

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen  
(Direktor: Prof. Dr. J. LINZBACH)

## Zur Morphologie der Fettresorption bei Atherosklerose der Coronararterien

Von

**D. SINAPIUS**

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Juli 1964)

Celluläre und extracelluläre Verfettungen in der Intima zählen zu den Hauptveränderungen bei Atherosklerose und treten in den meisten Herden auf. In letzter Zeit stehen die *cellulären* Fette, die Entstehung und das Schicksal der Zellverfettung und die Beziehungen zwischen cellulären und extracellulären Fettablagerungen im Brennpunkt der wissenschaftlichen Diskussion (MÜLLER und NEUMANN, GEER, MCGILL und STRONG, DIXON, SINAPIUS und GUNKEL). Nach älteren Vorstellungen (ANITSCHKOW, ZINSERLING) erscheinen die Fette zunächst extracellulär und werden dann phagocytiert (resorptive Verfettung), nach neueren Mitteilungen (GEER et al., DIXON) dagegen zuerst in den Zellen und dann erst extracellulär. Zur Klärung dieses Problems sollen unsere Untersuchungen an der Atherosklerose der Coronararterien beitragen. Der resorptive Charakter der Zellverfettung läßt sich a) an den wechselseitigen Beziehungen zwischen cellulären und extracellulären Fetten, b) am Ceroid und c) an der Esteraseaktivität prüfen. Es ist unser Ziel, die Morphologie der Fettresorption auf diesem Wege zu skizzieren und ihre allgemeine Bedeutung für die Umgestaltung atherosklerotischer Beete der Coronararterien aufzuzeigen.

### Material und Methode

88 atherosklerotische und 8 Kontrollherde von 66 Sektionsfällen, meist vom R. descendens anterior der A. coronaria sinistra, 2 cm distal seines Abgangs, seltener von der A. coronaria dextra.

Auf Grund der Lichtungsweite werden fünf Schweregrade unterschieden:

I: Geringe, gleichmäßige (physiologische) Intimaverdickung.

II: Kleine flache Intimabuckel.

III: Gering bis mäßig stenosierende Plaques (höchstens 50 % der Lichtung).

IV: Stark stenosierende Plaques (Restlichtung etwa 25 %).

V: Hochgradig stenosierende Plaques mit sehr enger Restlichtung.

Verteilung des Materials auf Lebensalter und Schweregrade:

Tabelle

	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
	Lebensjahrzehnt						
I	4	3	1		1		
II	3	1	3	4	4		
III	1	1	10	4	4	2	
IV		3	4	6		1	1
V		2	7	11	10	5	

### Beobachtungen und Ergebnisse

Die Fette der Intima begegnen als *extracelluläre Grundsubstanzverfettungen* (herdförmige oder diffuse Ablagerungen staubförmiger oder kleintropfiger Fette), als *atheromatöse Nekrosen* (Atherome) (mit staubförmigen und klein- bis mitteltropfigen Fetten, Cholesterinkristallen und großen Fetttropfen), als *celluläre Verfettung* (Fetttropfen in spindelförmigen oder sternförmig verzweigten proliferierenden Zellen, in großen Lipophagen und typischen Schaumzellen).

#### *I. Allgemeine Beobachtungen über die Beziehungen zwischen cellulären und extracellulären Fetten*

Bei physiologischer Intimaverdickung und in flachen (nicht einengenden) Beeten treten geringe extracelluläre Fettablagerungen oft ohne gleichzeitige Zellverfettung auf (zwölf Beobachtungen; die Hälfte aller Beete I. und II. Grades, etwa 20% derjenigen III. Grades). Faserverfettungen sind ein Beispiel *rein* extracellulärer Lipidablagerungen ohne Zellbeteiligung. Auch bei Übergängen zum herdförmigen Typus können Zellverfettungen vollständig fehlen. *Die Fettablagerung kann danach extracellulär beginnen.*

Ausgedehntere herdförmige Grundsubstanzverfettungen (29 Beobachtungen) sind allerdings meist mit cellulären verbunden. Doch sprechen einige Beobachtungen dafür, daß auch hier die extracelluläre Ablagerung vorausgegangen ist. Diese Annahme drängt sich zunächst bei allen Fällen mit nur geringer Zellbeteiligung auf (sieben Beobachtungen). Aber auch bei annähernd gleichem Anteil oder bei überwiegender Zellverfettung ergeben sich eindeutige Hinweise auf den primär extracellulären Charakter:

1. Die verfetteten Zellen liegen fast immer am Rand der Grundsubstanzverfettungen. Die Zellen innerhalb der Herde enthalten dagegen keine Fetttropfen und sind lichtmikroskopisch unverändert. Man sieht im Herd selbst also keinen Übertritt cellulärer Fette in die umgebende Grundsubstanz.

2. Auch bei Nekrosen von Verfettungsherden der Grundsubstanz gehen nicht etwa verfettete, sondern fettfreie Zellen zugrunde. Zellen mit regressiven Veränderungen enthalten nur selten Fetttropfen und kommen jedenfalls als Quelle der beträchtlichen Fettansammlungen nicht in Betracht.

