

Kardiovaskuläre Pathologie

▪ Gefäßerkrankungen

- Arteriosklerose
- nicht arteriosklerotische degenerative Gefäßerkrankungen
- entzündliche Gefäßerkrankungen

▪ Herzerkrankungen

- Koronararteriosklerose - Myokardinfarkt
- entzündliche Herzerkrankungen
- Herzhypertrophie
 - hypertensive Herzerkrankung
 - Klappenfehler
 - Kardiomyopathien
- Herztumoren
- kongenitale Vitien

Pathologie der Gefäße

- Arteriosklerose
- nicht arteriosklerotische degenerative Gefäßerkrankungen
- entzündliche Gefäßerkrankungen

Todesursachenstatistik 1998

■ Krankheiten des Kreislaufsystems	411.404
darunter Hirngefäßerkrankungen	90.194
Herzinfarkt	81.988
■ bösartige Neubildungen	212.748
■ Krankheiten der Atmungsorgane	49.084
■ Krankheiten der Verdauungsorgane	40.510
■ Unfälle	19.663
■ Selbstmord	11.648

Arteriosklerose

Definition der WHO

Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine variable Kombination von

- Intimaveränderungen der Arterien,
bestehend aus einer fokalen Anhäufung von
 - Lipiden,
 - komplexen Kohlenhydraten,
 - Blut und Blutprodukten,
 - fibrösem Gewebe
 - und Kalkablagerungen,

 - Mediaveränderungen
-

Historische Bezeichnungen

- ARTERIOSKLEROSE (Lobstein 1833)
- ENDAORTITIS NODOSA SIVE DEFORMANS (Virchow 1856)
- ATHEROMATOSE (Förster 1873)
- ATHEROSKLEROSE (Marchand 1904)

Theorien zur Pathogenese

Lipogene Hypothese (D.N. Anitschkow 1913/14)

Hypercholesterinämie, Triglycerinämie, LDL und HDL; Ablagerung in Intima → Myofibroblastenproliferation

Thrombogene Hypothese (C. von Rokitansky 1844, 1846)

PDGF (aus Thrombozyten) → mitogene Wirkung: Myofibroblastenproliferation

Perfusionshypothese (Doerr)

peripher gerichteter Flüssigkeitsstrom in der Gefäßwand zur Unterstützung der Windkesselfunktion, Flüssigkeitsstau → sekundär regionale lipoider Veränderungen

Seneszenzhypothese

altersabhängige Replikations-/Transkriptions-/Translationsstörungen → regional alterierte glatte Muskelzellen und Lipidstoffwechselstörung

Infektionshypothese (R. Virchow 1856, 1859)

Nachweis Chlamydia pneumoniae in arteriosklerotischen Läsionen, Assoziation zwischen entzündlichen Zahnläsionen/Erkältungskrankheiten und KHK/Myokardinfarkt/Schlaganfall, CRP korreliert mit Atheroskleroseausmaß, Herpesviren (v.a. CMV)

Immunologische Hypothese

Autoantikörperbildung gegen Lipoproteine, unspezifische AG-AK-Komplexe in der Intima

1969: Second International Symposium on Atherosclerosis

- **“Injury and repair” Theorie:**
Arteriosklerose als „chronische Entzündung“ mit Myofibroblastenproliferation
- Faktoren, die die **Arterienwand** und vor allem das **Endothel** schädigen:
 1. Blut (z.B. Lipide, Blutplättchen, Monozyten)
 2. Hämodynamik (mechanische Endothelläsionen)
 3. autochtone Wandveränderungen (Anatomie, Wirbelbildungen)
- **Endothelschädigung (injury)**
 - Verlust der Filtrationskontrolle (Permeabilität ↑)
 - Einsickern von Blutsubstanzen in Gefäßwand
- **Ablagerung von Blutplättchenaggregaten** (Mikrothromben)
 - Wachstumsfaktoren↑ (PDGF), Makrophagen und Monozyteninflux, Aktivierung von glatten Muskelzellen
 - Proliferation der glatten Muskelzellen der Intima (= **repair**)

Risikofaktoren

Nichtmodifizierbare Risikofaktoren

Lebensalter

Männliches Geschlecht

Familiäre Prädisposition

Erbkrankheiten

Modifizierbare Risikofaktoren

Hyperlipidämie

Hypertonie

Nikotin

Diabetes mellitus

Potenzielle Risikofaktoren

Adipositas

Inaktivität

Hormonelle Faktoren (postmenopausaler Östrogenmangel)

