vorhöfe dilatiert. In diesem letzten Fall ergab die Anamnese eine Rubeolen-Infektion der Mutter während des zweiten Schwangerschaftsmonats. Die Probeexzisionen wurden nach Durchtrennung des Ductus aus dessen mittlerem Abschnitt senkrecht zur Gefäßquerachse entnommen. Bei Fällen 3, 8 und 9 ließ sich jeweils ein ca. 2 mm breites Ringstück, bei den restlichen Fällen nur ein halbmondförmiges, 3–5 mm langes Gewebestück gewinnen. Von den nekroptischen Fällen wurde jeweils ein Ringstück aus dem mittleren Ductussegment untersucht. Die Gewebestücke wurden in 10%igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet, davon 6 mm dicke Schnitte hergestellt und diese mit Hämatoxylin-Eosin und nach Verhoeff-Van Gieson gefärbt.

Ergebnisse

Zur Befundbeschreibung lassen sich die untersuchten Fälle in 4 Gruppen einteilen:

Gruppe 1 (Fälle 3, 8, 12 und 13). Bautyp der Gefäßwand wie der des fötalen Ductus, die Intima jedoch bindegewebig verdickt, mit leichter bis mäßig starker,

Tabelle 1. Geschlecht, Alter, klinische Befunde und Ductusmeßwerte

Fall	Geschl.	Alter	Klinische Befunde	Meßwerte
1	♀	10 Monate	großer L-R-Shunt (Herzkathet.: Shunt von 77%. Ductus sondiert. Leicht erhöhter Widerstand im kleinen Kreislauf) Herzversagen	5 mm L 4 mm Ø
2	♂	1 Jahr und 9 Monate	großer L-R-Shunt. Herzversagen	5 mm L 4 mm Ø
3	♀	2 ^{1/2} Jahre	kleiner bis mäßig großer L-R-Shunt (Herzkathet.: Shunt von 36%. Ductus sondiert. Normaler Druck u. Widerstand im Lungengefäßbett)	6 mm L 4 mm Ø
4	♀	3 ^{1/2} Jahre	mäßig großer L-R-Shunt	4 mm L 3 mm Ø
5	♀	2 Jahre und 4 Monate	mäßig großer L-R-Shunt	4 mm L 4 mm Ø
6	♀	4 Jahre	kleiner bis mäßig großer L-R-Shunt	3 mm L 4 mm Ø
7	♀	9 Jahre	mäßig großer L-R-Shunt	5 mm L 3 mm Ø
8	♂	4 Jahre	mäßig großer L-R-Shunt	6 mm L 5 mm Ø
9	♂	1 Jahr und 8 Monate	großer L-R-Shunt	6 mm L 6 mm Ø
10	♀	8 Monate	großer L-R-Shunt. Herzversagen (gestorben an einer Bronchopneumonie)	1 mm L 5 mm Ø
11	♀	3 Jahre	großer L-R-Shunt. Herzversagen (Herzkathet.: Shunt von 67%. Leicht erhöhter Widerstand im kleinen Kreislauf. Mäßig starker Lungenhochdruck. Ductus sondiert)	4 mm L 5 mm Ø
12	♀	4 Monate	großer L-R-Shunt. Herzversagen Mikrozephalie. Katarakt. (Gestorben an einer Bronchopneumonie)	3 mm L 6 mm Ø
13	♂	3 Jahre	kleiner L-R-Shunt (Herzkathet.: Shunt von 20%. Ductus sondiert)	6 mm L 3 mm Ø

aus locker angeordneten Lamellen bestehender Elastose. Gegen das Endothel zu eine verstärkte elastische Grenzlamelle dargestellt. Die Elastica interna streckenweise unterbrochen, jedoch zum größten Teil deutlich erkennbar. Beim Fall 12 die lamelläre Intimaelastose nur stellenweise nachweisbar. Bei Fällen 3 und 8 leicht erhabene, polsterartige Bindegewebswucherungen der Intima zum Teil auch über der elastischen Grenzschicht entwickelt. Bei Fällen 3, 8 und 12 locker aufgebaute Media mit kleinherdiger lakunärer Muskeldissoziation;

