

(Aus der Inneren Abteilung des Gertrauden-Krankenhauses zu Berlin-Wilmersdorf
[Leiter: Prof. Dr. S. Lauter].)

Über die Wachstums- und Entwicklungsfähigkeit transplantierter Fettgewebskeimlager von Ratten¹.

Von
F. X. Hausberger.

Mit 11 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Januar 1938.)

Die Kenntnisse über die Physiologie des sog. Fettgewebes haben in den letzten Jahren eine bedeutende Vertiefung erfahren. Bis vor kurzem fanden die Vorgänge bei der Ablagerung von Depotfett in den Lagerstätten als ein „passiver“ Vorgang kaum Interesse. Die Vorstellungen Flemmings beherrschten noch in einem hohen Maße die Anschauung über die Fettablagerung, die so vor sich gehen sollte, daß auf eine vermehrte Transsudation von speicherfähigen Stoffen hin die perivasculären fixen Bindegewebszellen diese Substanzen aufnehmen sollten und so zu Fettzellen werden. In dieser Theorie war das Fettgewebe nur eine physiologische Form des Bindegewebes. Fleming bestreit jede Entstehung von Fettzellen aus besonders dazu bestimmten Zellen oder Gewebskomplexen. Demgegenüber hat als erster besonders Told das Fettgewebe seiner Entwicklung nach scharf vom Bindegewebe getrennt. Nach diesem Untersucher entwickelt sich das Fettgewebe bereits lange vor der Fettablagerung an einem oder einzelnen wenigen Punkten des Körpers, so z. B. das gesamte abdominelle Fettgewebe durch ein Fortwachsen und Ausbreiten des zwischen den Nieren liegenden embryonalen Fettkeimlagers. Dieser Untersucher war außerdem der Ansicht, daß die Fettzellen solange sie existieren, nur Fettzellen bleiben können.

Wenn auch ein großer Teil der Behauptungen, durch die Told die Spezifität des Fettgewebes zu begründen suchte, sich als nichtzutreffend herausgestellt hat, so wurde doch erstmalig in einer größeren Arbeit darauf hingewiesen, daß das Fettgewebe sowohl in seinen cellulären Bestandteilen, wie auch als Zellkomplex — Primitivorgan im Sinne Wassermanns — erkennbar vorgebildet sein kann, lange ehe die eigentliche Fettspeicherung beginnt. Durch diese Feststellung ist die Theorie Flemmings über das Wesen der Fettgewebsentwicklung zumindest in ihrer grundsätzlichen verallgemeinernden Form in Frage gestellt.

Auch eine Reihe von anderen Beobachtungen spricht dafür, daß nicht *nur* das Angebot bzw. die durch lokale Gefäßreaktionen geänderten

¹ Ausgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Transsudationsverhältnisse die Ursache für die Fettablagerung darstellen. Anscheinend vermögen zwar aus allen Zellen mit mesenchymalen Potenzen, wie wir sie in den fixen Bindegewebszellen *Flemmings*, den Mesenchymzellen *Maximovs* den Adventitiazellen *Marchands* oder den Fibrocyten von *Möllendorffs* vermuten unter bestimmten Bedingungen sich Fettzellen zu entwickeln. Wir glauben aber annehmen zu dürfen, daß mit dieser Entwicklung zugleich eine Differenzierung verbunden ist und die Fettaufnahme keineswegs mit einer Phagocytose verglichen werden darf. Denn die Fetteinlagerung erfolgt in diese Zellen nicht etwa regellos dort, wo infolge besonderer Zirkulationsbedingungen das Angebot am größten ist. Im wachsenden und ausgereiften Fettgewebe finden sich zwischen den Fettzellen in gleicher Lagebeziehung zu den Capillaren reichlich Fibrocyten, Adventitiazellen und Histiocytten, die kein Fett ablagern. Dort, wo die Fettzellen in einem wenig dichten Gefäßverband liegen, wie etwa im Netz kleiner Tiere, sind sie oft weiter von den Capillaren entfernt wie die Zellen des lockeren Bindegewebes. Diese lagern trotz des günstigeren Angebotes kein Fett ab. Die Fettzellen besitzen in einem hohen Maße die Fähigkeit, aus Kohlehydraten Neutralfett aufzubauen. Als Zwischenprodukt tritt eine lokale Glykogenanhäufung auf, die auch histologisch feststellbar ist. Mit der Jod- oder Carminmethode kann man dieses Glykogen in den Fettzellen nachweisen, gleichgültig, ob diese nun weiter entfernt von den Gefäßen liegen wie etwa die glykogenfrei bleibenden Bindegewebszellen. Das Vermögen der Fettsynthese ist an die Anwesenheit von Katalysatoren gebunden. Als solche sind im Fettgewebe nachgewiesen eine Lipase, Diastase, Dehydrase und Posphatase. Die Menge der Lipase und Diastase ist abhängig von dem Funktionszustand des Gewebes, im Hunger ist die Lipase vermehrt, bei Wiederauffütterung die Diastase. Das gleiche quantitative Verhalten zeigen auch die entsprechenden Blutfermente, so daß aus deren Vorkommen in den Depots nicht entschieden werden kann, ob es sich hier nicht um Blutfermente handelt. Da wir nun feststellen konnten, daß in entnervten Fettlagern zugleich mit einem *lokalen* vermehrten Kohlehydrateinstrom und einer Fettsynthese auch eine lokale Vermehrung der Gewebsdiastase eintritt, glauben wir annehmen zu dürfen, daß die nachgewiesenen Fermente im Fettgewebe selbst gebildet werden und je nach dem augenblicklichen Funktionszustand der Depots dort die Umsetzungen einmal nach der assimilatorischen, das andere Mal nach der dissimilatorischen Seite verschieben. Diese letzteren Beobachtungen und Untersuchungen sprechen ebenfalls dafür, daß das reife Fettgewebe dem übrigen Bindegewebe gegenüber eine Differenzierung erfahren hat. Wir haben an anderen Stellen ausführlich auf diese funktionellen Unterschiede hingewiesen.

