

Allgemeine Pathologie

Störungen im Fettstoffwechsel

Teil 1

Physiologie (1):

- **Fette und fettähnliche Verbindungen werden als Lipide zusammengefaßt**
- **sie lösen sich in organischen Lösungsmitteln wie Äther oder Xylol, und sie sind unlöslich in Wasser**

| Substanzklasse | Beispiele | Haupt-Funktionen |
|------------------------------------|---|---|
| <i>Fettsäuren</i> | Gradkettige FS Verzweigte FS | Grundbausteine Eikosanoide |
| <i>Neutralfette</i> | | Energieförderer |
| <i>Phospholipide (Phosphatide)</i> | Glyzerophosphatide: Lecithin, Plasmalogen, Cardiolipin Sphingosinphosphatide: Ceramid, Sphingomyelin | Membranbestandteile Signaltransduktion |
| <i>Glykolipide</i> | Cerebroside, Ganglioside | Membranbestandteile |
| <i>Isoprenoidlipide</i> | Cholesterin, Steroide, Carotinoide | Steroid-Hormone, fettlösliche Vitamine Gallensäuren |

Physiologie (2):

- **Neutralfette (Triacylglycerine, Triglyzeride) dienen insbesondere als **Energiespeicher****
- **die Vorräte des Organismus an Kohlenhydraten (Glykogen in Leber und Skelettmuskulatur) sind begrenzt**
- **Proteine können nur in geringem Umfang zur Energiegewinnung abgebaut werden**
- **Neutralfette kommen normalerweise in drei verschiedenen Formen in Zellen des Organismus vor:**

Physiologie (3):

- A. in spezialisierten Mesenchymzellen, den **Fettzellen (Adipozyten)**
- B. in bestimmten Parenchymzellen in Form lichtmikroskopisch erkennbarer kleiner zytoplasmatischer Vakuolen (z.B. Zellen der Nebennierenrinde)
- C. in zahlreichen Zellen (u.a. Parenchymzellen wie Leberzellen) in lichtmikroskopisch nicht erkennbarer Form
- D. daneben enthält das ZNS durch die Myelinscheiden eine sehr große Menge an komplexen Lipiden

Physiologie (4):

- **Adipozyten** kommen vor:
 - einzeln im Interstitium von Organen (**interstitielles Fett**)
 - oder im Zellverband als **Fettgewebe**
- **Fettgewebe ist gefäßreich und sehr stoffwechselaktiv**
- **von Fettzellen werden Hormone (Leptin) und zahlreiche Mediatoren (u.a. proinflammatorische Zytokine) produziert**

Physiologie (5):

- es werden zwei verschiedene Formen von Fettgewebe unterschieden:
- im **weißen univakuolären Fettgewebe** sind die Neutralfette in Form einer großen, frei im Zytoplasma liegenden Vakuole gespeichert

Physiologie (6):

- daneben gibt es das **braune Fettgewebe**
- es kommt vor allem bei Winterschlaf haltenden Tieren und bei Neugeborenen vor (hier insbesondere in der Schulter- / Nackenregion)
- es dient vor allem der Wärmeproduktion
- im Unterschied zu den univakuolären weißen Fettzellen sind die braunen Fettzellen plurivakuolär

Physiologie (7):

- **jede Fettzelle ist von einer Basalmembran-ähnlichen Schicht umgeben, an die sich ein Netz von retikulären Kollagenfasern (Typ-III-Kollagen) anschließt**
- **das gibt der einzelnen Zelle eine große mechanische Stabilität**
- **so dienen Fettzellen, eingebettet in straffes kollagenfaserreiches Bindegewebe, auch als Druckpolster (z.B. im Fußballen)**
- **das bedeutet, daß mechanische Einwirkung auf Fettgewebe wahrscheinlich selten Anlaß zu Störungen gibt**

Physiologie (8):

- das Fettgewebe läßt sich nach seiner Funktion zwei Gruppen zuordnen:
 - das **Depotfett** (Mesenterium, Unterhaut) dient der Substratspeicherung und der Wärmeisolierung
 - in bestimmten Lokalisationen dient es als sog. **Organ- oder Strukturfett** der Formgebung (Platzhalter) (Fettmark, Herzkranzfett, retrobulbärer Fettkörper, Nierenhilusfett)

Physiologie (9):

- die Menge an **Depotfett** ist abhängig vom Ernährungszustand des Tieres
- das völlige Fehlen deutet auf einen Nahrungsmangel
- eine gewisse Menge an Depotfett muß vorhanden sein, allerdings ist die konkrete Menge abhängig von Tierart, Rasse, Geschlecht und dem Alter des einzelnen Tieres und somit nur sehr schwer exakt abzuschätzen
- eine zu große Menge an Depotfett bedingt die Fettleibigkeit (s.u.)

