

## Zur Frage der Funktion des braunen Fettgewebes bei winterschlafenden Säugetieren

(Bemerkungen zu Arbeiten von ZIRM)

Von H. LANGER-SCHIERER und H. LANGER

Aus dem Zoologischen Institut der Freien Universität Berlin, Abt. für Tierphysiologie und Tierpsychologie, und dem Zoologischen Institut der Universität Würzburg

(Z. Naturforsch. 12 b, 587—589 [1957]; eingegangen am 29. März 1957)

Im Anschluß an Untersuchungen des braunen Fettgewebes von Hamster und Ratte (SCHIERER) werden die Versuche von ZIRM unter der Voraussetzung einer Speicherfunktion des Gewebes betrachtet. Es zeigt sich, daß die dargestellten Ergebnisse nicht zu der Annahme berechtigen, daß es sich beim braunen Fettgewebe (der „Winterschlafdrüse“) um ein Inkretorgan handelt. Vielmehr lassen sich die Befunde von ZIRM auch mit der Vorstellung der Funktion eines Speicherorgans hinreichend erklären.

Im Oktober 1956 sind in dieser Zeitschrift zwei Arbeiten von ZIRM — „Ein Beitrag zur Kenntnis des natürlichen Winterschlafes und seines regulierenden Wirkstoffes. I. und II.“, S. 530—538 — erschienen, die sich mit der Funktion des braunen Fettgewebes (b. F.) im Winterschlaf des Igels beschäftigen. Auf Grund von Untersuchungen, die der eine von uns an diesem Gewebe bei Hamster und Ratte durchgeführt und inzwischen veröffentlicht hat, sowie auf Grund gemeinsamer chemischer Befunde, über die wir in Kürze berichten werden, sind wir zu weitgehend anderen Vorstellungen über das b. F. gelangt, weshalb wir auf einige der sich ergebenden Probleme bei der Deutung der Ergebnisse hier kurz eingehen möchten.

Von SCHIERER<sup>1</sup> wurden vergleichend an den beiden Nagetieren histologische, qualitativ-histochemische und quantitativ-biochemische Untersuchungen durchgeführt, aus denen sich ergab, daß für die untersuchten Stoffe zwischen dem b. F. von winterschlafender und nicht winterschlafender Art keine Unterschiede bestehen. Während des ganzen Jahres ergibt die Histologie wie die Chemie keinerlei Hinweis auf irgendeine aktive Funktion des Gewebes, z. B. die einer Drüse. Die beim Hamster auftretenden jahreszeitlichen Veränderungen im Lipoidgehalt gehen im braunen und weißen Fettgewebe völlig parallel. Während der embryonalen Differenzierung des b. F. wurde starke Glykogeneinlagerung festgestellt; die Fähigkeit zur Glykogenaufnahme bleibt während des ganzen Lebens erhalten. Als Ergebnis der Untersuchungen wurde ausschließlich Speicherfunktion für das

Gewebe erkannt, die für Lipide und Glykogen nachgewiesen werden konnte, jedoch auch für weitere Stoffe möglich ist. Eine Funktion als Inkretorgan und eine aktive Beziehung zum Winterschlaf konnte dabei praktisch vollständig ausgeschlossen werden.

In den angeführten Arbeiten werden von ZIRM Versuche geschildert, in denen durch Implantate von Stücken des b. F. aus winterschlafenden Igeln und durch Injektion von Extrakten aus diesem Gewebe Körpertemperatur- und Aktivitäts-Erniedrigungen sowie Größenzunahmen bei Mäusen und Ratten erhalten wurden; daraus wird geschlossen, „daß es sich bei gegenständlichem Gewebe um ein Organ handelt, welches aktiv einen Wirkstoff produziert, welcher entscheidend am Winterschlaf des Igels beteiligt ist“ (S. 531).

