

Allgemeine Pathologie

Störungen im Fettstoffwechsel

Teil 3

Störungen im Fettstoffwechsel:

- bei den Störungen des Fettstoffwechsels muß unterschieden werden, welche Zellen betroffen sind, es können sein:
 - Fettzellen (Adipozyten)
 - Parenchymzellen (vor allem Leberzellen, Tubulusepithelzellen, Myokardzellen)
 - **Probleme im Rahmen von Abbau und Beseitigung von Lipiden**

Störungen im Fettstoffwechsel (37):

Abbau von Lipiden (1)

- gelangen Neutralfette aus Fettzellen in das Interstitium, z.B. im Rahmen von Entzündungen des Fettgewebes, so werden diese von Makrophagen (**Lipophagen**) aufgenommen
- Entzündungen des Unterhautfettgewebes (Panniculus adiposus) werden als Pannikulitis bezeichnet
- in der Leber älterer Hund und Katzen findet man häufig herdförmige Ansammlungen von Lipophagen sog. **Lipophagen-Granulome**

Störungen im Fettstoffwechsel (38):

Abbau von Lipiden (2)

- bei Zelluntergang im ZNS (Malazie) werden die Lipide von den ortständigen Mikrogliazellen und eingewanderten Makrophagen aufgenommen (**Fettkörnchenzellen**)

Störungen im Fettstoffwechsel (39):

Abbau von Lipiden (3)

- bei einem hohen Anteil von Phospholipiden bilden sich feine Vakuolen im Zytoplasma der Makrophagen, es bilden sich **Schaumzellen** (foam cells)
- öfters zu finden im Randbereich der Lunge von alten Katzen und Nagetieren (Schaumzell-Granulome)
- es handelt sich sehr wahrscheinlich um veränderte Phospholipide aus überschüssig gebildetem Surfactant (überwiegen von Pneumozyten Typ 2 in den wenig belüfteten Alveolen am äußeren Rand der Lunge)

Störungen im Fettstoffwechsel (40):

Abbau von Lipiden (4)

- nicht immer gelingt es den Zellen, zelleigene, veränderte Lipide aus gealterten Organellen vollständig abzubauen
- insbesondere die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Phospholipiden der zellulären Membransysteme (Mitochondrien, ER) sind empfindlich gegenüber der Einwirkung von Sauerstoffradikalen
- es kommt zur **Lipidperoxidation**, insbesondere wenn die verschiedenen antioxidativen Schutzmechanismen nicht ausreichend wirksam sind

Störungen im Fettstoffwechsel (41):

Abbau von Lipiden (5)

- neben den enzymatischen Systemen zum Abbau von Sauerstoffradikalen (Superoxiddismutase, Katalase, Glutathionperoxidase) sind dieses vor allem:
- die essentiellen Nahrungsfaktoren **Selen** (Glutathionperoxidase) und **Vitamin E** (nicht-enzymatische Unterbrechung der Lipidperoxidation im Zusammenspiel mit Vitamin C)
- Blutungen, mit der Freisetzung von Eisen aus dem Hämoglobin, können ebenfalls katalytisch die Bildung von Peroxiden begünstigen

Störungen im Fettstoffwechsel (42):

Abbau von Lipiden (6)

- das abgelagerte Material ist eine heterogene, für die Zelle unlöslich Mischung verschiedener hoch oxidierten Lipide und Proteine (etwa zu gleichen Teilen)
- je nach Art der betroffenen Zellen werden die folgenden zwei Vorkommen unterschieden:
 - **Lipofuszin** in Parenchymzellen
 - **Ceroid** in Makrophagen
- da beide Substanzgruppen eine Eigenfarbe besitzen, werden sie auch den **Pigmenten** zugerechnet

Störungen im Fettstoffwechsel (43):

Lipofuszin (1)

- früher auch als Alterspigment (s.u.) bezeichnet
- es entstammt vor allem dem autophagozytischen unvollständigen Abbau von alterierten Membranlipiden, z.B. von Mitochondrien; es liegt in sog. Telolysosomen (residual bodies)
- es fällt an im Rahmen des normalen Turnovers innerhalb der Zelle oder bei einem kurzfristigen Abbau von Zellbestandteilen im Rahmen einer Atrophie (braune Atrophie, Atrophia fusca)

lipos gr. = Fett fuscus lat. = braun

Störungen im Fettstoffwechsel (44):

