

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Concepción (Chile)  
(Direktor: Prof. Dr. A. MARTINEZ)

## **Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Arteriosklerose des Menschen\***

Von

**ALFONSO MARTINEZ**

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. September 1963)

In jüngster Zeit haben GEER, MCGILL und STRONG (1961) und MARTINEZ (1961) elektronenmikroskopische Untersuchungen über atherosklerotische Veränderungen an Arterien beim Menschen veröffentlicht. Bereits vorher haben PARKER (1960) beim Kaninchen und STILL und O'NEAL (1961) bei der Ratte die Ultrastruktur der Atherosklerose bei Laboratoriumstieren analysiert.

Die eben erwähnten Arbeiten beweisen die Nützlichkeit des Elektronenmikroskopes für diese Untersuchungen, besonders beim Menschen.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Zellveränderungen der menschlichen Arteriosklerose in den Halsschlagadern und den Arterien der Hirnbasis. Dabei werden ausschließlich atheromatöse Herde und Bindegewebsproliferationen der Gefäßwände beschrieben, bei Fällen mit fortgeschrittener Erkrankung.

### **Material und Technik**

Es wurden Stücke der Intima der Halsschlagadern, der Tunica media der Hirnschlagadern, insbesondere der Hirnbasis (*arteria basalis*) untersucht. Das Material wurde von 7 Individuen genommen, die eine Arteriosklerose aufwiesen, welche durch die Sektion und histologische Untersuchungen mit dem Lichtmikroskop festgestellt worden war. Alle untersuchten Personen waren älter als 50 Jahre. Die entnommenen Gefäßstücke konnten innerhalb eines Zeitraumes von  $\frac{1}{2}$  Std bis zu 2 Std nach dem Tode fixiert werden. Die Einzelheiten der Technik der Fixierung, der Infiltrierung, der Anfertigung der Schnitte und der Mikroskopiertechnik sind an anderer Stelle veröffentlicht worden (MARTINEZ 1961).

### **Ergebnisse**

Bei Arterien mit deutlichen atherosklerotischen Veränderungen der Intima enthalten die Endothelzellen Ablagerungen von Fettsubstanzen innerhalb des Protoplasmas in Gestalt von Tropfen oder runden Gebilden, die osmiophil sind und häufig zahlreiche Vacuolen enthalten. An der Grenze der Vacuolen mit dem Hauptteil der Einlagerung finden sich Partikel von großer elektronenoptischer Dichte, die 80—100 Å messen. Einige Fetteinschlüsse sind sehr groß und nehmen derartig viel Raum ein, daß sie die Kerne der Endothelzellen deformieren. Gleichzeitig mit diesen Ablagerungen von Fetten, die zweifellos pathologisch sind, finden sich polyedrische Einschlüsse, die viel kleiner sind und Fettsubstanzen entsprechen, die schon normalerweise im Cytoplasma der Endothelien vorkommen. Das endoplasmatische Reticulum und die Mitochondrien zeigen keine erkennbaren Veränderungen (Abb. 1).

\* Mit Unterstützung von U. S. P. H. S. Grant No H-5172.

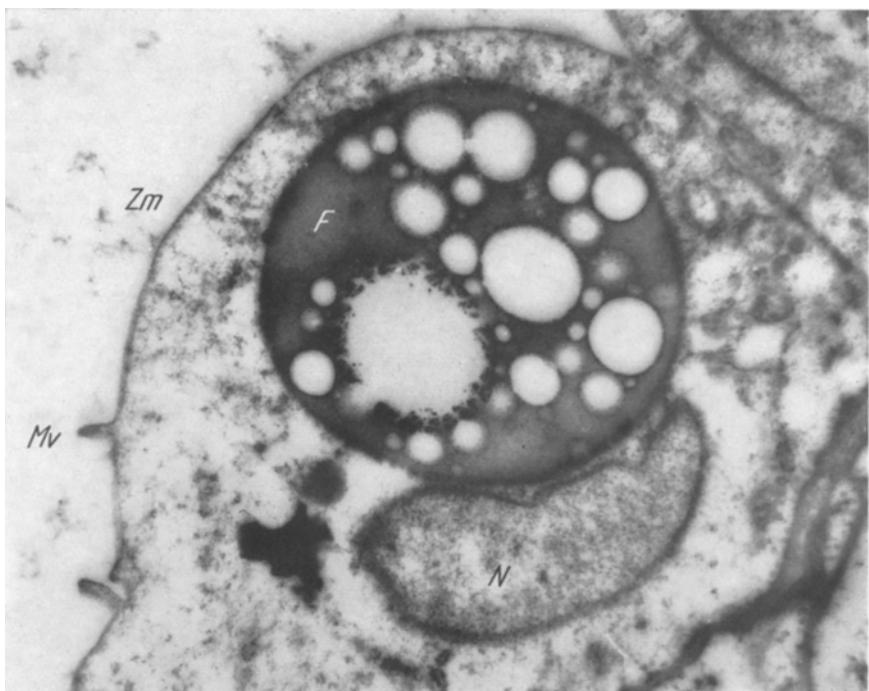


Abb. 1. Endothelzelle mit einer Fettsubstanz, teilweise vacuolig, stark osmiophil und mit dichtem granulärem Material im Umkreis der Vacuolen. Die Oberfläche der cytoplasmatischen Membran und andere Strukturen sind normal. *F* Fettsubstanz; *Zm* Zellmembran; *Mv* Mikrovilli; *N* Zellkern. 15000:1