Bereits seit den Untersuchungen von NITSCHKE und MAIER<sup>2</sup> ist bekannt, daß verschiedene Gewebe des RES — z. B. Milz und Lymphknoten — stoffwechselsenkende Substanzen enthalten, und es zeigte sich durch die Arbeiten von WENDT<sup>3</sup>, daß solche während des Winterschlafes im b. F. in erheblicher Menge vorliegen. Es ist interessant, daß durch die Arbeiten von ZIRM ein Weg gezeigt wird, diesen oder diese Stoffe zu extrahieren und zu reinigen. Daß dieser Stoff die beschriebenen Wirkungen bei Mäusen und Ratten hervorbringt, berechtigt unseres Erachtens jedoch nicht dazu, zu schließen, daß es sich um einen Wirkstoff im eigentlichen Sinne dieses Terminus handelt. Wäre er ein Hormon, das den natürlichen Winterschlaf reguliert, so

<sup>1</sup> H. SCHIERER, Zool. Beitr. 2, 63 [1956].

<sup>2</sup> A. NITSCHKE u. E. MAIER, Z. ges. exp. Med. 82, 215 [1932].

<sup>3</sup> C. F. WENDT, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 279, 153 [1943].

müßte er beim Igel und bei anderen Winterschläfern nicht nur Stoffwechsel-Erniedrigung, sondern auch Winterschlaf hervorbringen; der Beweis hierfür steht noch aus. Bei seinen Versuchen mit Injektion von Extrakten des b.F. erhielt WENDT neben der Grundumsatzsenkung eine *Erhöhung* des Blutzuckerspiegels bei seinen Versuchstieren, während dieser aber im Winterschlaf signifikant erniedrigt ist. Blutzuckeranalysen an den Mäusen und Ratten der Injektions- und Transplantations-Versuche werden von ZIRM leider nicht mitgeteilt. — Daß nach subcutaner Implantation von relativ großen Stücken des b.F. bei Mäusen für längere Zeit temperatursenkende und weitere Stoffwechselwirkungen erhalten werden, zeigt zunächst, daß das heteronom transplantierte Material recht langsam resorbiert wird, wobei auch die vergiftende Wirkung des Fremdeiweißes in Betracht gezogen werden muß. Dieser Befund beweist nicht, daß eine Stoffproduktion im Implantat stattfindet; und gerade Implantate von Inkretdrüsen-Material gehen im allgemeinen sehr schwer an (vgl. z. B. SPANNHOF<sup>4</sup>).

Leider fehlen bisher bei den Implantations- wie bei den Extrakt-Versuchen Vergleiche mit der Wirksamkeit des weißen Fettgewebes, die wegen der großen Ähnlichkeit beider Gewebe naheliegend und sehr interessant wären.

In den beschriebenen Exstirpations-Versuchen wurde im November, also zu einer Zeit, zu der der Igel unter normalen Bedingungen bereits mit dem Winterschlaf begonnen hat, bei sechs Tieren, „so weit dies zu beurteilen war, doch nahezu die Hälfte des Organs entfernt“ (S. 531), und die Tiere starben mit der ersten größeren Kälte. Es wäre wohl sicherer gewesen, die recht schweren Eingriffe im Sommer durchzuführen, um völlige Heilung zu erlauben, was um so leichter möglich ist, als das Gewebe wohl kaum regeneriert. Sollte der dargestellte Befund auch dann zu erhalten sein, so verdiente er größtes Interesse, denn er wäre der erste und sehr überraschende Fall, daß die Exstirpation von weniger als der Hälfte des funktionierenden Gewebes einer Inkretdrüse tödliche Ausfallerscheinungen im Stoffwechsel des physiologisch normal beanspruchten Organismus verursacht. Eine Wiederholung dieser Versuche scheint uns deshalb dringend erforderlich.