3. Geschlossene celluläre und extracelluläre Verfettungsherde stoßen meist mit scharfer Grenze aneinander (Abb. 1, 2, 6). Nekrosen der in der Grenzzone proliferierenden verfetteten Zellen kommen nicht vor. In ihrer nächsten Umgebung ist die Grundsubstanz fettfrei. Für den Übergang von Zellfetten in den extracellulären Raum ergibt sich kein Anhalt.

4. Auch am Rand atheromatöser Nekrosen besteht meist eine scharfe Grenze (Abb. 2, 6), jedenfalls kein allmählicher Übergang zwischen verfetteten Zellen und Nekrose und daher kein Hinweis auf celluläre Fettneubildung als wesentliche Quelle der Fettansammlungen.

5. Diffuse Fettablagerungen in hyalinen Schichten sind nur selten von Zellverfettungen am Herdrande begleitet. Die meist langspindelligen Zellen innerhalb der Herde sind nicht nur meist frei von Fetttropfen, sondern darüber hinaus von fettfreien Höfen des unmittelbar angrenzenden Hyalins umgeben. Der Befund spricht eindeutig gegen Fettneubildung in diesen Zellen.

6. Bei zehn Beeten steht zwar die celluläre Verfettung im Vordergrund, lassen sich aber doch zumindest spärliche staubförmige bis kleintropfige extracelluläre

Fettablagerungen nachweisen, die nicht in der unmittelbaren Umgebung der Zellen, sondern zwischen ihnen liegen und den pericellulären Raum freilassen.

7. Nekrosen verfetteter Zellen kommen zwar vor, sind aber im ganzen relativ selten und beschränken sich auf große Lipophagen. Beim Zelltod behalten die Fetttropfen ihre ursprüngliche Form und Größe, sie zerfallen jedenfalls *nicht* in kleinere Tröpfchen und verteilen sich auch *nicht* diffus im extracellulären Raum. Selbst in alten atheromatösen Nekrosen sind diese Tropfen mit einem Ceroidrandsaum noch erhalten und von der umgebenden diffusen extracellulären Verfettung gut abzugrenzen.

*Alle zitierten Beobachtungen sprechen für eine primär extracelluläre Fettablagerung in den atherosklerotischen Herden und berechtigen dazu, die celluläre als Fettresorption aufzufassen.*

## II. Fettresorption bei herdförmiger Grundsubstanzverfettung (Abb. 1, 5)

Fettresorption ist bei staubförmiger Verfettung der aufgelockerten Grundsubstanz nicht nur sehr häufig, sondern oft auch ausgedehnt und daher praktisch wichtig. Sieben von 29 Plaques zeigen überwiegend extracelluläre, 14 überwiegend

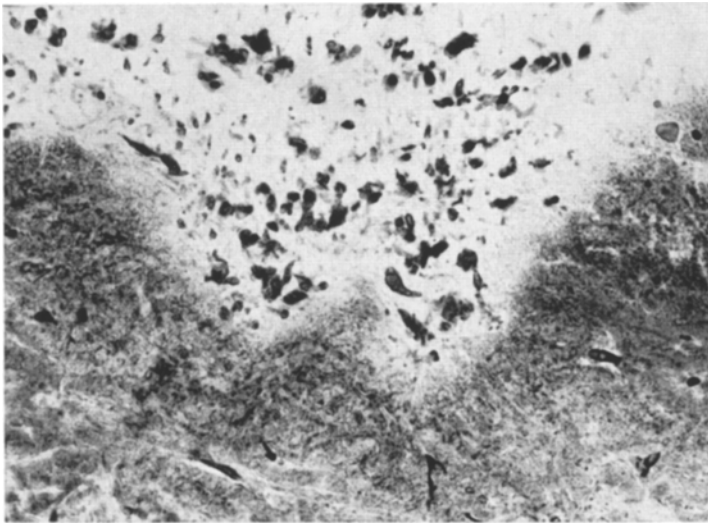


Abb. 1. Scharfe Grenze zwischen cellulärer (*oben*) und dichter extracellulärer Grundsubstanzverfettung (*unten*). Von innen nach außen fortschreitende stellenweise „lacunäre“ Fettresorption. — Mäßig stenosierendes Beut (III. Gr.), 45 Jahre. Sudan III. 300fach

celluläre und acht einen etwa gleichen Anteil beider Verfettungsformen. Proliferierende spindelnkernige oder sternförmig verzweigte mesenchymale Zellen (lichtmikroskopisch Bindegewebszellen) nehmen Fette als Tropfen aus der umgebenden Grundsubstanz auf, die anfangs noch Reste staubförmiger Fetteileichen und kleine Fetttropfen enthält und später fettfrei wird. Die Resorption ist also meist mit Zellwachstum und Zellvermehrung verbunden, die Zellzahl pro Flächeneinheit des Schnittes bei cellulärer Verfettung oft doppelt so hoch, wie in extracellulären Verfettungsherden (Abb. 1).

Bei vier Fällen wurden die Zellen pro 0,15 mm<sup>2</sup> in aneinanderstoßenden cellulären und extracellulären Verfettungsherden gezählt. Durchschnittswert von je fünf Auszählungen (Relation cellulär/extracellulär): 25/8; 20/10; 25/15; 30/15.