Einer der wesentlichsten Gründe im Fettgewebe nur fettgefülltes Bindegewebe zu sehen, war für *Flemming* und andere Untersucher die

wiederholt bestätigte Tatsache, daß die Fettzellen stets aus bindegewebigen Elementen hervorgehen, die sich morphologisch in keiner Weise von den Fibroblasten und den Fibrocyten des lockeren Bindegewebes unterscheiden. Ihre weitere Entwicklung läßt sich zumeist nur aus ihrer Organisation als Primitivorgan oder aus ihrer besonderen Lage vorausbestimmen. Während aber die normalen Fibrocyten geringe Mengen von subcutan verabreichten

Vitalfarbstoffen als Fremdkörper speichern und dabei histiocytaire Zellform annehmen, kann der gleiche Vorgang bei den fibrocytenähnlichen jungen Fettzellen nur durch hochtoxische, protrahierte Carminmengen erreicht werden. Eine vollständige Unterbrechung der Fettgewebsentwicklung ist selbst bei Verabreichung einer fast 20% tödlichen Farbstoffdosis nicht möglich. (Hausberger).

Auch dieses Ergebnis spricht sehr dafür, daß bereits vor der Speicherung die jungen Fettzellen nicht so sehr identisch sind mit den Fibrocyten, wie bei der morphologischen Ähnlichkeit vielleicht angenommen werden könnte und von *Flemming* und anderen auch angenommen wurde. Da die Ergebnisse über die Physiologie des Fettgewebes die Anschauung bestätigen, daß im Fettgewebe ein Organ eigener Art gegeben ist, so scheinen uns besonders diejenigen Untersuchungen gerechtfertigt, die auf eine Vertiefung unseres Wissens auf cellulärem Gebiet hinzielen. Wir haben in der vorliegenden Arbeit versucht, die *Entwicklungspotenzen* junger, fettloser Gewebskeimlager festzustellen.



Abb. 1. Hoden, Nebenhoden und Hodenfettkörper einer 200 g schweren Ratte. Gewicht des Fettdepots etwa 800 mg. Die punktierte, eingezzeichnete Linie gibt den Gefäßverlauf an.

Als ein günstiges Objekt für derartige Versuche erwies sich die neugeborene Ratte. Bei ihr ist das Gefäßbindegewebe, das sich an bestimmten Stellen zu Fettgewebe entwickelt, zur Zeit der Geburt fast überall noch völlig fettfrei und beginnt je nach Lage in den ersten Stunden oder Tagen Fett zu speichern. So zeigen die Zellen des inguinalen Fettlagers das fibrocytenähnliche Ausschen nur bis zum ersten Tage nach der Geburt. Später sind sie deutlich abgerundet und enthalten zunächst mehrere kleine Fetttröpfchen. Der typische Zusammenbau der Zellen zu einzelnen vascularisierten Läppchen ist jedoch bereits im letzten Viertel des Uterinlebens erkennbar. Der Hodenfettkörper dieser Nager ist zur Zeit der Geburt noch nicht soweit entwickelt wie das inguinale Depot, die Fetteinlagerung beginnt auch einige Tage später. Der beim erwachsenen Tier am Nebenhodenkopf und Körper hängende große Fettlappen ist an seinem Hilus

etwa 4—5 mm dick und wenig gegliedert (s. Abb. 1). Der größere distale Teil besitzt stellenweise eine membranartige Struktur vom Charakter des großen Netzes, die einzelnen flachen Läppchen haben hier einen Durchmesser von 3—6 mm und eine Dicke von etwa 1 mm. Das Gewicht beträgt ungefähr $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ % des Körpergewichtes. Ein ähnlicher Fettlappen befindet sich auch am Ovar. Er erscheint zunächst nicht so deutlich abgrenzbar wie der Hodenfettkörper, kann aber mit einiger Sorgfalt gut von dem parametralen Fettgewebe isoliert werden. Der Fettkörper



Abb. 2. Mikrophotogramm aus dem Totalpräparat eines Hodenfettkörpers einer 3 Tage alten, 5,9 g schweren Ratte. Das Gewebe ist von indifferenterem Charakter und besteht aus vorwiegend Fibrocyten und wenigen Histiocyten. Die in die peripheren Teile einwachsenden Capillaren sind sehr weit. Technik: Eisenhämatoxilin nach *von Mollenhörf*.

ist kleiner und kompakter, dicker reicher gegliedert wie der am Nebenhoden hängende. Beide unterscheiden sich in ihren Formen deutlich voneinander.