Homocystein

Lipoprotein (a)

Transfettsäuren

C-reaktives Protein

- 1. Ordnung (Risikofaktoren sind alleine wirksam)
 - Hyperlipidämie
 - Hypertonie
 - Nikotin
 - Fibrinogenkonzentration im Blut ↑
 - Homozysteinkonzentration im Blut ↑
 - Familiäre Disposition

- 2. Ordnung (Risikofaktoren in Verbindung wirksam)
 - Übergewicht
 - Diabetes mellitus
 - Gicht
 - Bewegungsmangel

- fragliche Risikofaktoren wie psychosozialer Stress, Ovulationshemmer

- Risikofaktoren potenzieren sich:
bei Vorliegen von 3 Risikofaktoren 1. Ordnung ist das Infarktisiko 9-fach erhöht.

Histologische Klassifikation

Stary 1995

Typ	Histologie	Wachstum	Auftreten	Klinik
1	Initiale Läsion Isolierte Schaumzellen	Lipide	1. Dekade	-
2	Lipidfleck Intrazelluläres Lipid	Lipide	1. Dekade	-
3	Intermediäre Läsion + wenig extrazelluläres Lipid	Lipide	3. Dekade	-
4	Atherom + extrazellulärer Lipidkern	Lipide	3. Dekade	-/+
5	Fibroatherom Lipidkern + fibröse Kappe, Kalk	Lipide, Muskelzellen, Kollagen	ab 4. Dekade	-/+
6	Komplizierte Läsion Fissur- Blutung - Ruptur - Thrombus	Thrombose, Blut	ab 4. Dekade	-/+
7	Zellarme Läsion mit Verkalkung	Sklerosierung Kalzifikation	ab 4. Dekade	-/+
8	Zellarme Läsion mit Kollagenvermehrung	Sklerosierung	ab 4. Dekade	-/+

Konzept der Plaquestabilität

- **stabile Plaque**

- dicke fibröse Kappe aus glatten Muskelzellen, extrazellulärer Matrix und Bindegewebe über dem Lipidkern
- klinisch unauffällige Läsion, welche A.p. Beschwerden verursachen kann
- Rupturiert selten

- **instabile Plaque**

- dünne fibröse Kappe aus wenigen glatten Muskelzellen, aber vielen Entzündungszellen
- verursacht instabile A.p. Beschwerden
- hochgradig rupturgefährdet, kann zur Thrombose führen

Nicht arteriosklerotische degenerative Gefäßkrankungen

- **zystische Mediadegeneration**
- **Mönckeberg Gefäßsklerose**

zystische Medianekrose

Definition: Multifaktoriell ausgelöste Veränderung der großen Arterien vom elastischen Typ mit

- gering degenerativ veränderter Intima
 - normbreiter Media mit Kontinuitätsverlust (Fragmentation) elastischer Fasern
-
- Einlagerung von Grundsubstanz (Mucopolysaccharide) in den Defekten

kein eigenständiges Krankheitsbild

- angeborene Gefäßfehlbildungen (Aortenisthmusstenose, -stenose, -hypoplasie)
- angeborene Bindegewebeerkrankung
(Marfan-, Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta, Morbus Pfaundler)
- endokrine Bindegewebelesionen (Hypothyreose, Hyperkortizismus)
- Hämodynamikstörung wie Hypertonie
- traumatische Bindegewebebestörung (stumpfes Bauchtrauma)

Marfan Syndrom

Definition: autosomal-dominant vererbte Bindegewebeerkrankung mit

- Inzidenz von 1:10000
- Vielzahl verschiedener Mutationen innerhalb des FBN1 Gens (kodiert für das Protein Fibrillin-1)
- resultierend in einem komplexen und variablen Phänotyp der Marfan-Erkrankung

- Erstbeschreibung von dem Pädiater Marfan 1896
 - fehlerhafter Aufbau von Mikrofibrillen (Fibrillin-1) in elastischen Fasern
- mechanische Resistenz der Mikrofibrillen ↓,
→ Degeneration,
→ Ersatz durch extrazelluläre Matrix (zystische Medianekrose)
→ Zerreissungen
→ Verlust der Zugfestigkeit
→ abnorme Dehnbarkeit (Sehnen, Bändern, Gelenke)