Physiologie (10):

- zentrale Organe des Fettstoffwechsels sind Dünndarm, Leber und das Fettgewebe
- im Dünndarm spaltet die **Pankreas-Lipase** die Neutralfette der Nahrung in Fettsäuren und Glycerin
- die Fettsäuren werden nach Emulgation durch Gallensäuren in Form von Micellen von den Enterozyten aufgenommen
- nach Resynthese zu Triglyzeriden und unter Hinzutreten von Cholesterin und Phosphoglycerid entstehen in Verbindung mit **Apo-Lipoproteinen** die **Chylomikronen**

Physiologie (11):

- die Chylomikronen werden von den Enterozyten in das Interstitium der Darmzotten ausgeschleust
- über das zentrale Lymphgefäß in der Darmzotte und die anschließenden Lymphgefäße gelangen die etwa 0,5 µm großen Chylomikronen (Chylus!) ins Blut
- nach Abspaltung freier Fettsäuren durch die **endothelständige Lipoprotein-Lipase (LPL)**, für die Versorgung u.a. von Muskulatur und Fettgewebe, werden die verbleibenden Chylomikronen-Restkörper von der Leber aufgenommen

Physiologie (12):

- die Leberzellen setzen mit Hilfe der Triacylglycerin-Lipase die verbliebenen Fettsäuren aus den Chylomikronen bzw. deren Umwandlungsprodukten (Restkörper) frei
- diese Fettsäuren können vom Hepatozyten zu Triglyceriden resynthetisiert werden, die dann an Apolipoproteine gekoppelt als **Lipoproteine sehr niedriger Dichte** (very low density lipoproteins, VLDL) wieder an das Blut abgegeben werden
- die VLDL dienen ebenfalls der Versorgung der peripheren Gewebe mit Fettsäuren

Physiologie (13):

- nach deren Abspaltung entstehen sog. Partikel intermediärer Dichte, die in der Leber zu **Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL)** umgebaut werden
- die LDL versorgen die peripheren Gewebe vor allem mit **Cholesterin und Cholesterinestern**
- die Aufnahme der LDL-Partikel in die Zellen erfolgt endozytotisch vermittelt des LDL-Rezeptors
- in den Lysosomen werden die Cholesterinester durch die saure Cholesterinesterase gespalten, das freie Cholesterin steht damit u.a. als Membranbaustein zur Verfügung

Physiologie (14):

- die Funktion der **Lipoproteine hoher Dichte (HDL)** schließlich besteht im Rücktransport von überschüssigem Cholesterin aus den peripheren Geweben in die Leber
- hier wird das Cholesterin zu **Gallensäuren** metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden

Physiologie (15):

- bei Energiebedarf wandeln die Zellen (v.a. Muskulatur, Leber, Nierenrinde) Fettsäuren, die frei an Albumin gebunden sind oder aus Chylomikronen bzw. VLDL stammen, über β -Oxidation, Citratzyklus und Atmungskette in energiereiches Phosphat (ATP, oxidative Phosphorylierung) um
- alle drei Prozesse sind in den Mitochondrien lokalisiert
- insbesondere die Atmungskette kann durch zahlreiche und ganz unterschiedliche Stoffe gehemmt (entkoppelt) werden

Physiologie (16):

- ausschließlich in der Leber wird ein Teil der Fettsäuren, ausgehend vom Acetyl-CoA, in **Ketonkörper** (β -Hydroxybutyrat, Acetacetat, Aceton) überführt und an das Blut abgegeben
- Ketonkörper sind ein leicht metabolisierbares Substrat, das von zahlreichen Geweben, im Hungerzustand auch vom ZNS, zur Energiegewinnung genutzt wird
- normalerweise ist die Bildung von Ketonkörpern dem Verbrauch im Organismus angepaßt

Physiologie (17):

- **der Stoffwechsel der Neutralfette in Leber und Fettgewebe unterscheidet sich, je nachdem ob eine anabole (ungehinderte oder sogar verstärkte Nahrungsaufnahme) oder eine katabole (Hungerzustand) Situation vorliegt**
- **sieht man vom Menschen und den von ihm gehaltenen Haustieren in Europa und Nordamerika ab, wo eine nahezu unbegrenzte Nahrungsaufnahme möglich ist, so unterliegt das Ausmaß der Fettspeicherung normalerweise einer effektiven Regulation**