Zur Zeit der Geburt befindet sich am Nebenhodenkopf eine kleine Mesenterialfalte von etwa 2—3 qmm Größe und $\frac{1}{10}$ mg Gewicht. Sie besteht aus einem Syncitium von reichlich Fibrocyten und weniger Histiocyten und ist nur spärlich vascularisiert (Abb. 2). Typische Serosadeckzellen mit ihrem hellen, chromatinarmen bläschenförmigen Kern und den deutlichen Nukleolen haben sich um diese Zeit noch nicht differenziert. Bis zum 5. und 6. Tag nach der Geburt erfährt diese Zellplatte eine Vergrößerung auf das etwa Sechsfache. Dabei sprossen reichlich Capillaren von den Hauptgefäßen aus. Gleichzeitig werden die Kerne von oberflächlich liegenden Fibrocyten heller, der Plasmaleib weniger stark färbbar. Offenbar handelt es sich bei diesem Vorgang um die Differenzierung von Serosadeckzellen. Die bisher gleichmäßig gegliederte Platte zeigt vom 6. Tage an außerdem eine deutliche Aufteilung. Diese

beginnt damit, daß sich besonders um die Gefäße die Fibrocyten gruppenförmig anhäufen und vermehren, an anderen, dazwischen liegenden Stellen dagegen das Zellgefüge zusehends lockerer wird. Dadurch entsteht eine gewisse Läppchenbildung. Da diese Läppchen sich vorwiegend entlang den Gefäßen bilden, kommt ein typischer Bau zustande, wie er in Abb. 3 gezeigt ist. Häufig erfolgt ein Zusammenschluß zu einzelnen größeren Läppchen. Diese sind oft nur durch dünne Gewebsblätter vom Charakter des großen Netzes miteinander verbunden. Zumeist werden die Zellhaufen von verzweigten Fibrocyten gebildet, aber auch beinahe

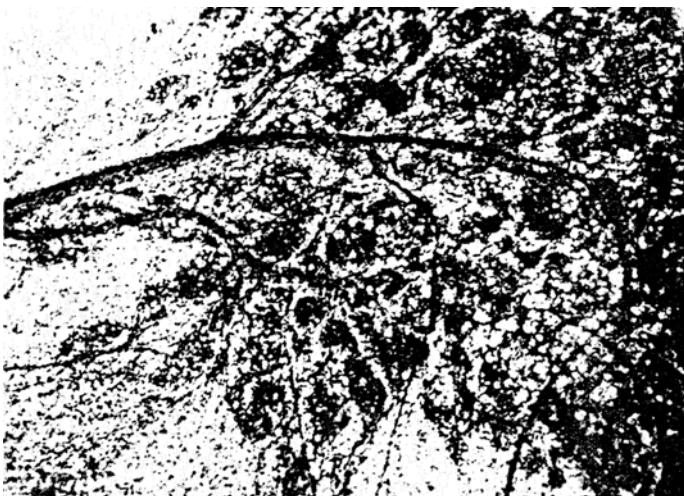


Abb. 3. Aus dem Hodenfettkörper einer 8 Tage alten, 13,5 g schweren Ratte. Die jungen Fettläppchen hängen wie Beeren an ihrem Stiel und sind wiederum zusammengefaßt in größere Läppie. Die Fetteinlagerung ist in vollem Gange. Am Rande der Läppchen einzelne kleine isolierte Proliferationsherde. Totalpräparat, Technik wie Abb. 2.

ebenso oft erfolgt bei der Zusammenlagerung eine Einziehung der Plasmafortsätze, so daß typische Histiocyten entstehen. In diesen Zellen geschieht die Fettspeicherung. Dabei verlieren dann auch die übrigen Fibrocyten ihre Ausläufer und die Zellen lagern sich eng aneinander.

An den Übergangsstellen der dickeren zu den netzartigen Gewebspartien sind die Proliferationsvorgänge und die Fettzellbildung besonders deutlich zu erkennen, so wie wir sie in Abb. 4 und 5 darstellen. Hier findet man auch in einiger Entfernung von den Gefäßen einzelne Zellhaufen in allen Stadien der Fettablagerung. Gewöhnlich befinden sich sämtliche Zellen eines derartigen Läppchens nicht in dem gleichen Zustand der Speicherung, so daß im Mikroskop bei mittlerer Vergrößerung eine ganze Reihe von verschiedenen Stadien nebeneinander zu beobachten ist. In Abb. 6 zeigen wir den Charakter eines Teiles dieser jungen Fettzellen. Sie stammen aus dem Zellhaufen der Abb. 5. Es handelt sich zweifelsohne bei diesem

polyblastenähnlichen Zellen um junge Fettzellen. Ähnliche Zellgruppen sind, wenn auch seltener, in den vollständig gefäßfreien, netzartigen Stellen des jungen Hodenfettkörpers anzutreffen. Gerade dieses isolierte und herdförmige Auftreten von jungen Fettzellen weist deutlich darauf hin, daß die Differenzierung in hohem Maße von intracellulären Bedingungen abhängig ist und daß die Zellen des jungen Fettgewebes, auch wenn sie das Aussehen von Fibrocyten oder Histiocyten aufweisen, nicht diesen Zellarten des lockeren Bindegewebes gleichgestellt werden dürfen.

