

## ZUR FRAGE DER FETTMOBILISIERUNG

J. BALÓ

(Eingegangen am 21. Mai, 1960)

### Einleitung

Mit den physiologischen Reaktionen, auf deren Einwirkung das Depotfett in den Kreislauf gelangt, sowie mit den pathologischen Zuständen, die mit der Vermehrung des Fettgehalts im Blut einhergehen, beschäftigen sich Physiologen und Pathologen seit langer Zeit.

MANSFELD [16] untersuchte 1909 die Frage, wodurch die Fettmobilisierung in Gang kommt, indem er die Veränderungen des Blutfettgehalts nach akuter Säurevergiftung feststellte. Durch die Vena jugularis externa des Hundes ließ er  $n/10$  Salzsäure oder  $n/4$ — $n/8$  normale Milchsäure strömen. Wenn der Fettgehalt auf die Bluttrockensubstanz bezogen wurde, so war eine Vermehrung des Fettgehalts im Blut zu beobachten. HOFMEISTER [13] wies 1912 darauf hin, daß das Fettgewebe nicht innerviert sei, die Fettmobilisierung somit nur die Folge einer chemischen Regulation sein könne. Es schien deshalb wichtig, die Rolle der Hormone klarzustellen.

### *Die Rolle des Nervensystems*

Die These HOFMEISTERS, das Fettgewebe enthalte keine Nerven, konnte nicht akzeptiert werden und mehrere Autoren studierten daher die Frage, welche Wirkung das Nervensystem auf den Zustand des Fettgewebes ausübt. Eingehend befaßten sich MANSFELD und MÜLLER [17] mit dieser Frage. Sie untersuchten 1913, wie sich die Denervation auf den Zustand des Fettgewebes auswirkt: An 2 fetten Hunden durchtrennten sie den N. ischiadicus und verglichen die Menge des Fettgewebes auf der denervierten Seite mit der auf der intakten Seite. Als Folge des Hungerns war auf der denervierten Seite mehr Fett erhalten geblieben als auf der intakten Seite. Anschließend führten sie Versuche an Meerschweinchen durch. Auf einer Seite wurde der N. ischiadicus und N. femoralis durchtrennt, und nach dem Hungern fanden sie auf der denervierten Seite mehr Fett als auf der intakten.

WERTHEIMER [30] untersuchte die Fettmobilisierung nach Phlorrhizinvergiftung, die bekanntlich Fettmobilisierung bewirkt. Wurde das Rücken-

mark der Hunde zwischen dem 1—7. Dorsalsegment durchtrennt, so kam unter der Wirkung des Phlorrhizins keine Fettleber zustande. Die fettmobilisierende Wirkung von Phlorrhizin geht mit Lipämie einher, aber nach der Rückenmarkdurchtrennung entstand auch keine Lipämie. Auch WERTHEIMER hat demnach die Rolle des Nervensystems im Zustandekommen der Fettmobilisierung bestätigt.

Im Jahre 1937 untersuchten BEZNÁK und HASCH [3] die Wirkung der Sympathektomie auf die Fettmobilisierung an Katzen, Kaninchen und Hunden. Sie resezierten das obere zervikale Ganglion, das Ganglion stellatum, durchtrennten unter dem Zwerchfell den Splanchnicus major und minor und entfernten außerdem die lumbalen und sakralen sympathischen Ganglien. Alle diese Eingriffe wurden unilateral ausgeführt und die Befunde mit dem Zustand auf der kontralateralen Seite verglichen. Außerdem verglichen sie die in einzelnen Zonen beobachteten Erscheinungen auch miteinander. Nach zervikaler Sympathektomie untersuchten sie das Verhalten des perikardialen Fettgewebes, nach Durchtrennung des Splanchnicus major und minor das perirenale Fettgewebe und nach Resektion der lumbalen und sakralen sympathischen Ganglien den Zustand des abdominalen und subkutanen Fettgewebes. Nach der zervikalen Sympathektomie fanden sie auf der operierten Seite mehr perikardiales Fettgewebe als auf der intakten. Nach unilateraler Durchtrennung des Splanchnicus major und minor hatte sich das perirenale Fettgewebe an dieser Seite auf das Doppelte oder Dreifache vermehrt, nach unilateraler Resektion der lumbalen und sakralen Ganglien war das abdominale und subkutane Fettgewebe auf dieser Seite massiver. BEZNÁK und HASCH stellten ferner fest, in dem der sympathischen Innervation beraubten Fettgewebe habe sich das Fett langsamer abgelagert, aber die Mobilisierung in noch stärkerem Maße verlangsam.

BEZNÁK und HASCH verabreichten außerdem Versuchstieren mit Sudan gefärbtes Fett und wiesen nach, daß sich dieses zuerst perirenal abgelagert. Das Fettgewebe der einzelnen Gegenden verhält sich somit nicht ganz gleichartig. Das geht auch aus STRANDBERGS [24] Beobachtung hervor, der das Schicksal eines auf den Handrücken transplantierten Bauchhautstückchens verfolgte und feststellte, daß das transplantierte Hautstückchen nach Gewichtszunahme am Handrücken ebenso Fettspeicherung aufwies wie die Haut der Bauchwand. KEN KURÉ und Mitarbeiter [15] untersuchten die sympathische und parasympathische Innervation des Fettgewebes. An 55 Hunden durchtrennten sie die vorderen oder hinteren Rückenmarkswurzeln und setzten sie mechanischer Reizung aus oder spritzten Cantharidin-Tinktur in die Wurzeln. Die sympathischen Fasern treten an den vorderen Rückenmarkswurzeln heraus, während die parasympathische Innervation an den hinteren Wurzeln verläuft. Nach ihrer Feststellung wirken die sympathischen Nerven hemmend auf die Fettablagerung, während von den parasympathischen die Fettmobilisierung stimuliert

wird. Nach totaler Denervation ist sowohl die Fettablagerung wie die Fettmobilisierung beeinträchtigt.