Physiologie (18):

- Energiezufuhr und –verbrauch, und damit auch **Lipogenese** und **Lipolyse**, sind eng aufeinander abgestimmt
- verantwortlich dafür ist das Hormon **Leptin**; es wird von Fettzellen vor allem in der Phase der Zubildung von Fettgewebe synthetisiert und ins Blut abgegeben
- über Rezeptoren im Hypothalamus bewirkt Leptin eine verminderte Nahrungsaufnahme und damit eine Substratverknappung
- verminderte Leptinspiegel hingegen führen zu einem gesteigerten Hungergefühl

Physiologie (19):

- **ähnliche Wirkungen sind auch vom Insulin bekannt und werden für das Amylin, das gemeinsam mit Insulin von den B-Zellen des endokrinen Pankreas freigesetzt wird, diskutiert**
- **bei einer Nahrungszufuhr, die den Bedarf des Organismus längerfristig überschreitet, kommt es zum deutlichen Überwiegen der Lipogenese im Fettgewebe**
- **die Fettzellen nehmen Fettsäuren aus den Chylomikronen der enteralen Fettresorption und aus den vermehrt in der Leber gebildeten VLDL auf**
- **intrazellulär werden dann erneut Triglyzeride gebildet**

Physiologie (20):

- bei einer sehr Kohlenhydrat-reichen Ernährung wandeln Fett- und Leberzellen den Anteil der Glukose, der nicht direkt der Energiegewinnung dient (v.a. ZNS) oder als Glykogen (Leber, Skelettmuskel) gespeichert werden kann, auf dem Weg der Lipogenese ebenfalls in Neutralfette um (Beispiel: Kohlenhydrat-Mast, Stopfgänse)
- die Lipogenese steht insbesondere unter dem Einfluß von Insulin
- Insulin induziert die Synthese der Lipoprotein-Lipase, fördert die Aufnahme der Glukose in die Fettzelle und somit die Lipogenese insgesamt

Physiologie (21):

- im Hungerzustand kommt es unter dem Einfluß sinkender Insulin- und steigender Glukagonspiegel zur Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe (**Lipolyse**)
- das Schlüsselenzym ist eine **Hormon-sensitive Triacylglycerin-Lipase**
- Ziel der Lipolyse ist die Versorgung der Gewebe mit energiereichem Substrat
- die aus den Fettzellen freigesetzten **freien Fettsäuren** werden **im Blut an Albumin** gebunden und von den Leberzellen aufgenommen

Physiologie (22):

- in **Streß**situationen kommt es durch die Aktivierung der Triacylglycerin-Lipase auf hormonell-nervalem Weg ebenfalls zu einer schnellen und hochgradigen **Lipolyse**
- lipolytische Hormone sind das **Adrenalin** und das aus den sympathischen Nervenendigungen an der Oberfläche der Fettzellen freigesetzte **Noradrenalin**
- ebenfalls lipolytisch wirkt das in Streßsituationen vermehrt von der Nebennierenrinde ausgeschüttete **Cortisol**

Störungen im Fettstoffwechsel (1):

- bei den Störungen des Fettstoffwechsels muß unterschieden werden, welche Zellen betroffen sind, es können sein:

A. **Fettzellen** (Adipozyten)

B. **Parenchymzellen** (vor allem Leberzellen, Tubulusepithelzellen, Myokardzellen)

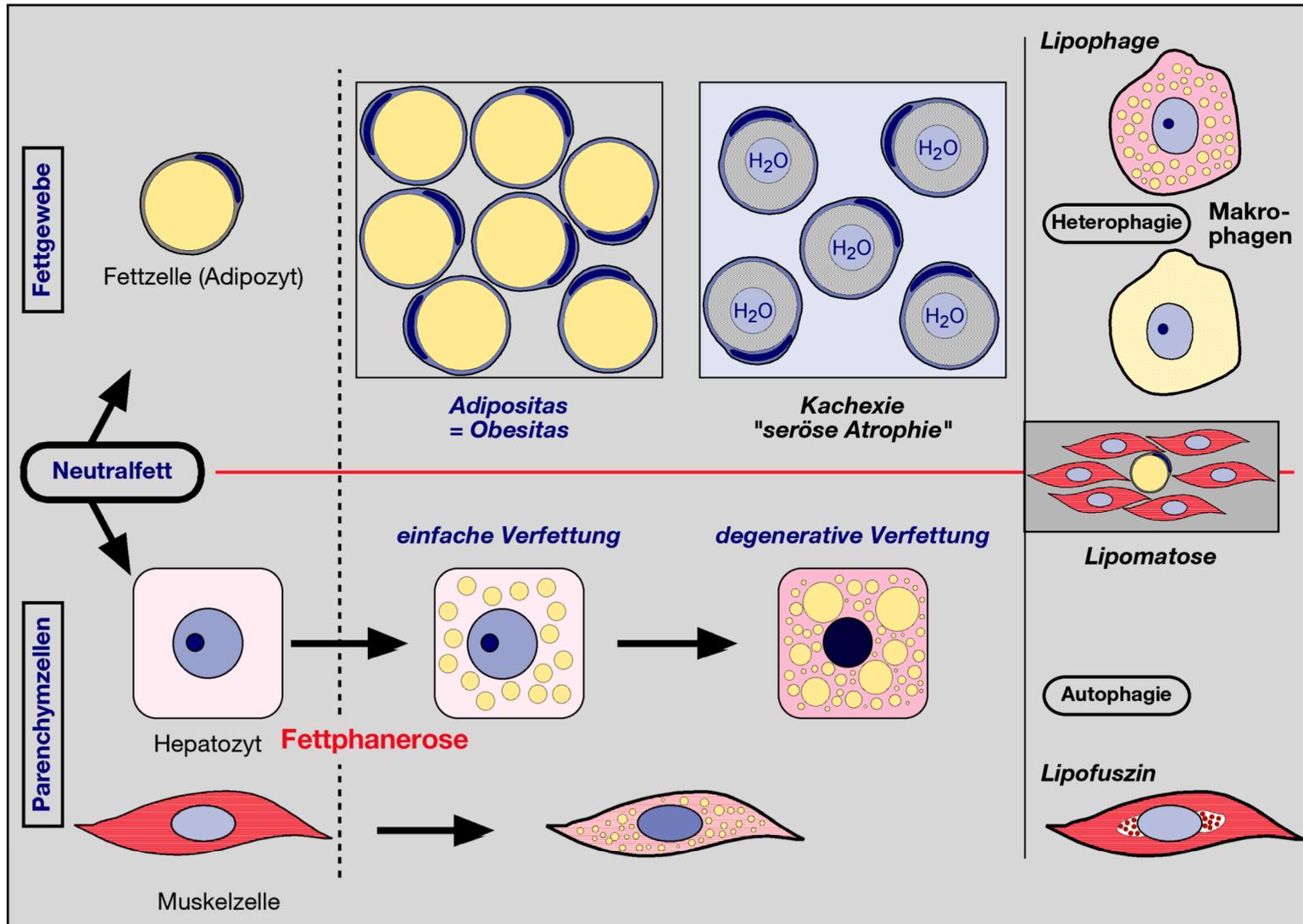
C. außerdem können Probleme im Rahmen von Abbau oder Beseitigung von Lipiden in Parenchymzellen oder Makrophagen entstehen

die Besprechung folgt dieser Einteilung

Störungen im Fettstoffwechsel

A. Störungen an Fettzellen / Fettgewebe

Störungen im Fettstoffwechsel (2):



Störungen im Fettstoffwechsel (3):

- bei Veränderungen an **Fettzellen** ist es sinnvoll, folgende Lokalisationen / Arten und die Richtung der Abweichung zu unterscheiden:

| Art der Fettzellen | zu viel | zu wenig |
|-----------------------------|----------------|-----------------|
| Depotfett | + | |
| Organfett | | + |
| interstitielles Fett | + | |

- bei manchen Veränderungen sind auch Parenchymzellen, vor allem Leberzellen, mit betroffen

Störungen im Fettstoffwechsel (4):

Depotfett (1)

- Folge einer erhöhten Zufuhr von Nahrungsstoffen (Mast), insbesondere von Kohlenhydraten und Fetten bei meist gleichzeitiger Reduktion des Energieverbrauchs durch eingeschränkte körperliche Aktivität, ist die

Fettsucht (Adipositas, Obesitas)

- eine über das normale Maß hinausgehende Speicherung von Fett in den Adipozyten des Depot-Fettgewebes

Störungen im Fettstoffwechsel (5):