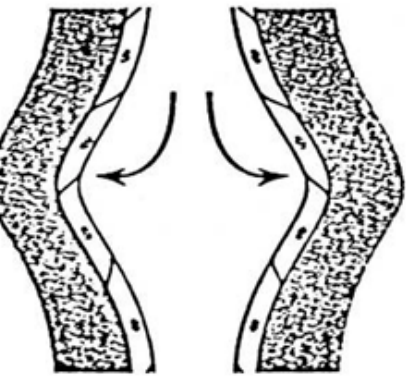
Herz und Gefäßsystem	Herzklappenfehler (Aorten- und Mitralklappe), Mitralklappenprolaps mit konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz Aortopathie dissezierende Aortenaneurysmata
Augen	Linsluxation Kurzsichtigkeit grüner und grauer Star Netzhautablösung
Skelettsystem/Habitus	abnorme Dehnbarkeit (Sehnen, Gelenke) hoher (gotischer) Gaumen mit Zahnfehlstellungen Trichter- oder Kielbrust Skoliose / Kyphose schwach entwickelte Muskulatur samartige Haut Neigung zu Dehnungstreifen (Striae) Neigung zu Leistenbruch langer, schmaler Körper

Mönckeberg - Gefäßsklerose

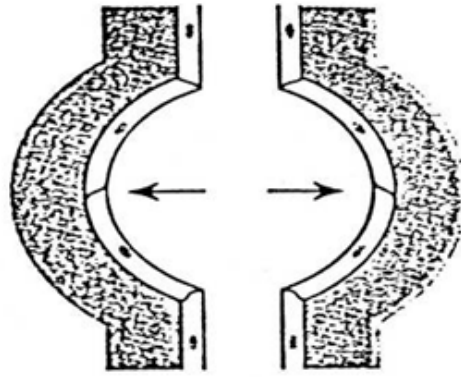
- Definition: Veränderung der großen Arterien vom muskulären Typ (vorwiegend Beinarterien)
- mit Media betonter spangenförmiger Sklerose und Verkalkung bis zur heterotopen Knochenbildung
 - ohne primäre Stenosierung
 - bei diabetischer Stoffwechsellage und/oder hämodynamischer Fehlbelastung
-

Aneurysmata

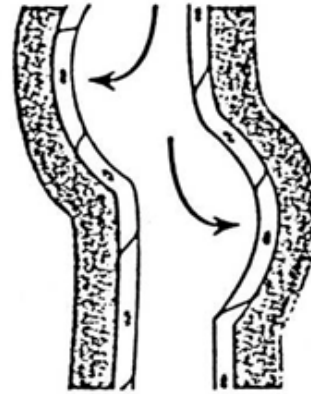
Aneurysma verum



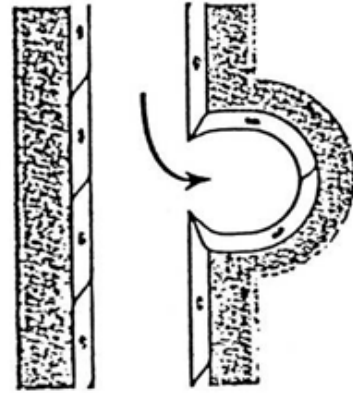
fusiform



sacciform

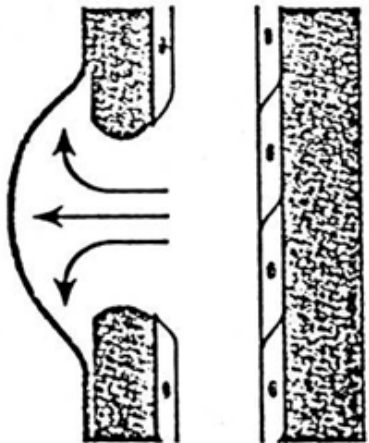


serpentineform

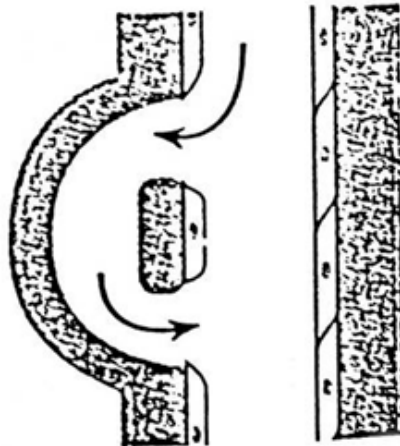


kahnformig

Aneurysma spurium



Aneurysma dissecans



Ursachen der Aneurysmabildung

- **kongenital**

Aneurysmata der Hirnbasisarterien (angeborene Mediadefekte),
assoziiert mit anderen Mißbildungen (z.B. Zystennieren)