In ganz ähnlicher Weise wie die Entwicklung des Hodenfettkörpers der Ratte verläuft auch die des Ovarialfettkörpers. Beide Depots sind an Gefäße angeschlossen, die einmal den Hoden, das andere Mal das Ovar mitversorgen (Abb. 1), ebenso wie die Arteria renalis mit der Niere zugleich das perirenale Fettdepot oder die Mesenterialgefäß mit dem Darm zugleich das Mesenterialfett speisen. *Borst* hat in einem sehr eindrucksvollen Fall geschildert, von welcher Bedeutung die Ausschaltung des Organs für die Fettgewebsentwicklung sein kann. Bei einer 68jährigen Frau war der gesamte aboral von einem vor 14 Jahren angelegten Anus praeter gelegene Dickdarm verödet. Im Bereich der Gefäße dieses Dickdarmabschnittes fanden sich riesige Fettmassen zwischen dem Mesenterium. Die Append. epiploicae waren zu großen lipomartigen Gebilden herangewachsen, die Dickdarngefäß sklerotisch verändert und zum Teil verödet, die Gefäße der Fettmassen dagegen zeigten eine normale Beschaffenheit. *Borst* nimmt an, „daß das Blut, welches früher den tätigen Dickdarm speiste, nach dessen Obliteration zur Speisung der enormen Fettgewebsmassen verwendet wurde“. Diese Vermehrung des Fettge-



Abb. 4. Isolierte, zum Teil von den Gefäßen weitab liegende junge Fettzellhaufen in jedem Stadium der Speicherung. Zwischen fast gefüllten Fettzellen liegen Anhäufungen von Fibrocyten und Histiocyten im Stadium einer plötzlichen, vorwiegend amitotischen Vermehrung, die noch fettfrei sind. Präparat der Abb. 3.

webes, die mit der beim Schwund einer Niere oder eines Muskels zuweilen eintretenden „Vakatwucherung“ verglichen werden kann, bestimmte uns zunächst nachzuprüfen, ob durch die Exstirpation eines Hodens oder einer Niere eine regelmäßige Vermehrung des an die Arteria spermatica oder renalis angeschlossenen Fettgewebes hervorgerufen werden kann. Normalerweise besitzen die symmetrischen Fettlager ein annähernd gleiches Gewicht, der Unterschied beträgt maximal $\pm 10\%$. Wir haben

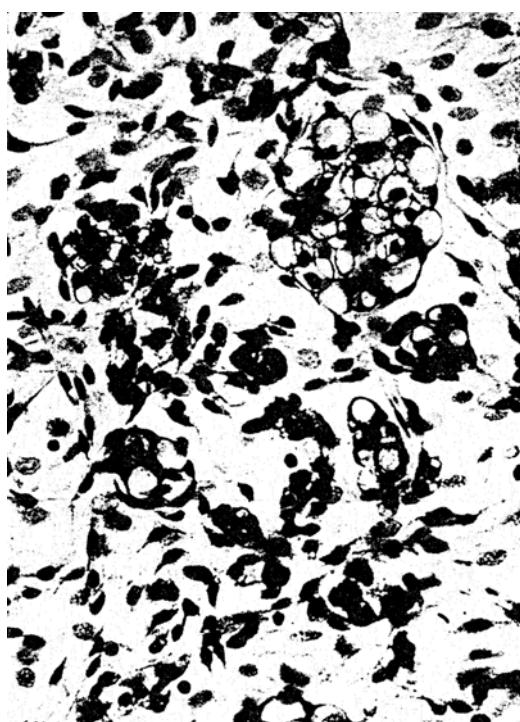


Abb. 5. Ausschnitt bei stärkerer Vergrößerung.

heit unserer Versuche mit der Beobachtung von *Borst* beruht, bedarf also noch einer Klärung. Die Konstanz der Entwicklung ließ uns weiter untersuchen, ob das jugendliche Fettgewebe auch an anderen Stellen als an jenen, an denen es normalerweise in typischer Form heranwächst, sich vermag weiter zu entwickeln. Für das reife, ausgewachsene Fettgewebe ist durch zahlreiche klinische und experimentelle Arbeiten erwiesen, daß Ppropfungen einzuheilen vermögen, ohne ersetzt zu werden (*Lexer, Rehn, Korschelt*). Bekannt ist auch die Entwicklungsfähigkeit transplantiert höher differenzierter Zellen und Zellkomplexe, wie etwa des Knorpelgewebes, der Uterusmuskulatur oder -schleimhaut von Säugern. Mit Hilfe der Transplantationsmethode

jungen und älteren Ratten, Mäusen und Meerschweinchen je einen Hoden oder eine Niere entfernt und nach 14 Tagen bis 6 Monaten die Gewichte der entsprechenden symmetrischen Fettlager verglichen und keinerlei über die normale Variationsbreite hinausgehenden Unterschiede feststellen können. Das Fettgewebe erwachsener Tiere blieb in seiner Menge unabhängig erhalten und ebenso erwies sich auch das wachsende Fettgewebe in seiner Entwicklungstendenz außergewöhnlich unbeeinflußt. Bei einem Teil der Tiere war das Gewicht der Hodenfettkörper sogar vermindert. Die Frage, worauf die Verschieden-

versuchten wir nur festzustellen, ob auch das jugendliche, indifferente Gefäß-Bindegewebe aus dem die Fettdepots hervorgehen, sich weiter zu entwickeln vermag.