Lipofuszin (2)

- zur Akkumulation kommt es
 - A. in stabilen oder permanenten Geweben: Nervenzellen im Gehirn, Myokardiozyten, Leberzellen, Zellen der Zona reticularis der Nebennierenrinde, u.a.
 - B. im höheren Alter des Individuums in den genannten Zellen
- eine histologisch erkennbare Schädigung der Zelle findet nicht statt, in alten Nervenzellen können bis zu 60% des Volumens der Zelle eingenommen werden

Störungen im Fettstoffwechsel (45):

Lipofuszin (3)

- früher hat man Lipofuszin für die Ursache des Alterns gehalten, es ist aber viel mehr eine Folge
- in histologischen Schnitten läßt sich Lipofuszin durch Fettfärbungen darstellen, es ist außerdem säurefest (Ziehl-Neelsen-Färbung)
- Katzen neigen schon in vergleichsweise jungem Alter (bereits ab etwa 4 Jahren) zur Ablagerung von Lipofuszin in Leberzellen (Grund unbekannt)

Störungen im Fettstoffwechsel (46):

Ceroid (1)

- tritt in Makrophagen als Folge der Heterophagozytose von alterierten Neutralfetten, Cholesterinestern und Phospholipiden auf (**Schaumzellen**)
- vor allem im Bereich von Tumoren, in denen
 - Lipide vorkommen, in Form von Fettzellen oder von Syntheseprodukten der Tumorzellen, die in das umgebende Gewebe gelangt sind
 - es zu Blutungen gekommen ist (Eisen als Katalysator der Peroxidation)

cera lat. = Wachs -oid = ähnlich

Störungen im Fettstoffwechsel (47):

Ceroid (2)

- z.B. Mammatumoren (Milchsekret, Fettzellen), Talgdrüsenadenome
- Makrophagen können zu typischen mehrkernigen Riesenzellen verschmelzen (Touton-Riesenzellen), bei denen die Zellkerne ringförmig im Inneren angeordnet sind und das vakuolisierte Zytoplasma außen zu liegen kommt

Störungen im Fettstoffwechsel (48):

Pansteatitis (1)

- bei Aufnahme einer großen Mengen an ungesättigten Fettsäuren, z.B. durch eine langanhaltende Fütterung mit Fisch(leber)
- und gleichzeitigem Mangel an Vitamin E
- kann es bei Katze, Schwein und Farmnerzen zur **Pansteatitis (yellow fat disease)** kommen
- betroffen ist vor allem das Fettgewebe im Bauchraum und in der Unterhaut

Störungen im Fettstoffwechsel (49):

Pansteatitis (2)

- **möglicherweise kommt es zusätzlich zu entzündlichen Veränderungen im Fettgewebe**
- **aufgrund der Ceroidbildung nimmt das veränderte Fettgewebe eine gelbliche Farbe an (siehe den Namen)**
- **fraglich, ob die Krankheit heute überhaupt noch vorkommt, nach besserer Konfektion des Futters**

Störungen im Fettstoffwechsel (50):

Cholesterin (Cholesterol) (1)

- ein wichtiger Bestandteil von Membranen, Grundgerüst für Steroidhormone und Ausgangssubstanz der Gallensäurebildung
- kann in Leber und Darm synthetisiert, aber auch enteral resorbiert werden
- der Transport im Blut erfolgt in Lipoproteinform, wobei der überwiegende Teil als Cholesterinester mit höheren, ungesättigten Fettsäuren vorliegt

Störungen im Fettstoffwechsel (51):

Cholesterin (2)

- während die Synthese von Cholesterin für den Organismus kein Problem darstellt, verfügt er nicht über die Enzymsysteme für einen vollständigen Abbau
- freies, kristallines Cholesterin induziert regelmäßig eine granulomatöse Entzündungsreaktion
- die Entzündung geht häufig mit dem Untergang von Zellen einher, dabei fällt wiederum Cholesterin an
- so entstehen chronische, sich lange Zeit selbst unterhaltende und an Umfang zunehmende Entzündungen

Störungen im Fettstoffwechsel (52):

Cholesterin (3)

