

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^{5,6}, 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.

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

⁶ 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 O₂-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 O₂-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 Abhandlungen¹ 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.

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

welche von charakteristisch gelbgrüner Färbung sind, bei der weißen Maus als Testobjekt Temperaturstürze und Rückgang der Atemfrequenz bedingen. Wirksame Extrakte konnten nur aus dem braunen Fettkörper winterschlafender Igel und nicht aus anderen Organen dieser Tiere gewonnen werden. Präparate aus dem braunen Fettgewebe wacher Igel erwiesen sich hinsichtlich der beschriebenen Ergebnisse als nicht wirksam.

Um dem Problem des natürlichen Winterschlafes durch weitere Beobachtungen näher zu kommen, schien es wichtig, das Gewicht und das Verhalten des braunen Fettkörpers während der Wach- und Schlafperiode des Igels zu studieren.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren² konnten wir feststellen, daß der Igel während des Winterschlafes keine Nahrung zu sich nimmt. Es ist dementsprechend auch nicht verwunderlich, daß die Tiere im Verlaufe des Winters an Gewicht, bisweilen erheblich, abnehmen.

Material und Methoden

Die hier wiedergegebenen Ergebnisse der ersten Gruppe machten wir an 60 Igeln, welche in Stallungen gehalten wurden, die möglichst den natürlichen Verhältnissen und der Lebensweise entsprachen und während der Wintermonate den Außentemperaturen unterlagen.

Eine zweite Gruppe von etwa 30 Tieren wurde in gleichartigen Stallungen, jedoch bei gleichmäßiger Temperatur von 18° C, auch während der Wintermonate, gehalten. Diese Tiere verfielen nicht in den Winterschlaf und änderten während des ganzen Winters ihre Lebensweise, Freßlust wie ihr sonstiges Verhalten nicht; sie verhielten sich wie Sommertiere.

In einer dritten Gruppe untersuchten wir Igel (14 Tiere), welche während der Frühjahrs-, Sommer- und Herbstmonate gefangen und unmittelbar darauf untersucht wurden.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung auf Gewicht des braunen Fettkörpers beim Igel, bezogen auf 100 g Körpergewicht, sind in Tab. 1 enthalten. Die Durchschnittsgewichte des braunen Fettgewebes winterschlafender Igel während der Monate November bis Februar zeigen, verfolgt an über 60 Tieren, eine bemerkenswerte Konstanz; der Anteil des braunen Fettkörpers beträgt 2,4 bis 2,7% des Körpergewichtes während der Schlafperiode. Diese Zahlen sind bemerkenswert, da das Durchschnitts-Körpergewicht im Verlaufe des Winterschlafes, wie bereits früher hervorgehoben, um etwa ein Viertel abnimmt und der weiße Fettpolster der winterschlafenden Tiere gegen das Frühjahr deutlich geringer ist.

Die Gruppe Igel, welche während der Wintermonate im Warmstall gehalten wurden und den Winterschlaf nicht mitmachten, zeigen während der gleichen Monate ebenfalls eine deutliche Konstanz des Gewichtes des braunen Fettkörpers, bezogen auf 100 g Körpergewicht, doch liegt das Gewicht unter dem des braunen Fettgewebes winterschlafender Tiere.

Die Gruppe der während des Sommers gefangenen Tiere zeigte ein deutliches Gewichtsminimum des braunen Fettkörpers mit einem Tiefpunkt im Mai und Juni, während der Gewichtschnitt im September bereits wieder deutlich anstieg, um im Oktober mit 2,6% den Novemberwert winterschlafender Tiere zu erreichen.