Als Spendermaterial dienten uns die beschriebenen Hoden- und Ovarialfettdepots von 3—4 Tage alten, etwa 6—9 g schweren Ratten. Derartige junge Lager zeigen den beschriebenen Bau, bestehen also aus spärlichen Gefäßen, reichlich Fibrocyten, wenig Histiocyten und sind zur Zeit der Geburt noch vollständig fettfrei. Der Hodenfettkörper hat eine Form wie in Abb. 7 a und b und ein Gewicht von $1\frac{1}{2}$ —1 mg. Der Ovarialfettkörper wiegt ungefähr ein Viertel. Die Tiere wurden durch Dekapitieren getötet und entblutet lassen. Die Isolierung des Hodens mit Fettkörpern gelingt leicht, indem man nach Öffnung der Bauchhöhle zuerst das *Huntersche* Aufhängeband, dann den Ductus deferens und schließlich den Gefäßstrang möglichst weit proximal durchtrennt. Beim Arbeiten faßt man nur den Hoden oder Nebenhoden an und vermeidet die Berührung des Nebenhodenkopfes weil dadurch die zarte, an ihm hängende



Abb. 6. Einzelne Zellen aus den Histiocytenanhäufungen der Abb. 4.

Mesenterialplatte des jungen Fettkörpers leicht zerfetzt wird. Dann wird in physiologischer Kochsalzlösung übertragen und dort der Hodenfettkörper, der sich gewöhnlich von allein entfaltet, mit einem einzigen Scherenschlag abgetrennt. Den an ihm hängenden Gefäßstiel benutzt man weiter zum Auffassen des Gewebsstückchens. Zur Gewinnung des kleineren Ovarialfettkörpers verwandten wir 3—6 Tage alte Tiere. Der Uterus wird zusammen mit dem Ovar von der Niere isoliert und das Fettlager wieder im Kochsalzbad abgetrennt.

Als Wirte benutzten wir männliche und weibliche Ratten, vorwiegend im Gewicht von 50—80 g. Die Tiere wurden mit Urethan $1\frac{1}{2}$ g auf 1 kg subcutan eine halbe Stunde vor der Operation eingeschläfert und mit Äther später vollständig narkotisiert. Nach dem Rasieren der Bauchhaut zwischen Symphyse und Nabel spalteten wir in der Medianlinie im unteren Drittel auf etwa $1\frac{1}{2}$ cm Haut und Bauchdecken. Mit scharfen, sehr kleinen Hähnchen zieht man den freien Rand des linken Bauchdeckenschnittes nach links und die Serosaseite durch Anhaken von Innen her nach rechts. In der Nähe der jetzt dem Operateur zugewandten Arteria epigastrica inferior wird die Serosa und die oberflächliche Muskulatur durch feinste Schnitte so scarifiziert, daß keine Blutung eintritt. Das Anheften der Transplantate auf diesem Wundbett besorgten wir mit kleinsten halbbogenen Gefäßnadeln und gedrehter Nähseide 4/0, die nochmals dreifach gespalten wurde. Unter Erfassung der oberflächlichen Muskelschicht wird eine zunächst offene kleine Schlinge gebildet, in diese mit seiner Basis das Transplantat gelegt, geknotet und der Faden so kurz wie möglich abgeschnitten. Der Fettkörper liegt dann mit etwa Zwei Dritteln seiner

Masse frei flottierend in der Bauchhöhle. Gewöhnlich überpflanzten wir auf die rechte und linke Seite zugleich, so daß ein Wirt 2 Homoiotransplantate von einem Spender besaß. Bauchdecken und Haut wurden durch je eine fortlaufende Naht geschlossen und der Seidenfaden der Hautnaht nach 3 Tagen gezogen. Als Instrumentarium benutzten wir zum Teil feinste augenärztliche Instrumente. Wir übertrugen so 43 Hodenfettkörper auf 17 Männchen und 8 Weibchen und 22 Ovarialfettkörper auf 7 Männchen und 6 Weibchen. Die Transplantate wurden 1—75 Tage nach der Transplantation untersucht.