- **die Ausscheidung von Cholesterin erfolgt in der Leber über den Abbau zu Gallensäuren**
- **auch Cholesterin wird bei der histologischen Gewebeaufbereitung herausgelöst; es entstehen scheinbar nadelförmige optisch leere Räume**
- **in Wirklichkeit handelt es sich bei den Kristallen um flache Tafeln**
- **Cholesterin läßt sich am Gefrierschnitt mittels seines Doppelbrechungseffektes darstellen**

Störungen im Fettstoffwechsel (53):

Cholesterin (4)

- **zum vermehrten Anfall von Cholesterin kommt es u.a. in nekrotischen Arealen von Haut- und Mammatumoren sowie u.a. in Lungenentzündungen und zahlreichen anderen veränderten Geweben**

Störungen im Fettstoffwechsel (54):

Cholesterin (5)

- bei älteren Pferden treten sog. **Cholesteringranulome** (Plexuscholesteatome) im Bereich der Adergeflechte der Hirnventrikel auf
- diese können erhebliche Ausmaße (hühnereigroß) annehmen und zu Druckatrophien am Gehirn führen
- als Ursache der Cholesteringranulome werden wiederholte Einblutungen in das Plexusstroma diskutiert, ohne daß deren Ursache bekannt wäre

Störungen im Fettstoffwechsel (55):

Cholesterin (6)

- von großer Bedeutung für den Menschen ist die **Atherosklerose**, die ebenfalls u.a. mit der Ablagerung von Cholesterin (**Atherombildung**) einhergeht
- bei den Haustieren tritt ein vergleichbares Bild bei Vögeln auf
- Schweine und Hunde entwickeln atherosklerotische Läsionen entweder in sehr hohem Alter oder bei entsprechender experimenteller Fütterung

athere, gr. = Weizengrütze scleros gr. = hart

Atherosklerose (1):

- bei der Atherosklerose des Menschen sind vor allem die elastisch-muskulären (u.a. Aorta) und die großen muskulären Arterien (v.a. Herzkranzgefäße) betroffen
- während erste Veränderungen - unabhängig von Rasse, Geschlecht und Lebensumständen - bereits in der Jugend festzustellen sind, tritt die Krankheit, sieht man von Patienten mit primären Hyperlipidämien ab, fast ausschließlich unter den Eß- und Lebensgewohnheiten der westlichen Wohlstandsländer und in meist fortgeschrittenem Alter auf

Atherosklerose (2):

- entsprechend ihrer Morphologie können mehrere Stadien der Gefäßveränderung unterschieden werden:
- das Auftreten von **Lipidflecken** (fatty streaks) ab der ersten Lebensdekade (ein Vorläuferstadium, das nicht in jedem Fall zur Atherosklerose führt)
- über die **fibrösen Plaques** ab der dritten Dekade
- und schließlich die **komplexen Läsionen** ab der vierten Dekade
- während die ersten beiden Phasen klinisch stumm verlaufen, kommt es in der dritten Phase zu klinischen Erscheinungen bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen

Atherosklerose (3):

- makroskopisch handelt es bei den **Lipidflecken** um punktförmige Erhebungen (ø 1mm) auf der Gefäßinnenseite, die zu längeren Streifen (> 1cm) verschmelzen können
- histologisch bestehen die Herde aus Ansammlungen von lipidhaltigen Schaumzellen
- die **fibrösen Plaques** weisen drei Komponenten auf: Zellen (v.a. Makrophagen/Schaumzellen und glatte Muskelzellen/Mediazyten), vermehrte extrazelluläre Matrix (kollagene und elastische Fasern, Proteoglykane) und drittens intrazelluläre sowie freie Lipide (v.a. Cholesterinester und freies Cholesterin)

Atherosklerose (4):

- im typischen Fall besteht der fibröse Plaque aus einem weichen, gelblichen Zentrum, in dem Schaumzellen, nekrotische Zellen und freies Cholesterin dominieren
- lumenwärts wird dieses Atherom von einer fibrösen Kappe überzogen, die vor allem aus glatten Muskelzellen sowie kollagenen und elastischen Fasern besteht
- das Endothel erscheint unverändert
- ältere Plaques können der Verkalkung unterliegen
- in diesem Stadium können Lumeneinengungen der Gefäße zur Unterversorgung der Versorgungsgebiete führen