Bereits diese Gewichtsverhältnisse des braunen Fettkörpers während des Jahres lassen vermuten, daß diesem Organ kaum die Funktion oder zumindest nicht die alleinige Funktion eines Fettspeicherorganes zukommen kann, da sonst fraglos gerade

Tiere im Winterschlaf (Gruppe I, 60 Igel)			Tiere im Warmstall (Gruppe II, 30 Igel)			Tiere während der Sommermonate (Gruppe III, 14 Igel)		
November	2,6 g	± 0,1 g	November	2,5 g	± 0,1 g	April	1,9 g	± 0,25 g
Dezember	2,7 g	± 0,15 g	Dezember	2,2 g	± 0,2 g	Mai	1,25 g	± 0,2 g
Januar	2,65 g	± 0,35 g	Januar	2,1 g	± 0,1 g	Juni	1,4 g	—
Februar	2,4 g	± 0,25 g	Februar	1,9 g	± 0,15 g	September	1,6 g	± 0,2 g
						Oktober	2,6 g	± 0,25 g

Tab. 1. Durchschnittsgewichte des braunen Fettkörpers des Igels, bezogen auf 100 g Körpergewicht.

² P. SUOMALEINEN, Triangel 2, 231 [1956].

Organ	Zeit [Min.]	Igel im Winterschlaf					Igel im Warmstall				Igel während der Sommermonate		
Brauner Fettkörper	30	3,73	3,01	3,04	3,50	2,18	1,30	1,16	1,69	2,18	3,57	2,27	2,76
	60	5,70	5,35	5,27	5,48	3,38	2,46	2,06	3,11	4,04	6,06	4,07	5,16
Niere	30	4,50	3,33	—	—	3,51	—	1,20	3,27	2,43	3,34	2,31	2,94
	60	8,59	5,34	—	—	6,59	—	2,49	6,55	4,44	6,20	4,40	5,82
Herz	30	1,31	1,46	—	1,16	—	0,56	0,83	0,71	0,70	—	—	—
	60	2,00	2,27	—	2,00	—	0,86	1,34	1,27	1,05	—	—	—
Leber	30	1,16	2,08	3,02	2,52	2,27	1,55	1,23	2,23	2,11	2,57	1,30	1,86
	60	2,12	3,45	5,23	4,74	3,63	3,07	2,33	4,46	3,83	5,34	2,41	3,70
Hirn	30	2,80	3,07	—	—	2,74	2,48	2,10	3,22	1,98	2,44	3,66	3,35
	60	5,91	6,43	—	—	5,76	4,83	4,71	6,60	4,28	5,16	7,17	6,90
Weißes Fett	30	0,21	0,37	—	—	0,22	—	0,47	—	0,28	0,98	0,58	—
	60	0,45	0,71	—	—	0,51	—	0,77	—	0,57	1,73	0,97	—
Milz	30	—	—	1,52	2,01	—	—	—	—	—	—	1,50	—
	60	—	—	2,85	3,42	—	—	—	—	—	—	2,68	—
Lunge	30	—	—	1,80	—	1,52	—	—	—	0,67	—	1,64	—
	60	—	—	3,52	—	3,10	—	—	—	1,47	—	3,22	—
Nebenniere	30	—	—	1,50	0,77	—	—	—	—	—	—	—	—
	60	—	—	2,55	1,71	—	—	—	—	—	—	—	—
Muskulatur, quergestreift	30	0,95	1,01	—	—	—	0,41	—	—	—	—	—	—
	60	1,77	1,45	—	—	—	1,12	—	—	—	—	—	—
Zwerchfell	30	—	—	—	—	0,51	—	—	—	0,36	1,48	1,13	—
	60	—	—	—	—	0,71	—	—	—	0,68	2,12	1,61	—

Tab. 2. O_2 -Verbrauch (in mm^3) überlebenden Homogenates von Organen des Igels. Die Werte sind auf 200 mg Frischgewicht der Organe bezogen. Die Messungen wurden in der Warburgschen Apparatur bei $38^\circ C$ durchgeführt.

während der Schlafperiode im Winter der braune Fettkörper auch an der allgemeinen Gewichtsreduktion teilnehmen mußte.