Bereits nach 24 Stunden ist die Basis des Läppchens, die der Schnittstelle entspricht, in ihrer ganzen Ausdehnung mit der Unterlage verwachsen. Der übrige größte Teil bleibt zumeist frei beweglich. Die Nahtstelle erscheint dunkelrot infiltriert. Mit dem Mikroskop ist bereits am frischen Präparat, das gallertig durchsichtig ist, zu erkennen, daß diese Anfärbung auf eine diffuse Durchtränkung mit roten Blutkörperchen beruht. Die mikroskopische Untersuchung der nach *Weigert*, *van Gieson* und *Giemsa* gefärbten Paraffinschnitte läßt erkennen, daß besonders in der Nähe des Fadens, der von reichlich segmentkörnigen Leukocyten umgeben ist, in einem Fibringerüst viele Erythrocyten liegen. In der weiteren Umgebung finden sich bedeutend weniger Blutzellen; dagegen sieht man jetzt in einem lockeren, feinfaserigen Maschenwerk von Fibrin und präkollagenen Fasern Fibrocyten und alle Übergangsstadien von diesen zu Histiocyten. Zweifelsohne antwortet eine große Zahl der Fibrocyten auf den Reiz der Verpflanzung mit einer Einziehung der Zellfortsätze. Das Cytoplasma wird dabei oft stärker färbbar, vakuolig oder grobgranuliert und zuweilen eosinophil, der Kern kleiner, basophil und häufig nieren- bis stabförmig. In dem Fibringerüst der Peripherie liegen die gleichen Zellen und Zwischenstadien nur in geringerer Zahl. Ähnliche Zellbilder wurden von *von Möllendorff* und *Senf* u. a. bei den verschiedensten Reizzuständen im lockeren Bindegewebe beobachtet.

Am 2. und 3. Tag fällt bereits bei der Präparation des Transplantates dessen braunrote Farbe auf, die entweder überall oder auch nur stellenweise zu beobachten ist. Wie man bei der Untersuchung mit schwächer Vergrößerung erkennt — besonders deutlich mit dem binokularen Mikroskop — röhrt diese von offenbar mit Blut gefüllten, aber zuweilen nach allen Seiten hin blind endigenden Gefäßschläuchen und Knäueln her. In ihren ersten Aufängen zeigen sie das Aussehen eines auswachsenden Netzwerkes einer Flechte. Von den größeren Röhren sieht man Sprossen abgehen, die an auswachsende junge Capillaren erinnern. Kleine Vorbuchtungen stellen offenbar die ersten Anlagen dazu dar. Beim weiteren Wachstum treten diese Sprossen miteinander in Verbindung und bilden ein dichtes, regelloses Netz, das bald Anschluß an die von der Basis auswachsenden Gefäße erhält. Die histologische Untersuchung bestätigt und erweitert diese Befunde. Die peripheren Gefäßschläuche enthalten reichlich Erythrocyten. Zwischen ihnen liegen viele mittelgroße und kleine Polyplasten. Man sieht nun Bilder, die darauf