Endlich verweisen wir bezüglich der Rolle des Nervensystems in der Fettmobilisierung auf die Angaben von TORSKAYA [26], wonach die Denervation unter normalen physiologischen Verhältnissen keinen beträchtlichen Einfluß auf die Fettspeicherung und -mobilisierung ausübt, während des Hungerns jedoch die Fettmobilisierung durch die Denervation verzögert wird. TORSKAYA untersuchte auch, ob sich der Einfluß der Denervation verändert, wenn eine Verschiebung im endokrinen Milieu eintritt. Zu diesem Zweck wurde die Schilddrüse von Kaninchen exstirpiert und anderen Tieren Thyreoidin oder Insulin mit Glukose verabreicht. Mehrere Tiere wurden kastriert, bei anderen wurde das Ovarium oder der Hoden implantiert. Unter diesen Veränderungen der inneren Sekretion erfolgte die Denervation. Es stellte sich heraus, daß die Fettmobilisierung in den Fällen mit erhöhtem Stoffwechsel durch die Denervation verzögert wurde. Dieses Ergebnis trat zutage, wenn Hoden oder Ovarium implantiert oder Thyreoidin verabfolgt wurde. Die Erscheinung war aber auch zu beobachten, wenn nach Kastration oder Exstirpation der Thyreoidea bzw. nach Insulin-Glukoseverabreichung vermehrte Fettspeicherung eintrat.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch die vegetativen Zentren des Hypothalamus Einfluß auf die Fettspeicherung oder Fettmobilisierung ausüben. Zum Beweise dieser Tatsache lassen sich klinische und pathologische Beobachtungen anführen.

### *Die Hormone*

Von den Autoren, welche die Fettmobilisierung auf chemische Regulation zurückführen, wird hauptsächlich die Mitwirkung einzelner Hormone vorausgesetzt.

Laut LOMBROSO, sowie ALLEN und BLOOR hat die Bauchspeicheldrüse eine den Fettstoffwechsel regulierende innersekretorische Funktion. DRAGSTEDT, VAN PROHASKA und HARMS [8] haben 1936 ein fettstoffwechselregulierendes Hormon aus dem Pankreas isoliert und Lipocaic genannt. Mehrere Autoren nahmen an, bei der Fettmobilisierung spiele auch Adrenalin eine Rolle. Unter Wirkung von Adrenalin kommt es zur Mobilisierung der Fettdepots. Nach Adrenalinverabreichung erhöht sich der Fettgehalt im Blut normaler und an Phlorrhizin-Diabetes leidender Tiere und der Fettgehalt in der Leber hungerner Tiere.

Laut VERZÁR und LASZT [27] wird das Zustandekommen der infolge Phosphorvergiftung oder Hungern entstehenden Fettleber bei Ratten durch die Resektion der Nebenniere gehemmt. Phosphorvergiftung und Hungern führen nämlich zur Fettmobilisierung, und das Fett speichert sich in der Leber. Erneut speichert sich Fett in der Leber nach Phosphorvergiftung laut VERZÁR und

LASZT dann, wenn die adrenaletomierten Ratten Nebennierenrindenhormon erhalten.

ANSELMINO und HOFFMANN [1, 12] isolierten aus dem Hypophysenvorderlappen eine Substanz, die bei Ratten Ketonämie verursacht. Nach ISSEKUTZ JR. und VERZÁR [14] übt die Hypophyse ihren Effekt auf den Fettstoffwechsel über die Nebenniere aus.

Die Wirkung von Adrenalin oder Noradrenalin auf die Fettmobilisierung ist auch neuerdings von vielen untersucht worden. WADSTRÖM [29] injizierte Kaninchen intravenös Adrenalin. Vor und nach der Einspritzung bestimmte er die Tri-, Di- und Monoglyzeride im Fettgewebe der Regio pubica, wobei er feststellte, daß sich unter Adrenalinwirkung die niedrigeren Glyzeride vermehrt hatten, was so interpretiert wurde, daß Adrenalin im Fettdepot Lipolyse zustande bringt.

WHITE und ENGEL [31] prüften die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin *in vitro* und stellten fest, daß beide die Bildung der nicht esterifizierten Fettsäuren stimulieren und diese Wirkung für das 1-Isomer spezifisch sei.

ENGEL, ENGEL und MCPHERSON [9] untersuchten den ketogenen und adipokinetischen Effekt der Hypophysenhormone. Laut CAMPBELL und BEST [4] übt auch das Wachstumshormon der Hypophyse eine derartige Wirkung aus. WHITE und ENGEL stellten dasselbe in bezug auf ACTH und TSH fest.

#### *Fettmobilisierung bei experimenteller Hypercholesterinämie*

Meine Mitarbeiter DÖMÖSI und EGYED [7] haben 1939 Atherosclerose-Versuche an Kaninchen vorgenommen und dabei im allgemeinen in Öl gelöstes Cholesterin verwendet. Wir wollten indessen auch untersuchen, welche Wirkung Cholesterin allein ausübt. Zu diesem Zweck bereiteten wir eine wäßrige Cholesterinsuspension, indem wir das in Eisessig gelöste Cholesterin kaltem destilliertem Wasser zugaben, wodurch eine Cholesterinsuspension mit sehr feiner Dispersion entstand, die von Essigsäure befreit und den Kaninchen durch die Magensonde gegeben wurde. Auf diese Weise konnte eine sehr hohe Hypercholesterinämie herbeigeführt und bei den Kaninchen Atherosklerose durchschnittlich in 2 Monaten herforgerufen werden. Wie dieser Versuch ergab, wird Cholesterin in wäßriger Suspension gut resorbiert, so daß es keines Öls zur Cholesterinresorption bedarf.

Mein Schüler POPJÁK [22] hat dieses Verfahren in London weiterentwickelt und nachgewiesen, daß nach Verabreichung der wäßrigen Cholesterinsuspension nicht nur Hypercholesterinämie entsteht, sondern sich auch die Phospholipide und neutralen Fette im Blut vermehren. Unter Wirkung der wäßrigen Cholesterinsuspension verringern sich trotz ausreichender Ernährung

die Fettdepots, und die Tiere magern stark ab. POPJÁK fand, daß Cholesterin Fettmobilisierung in den Fettdepots bewirkt, zugleich die Synthese der Phospholipide in der Leber zunimmt und die Fettsäuren in gesteigertem Maße verbraucht werden. Er gelangte zu dem Schluß, Cholesterin sei der Regulator der Lipoidbestandteile des Blutplasmas.