Um jedoch die Sonderstellung dieses Gewebes noch näher zu studieren, untersuchten wir sein Verhalten in der Warburgschen Apparatur und verglichen seinen O_2 -Verbrauch mit dem anderer Organe winterschlafender Igel; aber auch Organhomogenate wacher Igel des Warmstalles und Sommerigel wurden zur Untersuchung herangezogen. Wie aus Tab. 2 ersichtlich, ist vor allem der hohe Atmungswert des braunen Fettkörpers auffallend. Die Werte liegen wesentlich höher als die Atmungswerte der Leber, der Milz oder etwa der Lunge. Vergleichen wir jedoch den O_2 -Verbrauch des braunen Fettkörpers mit dem des weißen Fettgewebes, so zeigt sich, daß der braune Fettkörper beim winterschlafenden Igel den etwa 7-fach höheren Verbrauch von O_2 -hat als das Depotfett; verglichen mit der quergestreiften Muskulatur liegt der Atmungswert des braunen Fettkörpers um das etwa 3-fache höher. Beim näheren Studium der Tab. 2 zeigt sich,

daß der O_2 -Verbrauch des braunen Fettkörpers bei Tieren, welche während der Wintermonate im Warmstall gehalten wurden und darum den Winterschlaf nicht mitmachten, nur etwa halb so groß ist wie bei den winterschlafenden Igeln. Bei den Sommertieren, untersucht im Mai, d. h. im gewichtsmäßigen Tiefpunkt, ist die Atmungsgröße dieses Gewebes mit der des braunen Fettgewebes im Winterschlaf gleich. Weiter erscheint uns bemerkenswert, daß der O_2 -Verbrauch des Hirns bei allen drei Gruppen sehr hoch ist und nur vom Atmungswert der Niere winterschlafender Tiere überholt wird. Der O_2 -Verbrauch aller Organe winterwacher Igel ist im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen niedriger.

Diskussion der Ergebnisse

Bereits WENDT³ beschrieb die Darstellung von Extrakten aus dem braunen Fettkörper, welche er durch Behandlung mit Aceton gewann. Der gleiche Autor beschrieb als Wirkung dieser Extrakte auf

den Blutzucker der weißen Ratte eine deutliche Erhöhung des Gehaltes an diesem Stoff nach intraperitonealer Verabreichung der Präparate. Dieser Befund steht fraglos im Gegensatz zu der bekannten Tatsache⁴, daß der Blutzucker winterschlafender Tiere sehr niedrig ist und sich meistens zwischen 40 bis 60 mg-% bewegt. Um die Wirkung von Konzentraten des braunen Fettkörpers, welche nach der von uns¹ beschriebenen Methode hergestellt wurden, zu studieren, verabreichten wir weißen nüchternen Ratten subcutan eines dieser Präparate. Aus der Gruppe von insgesamt 16 Tieren geben wir in Tab. 3 die Blutzuckerwerte nach der Injektion von 1 cm³ bzw. 2 cm³ eines Extraktes wieder, welcher einen Gehalt an Trockensubstanz von 20 mg je cm³ hatte. Wie aus Tab. 3 hervorgeht, sinkt der Blutzucker deutlich innerhalb der Versuchszeit ab. Die Senkung des Blutzuckers scheint von der Menge des verabfolgten Präparates abhängig.

Zeit	1 ccm/200 g — I/5455/β ₂ (6 Ratten) [mg - %]	2 ccm/200 g — I/5455/β ₂ (4 Ratten) [mg - %]	Kontroll- tiere (6 Ratten) [mg - %]
vor der Injektion	74	58	69
nach 30 Min.	56	52	78
nach 60 Min.	53	48	73
nach 120 Min.	47	40	71
nach 240 Min.	33	28	84

Tab. 3. Blutzuckerwerte der weißen Ratte nach s.c. Injektion eines Konzentrates aus dem braunen Fettkörper winterschlafender Igel (I/5455/β₂), bestimmt nach Hagedorn-Jensen.

Diese Ergebnisse gehen parallel mit dem Befund des niedrigen Blutzuckers bei winterschlafenden Tieren. Unsere Konzentrate wurden, wie früher beschrieben, durch Behandlung des braunen Fettkörpers mit salzsaurem Alkohol gewonnen, eine Darstellungsweise, welche sich von der von WENDT angewendeten sehr wesentlich unterscheidet.