Die scharf begrenzte Proliferations- und Resorptionszone liegt in der Regel an der Innen-(Lichtungs-)Seite des extracellulären Herdes, in den sie sich oft nischenförmig („lacunär“) vorschiebt (Abb. 1). Bei 11 von 29 Plaques war diese Form der „lacunären“ Fettresorption nachzuweisen. Fettresorption von außen, d. h. von der Intima-Media-Grenze her, ist seltener und weniger ausgedehnt.

In fortgeschrittenen Stadien können auch innerhalb der extracellulären Restverfettung inselförmig celluläre Resorptionsherde auftreten, die aber wahrscheinlich mit der äußeren Proliferationszone zusammenhängen und von dieser nur zufällig durch die Schnittführung getrennt sind.

Proliferation und Resorption gehen also *nicht* von den Zellen innerhalb der extracellulären Verfettungsherde aus, sondern erfolgen von außen her. Für die Passivität dieser Zellen könnte ihre im fettreichen Herd herabgesetzte Vitalität verantwortlich sein. Die im Herd negative Esterase-Aktivität (MÜLLER und NEUMANN, eigene Beobachtungen) scheint auf eine Zellschädigung hinzuweisen. — Nicht selten treten an einem Teil der Fettherde auch regressive Veränderungen bis zur herdförmigen Nekrose auf. Form und Ausmaß der Fettresorption werden hierdurch aber nicht erkennbar beeinflusst.

Für die Auslösung der Fettresorption scheint die Menge der extracellulären Fette von Bedeutung. Denn sie fehlt bei geringfügiger Faserverfettung und scheint erst bei stärkerer herdförmiger Grundsubstanzverfettung zu beginnen. Über einen entsprechenden Schwellenwert läßt sich allerdings morphologisch nichts aussagen.

### *III. Fettresorption bei atheromatösen Nekrosen (Abb. 2, 3, 6)*

*Am Rande atheromatöser Nekrosen spielt Fettresorption verbunden mit Zellproliferation und Faserbildung oft eine wesentliche Rolle.*

Sie tritt bei 30 Herden stark, nur bei 6 Herden geringfügiger oder gar nicht in Erscheinung und erfolgt bevorzugt durch große Lipophagen in geschlossenen Herden. Bei halbmondförmigen Beeten sind die seitlichen Ränder bevorzugt, sonst der innere (lichtungsnahe) Rand. Teile der Nekrosen werden abgeschnürt und Cholesterinkristalle meist reaktionslos, selten unter Riesenzellbildung im neugebildeten Bindegewebe eingeschlossen. Ringförmige Nekrosen konzentrischer Beete werden von innen und außen, stärker in der Regel von innen, resorbiert.

Größere geschlossene Lipophagenherde bilden sich in den Coronarien zumindest überwiegend (vielleicht ausschließlich) durch Teilresorption atheromatöser Nekrosen; sie sind jedenfalls bei der Resorption von Grundsubstanzverfettungen unseres Materials nicht nachzuweisen. Ihre Ausdehnung läßt daher Rückschlüsse auf die ursprüngliche Gesamtgröße der Nekrosen zu. In diesem Sinne umfaßt die celluläre Resorption gelegentlich 75% der Nekrosen-Schnittfläche und ist allgemein in stenosierenden Beeten junger Menschen (drei Beobachtungen aus dem 4. Lebensjahrzehnt) besonders ausgedehnt. Lipophagenherde ohne Nekrosen weisen auf deren vollständige Rückbildung hin.

Sechs stark stenosierende Beete zeigen große Lipophagenherde am Rande relativ kleiner (höchstens halb so ausgedehnter) Restnekrosen (Abb. 2). Bei drei weiteren Plaques ist etwa die Hälfte der Atherome in dieser Weise resorbiert. Sonst sind die Resorptionsherde kleiner und bilden oft nur einen dünnen zirkulären Saum großer Lipophagen.

Mit fortschreitendem Lebensalter, mit zunehmender Hyalinisierung und mit allmählichem Zellschwund nimmt das Ausmaß, wahrscheinlich auch das Tempo, der Fettresorption am Rande der Atherome meist ab. Sie beschränkt sich dann z. B. auf einen Teil des inneren Randes, während die Außenschicht der Nekrose

an der Intima-Media-Grenze bereits verkalkt. Aber selbst in die Tiefe alter teilweise verkalkter Nekrosen dringen gelegentlich zellreiche Resorptionskeile vom inneren Rand her vor.

#### IV. Ceroid bei Atherosklerose der Coronararterien (Abb. 3, 4)

Ceroid ist als sudanophile, aber in Fettsolventien unlösliche Substanz mit wechselnd starker Basophilie, Eigenfarbe und Eigenfluorescenz zuerst in der Leber, später unter anderem auch in der Aorta (BURT, HARTROFT, SINAPIUS und GUNKEL) und in den Coronarien (SCHORNAGEL) nachgewiesen worden. In der Aorta besitzen allerdings kleine Teilchen weder Eigenfluorescenz noch Eigenfarbe (SINAPIUS und GUNKEL). Wie in anderen Organen entsteht