- **arteriosklerotisch** bzw. **hypertensiv**

- **metabolisch**

Störungen der Kollagen-Elastin-Synthese:

Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos Syndrom Typ IV;

Mukopolysaccharidosen mit gestörtem Abbau der Proteoglykane und Beeinträchtigung
der Kollagenvernetzung

- **entzündlich** (Entzündung der Vasa vasorum)

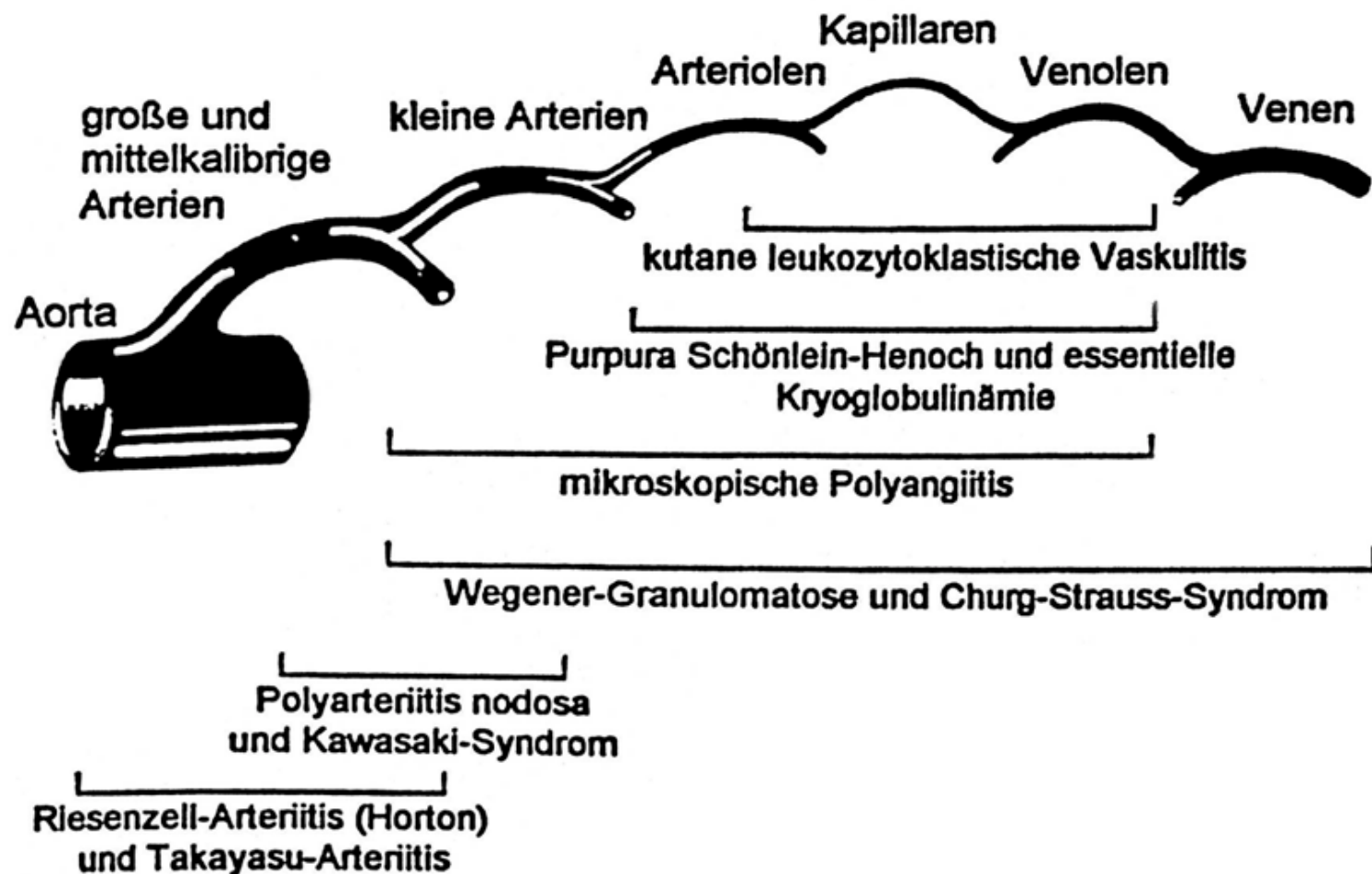
mykotisch, Periarteriitis nodosa, weitere Arteriitiden, Mesaortitis luica