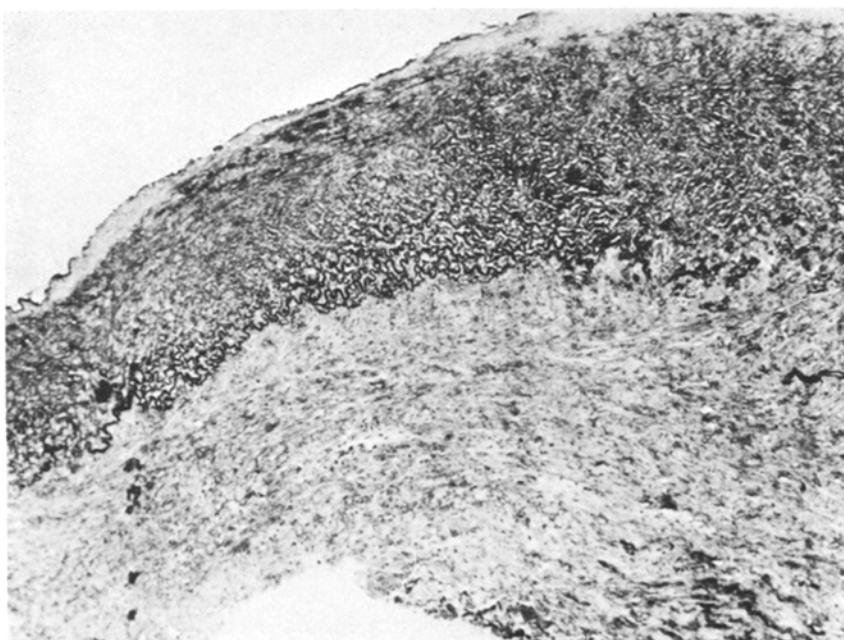
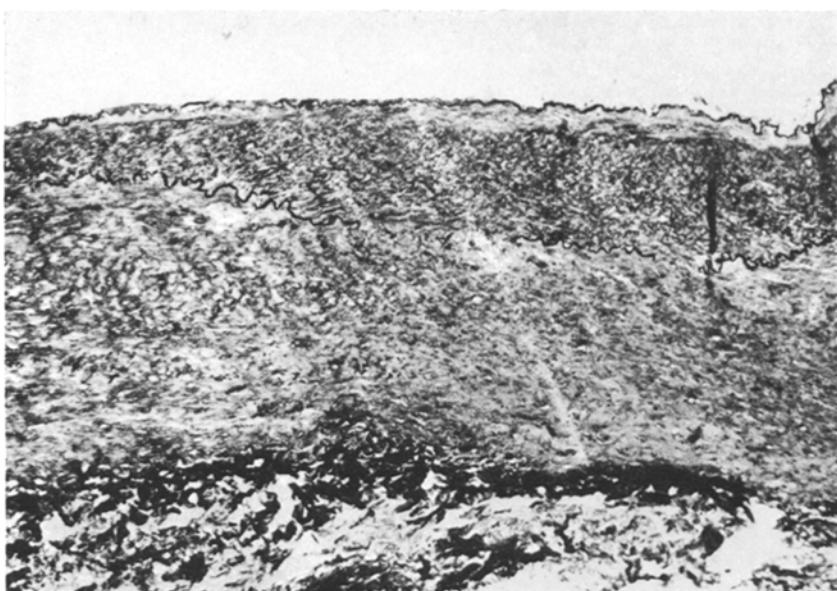


Abb. 1a und b. Fall 6. **a** Mäßig starke Intimaelastose mit verstärkter subendothelialer Grenzlamelle. Elastica interna unterbrochen. Kompakt aufgebaute Media. Verhoeff-Van Gieson. $\times 80$. **b** Starke, in den tiefen Schichten der Intima besonders ausgeprägte Elastose. Elastica interna nicht erkennbar. Verhoeff-Van Gieson. $\times 80$