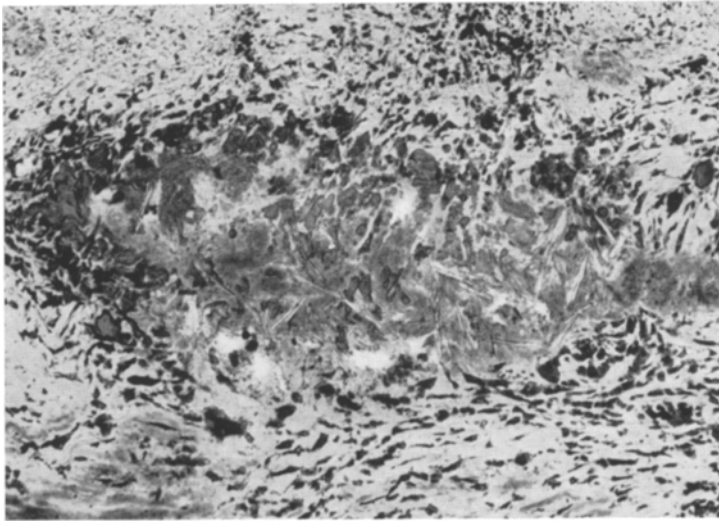


Abb. 2. Fortgeschrittene Resorption einer atheromatösen Nekrose. Restatherom in der Tiefe eines stenosierenden Beetes (IV. Gr.), Resorptionszone mit starker cellullärer Verfettung rings um die Nekrose. 45 Jahre. Sudan III. 120fach

Ceroid auch in der Aortenwand durch Resorption fetthaltiger Gewebsanteile und kann als Nebenprodukt der Verarbeitung extracellulärer Fette durch Polymerisation oxydierter ungesättigter Fettsäuren angesehen werden (HASS, GEDIGK und FISCHER).

Auch bei der Atherosklerose der Coronarien bilden die meisten mit Fetttropfen beladenen Zellen gleichzeitig mindestens spärliche kleine Ceroidkörnchen (Abb. 3). Der Vorgang ist an die cellulläre Resorption primär extracellulärer Fette gebunden und Ausdruck cellullärer Fettverarbeitung. *Der Ceroidnachweis bei Zellverfettung spricht daher eindeutig für deren resorptiven Charakter.*

Nach hydrolytischer Fettspaltung wird ein Teil der frei gewordenen Fettsäuren polymerisiert. Histochemisch kommt dies im Schwund der UV-Reaktivität durch Verminderung der Doppelbindungen zum Ausdruck. Unterschiedliche Stadien der Fettverarbeitung können sich bei Resorption von Grundsubstanzverfettungen im wechselnden Mengenverhältnis zwischen extrahierbaren (Fetttropfen) und nicht extrahierbaren (Ceroid) Fetten äußern. Große Lipophagen in geschlossenen Herden enthalten in der Regel weit überwiegend extrahierbare Fetttropfen und nur sehr spärliche kleine Ceroidkörnchen ohne Eigenfarbe und Eigenfluorescenz. In ihnen überwiegt die Resorption und Ansammlung extrahierbarer Fette gegenüber der Fettverarbeitung. In fettführenden Bindegewebszellen spricht der größere Ceroidanteil in Form von Körnchen und Randsäumen der Tropfen für eine stärkere Fettverarbeitung bei geringerer resorptiver Ansammlung. Doch ist nicht jede gesteigerte Fettverarbeitung mit vermehrter Ceroidproduktion verbunden. Fibroblasten mit spärlichen

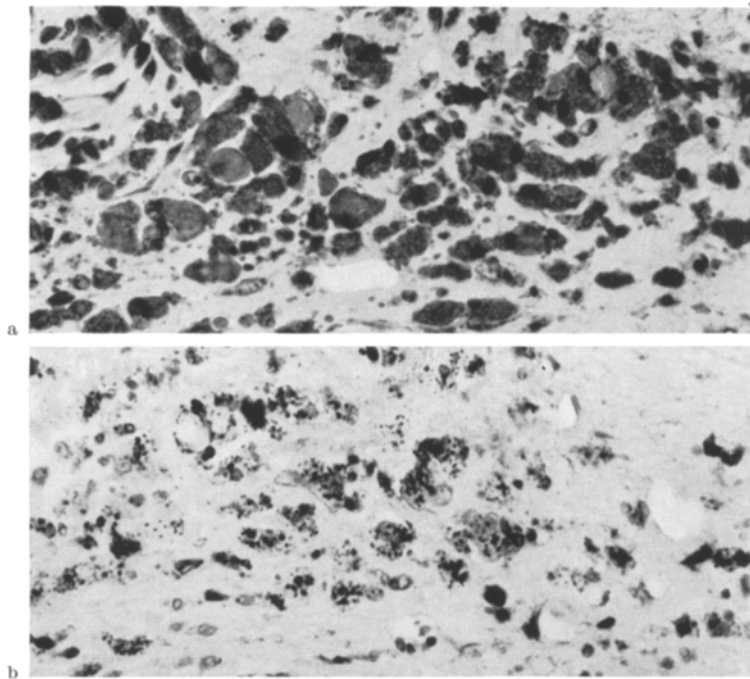


Abb. 3 a u. b. Zustand nach Resorption einer atheromatösen Nekrose: Ansammlung großer Lipophagen und verfetteter Bindegewebszellen (a, oben, Sudan III). Körniges Ceroid in den fettführenden Zellen als Zeichen der Fettverarbeitung (b, unten, Sudan Schwarz B nach Extraktion in Methanol-Chloroform). 45 Jahre. 300fach