Weiterhin wurden von ZIRM einige chemisch-physiologische Versuche durchgeführt, in denen normal winterschlafende Tiere mit solchen verglichen wurden, bei denen der Winterschlaf durch Wärme künstlich verhindert war. Unseres Erachtens sind aber normal-aktive Sommertiere nötig, um einen brauchbaren Vergleich zu erhalten; derartige Versuche sind von SCHIERER am braunen und weißen Fettgewebe des Hamsters durchgeführt worden. Es zeigte sich dabei beispielsweise für den Fettgehalt, daß die jahreszeitlichen Veränderungen der Gesamtlipoidmenge in beiden Geweben völlig parallel ablaufen.

Von ZIRM werden für den entsprechenden Vergleich beim Igel folgende Zahlen angegeben: Gesamtlipoidgehalt bei

	schlafenden Tieren	am Winterschlaf gehinderten Tieren
im braunen Fettgewebe	22,6	35,4
im weißen Fettgewebe	65,1	49,5

% vom Gesamt-Frischgewicht (leider ohne Angabe der Zahl der Tiere und der Analysen sowie der Größe des mittleren Fehlers), wobei besonders auffällig ist, daß der Lipoidgehalt des weißen Fettgewebes beim winterschlafenden Tier höher gefunden wird als beim künstlich aktiv gehaltenen. Dieser Befund scheint uns daraus zu resultieren, daß durch die unphysiologische Beanspruchung auf Grund der Warmhaltung ein abnormer Abbau der Lipoidreserven im weißen Fettgewebe erfolgt, denn der normale Lipoidgehalt in diesem beträgt im Herbst vor dem Winterschlaf 80–90% des Frischgewichts und liegt damit um eine relativ gleiche Menge höher als der des braunen Fettgewebes zu dieser Jahreszeit. Deshalb halten wir den von ZIRM aus diesen Zahlen und seinen übrigen Befunden gezogenen Schluß nicht für berechtigt, daß eine grundsätzlich verschiedene Funktion beim braunen und weißen Fettgewebe vorliegt.

Vielmehr möchten wir annehmen, daß beiden Fettgeweben im erwachsenen Tier eine ähnliche Funktion als Speicherorgan zukommt. Und von dieser Vorstellung der *Speicherfunktion* ausgehend lassen sich auch die von ZIRM dargestellten Ergebnisse ohne weitere Annahme hinreichend erklären.

Es erscheint wohl möglich, daß das b. F. eine stoffwechselwirksame Substanz speichert, die im Zusammenhang mit dem Winterschlaf angereichert wird. Wir halten es für das Nächstliegende, daß es sich da-

<sup>4</sup> L. SPANNHOF, Verh. dtsh. zool. Ges., Tübingen, S. 122, 1954.

bei um ein Stoffwechselendprodukt handelt, das während der Zeit des Winterschlafes nicht abgegeben werden kann. Es wäre deshalb sehr wertvoll, wenn der bisher gereinigte Stoff isoliert und analysiert werden könnte; dadurch ließe sich zugleich eine Vorstellung über den Ort seiner Lagerung in den Zellen gewinnen. Es ist denkbar, daß für seine Ablagerung die relativ große Menge von Cytoplasma bereitgestellt ist, die sich in den Zellen findet, und daß deshalb auch die starke Blutversorgung des Gewebes erfolgt.

Auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse ist es jedoch auch nicht auszuschließen, daß der fragliche Stoff nicht ein Abfallprodukt, sondern eine physiologisch notwendige Substanz darstellt, die hier gespeichert wird. Die Möglichkeit seiner Produktion im b. F. glauben wir aber mit nahezu vollständiger Sicherheit ausschließen zu können. Wir vermögen uns der Meinung von ZIRM nicht anzuschließen, „daß dieser Wirkstoff . . . von der Winterschlafdrüse selbst produziert wird, da er in anderen Organen nicht nachgewiesen werden konnte“ (S. 538), denn er könnte in kleinen Mengen hergestellt und — da er stoffwechselhemmend wirkt — schnell abtransportiert werden. Vor allem aber wurde die Thyreoidea

als die wahrscheinliche Bildungsstätte der ebenfalls stoffwechselsenkenden Thyrothyrene von MANSFELD<sup>5,6</sup>, deren Bedeutung als Wirkstoffe noch umstritten ist, bisher noch nicht untersucht.