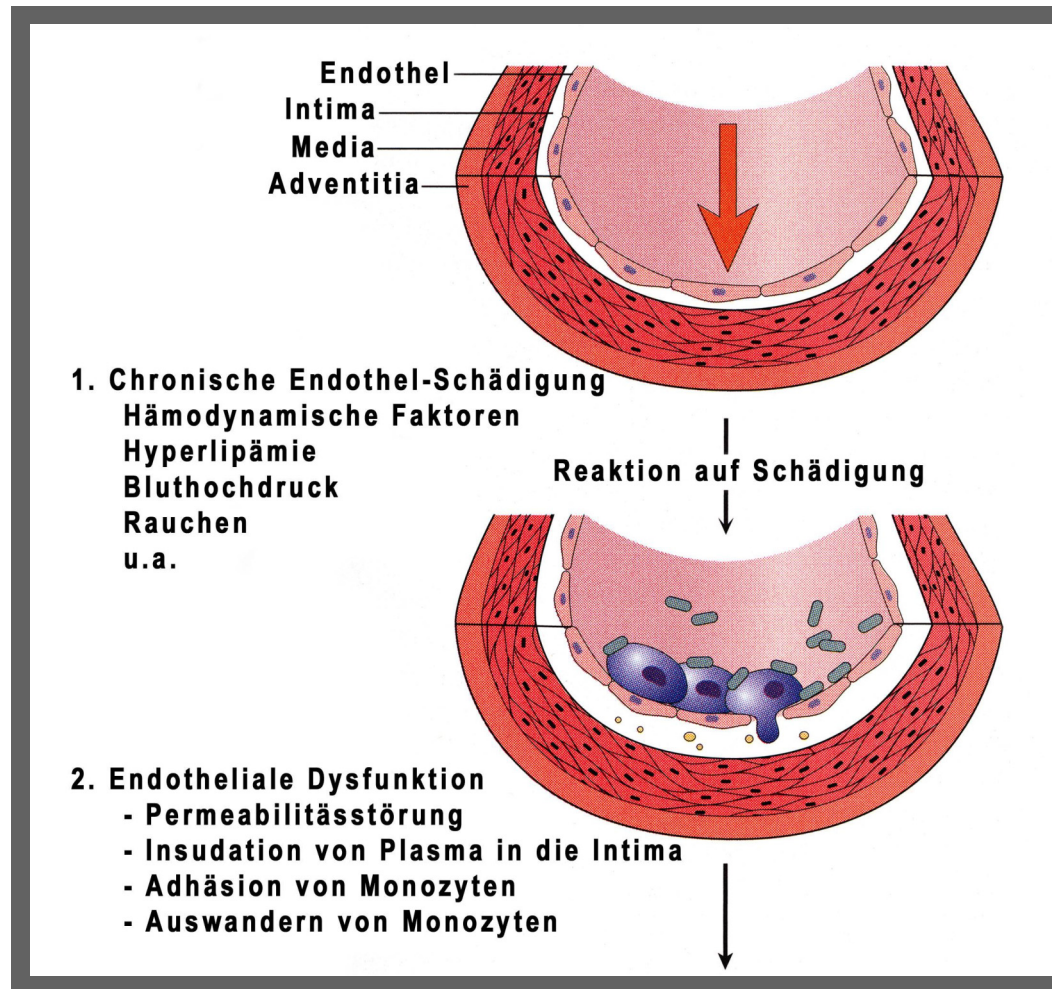
Atherosklerose (5):

- die **komplexen Läsionen** sind durch Ulzerationen der luminalen Seite der Plaques gekennzeichnet
- dadurch kommt es zur Ausbildung von Thromben, die abreißen können und gemeinsam mit freigesetztem atheromatösen Material zur Embolie in Herzkranzgefäßen (Herzinfarkt) führen können
- weitere Komplikationen sind Einblutungen in die Plaques sowie die Veränderung der Gefäßwand selbst, die eine Ausweitung der Gefäße (Aneurysmenbildung) mit und ohne nachfolgender Ruptur begünstigt

Atherosklerose (6):