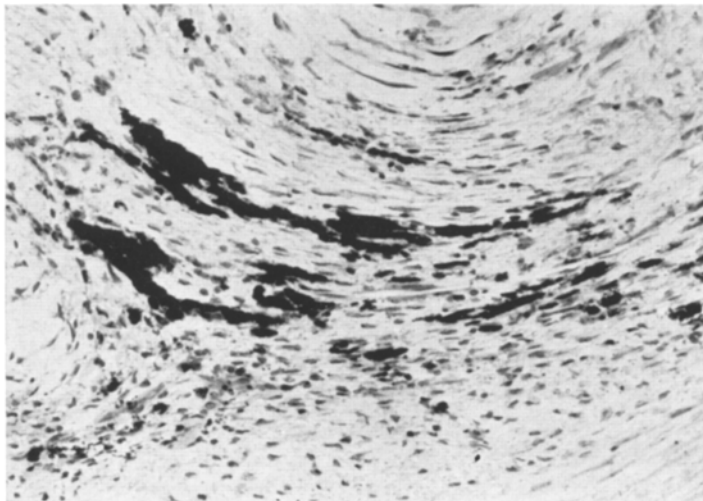


Abb. 4. Streifenförmige Ansammlung von reichlich Ceroid im Bindegewebe eines stenosierenden Beetes als Restzustand nach abgeschlossener Fettresorption und Sklerose. 50 Jahre. Sudan Schwarz B nach Extraktion in Methanol-Chloroform. 190fach

kleinen Tropfen enthalten z. B. bei lebhafter Proliferation auch nur entsprechend wenig Ceroid. Bei proliferativem Fettschwund ohne sichtbare Fettresorption in Tropfenform ist überhaupt kein Ceroid nachzuweisen.

Die vollständige Rückbildung von Grundsubstanzverfettungen durch Sklerose hinterläßt kein Ceroid. Dagegen können bei Resorption und Rückbildung fettiger Nekrosen an deren Rand nach Schwund der extrahierbaren Fette reichlich grobe Ceroidkörnchen in Bindegewebszellen als Schlacken vorangegangener Fettverarbeitung zurückbleiben.

Das stark fluoreszierende und intensiv basophile Pigment häuft sich bevorzugt in der Grenzzone zwischen Sklerose und atheromatöser Nekrose an, weil hier besonders reichlich Fette angeboten werden und die Fettverarbeitung bei geringer Proliferation wahrscheinlich verzögert abläuft. Die Ceroidzellen bilden einen meist unregelmäßig unterbrochenen Saum vor allem am inneren Rand, dann auch an den seitlichen Rändern und schließlich auch in der Grenzzone keilförmiger Proliferationsherde, die sich in die Nekrose vorschieben.

Grobkörniges stark fluoreszierendes Ceroid kann auch zumindest für begrenzte Zeit als Restzustand und Indicator vorangegangener Resorption und Organisation und damit als sicheres Zeichen der Rückbildung fettiger Nekrosen im Bindegewebe erhalten bleiben (Abb. 4).

So tritt es oft a) in größerer Menge im Bindegewebe neben kleinen atheromatösen Restherden, b) in organisierten und resorbierten sekundär sklerotischen Randteilen halbmondförmiger Beete und c) nach vollständiger Resorption atheromatöser Herde als deren einziges eindeutiges Residuum in alten hyalinen Schichten in Erscheinung. Dieser Endzustand wird in alten stark stenosierenden Plaques nicht selten erreicht. Grobkörniges Ceroid im Bindegewebe war bei 31 von 50 stark bis hochgradig stenosierenden, aber nur bei 4 von 22 mäßig oder nicht einengenden Plaques und bei keiner der flachen Intimaverdickungen nachzuweisen. Es gehört damit zu den typischen Begleitveränderungen fortgeschrittener Atherosklerose.

*Extracelluläres Ceroid* kommt ebenso wie in der Aorta (SINAPIUS und GUNKEL) nur in atheromatösen Nekrosen vorwiegend als Randsaum großer Fetttropfen vor, die nach Nekrose großer Lipophagen in dieser Form erhalten geblieben sind (16 Beobachtungen). Extracelluläres entsteht nach Zellnekrose aus cellulärem Ceroid, zeigt also an, daß ein Stadium erfolgloser Resorptionsversuche vorausgegangen ist und auch die resorbierenden Zellen schließlich der Nekrose verfallen sind.

#### V. Die Esteraseaktivität bei cellulärer Verfettung (Abb. 5, 6)

Der aus dem Ceroidnachweis erschlossene Fettabbau in den Intimazellen durch hydrolytische Fettspaltung läßt auch eine entsprechende Enzymaktivität unspezifischer Esterasen erwarten.

MÜLLER und NEUMANN haben mit der Azofarbstoffmethode in lipidbeladenen Intimazellen eine kräftige Esteraseaktivität histochemisch nachgewiesen und eine vorwiegend fettspaltende Tätigkeit dieser Enzyme vermutet. Die gesunde Intima verhalte sich bei der Reaktion praktisch negativ, die arteriosklerotische dagegen positiv.

Diese Beobachtungen lassen sich grundsätzlich bestätigen und in einigen Punkten ergänzen.