- **traumatisch**

- **Gravidität** (Bindegewebsvernetzung ↓ durch hohe Progesteronspiegel)

Vaskulitiden

Chapel Hill Klassifikation der Vaskulitiden



Entzündliche Gefäßerkrankungen

Definition: entzündliche Prozesse der Intima/Media/Adventitia (lokal oder systemisch)

- Arteriitis/Endarteriitis/Mesarteriitis/Periarteriitis
 - Angiitis
 - Vaskulitis
-

Vaskulitiden I

- **Arteriitis temporalis HORTON (M. Horton, Riesenzellarteriitis):**
 - ältere männliche Patienten (> 50 Jahre)
 - Bevorzugung extrakranieller Äste der A. carotis vor allem A. temporalis
 - auf dem Boden einer immungenetischen Prädisposition (HLA-DR4-Expression) – Überempfindlichkeitsreaktion III und IV
Immunkomplexablagerung auf Elastikatrümmern
möglicherweise nach mikrobieller oder aktinischer Vorschädigung
 - Stadien:
 1. kleine Intimapolster aus Zellproliferaten
 2. sektorförmige fibrinoide Nekrosen der Intima und Media
 3. Riesenzellen mit Fragmentation der Elastica interna
 4. Reparatur mit Fibrose
 - Symptome: Kopfschmerzen, Fieber, Hautrötung
Visusverlust,
in 70% Assoziation mit Polymyalgia rheumatica (extrem hohe BSG!)

Vaskulitiden I

Takayasu Arteriitis:

- jüngere Frauen (10-30 Jahre, <40 Jahre)
- männlich:weiblich = 1:7

- fokale Stenose der Aorta akzentuiert des Aortenbogens und seiner Abgänge

- immunpathologischer Prozeß ?
- chronische Entzündung der Media und der Adventitia (Vasa vasorum) mit Granulomen vom Tuberkulose-Typ

- Systemische und okklusive Phase

- „pulseless disease“
aufgrund Stenose und Thrombose Durchblutungsstörung mit Pulsabschwächung

Vaskulitiden II

Poly- (Pan-, Peri-) arteriitis nodosa (Kussmaul-Maier):

- Mittleres Alter (45 Jahre)
- männlich: weiblich = 3:1
- Segmentale nekrotisierende Entzündung mittlerer Arterien vom muskulären Typ (Visceralarterien), keine Venenbeteiligung, nie Lungenarterien
- post- oder parainfektios (HBV (30 %), HCV, Streptokokken, Yersinien) /paraneoplastisch

Immunkomplexablagerungen (Überempfindlichkeitsreaktion III)

→ autoaggressiver Entzündungsprozess

c-ANCA und/oder p-ANCA selten positiv

- Organbeteiligung: Niere > Herz > Leber > GI-Trakt > Muskulatur > Pankreas

- Stadien:
 1. fibrinoide Nekrose der Intima
 2. Schwellung, zelluläres Infiltrat (Plasmazellen, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Zerstörung der Elastica interna)
 3. Gefäßthrombose → Granulationsgewebe → Gefäßwandnarbe (Aneurysma!)

Vaskulitiden II

- **Kawasaki Disease** (mucocutaneous lymph node syndrome):
 - Japan > USA, Europa
 - Kinder (< 5 Jahre)
 - Nekrotisierende Vaskulitis mittelgroßer Arterien
 - Multisymptomatisch:
 - Fieber
 - Konjunktivitis
 - Stomatitis
 - Erythem der Extremitäten
 - Lymphadenopathie
 - Perikarditis und Myokarditis
 - Koronariitis mit Aneurysmabildung, Thrombose/Stenose
 - Ätiologie ?