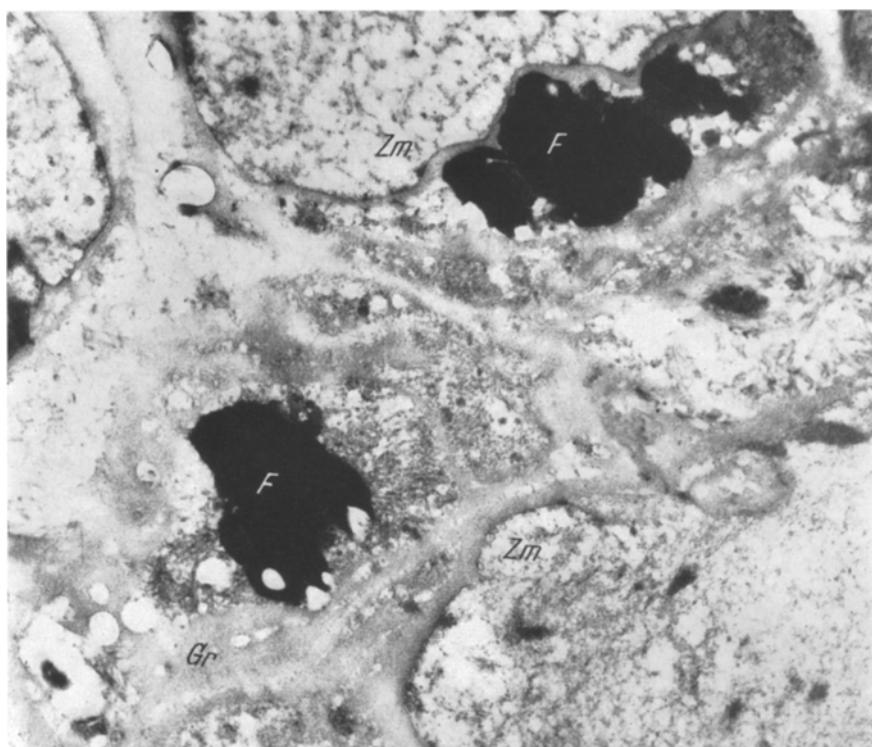


Abb. 2. Schnitt durch einen Abschnitt der Tunica media, die Fettablagerungen in der Grundsubstanz zeigt. *F* Fettsubstanz; *Zm* Zellmembran; *Gr* Grundsubstanz. 21000:1

Unter den Endothelzellen finden sich in der Intima der Arterien große Zellen mit kleinem, dichtem homogenen Kern und mit einem vacuolären schaumigen Cytoplasma. In einigen der protoplasmatischen Lücken erkennt man ein Material von geringer elektronenoptischer Dichte, das einen flockigen oder fadigen Anblick bietet. Diese Zellen stehen in innigem Kontakt mit zahlreichen kollagenen Fasern, deren Diameter zwischen 80—100 Å schwankt.

Die Muskelfasern der Tunica media zeigen regelmäßige Fetteinschlüsse, die denen in den Endothelzellen ähneln. Diese Fetteinschlüsse liegen häufig in der Nähe der Golgizone (MARTINEZ 1961). Es finden sich jedoch auch Muskelzellen, die nicht diesen Anblick bieten, sondern vielmehr den obenbeschriebenen Schaumzellen ähnlich sind. Es können diese beiden Typen von Zellen durch die Anwesenheit von Desmosomen in der Oberfläche der plasmatischen Zellmembran und durch die Myofilamente unterschieden werden. Jedoch ist die morphologische Unterscheidung nicht möglich, wenn die Zellveränderungen sehr fortgeschritten und ausgesprochen sind.

In der Tunica media der Arterien kommen Fettsubstanzen in Form von Tropfen oder von dichten Massen inmitten der Grundsubstanz vor, die die Muskelfasern vereint. Um die extracelluläre Anordnung der Fette beweisen zu können, ist es notwendig, Schnitte in den Zonen zu machen, in denen die Fortsätze der Muskelfasern zusammenlaufen, denn an diesem Ort ist die Grundsubstanz am besten entwickelt. Auch in diesen Fettablagerungen, ebenso wie schon in den Endothelien und in den Muskelfasern, kann man dichtere kristallartige Teilchen unterscheiden, die etwa 100 Å messen (Abb. 2).