- im Zentrum der **Pathogenese der Atherosklerose** steht die chronische Beeinträchtigung der Endothelzellen
- so wirken einerseits an Gefäßabgängen und -aufzweigungen sowie an stärkeren Krümmungen permanent höhere Scherkräfte aufgrund einer turbulenten Blutströmung auf das Endothel der Arterien ein
- andererseits verursacht die Hypercholesterinämie an den prädisponierten Lokalisationen eine Schädigung der Endothelzellen (durch oxidativen Stress?)
- als Folge tritt eine erhöhte Permeabilität sowie die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen auf

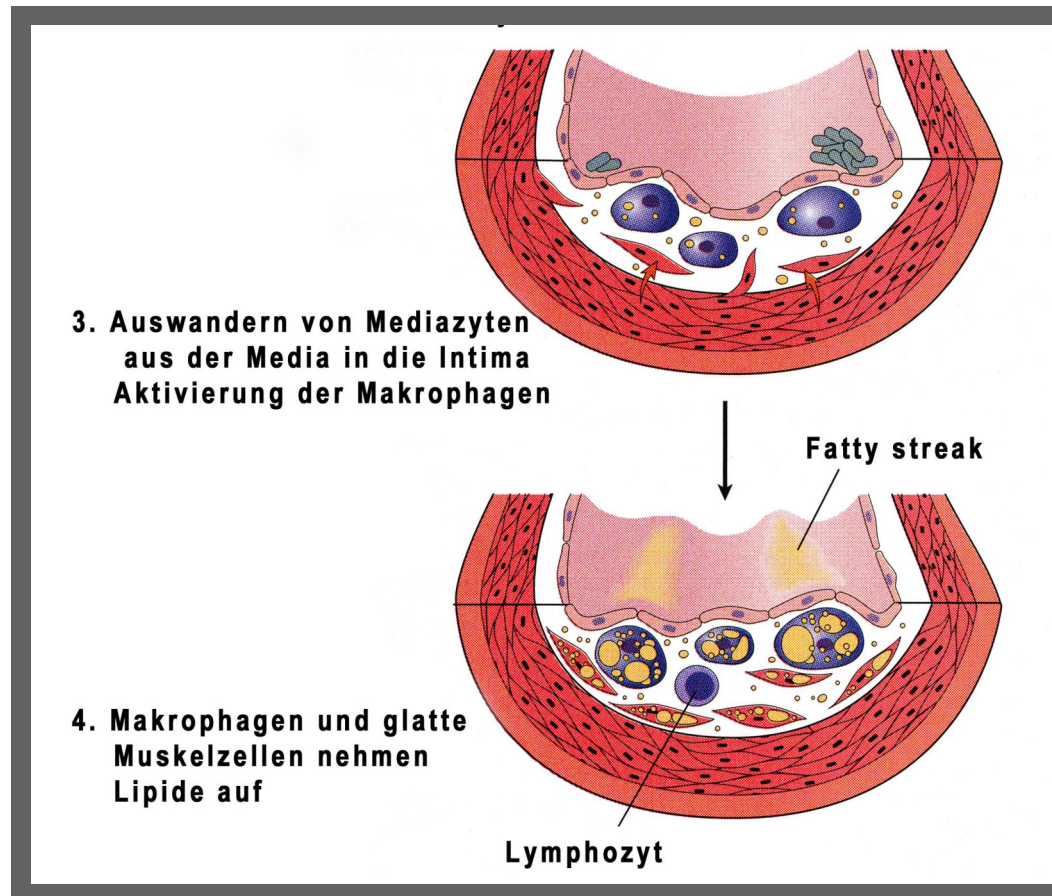
Atherosklerose (7):



Atherosklerose (8):

- diese Prozesse ermöglichen die Insudation von Blutplasma und Lipoproteinen sowie ein vermehrtes Einwandern von Makrophagen in die Intima
- daneben sind Thrombozyten- und Fibrinaggregationen, im Sinne einer beginnenden Thrombenbildung, an der Gefäßinnenhaut zu beobachten
- die Freisetzung weiterer Mediatoren (z.B. PDGF) stimuliert die multifunktionellen Mediazysten zur Migration in die Intima und zur Proliferation
- Mediazysten und eingewanderte Makrophagen phagozytieren die cholesterinhaltigen und teilweise oxydierten Lipoproteine (LDL u. VLDL) und werden so zu Schaumzellen