In einer ausführlichen Publikation beschreibt SCHIERER⁵ Untersuchungen über das braune Fett-

gewebe beim europäischen Hamster und der Wanderratte. In dieser Arbeit wird die Meinung vertreten, daß der braune Fettkörper geradeso wie das weiße Fettgewebe nur als Fettspeicher anzusehen ist. Diese Untersuchungen wurden an der Ratte, die kein Winterschläfer ist, und dem Hamster durchgeführt, einem Tier, welches als Winterschläfer, wie bekannt, nur kurze Schlafperioden hat und während der Wachzeit Nahrung zu sich nimmt wie auch Exkremente von sich gibt⁶. Im Gegensatz dazu ist der Igel ein Winterschläfer, welcher während der ganzen Schlafperiode keine Nahrung zu sich nimmt, wie dies bereits eingangs hervorgehoben wurde und wie wir beobachten konnten, während der Dauer der Kälteperiode nie aufwacht.

SCHIERER beschreibt in der betreffenden Arbeit, daß bei der Untersuchung im Jahreszyklus der Wanderratte und des Hamsters histologisch und histochemisch keine Veränderungen der Strukturen zu beobachten sind. Beim Igel konnte BOERNER-PATZELT im Jahresablauf weitgehende Veränderungen im braunen Fettgewebe feststellen, über welche ausführlich berichtet wird⁷.

Wir konnten früher feststellen, daß der braune Fettkörper winterwacher Igel (10 Tiere) mehr Lipoid enthält als der schlafender Tiere. Diesen Befund deuteten wir bereits früher als erhöhte Aktivität dieses Organes während der Schlafperiode. Diese Annahme findet nun ihre weitgehende Unterstützung in der Tatsache, daß das braune Fettgewebe winterschlafender Igel wesentlich mehr Sauerstoff in der gleichen Zeiteinheit verbraucht wie dieses Organ bei winterwachen Tieren im Warmstall.

LANGER-SCHIERER und LANGER vertreten die Ansicht, daß der braune Fettkörper lediglich eine Speicherfunktion hat und dies für Lipide und andere Stoffe, etwa auch für den von uns aus diesem Organ gewonnenen Wirkstoff. Die von diesen Autoren beschriebene Speichereigenschaft scheint uns, was das Glykogen betrifft, eher dafür zu sprechen, daß das Glykogen sich im braunen Fettgewebe selbst bildet, um an Ort und Stelle in Fett überzugehen. Es könnte dann wohl von einer Speicherfunktion kaum gesprochen werden. Diese Annahme steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von WERTHEIMER und

³ C. F. WENDT, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **279**, 153 [1943].

⁴ P. SUOMALEINEN, Suomaleisen Tiedeakatemia Toimituksia [Ann. Acad. Sci. fennicae], Ser. A **45**, 2 [1935].

⁵ H. SCHIERER, Zoolog. Beiträge **2**, 63 [1956].

⁶ M. EISENTRAUT, Der Winterschlaf mit seinen ökologischen und physiologischen Begleiterscheinungen, S. 115, 117, 129, 130, Fischer-Verlag 1956.

⁷ D. BOERNER-PATZELT, Z. f. Mikroskopisch-anatomische Forschung, 1957, im Druck.

Mitarb.⁸, wonach nach vorangegangenem Hunger und nachfolgender Mast bei der Ratte sich regelmäßig Glykogen bis zu 2% im Fettgewebe findet. Auch bei der *Rana esculenta* beschreibt dieser Autor im Fettkörper vom Oktober bis November regelmäßig das Vorkommen von Glykogen. Er nimmt an, daß Glykogen in Fett umgewandelt wird wie auch die Umwandlung von Fett in Glykogen beschrieben wird.

Nach ausgiebigem Hunger und nachfolgender Mast wird nach WERTHEIMER als erstes Zeichen einer Fettanlagerung Glykogen im Fettgewebe gebildet.