Die Reaktion fällt in Zellen mit Fetttropfen am häufigsten und am stärksten positiv aus (Abb. 5). Die Esteraseaktivität ist damit neben dem Ceroidnachweis der wichtigste Indicator der Fettverarbeitung nach cellulärer Resorption.

Bei der Reaktion bilden sich nicht nur körnige Reaktionsprodukte, sondern färben sich auch die Fetttropfen jener Zellen diffus rötlich bis bräunlich an. Zellen mit Fetttropfen ohne Esteraseaktivität wurden nicht sicher beobachtet. Zwischen der Zahl und der Größe der Fetttropfen und der der Reaktionsprodukte als Substrat der Enzymaktivität besteht allerdings keine direkte Beziehung, wie sie aus der Darstellung von MÜLLER und NEUMANN hervorzugehen scheint. In großen Schaumzellen kann die Aktivität relativ gering, in Zellen mit kleinen Tropfen in Resorptionszonen stark sein. Ceroidreiche Zellen reagieren meist kräftig

positiv. Danach ist zu erwarten, daß örtliche Steigerungen resorptiver Fettverarbeitung mit solchen der Esteraseaktivität einhergehen.

*Maxima der Esteraseaktivität liegen bevorzugt in Resorptionsherden am Rand der Grundsubstanzverfettungen und fettigen Nekrosen, stimmen also mit den Prädi-*

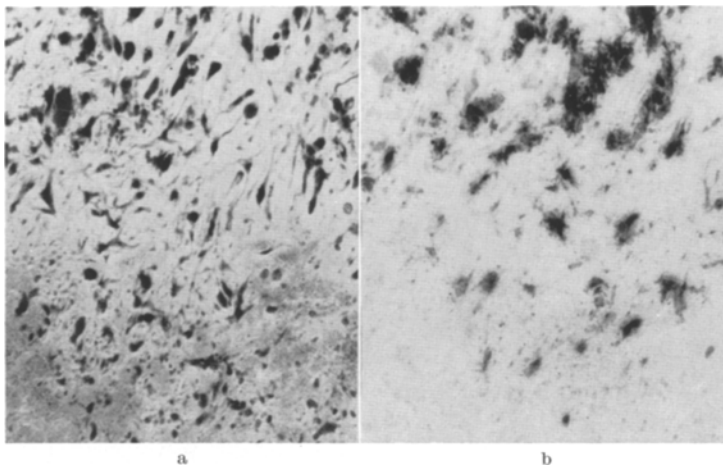


Abb. 5. a links: Fortgeschrittene Fettresorption (celluläre Verfettung, oben), Reste extracellulärer Verfettung (unten). Sudan III. b rechts: Lebhaftere Esteraseaktivität der verfetteten Zellen. Esterasenachweis (Azofarbstoffmethode). Mäßig stenosierendes Beut (III. Gr.). 50 Jahre

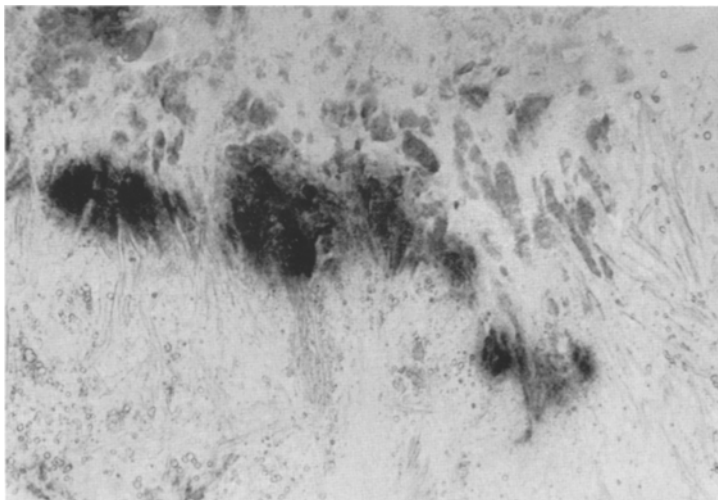


Abb. 6. Starke Esteraseaktivität in fettführenden Resorptionszellen am Rand einer fettigen Nekrose (unten, Cholesterinkristalle schwach erkennbar). Esterasenachweis (Azofarbstoffmethode). 44 Jahre. 190fach

*lektionsstellen der Resorption und cellulären Verarbeitung extracellulärer Lipide überein (Abb. 6).*

Auch Zellen, die vom Rand her proliferierend in fettige Nekrosen hineingelangt sind und Fette resorbiert haben, reagieren stets stark positiv. Große Lipophagen, die reichlich Ceroid gebildet haben, zeigen u.a. eine besonders hohe Esteraseaktivität. Auch in der physiologisch verdickten Intima lösen örtlich begrenzte Grundsubstanzverfettungen celluläre Fettresorption und damit gesteigerte Esteraseaktivität aus.

Nach MÜLLER und NEUMANN kann der Organismus Lipidansammlungen entweder durch einfache fermentative Spaltung in ortsständigen Zellen oder durch Bildung eines mesenchymalen Resorptionsgewebes bewältigen. In der Arterienintima stehe die direkte enzymatische Bewältigung aufgestauter Lipide im Vordergrund, während Resorption und Organisation ohne entscheidende Bedeutung seien.