Depotfett (2)

- es kommt sowohl zur Vermehrung (Hyperplasie) von Fettzellen aus Vorläuferzellen (vor allem bei jungen Individuen) als auch zur Größenzunahme der einzelnen Fettzelle (Hypertrophie)
- neben dem Depotfett *kann* es auch zur Zubildung von Fettzellen im Interstitium von Organen kommen, man spricht von einer **Lipomatose**
- häufig davon betroffen sind Skelett- und Herzmuskulatur
- weitere Ursachen einer Lipomatose siehe unten

Störungen im Fettstoffwechsel (6):

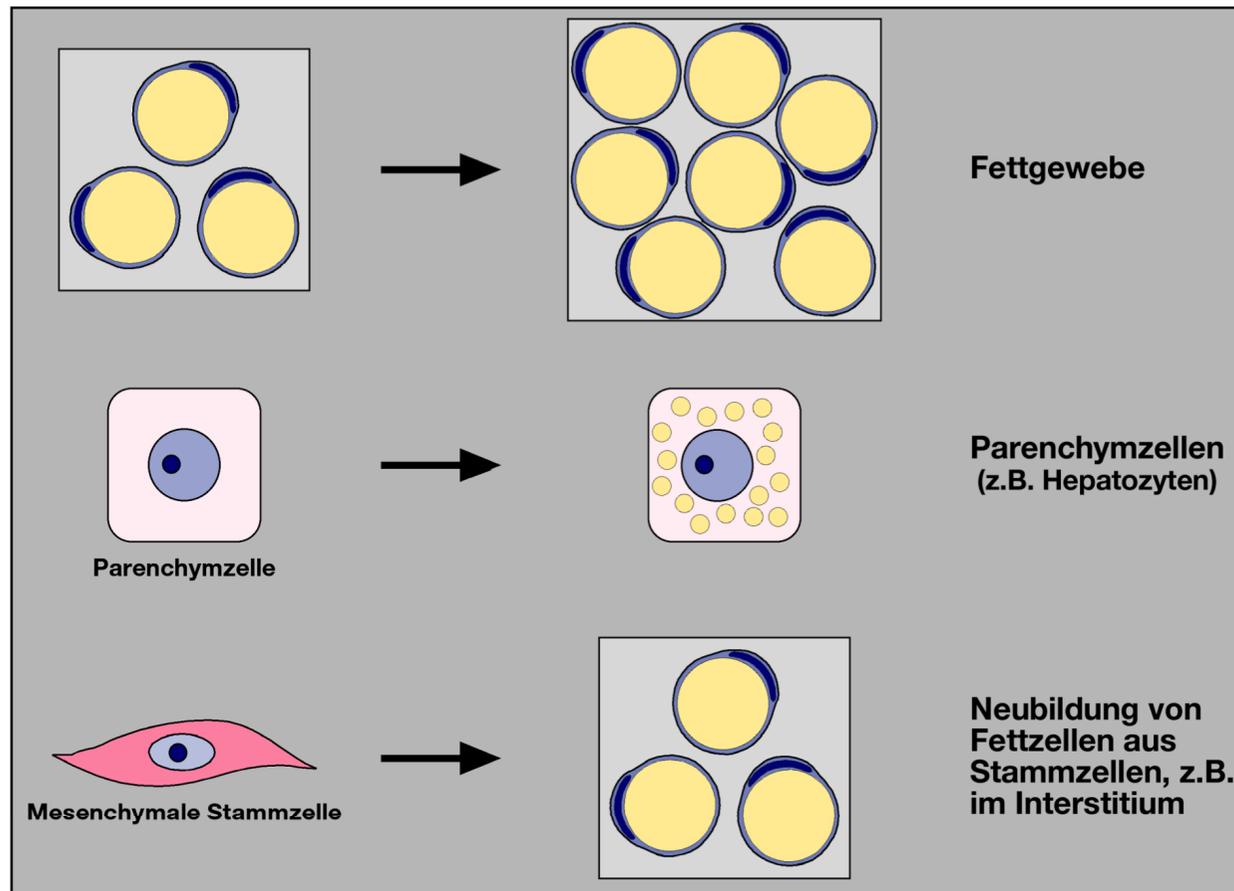
Depotfett (3)