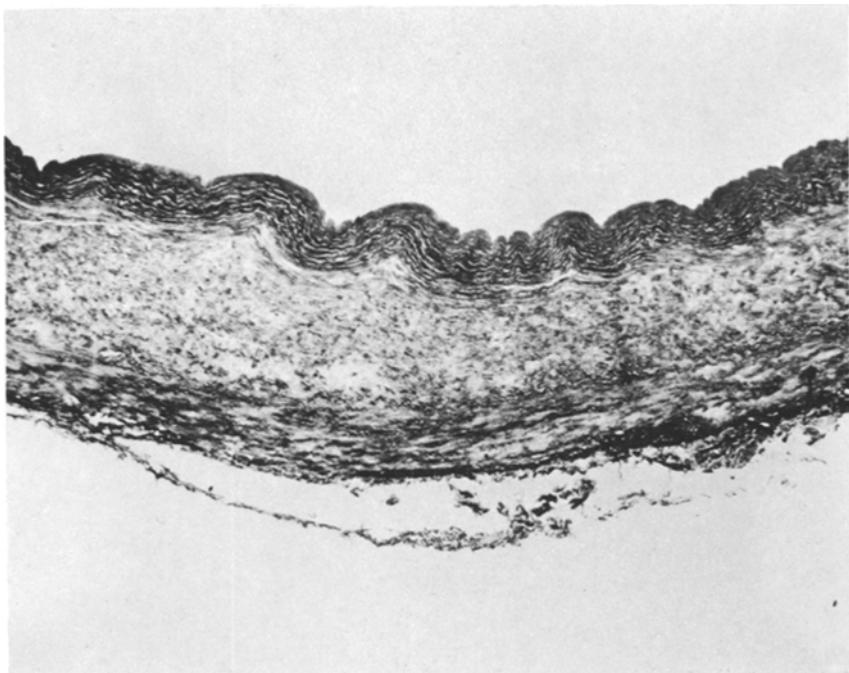


Abb. 2. Fall 9. Hochgradige lamelläre Intimaelastose. In der Außenschicht der Media vereinzelte Bündel aus feinen elastischen Fasern. Elastica interna in diesem Wandabschnitt nicht dargestellt. Verhoeff-Van Gieson. $\times 32$

die kleinen Lakunen mit schwach eosinophilem Material ausgefüllt. Beim Fall 13 relativ kompakt aufgebaute Media mit leichter Fibrose zwischen den Muskelbündeln. Im äußeren Drittel der Media ein fibröser, schwielenartiger Herd beim Fall 8 auffällig. Beim Fall 12 spärliche Fragmente dicker, stark geschrumpfter elastischer Fasern in der Media.

Gruppe 2 (Fälle 4, 6 und 11) (Abb. 1 a u. b). Verdickte Intima mit starker, aus dicht gepackten Fasern bestehender Elastose. Ausgeprägte elastische Grenzmembran bei Fällen 4 und 6 dargestellt. Beim Fall 11 fließende Dickeabnahme der elastischen Fasern gegen das Endothel hin und eine dünne subendotheliale Schicht dichten Kollagengewebes nachweisbar. Bei den drei Fällen Elastica interna streckenweise dargestellt. Kompakt aufgebaute, leicht fibrosierte Media mit vereinzelten Bruchstücken dicker, stark geschrumpfter elastischer Fasern.

Gruppe 3 (Fälle 2, 9 und 10) (Abb. 2). Hochgradige lamelläre Intimaelastose. Eine verstärkte elastische Grenzlamelle nur beim Fall 2 erkennbar, bei Fällen 9 und 10 fließende Dickeabnahme der elastischen Fasern gegen das Endothel zu und dünne subendotheliale Kollagenschicht nachweisbar. Elastica interna streckenweise dargestellt. Kompakt aufgebaute, leicht fibrosierte Media in ihrem äußeren Drittel mit vereinzelten Bündeln aus feinen, zirkulär verlaufenden elastischen Fasern. In der Mittelschicht der Media stellenweise ganz spärliche, kurze und zarte elastische Elemente dargestellt.