Resorption bzw. Organisation und fermentative Spaltung gehören aber nach unseren Beobachtungen in der Arterienintima untrennbar zusammen, stellen also keine Alternative dar. Gerade die Esteraseaktivität beweist die große praktische Bedeutung cellulärer Fettresorption und -verarbeitung durch mesenchymale Zellen.

Die Esteraseaktivität ist nicht auf fettbeladene Intimazellen beschränkt, sondern schwächer auch in fettfreien Zellen, z.B. zellreicher lichtungsnaher, gelegentlich auch tieferer Schichten nachzuweisen. Vielleicht ist hier die Fettverarbeitung abgeschlossen, das Fett daher vollkommen geschwunden, die Esteraseaktivität aber noch abgeschwächt erhalten.

### Diskussion und Schlußfolgerungen

Herdförmige extracelluläre Verfettungen können, wie sich gezeigt hat, durch celluläre Resorption und Verarbeitung weitgehend oder vollständig aus atherosklerotischen Plaques schwinden. Da meist gleichzeitig Zellen proliferieren und Fasern neugebildet werden, scheinen enge Beziehungen zwischen Verfettung und Sklerose zu bestehen.

Dieser Gedanke spielt in ANITSCHKOWS Theorie der Atherosklerose eine wesentliche Rolle. Nach ANITSCHKOW sind *alle* Wucherungsprozesse der zelligen und faserigen Elemente im atherosklerotischen Beet als Reaktion auf die primäre Lipoidablagerung zu erklären.

In dieser Form läßt sich ANITSCHKOWS These nicht aufrechterhalten: Denn Sklerosen können auch aus der Organisation fettarmer oder weitgehend fettfreier, z.B. fibrinreicher Thromben hervorgehen (DUGUID). Außerdem wird angenommen (BREDT, HOLLE, W. W. MEYER), daß sich aus fettfreiem Ödem Sklerosen entwickeln können. Welche Bedeutung derartigen Ödemsklerosen in den Coronararterien zukommt, ist noch zu klären. Jedenfalls sind nicht alle, wenn auch zahlreiche Sklerosen der Coronarien auf dem Boden einer extracellulären Verfettung mit anschließender Resorption entstanden. Leider läßt sich der abgeschlossenen Sklerose ihre formale Entstehung meist nicht mehr ansehen.

Es ist also ebensowenig berechtigt, alle Sklerosen als Reaktion auf Verfettung zu erklären (ANITSCHKOW), wie Beziehungen zwischen Verfettungen und Sklerosen zu leugnen (BREDT, W. W. MEYER). Die in der Intima abgelagerten Lipide sind nicht „areaktiv“ (BREDT), sondern lösen celluläre Resorptionsvorgänge oft mit gleichzeitiger Zellvermehrung und Faserbildung aus und sind in diesem Sinne nicht nur Indikatoren (BREDT), sondern Aktivatoren. Es ist allerdings nicht zu entscheiden, ob für die proliferative Faserbildung (Organisation) *nur* die Fette verantwortlich sind, weil diese niemals allein, sondern auch in atheromatösen Nekrosen zugleich mit Proteinen (oder deren Abbauprodukten) auftreten. Zumindest sind die Lipide an der Ingangsetzung der Proliferation beteiligt: insofern besteht ein formaler Zusammenhang zwischen Verfettung und Sklerose.

Freilich geht nicht jede Fettresorption in Sklerose über. Geringe Fettmengen können ohne erkennbare Proliferation resorbiert werden, Resorptionszellen innerhalb fettiger Nekrosen untergehen und herdförmige Ansammlungen vermehrter Resorptionszellen wahrscheinlich für längere Zeit in dieser Form liegen bleiben. Meist folgt der Fettresorption aber doch die Sklerose.

Herdförmige Verfettungen können nicht nur durch celluläre Resorption und Verarbeitung, sondern auch auf anderem Wege aus dem Beet schwinden. Die an der Aorta häufige Ausschwemmung von Fetten nach geschwürigem Aufbruch spielt in den Coronararterien keine wesentliche Rolle. Dagegen ist der Abtransport von Fetten mit dem nach außen gerichteten Saftstrom durch die Media hindurch wahrscheinlich an der Rückbildung von Verfettungen der Coronararterien wesentlich beteiligt. Über entsprechende morphologische Veränderungen der Media wird an anderer Stelle berichtet werden.

Die Rückbildung herdförmiger Verfettungen gehört neben der Nekrose, der Ulceration und der Verkalkung zu den wichtigsten Sekundärveränderungen im atherosklerotischen Beet. Auch fettige Nekrosen sind nichts Endgültiges, sondern rückbildungsfähig. Das Verhältnis zwischen Sklerose und Atheromatose kann sich dabei wesentlich ändern. Häufigkeit und Ausdehnung der cellulären Fettresorption in den Coronarien scheinen den herkömmlichen Vorstellungen zu widersprechen, nach denen eigentlich die allmähliche Zunahme, jedenfalls nicht die Rückbildung der Verfettungen im Vordergrund stehen sollte. Relativ kurze (vielleicht auch frühzeitige) Verfettungsphasen gegenüber einer sehr langsamen Rückbildung könnten dieses Verhalten erklären. Wahrscheinlich erstreckt sich die Rückbildung oft über Jahre.