- bei länger anhaltender übermäßiger Energiezufuhr kommt es außerdem zur Ablagerung von Triglyzeriden außerhalb des Depotfettes, vor allem in Leberzellen (z.B. Stopfgänse)
- neben der Überfütterung (= exogene Fettsucht) können auch endogene Ursachen eine Adipositas (= **endogene Fettsucht**) bedingen (meist hormonelle Ursachen)
- hypothalamisch-hypophysäre und andere endokrine Störungen (Morbus Cushing, Cushing-Syndrom) gehen häufig mit einer deutlichen Fettsucht (Hund) einher

Störungen im Fettstoffwechsel (7):

Depotfett (4)

- Folgen einer überhöhten Energiezufuhr



Störungen im Fettstoffwechsel (8):

Depotfett (5)

- eine hochgradige Adipositas prädisponiert für andere Erkrankungen, sie belastet den Kreislauf und kann zum Diabetes mellitus führen (beim Menschen siehe Stichwort **metabolisches Syndrom**)
- die Bedeutung der einzelnen Depotfett-Regionen im Körper für solche Stoffwechselprobleme ist zumindest beim Menschen unterschiedlich (mesenteriales versus Unterhautfettgewebe)
- die unterschiedliche geschlechtsabhängige Verteilung des Fettgewebes beim Menschen sei erwähnt

Störungen im Fettstoffwechsel (9):

Depotfett (6)

- der **Abbau von Depotfett** in einer Phase des Hungerns ist **physiologisch**
- letztlich ist es nicht einfach, das wünschenswerte Maß an Fettgewebe im Bereich der Fettdepots abzuschätzen, um damit eine Aussage zum Ernährungszustand eines Tieres zu machen
- oder einfacher gesagt: wieviel Fett sollte ein "normales" Tier haben?

Störungen im Fettstoffwechsel (10):

Organfett (1)

- langanhaltende **Hunger**zustände (primärer Nährstoffmangel) oder hochgradige Parasitosen, ausgedehnte Tumoren sowie Maldigestion und –absorption (sekundärer Nährstoffmangel) führen:
 - als erstes zu einem vollständigen Abbau des Depotfettes
 - das Organfett hingegen kann wegen seiner strukturgebenden Funktion nicht völlig abgebaut werden, es kommt zur **serösen** (gallertigen) **Atrophie**

Störungen im Fettstoffwechsel (11):

Organfett (2)

- als letztes erfolgt der Abbau von Proteinen, bevorzugt in der Skelettmuskulatur
- Endzustand ist die Auszehrung oder **Kachexie**

Störungen im Fettstoffwechsel (12):

Interstitielles Fett - Lipomatose (1)

- neben der Einlagerung von Fettzellen im Interstitium von Organen bei der Mast gibt es weitere Ursachen für eine Lipomatose (siehe auch bei Atrophie)
- auch die Kastration männlicher Tiere führt zu einer Zunahme von Fettzellen in der Skelettmuskulatur und bedingt so ein saftigeres Fleisch

Störungen im Fettstoffwechsel (13):

Lipomatose (2)

- im Rahmen von Alternsprozessen kommt es in vielen Organen (u.a. endokrine Drüsen) zu einem Ersatz von Parenchymzellen durch Fettzellen, die dann Platzhalterfunktion einnehmen (im Fettmark kann eine Rückwandlung in blutbildendes Mark stattfinden)
- nach Trauma-bedingtem Substanzverlust kann es v.a. in der Skelettmuskulatur zur Auffüllung durch Fettgewebe kommen, sog. **Vakatfett**

Störungen im Fettstoffwechsel (14):

Fettgewebsnekrose (1)

- die enzymatische Spaltung von Neutralfetten in **freie Fettsäuren** und Glycerin innerhalb der Fettzelle führt zum Untergang der Zelle
- in den meisten Fällen reagieren die Fettsäuren mit Ca^{++} -Ionen zu kristallinen **Seifen**, die den Untergang von Zellen verstärken, es kommt zur **Fettgewebsnekrose** (s.o.)
- die Nekrose provoziert eine akute Entzündung des Fettgewebes (**Steatitis**), die später in eine granulomatöse Entzündung vom Fremdkörper-Typ übergeht

Störungen im Fettstoffwechsel (15):

Fettgewebsnekrose (2)

- auch die Fettgewebsnekrose lassen tierartliche Prädispositionsstellen erkennen
- beim Rind vor allem im perirenal Fettgewebe
- bei Hund und Katze im peripankreatischen und mesenterialen Fettgewebe
- meist sind ältere adipöse Tiere betroffen

siehe auch bei Nekrose