Vaskulitiden III

■ Wegener Granulomatose:

- Mittleres Alter (>40 Jahre)
- Männer > Frauen

- nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Arterien und Venen
rhinopulmonal und renal

- cANCA in 95% positiv

- Vaskulitis in allen Abschnitten im gleichen Stadium
- Granulomatöse Entzündung
 - Gefäßstenosen mit
Ulzerationen im oberen Respirationstrakt,
herdförmigen Lungeninfarkten
nekrotisierender Glomerulonephritis

Vaskulitiden III

■ Allergische Granulomatose Churg-Strauss:

- junge Patienten
- Nekrotisierende Vaskulitis kleiner und mittlerer Arterien und Venen (auch Lunge)
- T_{H2} Helferzell-dominierte allergische Reaktionslage der humoralen und zellulären Immunantwort (Überempfindlichkeitsreaktion III und IV, hohe Serum IgE Titer
- p-ANCA und c-ANCA positiv
- Histologie gleicht Wegener-Arteriitis (Granulome) + Gewebseosinophilie
- Diagnose bei 4 der folgenden 6 Symptome :
allergisches Asthma bronchiale,
Bluteosinophilie > 10%,
Mono-/Polyneuropathie,
paranasale Pansinusitis,
eosinophile Lungeninfiltrate,
Gewebseosinophilie
- 5-Jahresüberlebensrate (unbehandelt): 60%

Vaskulitiden III

- **Hypersensitivitätsvaskulitis (leukozytoklastische Vaskulitis):**
 - postpubertär
 - Venolen, Kapillaren und Arteriolen

 - Haut, Gelenke, GI-Trakt, Lungen, Nieren

 - Sekundär auf bakterielle, virale Infekte
 - Medikamente
 - Autoaggressionserkrankungen (z.B. Lupus erythematoses)

 - Immunkomplexablagerungen, Serumkrankheit, Arzneimittelreaktion
 - anaphylaktische Purpura/ Purpura Schönlein-Henoch

 - Alle Gefäße im gleichen Erkrankungsstadium

Vaskulitiden IV

Sonderform - keine systemische immunpathogenetisch bedingte Vaskulitiden

▪ **Thrombangiitis obliterans (Winiwarter Buerger):**

- 20-40 Jahre
- selten; fast ausschließlich junge, rauchende Männer
- Segmentale intermittierende Vaskulitis kleinerer und mittelgroßer Arterien und Venen besonders der unteren Extremitäten
- Gelegentlich Einbeziehen der Begleitvenen und -nerven
- im Akutstadium Entzündung der inneren Gefäßwandanteile mit Endothelläsion und Thrombosen, die später organisiert werden – polsterförmige Intimanasarben
- Intimanasarben Ausgangspunkt für Rezidive

Thrombose

Definition: vollständiger oder teilweiser Blutgefäßverschluss durch intravitale und intravasale Blutverfestigung.

▪ Virchow-Trias

- Wandfaktoren (Gefäßwandläsion der Intima)
- Hämodynamische Faktoren (Blutstromverlangsamung bei passiver Hyperämie und Änderung der laminaren Blutströmung bei Wirbelbildung in Aneurysmata)
- Blutfaktoren (Hyperkoagulabilität, Zunahme der Viskosität infolge Polyglobulie)

▪ Formal

- Abscheidungsthrombus
- Gerinnungsthrombus
- Hyaline Thromben

Embolie

Definition: Verschluss eines arterielle, venösen oder lymphatischen Gefäßes durch feste, flüssige oder gasförmige Stoffe, die mit dem Blut/Lymphstrom von anderer Stelle herantransportiert wurden.

- direkt (orthograd)
- indirekt (paradox)
- retrograd

- **Thrombembolie**
- **Tumorzellembolie**
- **Fettembolie** (Fraktur, Weichteilverletzungen, Reanimation)
- **Knochenmarkembolie**
- **Luftembolie** (venös – intravenöse Injektion, Pneumothorax, Op, Sectio)
(arteriell – Lungenverletzung, Op)
- **Fruchtwasserembolie** (Schwangerschaft/Geburt/Abort mit defekter Eihaut)
- **Septische Embolie** (Bakterien, Pilze, Parasiten)
- **Fremdkörperembolie** (selektiv therapeutisch)

Lymphgefäße

- **Lymphangiitis** (bakteriell, meist β -hämolysierende Streptokokken)