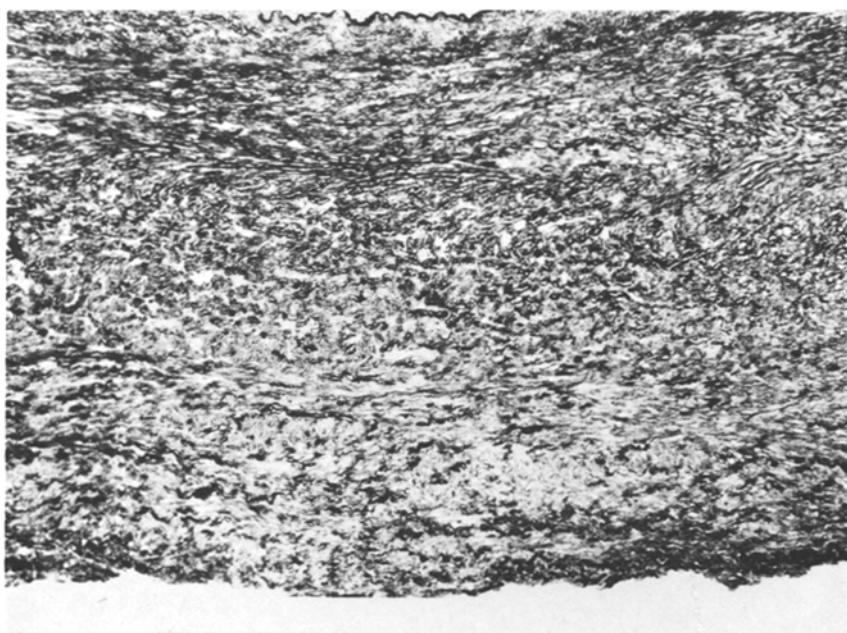


Abb. 3. Fall 5. Elastischer Bautyp. Oben in der Mitte im Bild elastische Grenzlamelle erkennbar. Elastica interna nicht nachweisbar. Verhoeff-Van Gieson. $\times 80$

Gruppe 4 (Fälle 1, 5 und 7) (Abb. 3). Die ganze, kompakt aufgebaute Wand besonders in ihrem inneren Drittel mit zahlreichen elastischen Fasern durchsetzt, in dem äußeren Bezirk der Media und im inneren Wanddrittel zirkulär, in der mittleren Schicht der Media schräg verlaufend. Verstärkte elastische Grenzmembran. Elastica interna nur in kurzen Strecken erkennbar, ganz spärliche Reste davon beim Fall 7 nachweisbar. In der Mittelschicht der Media ein kleines, vom dichten Kollagengewebe umgebenes Muskelzellkonglomerat ohne elastische Fasern beim Fall 7 auffällig.

Diskussion

Zur Interpretation der erhobenen Befunde ist der zur Zeit der Geburt bestehende Wandbau des arteriellen Ganges als prinzipieller Referenzpunkt zu dienen. Der Ductus Botalli besitzt beim reifen Neugeborenen eine stark entwickelte Intima, die mit unregelmäßigen Verdickungen (sog. Intimapolster) versehen und gegen die Media von einer kräftigen Elastica interna abgegrenzt ist. Die locker aufgebaute Media setzt sich hauptsächlich aus spiralig verlaufenden Muskelbündeln zusammen, die sich aber unter der Elastica interna in Längszüge, neben der Adventitia in eine Ringschicht anordnen. In der inneren Schicht der Media ist charakteristischerweise eine lakunäre Muskeldissoziation (präparatorische Angiomalacie Meyers u. Simons, 1960) nachweisbar. Eine Elastica externa fehlt (Abb. 4).