Zur Klärung aller dieser Fragen wäre ein weitere Untersuchung des Stoffes und des b. F. sehr interessant; sie müßte sich vor allem auf die Frage nach der Menge des Stoffes im Verlauf des Winterschlafes, und zwar auch bei sog. temporären Winterschläfern — wie z. B. dem Hamster — erstrecken, bei denen während der Ruhe kurze Wachperioden auftreten. Bei der Deutung sollte jedoch auf jeden Fall auch die Speicherfunktion des b. F. in Betracht gezogen werden, über die bereits eine erhebliche und von ZIRM leider nicht berücksichtigte Literatur existiert.

Die bisherigen Versuche beweisen nur die bereits bekannte Auffassung, daß im b. F. winterschlafender Tiere ein oder mehrere stoffwechselwirksame Substanzen vorhanden sind; sie reichen unseres Erachtens jedoch nicht aus, um dem b. F. die Funktion einer Inkretdrüse zuzusprechen. Vielmehr sind diese Befunde mit der Vorstellung einer Speicherfunktion ebenfalls zu erklären.

<sup>5</sup> G. MANSFELD, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 196, 598 [1940].

<sup>6</sup> A. MANSFELD, Autoreferat eines Vortrages (11. Tag. Ung. Physiol. Ges.) in Ber. wiss. Biol., Abt. B, 126, 471 [1941].

## Ein Beitrag zur Kenntnis des natürlichen Winterschlafes und seines regulierenden Wirkstoffes III\*

Von KONRAD L. ZIRM\*\*

Aus dem Forschungslaboratorium der Lannacher Heilmittel-Gesellschaft m.b.H., Lannach/Steiermark  
(Z. Naturforschg. 12 b, 589—593 [1957]; eingegangen am 15. Juni 1957)

Das Gewicht des braunen Fettkörpers des Igels, bezogen auf 100 g Körpergewicht, wurde im Jahresablauf untersucht; es konnte festgestellt werden, daß während des Winterschlafes der braune Fettkörper sein Gewicht praktisch konstant erhält, während nach dem Erwachen das Gewicht stark abnimmt, um sein Minimum im Mai—Juni zu erreichen. In der Warburgschen Apparatur wurde vergleichend der O<sub>2</sub>-Verbrauch des braunen Fettgewebes mit dem des weißen Fettes wie Homogenaten anderer Organe gemessen. Es konnte festgestellt werden, daß der braune Fettkörper einen nahezu 7-fach höheren O<sub>2</sub>-Verbrauch hat als das weiße Fettgewebe. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß dem braunen Fettgewebe eine aktive Organfunktion zukommen muß und seine Aufgabe als Speicher wohl eine Nebenfunktion darstellt. Schließlich wird über die blutzucker-senkende Wirkung von Extraktpräparaten, aus dem braunen Fettkörper winterschlafender Igel gewonnen, berichtet.

In zwei früheren Abhandlungen<sup>1</sup> konnte über Untersuchungen mit dem braunen Fettkörper des Igels be-

richtet werden. Es wurde vor allem über die Herstellung von Konzentraten aus diesem Gewebe berichtet,

\* Gleichzeitig mit einer Stellungnahme zur Arbeit „Zur Frage der Funktion des braunen Fettgewebes bei winterschlafenden Säugetieren“ von H. LANGER-SCHIERER und H. LANGER in dieser Zeitschrift.

\*\* Herrn Prof. Dr. A. PONGRATZ zur Vollendung seines 60. Lebensjahres gewidmet.

<sup>1</sup> K. L. ZIRM, Z. Naturforschg. 11 b, 530 u. 535 [1956].