Der im vorhergehenden beschriebene hohe Atmungswert des braunen Fettgewebes, welcher um ein vielfaches über dem O₂-Verbrauch des weißen Fettes liegt, läßt mit Deutlichkeit darauf schließen, daß diesem braunen Fettkörper über die eventuelle Nebenfunktion als Fettspeicher bzw. Fettbildungsstelle fraglos vor allem eine aktive Organfunktion zukommen muß, da sonst der hohe Atmungswert als Ausdruck einer außerordentlich regen Stoffwechsel-

lage kaum erklärlich wäre. Daß weiter während des Winterschlafes trotz Reduktion des Körpergewichtes der braune Fettkörper keine Gewichtsreduktion erleidet, läßt ebenfalls den Schluß zu, daß dieses Organ der Hauptaufgabe nach nicht als einfacher Speicher aufzufassen ist. Letztlich spricht die Anwesenheit von Glykogen im braunen Fettkörper nicht für eine Speicherfunktion, da dieses wohl als Zwischenprodukt bei der Fettsynthese aufzufassen ist. Auch die Tatsache, daß nur aus dem braunen Fettkörper winterschlafender Igel und nicht aus anderen Organen dieser Tiere wirksame Konzentrate (auch den Blutzucker senkende) hergestellt werden konnten, spricht dafür, daß dieses Gewebe selbst als Bildungsstätte anzusehen ist.

Wir glauben annehmen zu können, daß dem braunen Fettkörper des Igels eine aktive Stoffwechselfunktion beim Winterschlaf zukommt, wie überhaupt dieses Organ als Winterschlafdrüse sich als außerordentlich stoffwechselaktiv, gemessen am O₂-Verbrauch in der Warburgschen Apparatur, erwies.

⁸ E. WERTHEIMER, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **213**, 262 [1926]; **219**, 190 [1928]; J. H. BURN u. H. P. MARKS, J. Physiol. Chem. **61**, 497 [1926]; A. HOFFMANN u.

E. WERTHEIMER, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **216**, 337 [1927]; **217**, 728 [1927].

NOTIZEN

Über die Durchführung elektrochemischer O₂-Messungen in alkoholischen Lösungen und organischen Lösungsgemischen

Von F. TÖDT und W. PIETRULLA

Bundesanstalt für mechanische und chemische Materialprüfung (BAM), Berlin-Dahlem

(Z. Naturforsch. **12 b**, 593—594 [1957]; eingegangen am 5. Juni 1957)

Da polarographische Messungen in Methyl- und Äthylalkohol möglich sind¹, liegt es nahe, in diesen Lösungen ebenfalls elektrochemische O₂-Messungen vorzunehmen. Daß die genannten Alkohole sich elektrochemisch ähnlich wie Wasser verhalten, geht außerdem aus der in Methyl- und Äthylalkohol festgestellten Spannungsreihe der Metalle hervor, welche ähnliche Werte ergibt wie in wäßrigen Lösungen². Erwartungsgemäß liefert die in wäßrigen Lösungen für elektrochemische Messungen verwandte Metallkombination Platin-Cadmium in alkoholischer Lösung die in Abb. 1 dargestellte brauchbare Eichkurve.

Die für die Messungen erforderliche Leitfähigkeit wurde durch Lithiumchlorid in 0,5-n. oder gesättigter Lösung hergestellt. Die weiteren Elementkombinationen

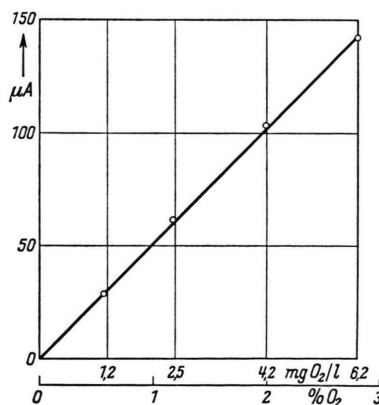


Abb. 1. Eichkurve des galvanischen Elements Cadmium-Platin 0,08 cm² in 0,5-m. methanolischer Lithiumchlorid-Lösung.

¹ I. M. KOLTHOFF u. J. J. LINGENE, Polarography, Interscience Publications, New York, London 1952, Vol. I, 99.

² H. STREHLow, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **56**, 827 [1952].