Von diesem eigenartlichen Bautyp, der von dem der elastischen Arterien am meisten abweicht und bei Gruppe 1 am wenigsten verändert war, erwies sich die bei all den untersuchten Fällen bald in längeren, bald in kürzeren Strecken erhalten gebliebene Elastica interna als die wichtigste Referenzstruktur zur Erkennung dessen, was der ursprünglichen Ductusintima bzw. -media entsprach. So ließ sich feststellen, daß die regelmäßig nachgewiesene Neubildung elastischer Fasern zunächst einmal bei einigen Fällen, nämlich denen der Gruppen 1 und 2 auf die Intima, und zwar in Form einer leichten bis hochgradigen lamellären Elastose beschränkt war. Erst bei den Fällen der Gruppen 3 und 4, die alle eine stark entwickelte Intimaelastose aufwiesen, konnten neugebildete elastische Elemente zonal bzw. diffus in der Media nachgewiesen werden. Diese Befunde lassen die Annahme zu, daß sich der Umbauvorgang der Ductuswand zu einem elastischen Bautyp wie dem, der bei der Gruppe 4 vorgefunden wurde, zunächst in der Intima entwickle und erst später in der Media vollziehe. In diesem Transformationsprozeß darf man demnach verschiedene Phasen unterscheiden, die hier als Initial-, Transitions- bzw. Endstadium bezeichnet werden und sich jeweils, wie in Abb. 5 schematisch dargestellt, durch eine alleinige Intimaelastose, dazu noch eine inkomplette elastische Umwandlung der Media und schließlich einen vollkommen entwickelten elastischen Bautyp des Gefäßes charakterisieren lassen. Der elastische Umbau der Media scheint aufgrund der bei den drei Fällen der Gruppe 3 erhobenen Befunde von außen nach innen, also von der Ringschicht nach der Elastica interna hin, fortzuschreiten. Ob diese Verhältnisse nur scheinbar zuträfen und etwa dadurch bedingt seien, daß sich in der Arterienmedia die elastischen Elemente an den Muskelfasern entlang bildeten (Ross und Bornstein, 1971) und daher an den untersuchten Querschnitten in der Längs- und Spiralschicht schwieriger zum Vorschein kämen, muß offen bleiben.

In Hinsicht auf die lamelläre Intimaelastose weisen die Befunde eindeutig darauf hin, daß zumindest beim Ductus persistens diese Veränderung nicht als eine Vervielfachung der Elastica interna aufzufassen sei. Daß sich bei einigen Fällen die elastischen Fasern in den tieferen Schichten der Intima besser differenziert zeigten, erwies sich als kein Beweis dafür, denn die gleichen Verhältnisse lagen einmal an Stellen vor, wo die Elastica interna fehlte, und zum anderen war die Elastose regelmäßig in den Fällen stärker, bei denen sich nur spärliche Reste der Elastica interna nachweisen ließen. Diese lamelläre Intimaelastose darf eigentlich erst im Rahmen der Umwandlung der ganzen Ductuswand in einen elastischen Bautyp verstanden werden, und zwar in dem Sinne, daß während die Elastica interna allmählich verschwindet, die umgebaute Intima, nun mit einer verstärkten Grenzlamelle versehen, als eine elastische Innenschicht mit in die Media einbezogen werde.

Als Zeichen der präparatorischen, jedoch „verfehlten“ Angiomalacie dürfen das bei einem Falle vorgefundene Muskelzellkonglomerat und die mikrolakunäre Muskeldissoziation einiger Fälle interpretiert werden (s. Meyer u. Simon, 1960). Der schwielenartige Herd beim Falle 8 deutet ebenfalls auf eine frühere, zu den sekundären Veränderungen des fötalen Ductus gehörende, nun aber reparierte Nekrose der Media hin (s. Meyer u. Simon, 1960). Die Bruchstücke elastischer Fasern und selbst die progressive Fragmentation der Elastica interna