- **Primäres Lymphödem**
 - Hypoplasie der Lymphgefäße (häufigste Form)
 - Hypoplasie der Lymphkollektoren
 - Aplasie der Lymphbahnen
 - Lymphknotenhypoplasie mit Fibrose
 - Hereditäre Hypo- und Aplasie der Lymphgefäße schon nach der Geburt und bei Kleinkindern (Nonne-Milroy-Syndrom)

- **Sekundäres interstitielles Lymphödem nach Okklusion**
 - Lymphangiosis carcinomatosa
 - Lymphonodektomie
 - Radiatio
 - Vernarbung nach Entzündung
 - Tumorkompression
 - Parasitenbefall mit *Wucheria bancrofti* und *malayi*
 - **Elephantiasis**
 - Stewart-Treves-Syndrom

- **Phlebitis migrans** (paraneoplastisch)

Einteilung des Lymphödems

- **Stadium I** (latentes Ödem):
Gestörte, noch kompensierte Lymphabflussverhältnisse, die durch exogene Faktoren (Insektenstich, Prellung, Distorsion im Sprunggelenk) zum manifesten Lymphödem werden.
Komplette Rückbildung bei richtiger Lagerung.
- **Stadium II** (reversibles Ödem):
Abendliche Schwellung und Schweregefühl der betroffenen Extremität, Rückbildung über Nacht.
- **Stadium III** (chronisches irreversibles Ödem):
Indurierte Konsistenz des fleischfarbenen Ödems, das alle Symptome des Lymphödems aufweist.
- **Stadium IV** (Lymphostatische Elephantiasis)

Tumoren

Klassifikation der Gefäßtumoren (WHO)

▪ **benigne Tumoren**

- benignes Hämangioendotheliom
- kavernöses/kapilläres (juveniles)/venöses/razemöses/intramuskuläres/sklerosierendes Hämangiom
- systemische Hämangiomatose
- Hämangiomatose mit/ohne arteriovenöse Fistel
- benignes Hämangioperizytom
- Glomustumor (Glomangiom)
- Angiomyom
- Angiolipom, Angiomyolipom
- Juveniles Angiofibrom
- Angiokeratom

- Teleangiektatische Granulome
- Lymphangiom
- Lymphangiomyom
- systemische Lymphangiomatose

- **maligne Tumoren**

- Angiosarkom (malignes Hämangioendotheliom, Lymphangiosarkom))
- malignes Hämangioperizytom
- Kaposi-Sarkom

Angiosarkom

- gefäßreicher Tumor mit irregulär angeordneten Blutgefäßen und atypischem Endothel
- Frühere Bezeichnungen wie malignes Hämangioendotheliom, Hämangiosarkom und Lymphangiosarkom
- Weichgewebe, Mamma, Leber, Lunge, Haut
- In Leber assoziiert mit Karzinogenen (Arsen, Thorotrast, Polyvinylchlorid)
- Immunhistologisch: CD31, CD34, Faktor VIII
- aggressives Wachstum

Lymphödem assoziiertes Angiosarkom

Definition: Angiosarkom bei Lymphödem (sog. Stewart-Treves-Syndrom) nach Ablatio
mammarum bei Mammakarzinom mit

- axillärer Lymphnodektomie
 - und/oder Radiatio
-

Kaposi-Sarkom

■ Angiomatös-kapillärer und mesenchymal-spindelzelliger Tumor

■ Formen:

- Klassische europäische Form (Kaposi 1872)
- AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom
- Lymphadenopathische Form (Kinder, Zentralafrika, rascher, generalisierter Verlauf)
- Transplantat-assoziierte Form (meist generalisierte Form)

■ Dermale und generalisierte Form (Haut (häufig), Gehirn, Leber, Lunge, Skelett)

■ Stadien:

1. Makula-Stadium (indolent, rot-violetter Fleck)
2. Plaque-Stadium (leichte braun-rötliche Hauterhebung)
3. Nodularstadium (aggressiv wachsender, ulzerierter braun-roter Tumorknoten)

Bazilläre Angiomatose

- Reaktive vaskuläre Prolifere
- Bartonella (Rochalimea) Henselae
(verwandt dem Erreger der Katzenkratzkrankheit)
- Bei AIDS
- DD Kaposi-Sarkom
- Antibiotika-Therapie