Unlängst hat mein Mitarbeiter SZALAY [25] auf dem Kongreß der Physiologischen Gesellschaft 1959 über unsere diesbezüglichen Untersuchungen referiert, welche ergaben, daß sich nach Verabfolgung von Cholesterin in wäßriger Suspension außer der Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blutplasma die Gesamtlipoidfraktion, die Phospholipid- und neutrale Fettfraktion sowie die  $\beta$ -Lipoproteinfraktion in gleicher Weise vermehren, ja zugleich auch der Serumweißwert ansteigt und sich das pH des Serums in saurer Richtung verschiebt.

#### *Das pathologisch-anatomische und histopathologische Bild der Fettmobilisierung*

Die Untersuchung der Fettmobilisierung führt u. a. zu der Frage, ob pathologisch-anatomische und histopathologische Zeichen dieses Prozesses angetroffen werden können. Die Verminderung des Fettgewebes ist bei der Sektion von Menschen oder Tieren oft zu beobachten. Das Bild des atrophischen Fettgewebes ist gut bekannt. Die von der Fettmobilisierung verursachten Veränderungen sind in den verschiedenen Fettdepots deutlich wahrnehmbar, lassen sich aber am besten im Knochenmark untersuchen.

VIRCHOW [28] hat 1859 darauf hingewiesen, daß sich das Fettgewebe unter dem Perikard, perirenal und anderswo bei der Abmagerung zu gallertartigem Bindegewebe umgestaltet. Laut PÖNFICK [21] wird das an und für sich schwefelgelbe fettige Knochenmark infolge von Marasmus senilis, erschöpfenden Krankheiten, Tuberkulose, Krebs und Inanition honigartig oder bernsteinartig. Nach ASKANAZY [2] sei rotes und gelbes Knochenmark als normal, gallertartiges jedoch als pathologisch zu betrachten. Das gallertige Knochenmark ist glasartig, apfelgelee- oder himbeergeleeartig. Die Färbung beruht offenbar darauf, in welchem Maße es neben der Veränderung des fettigen Knochenmarks zu der des roten Knochenmarks gekommen ist. v. RECKLINGHAUSEN [23] hielt die gallertartige Umwandlung für Ödem ex vacuo. ASKANAZY [2] betonte, das gallertartige Knochenmark enthalte keine schleimige Substanz, aber in der serösen Flüssigkeit sei Fibrinogen anzutreffen, von dem Fibrinfäden ausscheiden.

Das gallertartige Knochenmark wurde auch von ORSÓS [20] untersucht, der vor allem mit Hilfe von Imprägnationsverfahren das retikuläre Netz des Knochenmarks sowie die Tatsache nachwies, daß dieses Netz mit den Fettzellen und mit den Gefäßen netzartig zusammenhängt. Außerdem fand er

Nerven und sogar Nervenendigungen im Knochenmark. ORSÓS nahm an, daß die Fettzellen im gallertigen Knochenmark Schleim sezernieren und daß sie feine Drainkanäle enthalten.

### Eigene Untersuchungen

Mit der Frage der Fettmobilisierung habe ich mich seit 1937 befaßt, und es gelang mir an menschlichem Material und in Tierversuchen nachzuweisen, daß das gallertartige Knochenmark die bezeichnendste Form der Fettmobilisierung sei. Während die Veränderungen anderer Fettdepots mit der Reduktion oder dem Verschwinden des Fettgewebes, mit der Bildung von ödematösem Fettgewebe einhergehen, ist das Fettgewebe im Knochenmark in fixiertem Zustand, und das sich aus dem Verschwinden des Fetts ergebende Vakuum füllt sich mit Flüssigkeit an, so daß sich die histologischen Veränderungen im Zeitpunkt der Fettmobilisierung gut untersuchen lassen. Die Erscheinungen der Fettmobilisierung sind auch in anderen Fettdepots vorzufinden, wenn auch nicht in so anschaulicher Form wie im gallertartigen Knochenmark.

Wir haben 12 Fälle eingehend aufgearbeitet (Tabelle I), in denen ausgedehnte gallertige Knochenmarkumgestaltung nachgewiesen werden konnte. Es handelte sich teils um ältere Menschen, die an einer bösartigen Geschwulst litten, doch haben wir gallertartiges Knochenmark auch bei einem 5jährigen Kind beobachtet, so daß es also nicht als eine senile Veränderung angesehen werden kann. Am häufigsten haben wir gallertartiges Knochenmark im Femur, oft aber auch im Sternum, in Wirbeln oder im Beckenbein angetroffen.

Das Material wurde mit oder ohne Entkalkung aufgearbeitet und anschließend Fettfärbung mit Sudan III, Ölrot und Fettrot sowie FISCHLERsche Fettsäurefärbung angewandt. Außerdem dienten Färbung nach MALLORY und mit Toluidinblau zum Nachweis des Bindegewebes, die PAS-Reaktion zu dem der neutralen Mukopolysaccharide und die HALE-Reaktion zur Darstellung der sauren Mukopolysaccharide. Ferner benutzten wir die WEIGERTSche Fibrinfärbung sowie die Imprägnation nach BIELSCHOWSKY zur Imprägnation der Zellen, die Bindegewebsimprägnation nach BIELSCHOWSKY—MARESCH, die GÖMÖRISCHE Bindegewebsimprägnation und die PAPSche Imprägnation.