#### Besprechung der Befunde

Der auffallendste Befund der vorliegenden Untersuchung ist die Anwesenheit von Fettstoffen in der Intima und Media der Arterien bei fortgeschritten Arteriosklerose. In Übereinstimmung mit den Befunden von BAAR (1954) und THOMAS und O'NEAL (1960) erkennt man *nichtsaturierte* Fette in Geweben, die mit Osmium fixiert wurden, durch ihre lebhafte Affinität zu dieser Substanz. Aus diesem Grunde sind die Einschlüsse, die in den Endothelien, glatten Muskelfasern und der Grundsubstanz der Media beschrieben wurden, *nichtsaturierte* Fette. Dahingegen können saturierte Fette bei Osmiumfixierung nicht direkt beobachtet werden, weil sie sich in den organischen Lösungsmitteln während der Einbettung des Gewebes auflösen (GEER, MCGILL und STRONG 1961).

In dem untersuchten Material der vorliegenden Arbeit finden sich die nicht-saturierten Fette besonders im Endothel, in den Muskelfasern und in der Grundsubstanz in größerem Anteil als die gesättigten Fette, die dort gleichfalls vorkommen. Zweifellos kommen mehr gesättigte Fette als ungesättigte in den oben beschriebenen Schaumzellen vor.

Diese Beobachtung stimmt mit den Untersuchungen von BOTTLER u. Mitarb. (1960) überein, die eine fortschreitende Vermehrung von nichtgesättigten Fetten in der Wand der Aorta bei der Arteriosklerose des Menschen zeigen. Sie stimmen überein mit den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von GEER, MCGILL und STRONG (1961) beim Menschen und schließlich auch mit den Untersuchungen von STILL und O'NEAL (1962) in der experimentellen Arteriosklerose der Ratte.

Darüber hinaus finden sich in unseren Untersuchungen Kristalle von Fett-säuren inmitten der Fettablagerungen der Gefäßwand. Der Befund von extra-cellulären Fetten kann als sekundär gedeutet werden, indem durch die fort-schreitende Degeneration von Zellelementen, besonders Makrophagen und Muskelfasern, intracelluläre Fette freigegeben werden.

Es wurde eine direkte Beziehung zwischen der Masse des Atheroms und der Erzeugung von kollagenen Fasern gefunden. Weiterhin zeigte die intra- und extracelluläre Verteilung der Fettsubstanzen keinen Unterschied. Dieser Befund steht im Gegensatz zu denen von GEER, MCGILL und STRONG, die in ihren Untersuchungen Fettablagerungen besonders in den Muskelfasern beobachteten. Möglicherweise liegt dieses an dem unterschiedlichen Material, das untersucht wurde.

#### Zusammenfassung

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Halsschlagadern und der Hirnbasis bei 7 Individuen von mehr als 50 Jahren mit Arteriosklerose zeigten die Anwesenheit von nichtsaturierten Fetten in den Endothelien, in den Muskelfasern der Tunica media und auch in Form von extracellulären Ablagerungen. Die gesättigten Fette befinden sich vorwiegend in subendothelialen Schaumzellen der Intima. In der fortgeschrittenen Athero-Arteriosklerose überwiegen ungesättigte Fette in der Intima und Tunica media der untersuchten Arterien.

#### Electronmicroscopic studies on human atherosclerosis

##### Summary

An electronmicroscopical study of the carotid arteries and of the basal cerebral arteries in seven individuals aged over fifty years with advanced atherosclerosis is reported. The structure of lesions is characterized mainly by the presence of unsaturated lipids in the endothelial cells of the intimal coat, in smooth muscle cells of the media and extracellularly in the ground substance. Foam cells of the subendothelial layer contain a considerable amount of saturated lipids.

These observations indicate that in severe atherosclerosis there is a clear predominance of unsaturated lipids in the intimal and medial coats.

#### Literatur

- ADAMS, C. W. M., and N. A. TUGAN: Elastic degeneration as source of lipids in the early lesion of atherosclerosis. *J. Path. Bact.* **82**, 131—139 (1961).
- BAHR, G. F.: Osmium tetroxide and ruthenium tetroxide and their reactions with biologically important substances. Electron stains III. *Exp. Cell Res.* **7**, 457—479 (1954).
- BOTTCHER, C. J. F., F. P. WOODFORD, C. C. H. TER HAAR ROMEY-WACHTER, E. BOELSMA VAN HOUTE and C. M. VAN GENT: Fatty-acid distribution in lipids of the aortic wall. *Lancet* **1960 I**, 1378—1383.
- GEER, J. C., H. C. MCGILL jr. and J. P. STRONG: The fine structure of human atherosclerotic lesions. *Amer. J. Path.* **38**, 263—288 (1961).
- MARTINEZ, A.: Electron microscopy of human atherosclerotic cerebral vessels. IV. Internat. Kongr. für Neuropathologie. 4.—8. 9. 1961, München, vol. II, p. 164—169. Stuttgart: Georg Thieme.
- PARKER, F.: An electron microscopic study of experimental atherosclerosis. *Amer. J. Path.* **36**, 19—53 (1960).
- STILL, W. J. S., and M. O'NEAL: Electron microscopy study of experimental atherosclerosis in the rat. *Amer. J. Path.* **40**, 21—36 (1962).
- THOMAS, W. A., and R. M. O'NEAL: Electron microscopy studies of butter and corn oil in jejunal mucosa. *Arch. Path.* **69**, 121—129 (1960).