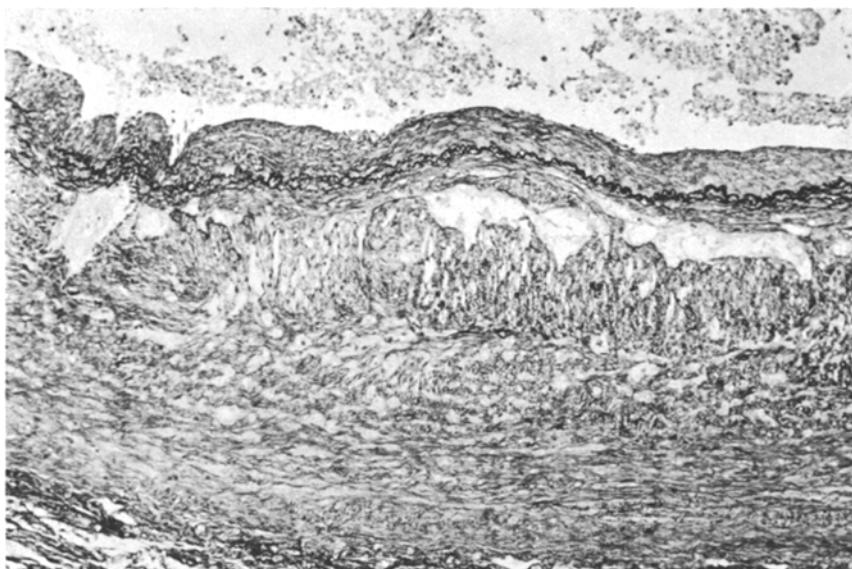


Abb. 4. Fötale Ductus arteriosus. Unter der Elastica interna ausgeprägte lakunäre Muskeldissoziation (näheres im Text). Verhoeff-Van Gieson. $\times 80$

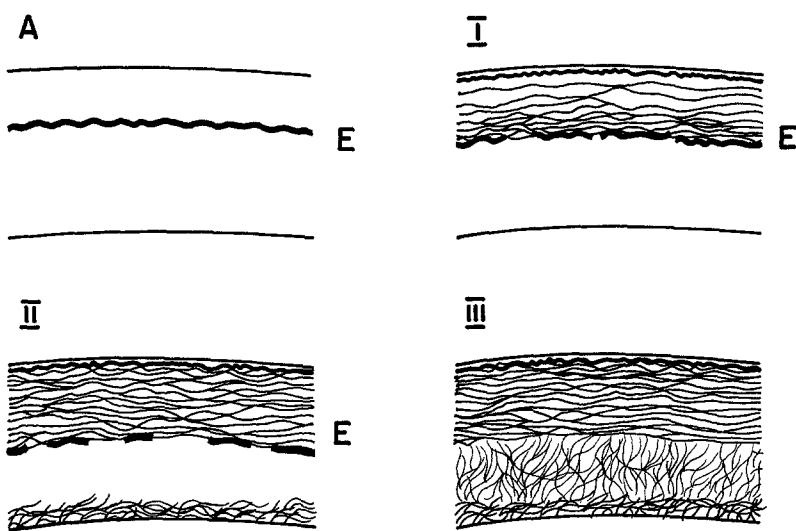


Abb. 5. Schematisch dargestellte Stadien (I, II, III) des Umbauvorganges der Ductuswand. A Wandbau des fötalen Ductus; St. I alleinige lamelläre Intimaelastose; St. II außerdem inkompletter elastischer Umbau der Media; St. III vollkommen entwickelter elastischer Bautyp; E Elastica interna

gehören schließlich zu dem postnatalen, bei den untersuchten Fällen jedoch gestörten Involutionssprozeß des Ductus arteriosus (s. Jager und Wolleman, 1942). Bei dem Falle mit einer Embryopathia rubeolica waren keine eigentümlichen Veränderungen erkennbar.