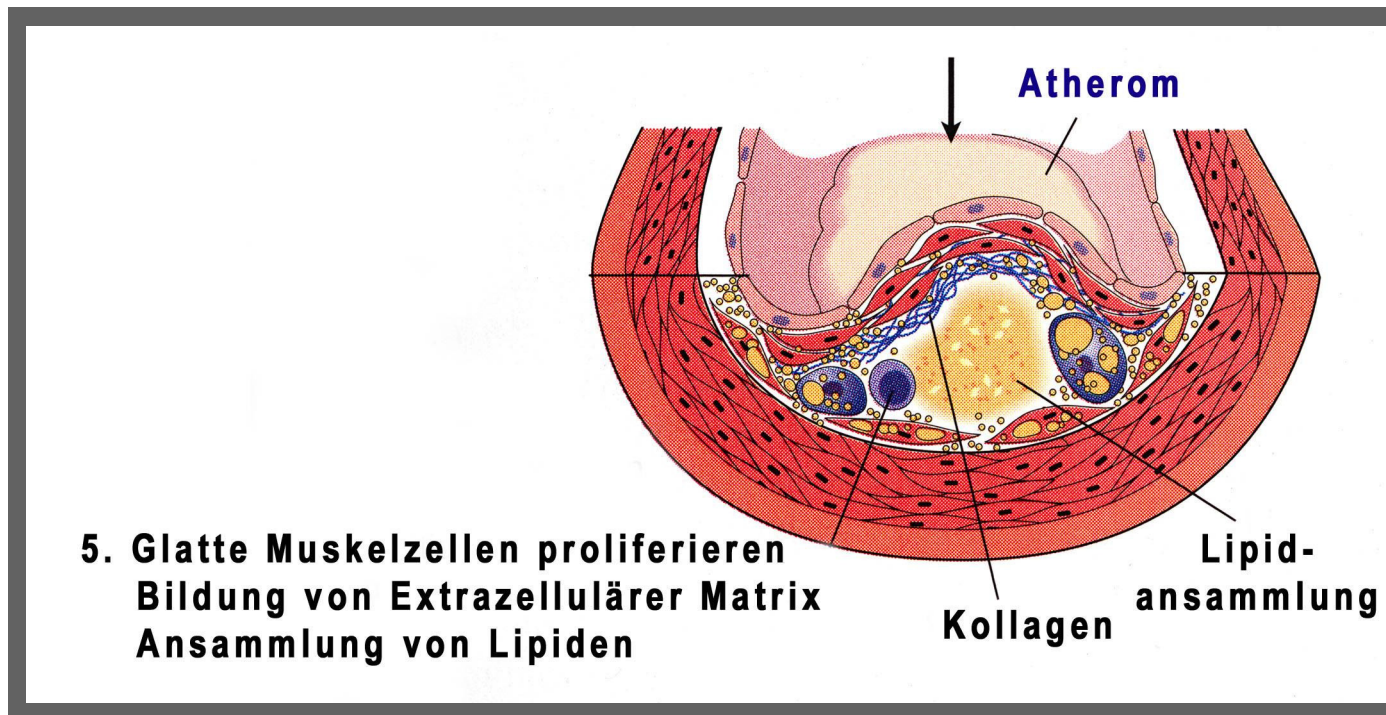
Atherosklerose (9):



Atherosklerose (10):

- **die proliferierenden Mediazyten bilden darüber hinaus in der Intima vermehrt extrazelluläre Matrix (Fasern, Proteoglykane)**
- **mit der Ausbildung regressiver Veränderungen (Untergang) der angesammelten Schaumzellen in der Gefäßintima kommt schließlich die Atherombildung in Gang, die sich dann ihrerseits durch die geschilderten Mechanismen immer weiter verstärkt**

Atherosklerose (11):



Störungen im Fettstoffwechsel (56):

Lipochrome

- bei Pflanzenfressern kann es bei intensiver Weidehaltung zur Ablagerung von Lipopigmenten aus den Futterpflanzen (Carotinoide, Xanthophyll) in den Neutralfetten des Depotfettes kommen
- das Fettgewebe nimmt eine deutlich gelbe bis orange Farbe an
- wichtig ist die Abgrenzung von Gelbfärbungen im Rahmen eines **Ikterus**, (s.u.), hier sind vor allem kollagenfaserreiche Gewebe (Sklera, Aorta, Sehnen) betroffen und müssen deshalb angesehen werden