### Ergebnisse

Unter den im Gallertmark wahrnehmbaren Veränderungen ist die der Fettzellen am auffallendsten. Während die Fettzellen unter normalen Verhältnissen im fettigen Knochenmark oder dort, wo rotes Knochenmark und Fettgewebe vermischt vorkommen, die übliche Siegelringform zeigen, d. h. das

**Tabelle I**  
*Das Untersuchungsmaterial*

1. F. I.	53 jährig	56/937	Szeged	Carcinoma cardia	gallertartiges Knochenmark in Rippen und Wirbeln
2. F. J.	42 jährig	78/937	Szeged	Bronchiektasie, Lungen- gangrän	gallertartiges Mark in Femuren, Rippen und Wirbeln
3. Z. J.	67 jährig	83/937	Szeged	Amyloidose	gallertartiges Knochenmark im Sternum und Beckenbein
4. L. S.	72 jährig	110/937	Szeged	Laennec-Zirrhose	Knochenmark in Femur und Sternum, subkutanes Fettgewebe gallertartig
5. K. J.	40 jährig	142/937	Szeged	Kraniopharyngiom	in großer Ausdehnung gallertartiges Knochenmark in Femuren, Rippen, Wirbeln
6. T. L.	58 jährig	436/953	Budapest	Carcinoma pulmonalis	gallertartiges Mark in beiden Femuren
7. Frau K. L.	61 jährig	249/957	Budapest	Carcinoma recti	gallertartiges Mark im Femur
8. Frau G. K.	41 jährig	41/959	Budapest Gisela	Carcinoma uteri	gallertartiges Mark im rechten Femur
9. K. J.	62 jährig	110/959	Budapest	Leukaemia lymphatica	Blutungen und gallertartiges Mark in Sternum und Femur
10. Frau R. Á.	70 jährig	217/959	Budapest	Carcinoma papillae Vateri	gallertartiges Knochenmark
11. Frau Cs. I.	84 jährig	218/959	Budapest Gisela	Carcinoma ventriculi	gallertartiges Mark in beiden Femuren
12. S. J.	5 jährig	52/960	Budapest	Duodenalstenose	gallertartiges Mark im rechten Femur

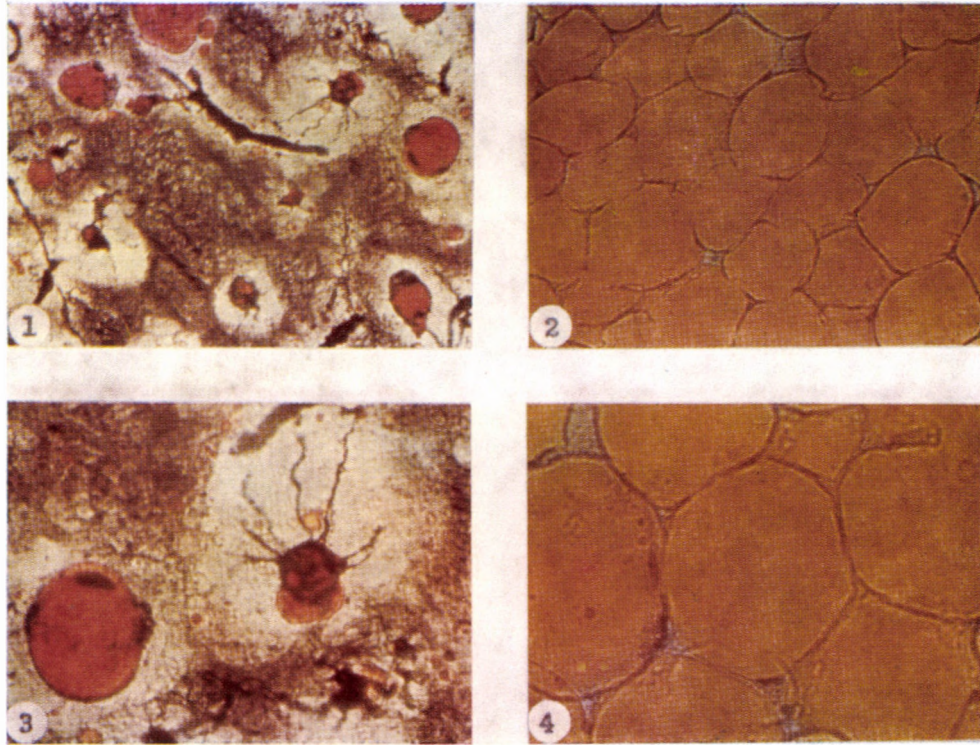
Fett einen einzigen, die ganze Zelle anfüllenden Tropfen bildet, ist der Fetttropfen im gallertartigen Knochenmark kleiner. Im Verlauf der Verkleinerung des Fetttropfens verändert der von ihm zur Seite gedrückte Kern seine Form und wird oval. Während der Verkleinerung des Fetttropfens wandert der Kern in das Zentrum der Zelle, und er erreicht seine zentrale Lage, wenn das Fett ganz aus der Zelle verschwunden ist. Im Verlauf seiner Wanderung in das Zentrum bilden sich um den Kern Fortsätze, die sich bis zur ursprünglichen Grenze der Fettzelle erstrecken, so daß die Zelle die Form einer Spinne annimmt. Zwischen den Fortsätzen, die den Beinen der Spinne entsprechen, befindet sich Serum in der weder neutrale, noch saure Mukopolysaccharide nachzuweisen sind. Die Behauptung von ORSÓS, in den Fettzellen finde Schleimsekretion statt, vermögen wir nicht zu bestätigen. In der ursprünglichen Fettzelle liegt der sich verkleinernde Fetttropfen meistens exzentrisch, und in den nebeneinander befindlichen Zellen geht die Verkleinerung des Fetttropfens nicht auf einmal vor sich. Nebeneinander kommen Fettzellen vor, in denen sich der Kern bereits im Zentrum befindet, und solche, in denen noch kaum eine Verkleinerung des Fetttropfens stattgefunden hat (Abb. 1, 2, 3 und 4).

An der Grenze der sich verkleinernden Fettvakuole ist mit PAS-, MALLORY- oder Toluidinblaufärbung an der Grenze der ursprünglichen Fettzelle eine sich auf den ganzen Umfang des Querschnitts ausdehnende oder an der Grenze der Fettvakuole in Halbmondform erstreckende, heller gefärbte Zone zu sehen. An der Oberfläche derselben Zelle kommen oft mehrere derartige halbmondförmige Zonen vor (Abb. 5 und 6). Diese Halbmonde sind entweder ziemlich homogen, oder enthalten feine, durchschnittlich  $1 \mu$  große Granula, die mit PAS-, Toluidinblau-, MALLORY- und FISCHLERScher Färbung nachgewiesen werden können (Abb. 7). Infolge Verkleinerung des Fetttropfens vergrößern sich die Halbmonde und nach Verschwinden des Fetttropfens sind auch Zellen vorzufinden, deren ganzes Protoplasma mit feinen Granula angefüllt ist. Diese feinen Granula lassen sich mit Fettfärbungsmitteln nicht darstellen, aber auch in dem paraffineingebetteten Material nachweisen.