Die Rückbildung von Verfettungen beeinflusst nicht nur die Struktur, sondern wahrscheinlich auch die gesamte Schichtdicke des Beetes. Mit der Sklerose schrumpfen die ursprünglich verfetteten Herde und führen zu einer entsprechenden Abflachung des Beetes. Doch läßt sich über die Auswirkungen dieses Vorganges auf die Lichtungsweite vorerst nichts Konkretes aussagen.

Die Umgestaltung atherosklerotischer Beete ist ein äußerst wechselvolles Geschehen, das sich aus Beobachtungen am Schnittpreparat nur unvollkommen und lückenhaft rekonstruieren läßt. Fettresorption ist darin nur ein Teilvorgang, dessen Bedeutung allerdings bisher vielfach unterschätzt worden ist.

### Zusammenfassung

Zellverfettungen atherosklerotischer Beete der Coronararterien entstehen überwiegend, wenn nicht überhaupt, durch Resorption primär extracellulärer Fette (als Grundsubstanzverfettungen und fettige Nekrosen). Als Zeichen der Fettverarbeitung zeigen die meisten Zellen Ceroid und kräftige Esteraseaktivität. Herdförmige extracelluläre Verfettungen können sich nach cellulärer Resorption und intracellulärem Abbau bei gleichzeitiger Proliferation und Sklerose weitgehend oder vollständig zurückbilden. Die Rückbildung erfolgt wahrscheinlich sehr langsam. Viele (aber *nicht* alle!) Sklerosen in atherosklerotischen Plaques entwickeln sich aus extracellulären Verfettungen.

### The Morphology of Fat Resorption in Atherosclerosis of the Coronary Arteries

#### Summary

The deposition of fat in cells of atherosclerotic plaques of the coronary arteries develops chiefly if not entirely by means of resorption of extracellular fats (deposition of fat in the ground substance and fatty necroses). As evidence of the uptake of fat, most of the cells show ceroid and an intense esterase activity. Focal deposition of extracellular fat may largely or completely regress after cellular resorption and intracellular digestion, with proliferative and sclerotic

changes occurring simultaneously. The regression probably takes place very slowly. Most (but not all!) sclerosis of atherosclerotic plaques develops from extracellular deposition of fat.

### Literatur

- ANITSCHKOW, N.: Zur Ätiologie der Atherosklerose. *Virchows Arch. path. Anat.* **249**, 73—82 (1924).
- BREDT, H.: Entzündung und Sklerose der Lungenschlagader. *Virchows Arch. path. Anat.* **308**, 60—152 (1942).
- Morphologie und Pathogenese der Arteriosklerose. In: *Arteriosklerose*. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- BURT, C. R.: The incidence of acid-fast pigment (ceroid) in aortic atherosclerosis. *Amer. J. clin. Path.* **22**, 135—139 (1952).
- DIXON, K. C.: Deposition of globular lipid in arterial cells in relation to anoxia. *Amer. J. Path.* **39**, 65—74 (1961).
- DUGUID, J. B.: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. *J. Path. Bact.* **60**, 57—61 (1948).
- GEDIGK, P., u. R. FISCHER: Über die Entstehung des Ceroidpigments bei der hämorrhagischen Fettgewebsnekrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 341—370 (1958).
- GEER, J. C., H. C. MCGILL, and J. P. STRONG: The fine structure of human atherosclerotic lesions. *Amer. J. Path.* **38**, 263—288 (1961).
- HARTROFT, W. S.: Pathogenesis and significance of hemoceroid and hyaloceroid, two types of ceroidlike pigment found in human atheromatous lesions. *J. Geront.* **8**, 158—166 (1953).
- HASS, G. M.: Intracellular transformation of unsaturated fatty acids and esters. *Arch. Path.* **26**, 1196—1207 (1938).
- HOLLE, G.: Über Lipoidose, Atheromatose und Sklerose der Aorta und deren Beziehungen zur Endaortitis. *Virchows Arch. path. Anat.* **310**, 160—256 (1943).
- HUECK, W.: Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. *Münch. med. Wschr.* **67**, 535, 573, 606 (1920).
- MEYER, W. W.: Die Eiweißablagerung im Werdegang der Arteriosklerose. *Klin. Wschr.* **30**, 244—253 (1952).
- MÜLLER, E., u. W. NEUMANN: Untersuchungen über Esterase-Aktivität der Gefäßintima im Bereiche arteriosklerotischer Herde. *Frankfurt. Z. Path.* **70**, 174—186 (1959).
- SCHORNAGEL, H. F.: The occurrence of iron and ceroid in coronary arteries. *J. Path. Bact.* **72**, 267—272 (1956).
- SINAPIUS, D., u. R.-D. GUNKEL: Ceroid bei Lipoidose und Atherosklerose der Aorta. *Frankfurt. Z. Path.* **73**, 485—500 (1964).
- ZINSERLING, W. D.: Untersuchungen über Atherosklerose. Über die Aortenverfettung bei Kindern. *Virchows Arch. path. Anat.* **255**, 677—705 (1925).

Prof. Dr. D. SINAPIUS, Pathologisches Institut der Universität,  
34 Göttingen, Gosslerstr. 10