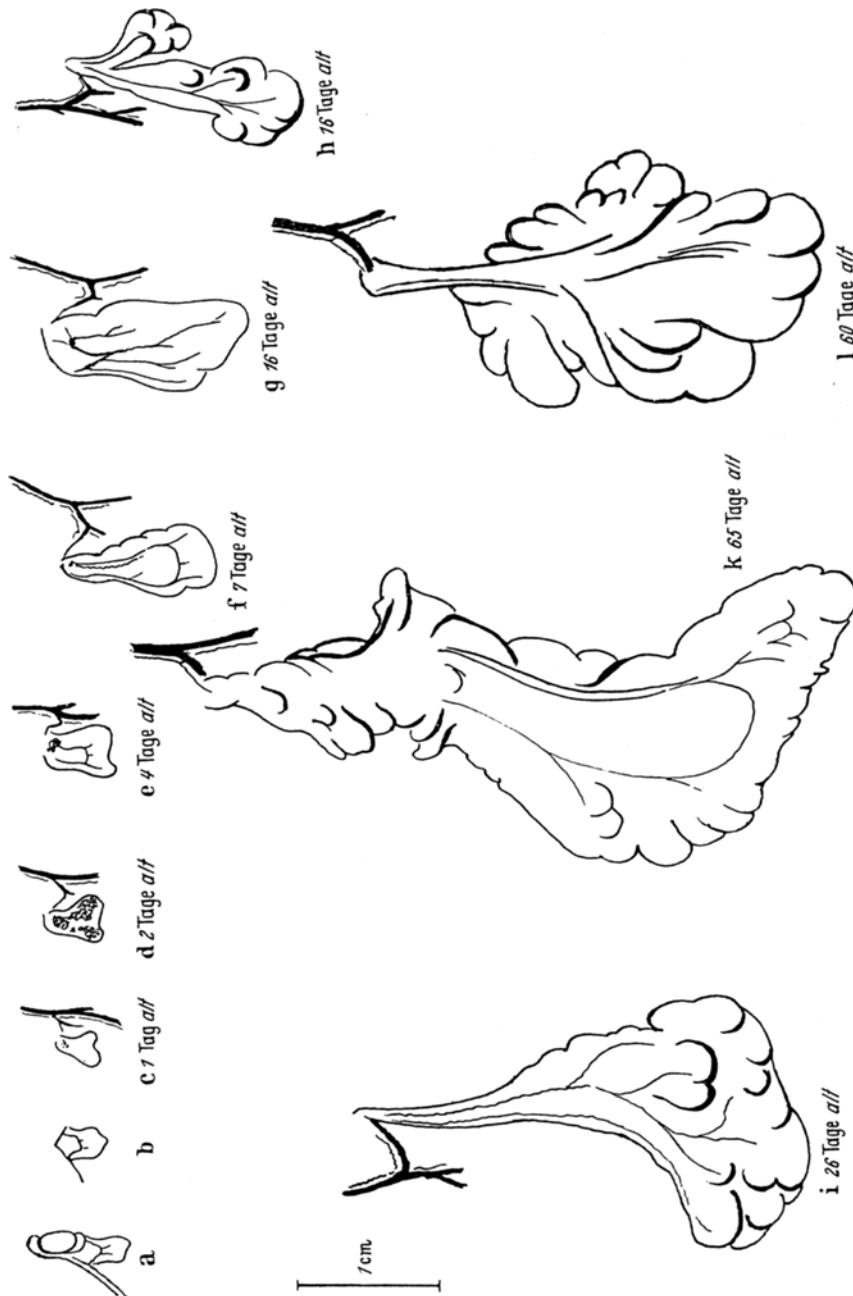


Abb. 7. Transplantate von Hoden- und Ovarialfettköpfen in verschiedenen Alter. *a*—normaler Hoden mit Fettkörper zur Zeit der Operation; *b*—der abgetrennte Fettkörper; *c*—*k* Hodenkörper in verschiedenen Entwicklungsstadien. Die Depots *h* und *i* zeigen eine Lippehnenbildung, die bei dem älteren Fettlager *k* sehr gering ist. *l* Ovarialfettkörper. Gewicht *b* 3, *c* 14, *e* 660 mg, *l* 250 mg.

hinweisen, daß diese Zellen zum Teil von den Gefäßwandelementen abstammen. Ohne Schwierigkeit kann man alle Übergänge von sich

ablösenden Endothelzellen zu derartigen histiocytären Zellformen aufzufinden. An sehr vielen Stellen der Wand der kleinen und mittleren Gefäße sind Lücken vorhanden, durch die eine direkte Verbindung mit den Zellen der Umgebung besteht. Daß es sich bei dieser Beobachtung nicht um Flachschnitte dünner Gefäße handelt, beweist die Untersuchung von Serienschnitten. Wieder finden sich in diesen Stellen alle die typischen beschriebenen Übergangsbilder. Offenbar beteiligen sich auch die Fibrocyten ebenso wie die Endothelzellen an der Bildung der in den Gefäßen liegenden Polyplasten und auch an der Entstehung neuer Gefäßsprossen.

Innerhalb der Gefäße erkennt man zuweilen zwischen den Erythrocyten Hämatogonien und Erythroblasten. Diese sind sonst im Blut 3 Tage alter Tiere nie zu beobachten. Außerdem finden sich auch alle Übergänge von Endothelzellen und Fibrocyten zu diesen Blutbildungszellen. Ohne Zweifel handelt es sich hier um die Bildung einerseits zum Histiocytentamm gehöriger Zellen und andererseits um die Entstehung von Erythrocyten. Bei der jungen Verwandtschaft der Mesenchym-, Endothel- und Blutzellen (*Marchand, Herzog, Maximow, Mollier u. a.*) und den jungen undifferenzierten Zellen des transplantierten Komplexes mit den Mesenchymzellen erscheint diese Fähigkeit zur Hämatopoese und Gefäßbildung sehr gut verständlich. Offenbar ist durch die Kleinheit des Transplantates, das nur 10 bis 20 Zelllagen (100—200 μ) dick ist und die Transsudationsverhältnisse im Bauch-Lymphraum die Ernährung und Vermehrungsfähigkeit dieser Zellen auch ohne unmittelbaren Anschluß an das Gefäßsystem gewährleistet. Die Verpflanzung des Gewebes wirkt wohl als Reiz auf die wenigen ausgeschalteten Gefäße und regt diese zu weiterem Wachstum an. Die Fähigkeit der jungen Fettzellen zur Blutzellbildung hat besonders *Wassermann* in seinen zahlreichen Untersuchungen über die Fettgewebsentstehung beim Menschen betont.

Man findet nun aber neben den aus dem Verband der übrigen sich loslösenden und abrundenden Zellen bis zum Erythrocyten auch Bilder, die darauf hindeuten, daß im Gewebe eine Bildung von segmentkernigen Leukocyten erfolgt. Ohne Schwierigkeiten vermag man kontinuierliche Zellreihen von Fibrocyten und Endothelzellen zu jungen und reifen Leukocyten in und außerhalb der Gefäße zusammenzustellen (Abb. 8). Jedoch wird eine endgültige Beurteilung besonders dadurch erschwert, daß eine Einwanderung von Leukocyten von der Bauchhöhle her erfolgt. Die Blutzellen und Gefäßentwicklung ist von sehr verschiedenem Ausmaß und wechselt selbst stark in den beiden Transplantaten des gleichen Spenders auf einen Wirt. Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Hauptgefäße in ihrer Struktur fast unverändert bleiben, nur die Endothelzellen zeigen zuweilen eine Lösung und Abrundung und die Adventitiazellen immer ein deutliches Auseinanderweichen.