An der Grenze der sich verkleinernden Fettvakuole vermag man demnach die feinen Granula am besten mit der FISCHLERSchen Fettsäurefärbung nachzuweisen (Abb. 8). Bei Anwendung der FISCHLERSchen Fettsäurefärbung färbt sich bekanntlich auch die Lipoproteinhülle der Erythrozyten. Ebenso färbt sich auch der Kalk. Obschon LISON die FISCHLERSche Fettsäurefärbung nicht für elektiv hält, glauben wir, daß es sich in Analogie zur Lipoproteinhülle der Erythrozyten bei den mit der FISCHLERSchen Färbung in den Fettzellen nachgewiesenen feinen Granula um Fettsäure bzw. an Protein gebundene Fettsäure handelt. Wahrscheinlich erfolgt der Fetttransport aus den Fettzellen in Form dieser Granula.

ORSÓS konnte mit der ACHUCARRO—RANKESchen Imprägnation zwei verschiedene argyrophile Netze in den Fettzellen nachweisen. Das eine,





*Abb. 1.* Das Bild der Fettmobilisierung im Knochenmark. Gömörische Silberimprägnation in Kombination mit Sudan III

*Abb. 2.* Intakte Fettzellen des Knochenmarks. Vergrößerung wie Abb. 1

*Abb. 3.* Verschiedene Grade der Mobilisierung in stärkerer Vergrößerung

*Abb. 4.* Intakte Fettzellen. Vergrößerung wie Abb. 3

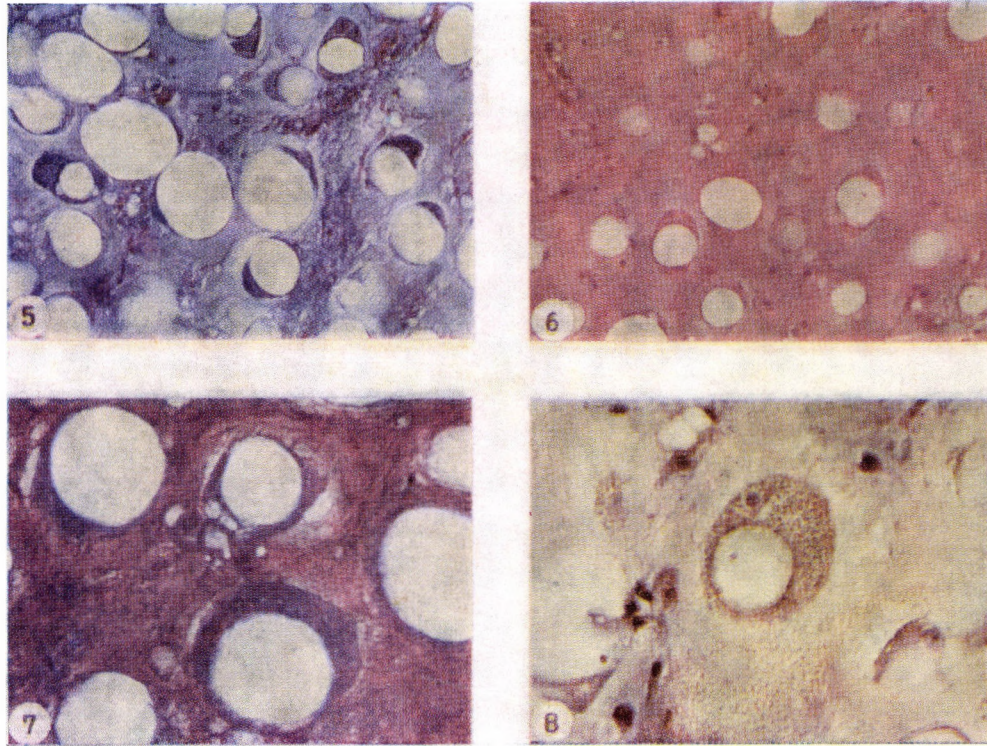
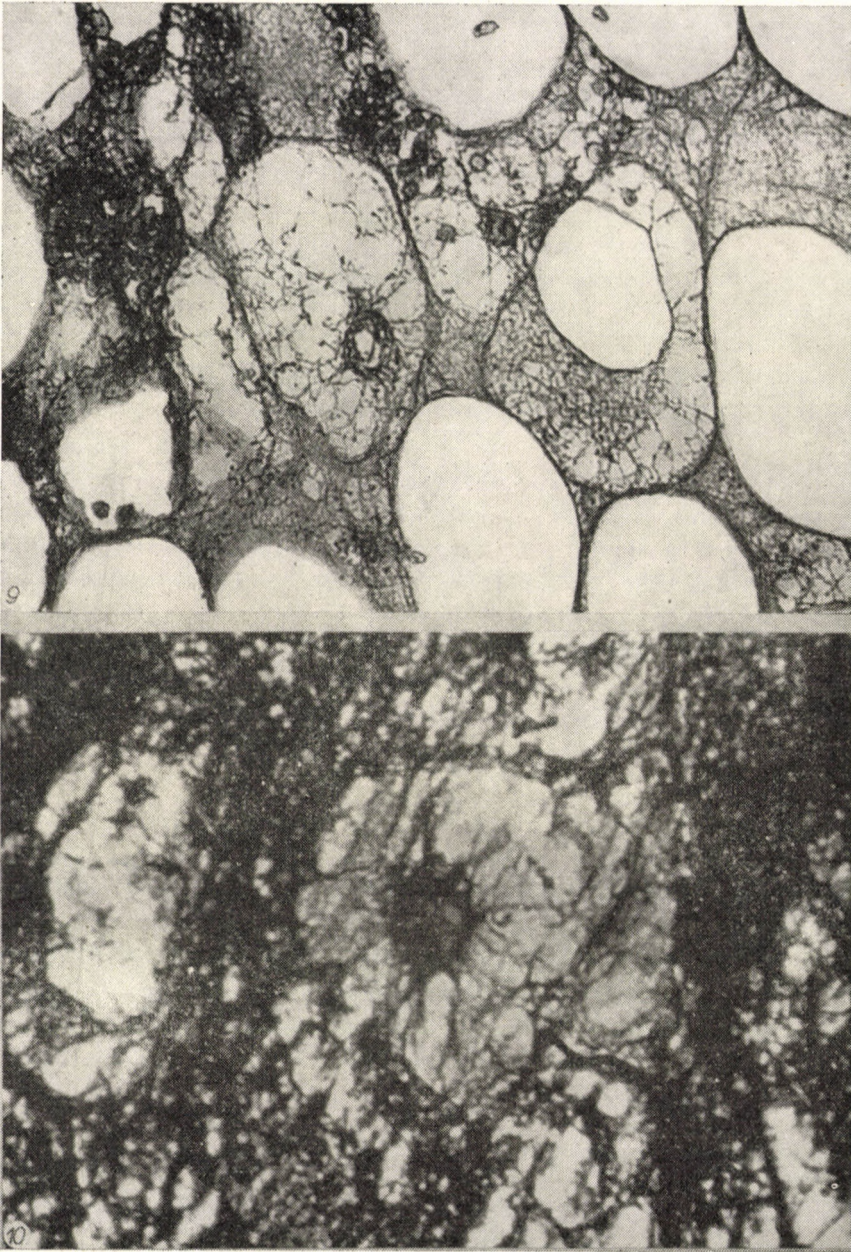