Zur Analyse einer eventuell bestehenden Korrelation der morphologischen Stadien mit den klinischen Befunden läßt sich das Stadium I je nach dem Schweregrad der Intimaelastose in ein Stadium Ia mit leichter bis mäßig starker Elastose (den Befunden der Gruppe 1 entsprechend) und in ein Stadium Ib mit hochgradiger Elastose (den Befunden der Gruppe 2 entsprechend) unterteilen. In der Tabelle 2 sind Stadien, Kurzschlußausmaß und Alter angeführt.

Tabelle 2. Morphologisches Stadium, Kurzschlußausmaß und Alter

Fall	Stadium	Kurzschluß	Alter
3	Ia	klein bis mäßig groß ^a	2½ Jahre
8	Ia	mäßig groß	4 Jahre
12	Ia	groß	4 Monate
13	Ia	klein ^a	3 Jahre
4	Ib	mäßig groß	3½ Jahre
6	Ib	klein bis mäßig groß	4 Jahre
11	Ib	groß ^a	3 Jahre
2	II	groß	1 Jahr und 9 Monate
9	II	groß	1 Jahr und 9 Monate
10	II	groß	8 Monate
1	III	groß ^a	10 Monate
5	III	mäßig groß	2 Jahre und 4 Monate
7	III	mäßig groß	9 Jahre

^a Herzkatheterisierung

Wie aus der Tabelle leicht ersichtlich, ist keine einfache Korrelation der morphologischen Stadien mit dem Lebensalter allein zu schließen und nur schwerlich mit dem Kurzschlußausmaß allein anzunehmen. Zieht man dagegen beide klinischen Angaben zusammen in Betracht, so lassen sich einige sonst nicht näher erklärbare Fälle mit dem entsprechenden Stadium etwas besser korrelieren. So wird es denkbar, daß Fall 12 mit einem Alter von nur 4 Monaten trotz eines großen Shunts ein Stadium Ia und in dem anderen Extrem Fall 7, ein 9jähriges Kind, mit einem mäßig großen Shunt sogar ein Stadium III aufwiesen. Daß man allerdings nur aufgrund solcher Ausführungen die gesamten Fälle nicht zu erklären vermöge, beweisen die Befunde besonders bei Fällen 1 und 11 — beide katheterisiert! — ganz eindeutig: Aufgrund der Befunde beim Fall 1 dürfte man nämlich wohl annehmen, daß ein großer, etwa 1 Jahr anhaltender Shunt zu einem kompletten elastischen Umbau der Ductuswand führe. Dies trifft aber weder für Fall 11 noch für Fälle 2 und 9 zu. Anhand dieser Kasuistik darf man also zu dem Schluß kommen, der Verlauf des Umbauvorganges hänge in hohem Maße von individuellen Faktoren ab.

Betrachtet man schließlich die gesamten Fälle von einem rein morphologischen Standpunkt aus, so lassen sich die beschriebenen Veränderungen als ein

einheitlicher, progressiver Transformationsprozeß der Ductusarchitektur interpretieren. In dieser Progression drückt sich demnach, etwa wie von den klassischen Autoren vertreten, die Tendenz des persistierenden Ductus arteriosus aus, den elastischen Bautyp gleichsam als seinen natürlichen Grenzzustand zu erlangen.

Literatur

- Herxheimer, G.: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. In: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Herausgeg. von E. Schwalbe. III. T., 2. Liefg., S. 23. Jena: G. Fischer 1909
- Jager, B.V., Wolleman, O.J.: An anatomical study of the closure of the ductus arteriosus. Amer. J. Path. **18**, 595–613 (1942)
- Meyer, W.W., Simon, E.: Die präparatorische Angiomalacie des Ductus arteriosus Botalli als Voraussetzung seiner Engstellung und als Vorbild krankhafter Arterienveränderungen. Virchows Arch. path. Anat. **333**, 119–136 (1960)
- Ross, R., Bornstein, P.: Elastic fibers in the body. Sci. Amer. **224**, 44–52 (1971)

Received October 4, 1976