Abb. 5. An der Grenze der sich verkleinernden Fettzelle halbmondartige Gebilde. Färbung nach Mallory

Abb. 6. Dasselbe wie in Abb. 5. PAS-Färbung

Abb. 7. Dasselbe wie in Abb. 5. Toluidinblau-Färbung

Abb. 8. Die Fischlersche Fettsäurefärbung zeigt deutlich den Kern der Fettzelle und die feinen Granula rings um die Fettvakuole



*Abb. 9.* Hier sind hauptsächlich zwei Fettzellen beachtenswert. Aus einer ist das Fett ganz verschwunden, der Kern liegt im Zentrum; bei der anderen sieht man um die verkleinerte, aber herausgelöste Fettvakuole das mit der Silberimprägnation nach Gömöri dargestellte feine Netz

*Abb. 10.* Spinnenförmige Fettzelle, aus der das Fett infolge Mobilisierung verschwunden ist

welches ORSÓS perivakuoläres Netz nennt, liegt um den Fetttropfen und hat größere Struktur. Das perivakuoläre Netz scheint mit der Zone identisch zu sein, die den sich verkleinernden Fetttropfen umgibt oder in Form von Halbmonden erscheint. Das andere Netz, das wir mit den Beinen der Spinne verglichen haben (Abb. 9) und ORSÓS als Drainröhrchen bezeichnete, befindet sich im peripheren Abschnitt der ursprünglichen Fettzelle. In oder außerhalb der perivakuolären Zone sind keine Fetttropfen anzutreffen. Die an der Peripherie der in Umwandlung begriffenen Fettzelle befindlichen Fortsätze, die Beine der Spinne, sind unserer Meinung nach keine Kanäle, sondern einfach Fortsätze der mesenchymalen Zelle, die mit dem die Fettzellen umgebenden retikulären Bindegewebe in Verbindung stehen (Abb. 10).

Allem Anschein nach kommt dem Tempo der Fettmobilisierung große Bedeutung zu. Auf Grund des histologischen Bildes muß angenommen werden, daß die Fettmobilisierung in raschem Tempo vor sich gehen kann. In diesem Falle üben die Zersetzungsprodukte Reizwirkung aus, und es bildet sich fibrinöses Exsudat. Hin und wieder können mit Fibrinfärbung große Massen von Fibrinfäden nachgewiesen werden. Andererseits läßt sich besonders in Gebieten, wo sich kein reines Fettgewebe befindet, sondern inmitten des Fettgewebes auch Inseln von rotem Knochenmark vorkommen, die Degeneration der Erythrozyten feststellen, die sich in ihrer Hämolyse manifestieren kann. ORSÓS schrieb, daß das Ektoplasma der Fettzellen die benachbarten Markzellen umschließt und verdaut. Die Hämolyse der Erythrozyten muß auf Grund der von Hämoglobin gefärbten Tümpel vorausgesetzt werden, die mikroskopisch klein, aber mitunter auch so ausgedehnt sind, daß sie dem gallertartigen Knochenmark einen himbeergeleeartigen Charakter verleihen. Hierbei kommt es neben der ödematösen Imbibition des Knochenmarks zum völligen Verblässen der Erythrozyten im roten Knochenmark, oder zwischen den Fibrinfäden zeigen nur einzelne eosingefärbte Flecke mit verschwommener Grenze den Platz der Erythrozyten im Serum an. Die Myeloidelemente im ödematösen Knochenmark bleiben eher erhalten, doch kommen Gebiete vor, wo nur ausgelaugte Erythrozyten und unter diesen Myeloidzellen nur vereinzelt anzutreffen sind. Zur Zeit der Fettmobilisierung dürfte das beim Fettabbau entstehende Glycerin bei der im Knochenmark vor sich gehenden Hämolyse eine Rolle spielen.

### Besprechung

Die Fettmobilisierung im Fettdepot könnte man sich nach zwei Mechanismen vorstellen. 1. Es wäre denkbar, daß das Fett aus dem Fettgewebe in Form feiner Tropfen in die Blutkapillaren gelangt. In diesem Fall müßte sich das in den Fettzellen enthaltene Fett emulgieren. 2. Oder das in den Fettzellen

befindliche Fett spaltet sich in Glycerin und Fettsäure, und die Spaltungsprodukte verlassen die Fettzelle.

Einen Teil der im Blutplasma anwesenden Fettsäuren, der 5–10% sämtlicher Fettsäuren ausmacht, hat man freie Fettsäure genannt. Dieser Fraktion hat man früher keine Bedeutung zugeschrieben. Statt der Bezeichnung »freie Fettsäuren« benutzt DOLE [5, 6] neuerdings den Ausdruck »nicht esterifizierte Fettsäure«. Nach DOLE sind diese Fettsäuren im Blut an Albumin gebunden, und durch diese Beziehung werde die toxische Wirkung der Fettsäuren vom Organismus abgewehrt. Nach dem Ultrazentrifugieren sind die nicht esterifizierten Fettsäuren in der Albuminschicht enthalten, und bei der Papierelektrophorese wandern sie ebenfalls mit dem Albumin. Nach Insulin- oder Glukoseverabreichung kommt es zur Verminderung, nach Adrenalin-gabe zur Vermehrung der nicht esterifizierten Fettsäuren im Plasma. Wie bereits erwähnt, verursacht Adrenalin Fettmobilisierung. DOLE nimmt an, die Fettwanderung aus den Fettzellen des Depots erfolge in Form nicht esterifizierter Fettsäure, d. h. Triglyzerid werde in Form nicht esterifizierter Fettsäure mobilisiert.

Die Untersuchungen von GORDON und CHERKES [10, 11] zeigten, daß der nicht esterifizierte Fettsäuregehalt im Serum des Menschen nach einer Adrenalininjektion sogleich ansteigt. Daraus geht hervor, daß Adrenalin direkt auf das Fettgewebe wirkt und die Hydrolyse der Triglyzeride fördert, wodurch Fettsäure freigesetzt wird.

Bei der Untersuchung des Fettgewebes von Ratten *in vitro* gelangten GORDON und CHERKES zu derselben Feststellung. Sie hielten das Fettgewebe in einem geeigneten Medium 4 Stunden bei 37° C, und als sie Adrenalin zugaben, trat die signifikante Erhöhung des Gehalts an nicht esterifizierter Fettsäure ein. Nach den eigenen Untersuchungen werden bei Fettmobilisierung die Fettvakuolen der Fettzellen nicht emulgiert, sondern sie verkleinern sich allmählich. An der Grenze der sich verkleinernden Fettvakuolen lassen sich mit FISCHLER-scher Fettsäurefärbung feine Granula nachweisen, die nur durch Fettspaltung entstehen können. Diese Granula können mit Fettlösemitteln nicht ausgelöst werden; es muß daher angenommen werden, daß sich die aus dem Fettabbau stammenden Fettsäuren an das Eiweiß des Transsudates binden, das den Platz des gespaltenen Fetts einnimmt, und der Transport der Fettsäure auf diese Weise erfolgt.

F. MIESCHER [18, 19] hat 1880 festgestellt, daß der Rheinlachs, während er in der Laichzeit aus dem Meer in den Fluß wandert, keine Nahrung aufnimmt, sondern aus der Liquidation seiner Fett- und Eiweißstoffe lebt. Laut MIESCHER beruht die Liquidation des Fetts und der Organeiweiße auf der infolge Veränderung der Blutverteilung zustande kommenden Anämie.

### Zusammenfassung

Das gallertartige Knochenmark entspricht dem schwersten Grad der Fettmobilisierung. Aus diesem Grunde lassen sich die Erscheinungen der Fettmobilisierung am besten im gallertartigen Knochenmark untersuchen. Obschon es in jedem Fettdepot zur Fettmobilisierung kommen kann, treten ihre Erscheinungen im Gallertmark deshalb so ausgeprägt zutage, weil angesichts der Stabilität des Knochenmarks durch das Verschwinden des Fetts Oedema ex vacuo entsteht.

Obgleich das Gallertmark oft im hohen Alter vorkommt und auf Marasmus beruhen kann, läßt es sich dennoch nicht als senile Veränderung bezeichnen, weil es als Folge von Inanition und Kachexie auch im jugendlichen Alter beobachtet wird.

Die sich infolge der Fettmobilisierung in der Fettzelle verkleinernde Fettvakuole wird nicht emulgiert, und das Fett tritt nicht in Form feiner Tropfen in die Kapillaren ein, sondern durch die Fettspaltung wird Fettsäure freigesetzt, die sich an das Transsudateiweiß bindet und so in die Kapillaren gelangt. Die Fettzelle, aus der das Fett ausgetreten ist, gestaltet sich zu einer Mesenchymzelle, und der Raum zwischen ihren Fortsätzen ist mit Blutsrum angefüllt. Zur Zeit der Fettmobilisierung können im Knochenmark weder saure noch neutrale Mukopolysaccharide nachgewiesen werden, doch scheiden aus dem fibrinogenreichen Serum Fibrinfäden aus. Die Fettmobilisierung geht in rascherem oder langsamerem Tempo vor sich. Im Falle rascher Mobilisierung sind im roten Knochenmark auf Hämolyse deutende Erscheinungen anzutreffen.

### LITERATUR

1. ANSELMINO, K. J.—HOFFMANN, F. (1931): Das Fettstoffwechselformon des Hypophysenvorderlappens. I. Klin. Wschr. 10, 2380. — 2. ASKANAZY M. (1927): Aus der Pathologie des Fettmarks. In Henke und Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Springer, Berlin. I/2, S. 845. — 3. BEZNAK, A.—HASCH, Z. (1937): Quart. J. exp. Physiol. 27, 1. — 4. CAMPBELL, J.—BEST, CH. H. (1956): Physiologic Aspects of Ketosis. Metabolism 5, 95. — 5. DOLE, V. P. (1956): A Relation Between Non-Esterified Fatty Acids in Plasma and the Metabolism of Glucose. J. clin. Invest. 35, 150. — 6. DOLE, V. P. (1958): Transport of Non-Esterified Fatty Acids in Plasma. In Chemistry of Lipids as related to Atherosclerosis. Ed. Irvine H. Page, Thomas, Springfield. S. 189. — 7. DÖMÖSI, P.—EGYED, M. (1939): A cholesterolin felszívódása házinyulak tápcsatornájából vizes suspensio alakjában. Magy. Orv. Arch. 40, 242. — 8. DRAGSTEDT, L. R.—VAN PROHASKA, J.—HARMS, H. P. (1936): Observation on a Substance in Pancreas (A Fat Mobilizing Hormone) Which Permits Survival and Prevents Liver Changes in Depancreatized Dogs. Amer. J. Physiol. 117, 175. — 9. ENGEL, F. L.—ENGEL, M. G.—McPHERSON, H. T. (1957): Ketogenic and Adipokinetic Activities of Pituitary Hormones. Endocrinology 61, 713. — 10. GORDON, R. S.—CHERKES, A. (1956): Unesterified Fatty Acid in Human Blood Plasma. J. clin. Invest. 35, 206. — 11. GORDON, R. S.—CHERKES, A. (1958): Production of Unesterified Fatty Acids from Isolated Rat Adipose Tissue. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 97, 150. — 12. HOFFMANN, F.—ANSELMINO, K. J. (1931): Das Fettstoffwechselformon des Hypophysenvorderlappens. II. Klin. Wschr. 10, 2383. — 13. HOFMEISTER, F. (1912): Chemische Steuerungsvorgänge im Tierkörper. Schr. Wiss. Ges. Strassburg, H. 17. — 14. ISSEKUTZ, B. JR.—VERZÁR, F. (1938): Die Rolle des Hypophysenvorderlappens und der Nebenniere bei der Fettwanderung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 240, 624. — 15. KURÉ, K.—OI, T.—OKINAKA, S. (1937): Beziehungen des Spinalparasympathicus zu der trophischen Innervation des Fettgewebes. Klin. Wschr. 16, 1789. — 16. MANSFELD, G. (1909): Die Fette des Blutplasmas bei akuter Säurevergiftung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 129, 63. — 17. MANSFELD, G.—MÜLLER, F. (1913): Der Einfluß des Nervensystems auf die Mobilisierung von Fett. Ein Beitrag zur Physiologie der Fettwanderung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 152, 61. — 18. MIESCHER, F. (1881): Über das Leben des Rheinlaches im Süßwasser. Arch. Anat. Physiol. Anat. Abteilung 193. — 19. MIESCHER, F. (1897): Die histochemischen und physiologischen Arbeiten. 2 Bände, Vogel, Leipzig, Bd. II, S. 192. — 20. ORSÓS, F. (1927): Fettgewebsstrukturen im Gallertmarke. Beitr. path. Anat. 78, 551. — 21. PONFICK, E. (1872): Über die sympathischen Erkrankungen des Knochenmarkes bei inneren Krankheiten. Arch. path. Anat. 56, 534. — 22. POPJÁK, G. (1945): The Effect of Feeding Cholesterol without Fat on the Plasma-lipids of the Rabbit. The Role of Cholesterol in Fat Metabolism. Biochem. J. 40, 608. — 23. RECKLINGHAUSEN zit. ASKANAZY. — 24. STRANDBERG zit. BEZNAK und HASCH. — 25. SZALAY, E.—BALÓ, J. (1960): Cholesterolin adagolás házinyulaknak vizes suspensio alakjában. Kísérl. Orvostud. 12, 630. — 26. Торская, И. В.: (1957) Влияние выключения нервных воздействий на

процессы резорбции и депонирования жира при условии изменения эндокринного фона. Физиологичний журнал Акад. Наук Української ССР, т. III, № 3, 92. — 27. VERZÁR, F.—LASZT, L. (1936): Nebennierenrinde und Fettwanderung. *Biochem. Z.* 288, 356. — 28. VIRCHOW, R. (1859): Die Bindegewebsfrage. *Virchows Arch. path. Anat.* 16, 15. — 29. WADSRÖM, L. B. (1957): Lipolytic Effect of the Injection of Adrenaline on Fat Depots. *Nature (Lond.)* 179, 259. — 30. WERTHEIMER, E. (1926): Stoffwechselregulation. I. Regulation des Fettstoffwechsels. Die zentrale Regulierung der Fettmobilisierung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 213, 262. — 31. WHITE, J. E.—ENGEL, F. L. (1958): A Lipolytic Action of Epinephrine and Norepinephrine on Rat Adipose Tissue in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 99, 375.

## ПРОБЛЕМА МОБИЛИЗАЦИИ ЖИРА

Й. БАЛО

Студенистый костной мозг означает самую тяжелую степень мобилизации жира и поэтому явления мобилизации жира удобнее всего можно изучать в студенистом костном мозге. Несмотря на то, что мобилизация жира может иметь место во всех отложениях жира, ее явления в студенистом костном мозге особенно выражены по той причине, что ввиду зафиксированности костного мозга вследствие исчезновения жировой ткани возникает *oedema ex vacuo*.

Хотя студенистый костный мозг весьма часто наблюдается в старческом возрасте и может быть последствием истощения, все же его нельзя рассматривать старческим изменением, так как он встречается также в молодом возрасте вследствие истощения и кахексии.

Уменьшающаяся в жировой клетке вследствие мобилизации жира жировая вакуоля не эмульгируется, и жир вступает в капилляры не в виде мелких капель, а в результате расщепления жира освобождается жирная кислота, которая, присоединяясь к белкам трансудата, вступает в капилляры. Жировая клетка, из которой жир выступил, превращается в мезенхиматозную клетку, пространство между отростками которой заполнено сывороткой. Во время мобилизации жира в костном мозге нельзя выявить ни кислых, ни нейтральных мукополисахаридов, но из богатой фибриногеном сыворотки выделяются нити фибрина. Мобилизация жира может происходить быстро или медленнее. В случае быстрой мобилизации в красном костном мозге наблюдаются явления, указывающие на гемолиз.

## THE PROBLEM OF FAT MOBILIZATION

J. BALÓ

Gelatinous bone marrow represents the gravest form of fat mobilization and thus offers the best means to study the problems connected with the mobilization of fat. Although mobilization may occur in any fat depot, its signs are especially pronounced in the gelatinous marrow since — on account of the latter's fixation — the disappearance of fat occasions there *oedema ex vacuo*.

While medullary gelatinization often occurs in old age and may be a sequel of marasmus, it need not be regarded as a senile alteration; inanition and cachexia may induce it also in young patients.

Vacuoles in the fat cells, diminished by fat mobilization, are not emulsified, so that fat does not enter the capillaries in the form of fine droplets; the splitting of fat liberates fatty acids which enter the capillaries combined with the protein of the transudate. Fat cells depleted of fat change into mesenchymal cells, the interstices of processes are filled with serum. Neither acid nor neutral mucopolysaccharides can be demonstrated in the bone marrow during the mobilization of fat, while threads of fibrin are formed in the fibrinogen-rich serum. Mobilization of fat may be rapid or slow. Signs of haemolysis can be observed in the red marrow if the process takes a rapid course.

Prof. Dr. József BALÓ, Budapest VIII. Üllői út 26. Ungarn