Die vollständige Vascularisation des Läppchens ist gewöhnlich am 5.—7. Tag erfolgt. Die Hauptgefäße mit ihrem typischen bogenförmigen Verlauf (Abb. 1, 7a, b, e, f) finden offenbar zuweilen eine direkte Verbindung mit den einwachsenden Gefäßen, da wir öfters bei den jüngeren vascularisierten Ppropfungen diese charakteristische Form wiederfanden. Dagegen verläuft die Entwicklung der kleinen Gefäße und der zwischen ihnen liegenden Zellen nicht so, daß wie normalerweise eine herdförmige Capillar- und Zellvermehrung erfolgt, sondern es entsteht eine vom Hilus her gleichmäßig gegliederte Gefäß-Zellplatte. Die sehr weiten Capillaren

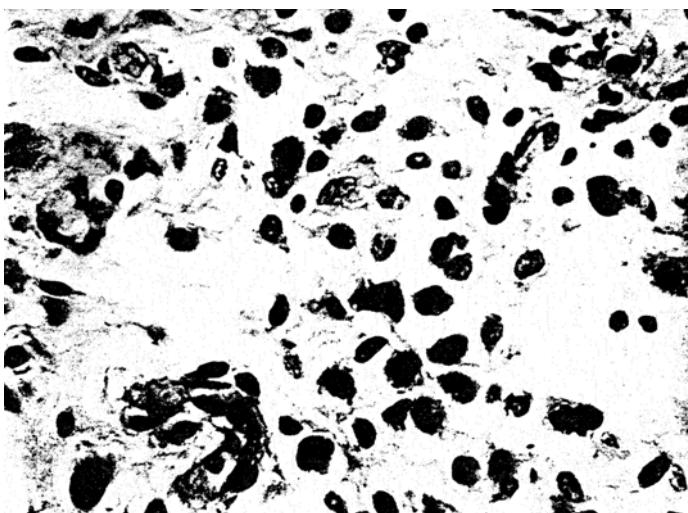


Abb. 8. Fix.: Zenker-Formol, Paraffinschnitt 7 μ , Giemsa-Färbung.

bilden ein ungegliedertes Netzwerk, in dessen Maschen Fibrocyten und Histiocyten liegen. In diesen Zellen erfolgt nun die Fettablagerung so, wie wir sie für die Bildung reifer Fettzellen beschrieben haben. Jedoch entsteht jetzt ebenfalls eine gleichmäßig dicke, einheitliche Fettgewebsplatte wie wir sie bei normalen Tieren niemals beobachten konnten. Gegenüber den normalen Fettkörpern ist die Speicherung außerdem etwa um 4 Tage verzögert. Beachtenswert ist, daß das Transplantat stets vom 3. Tage an eine deutliche Größen- und Gewichtszunahme aufweist, auch in jenen Teilen, in denen die Vascularisation noch nicht erfolgt ist. Häufig ist in den ersten Tagen, seltener später, eine kleinzelige Infiltration zwischen den Fettzellen zu beobachten.

Bei 4 von 3, 7 und 8 Tage alten Ppropfungen erstreckte sich vom Hauptteil des Läppchens, indem die Fetteinlagerung bereits in vollem Gange war, wie ein durchsichtiger Saum eine dünne Peritonealplatte von 2—3 mm Breite weiter peripherwärts. In dem proximalen Teil

waren eben die Gefäße im Begriff einzuwachsen, die peripheren Abschnitte dagegen waren vollständig gefäßfrei. Dieser Randabschnitt war in seinem Wachstumsbestreben dem übrigen Gewebe ersichtlich vorausgeileit. In dieser Peritonealfalte fanden wir bei 2 Präparaten einige ausgereifte Fettzellen und Fibrocyten und Histiocytanhäufungen in jedem Stadium der Fetteinlagerung (Abb. 9), wie wir sie bereits oben für die gefäßfreien Stellen des normalen jungen Hodenfettkörpers beschrieben haben. Auf ähnliche isolierte Fettzellen im Netz

von erwachsenen Ratten wurde von uns und *E. Senf* schon früher aufmerksam gemacht. Gerade diese gefäßlosen Fettzellhaufen in den dünnen Membranen weisen eindringlich darauf hin, daß die Zellen sich auch unabhängig vom Gefäßsystem in einer bestimmten Richtung weiter entwickeln können. Dort, wo zahlreiche Fettzellen beieinander liegen, ist selbstverständlich für deren Entwicklungs- und Lebensmöglichkeit ein Zusammenhang mit dem Zirkulationsapparat eine unbedingte Voraussetzung.

Die Weiterentwicklung über den 10.---14. Tag hinaus verläuft dann gewöhnlich so, daß diese gleich-



Abb. 9. Junge Fettzellen aus dem gefäßfreien Teil eines Hodenfettkörpertransplantates. Die beigefügte Zeichnung zeigt eine 7 Tage alte Pflanzung. Aus dem mittleren Ansehnitt wachsen die Gefäße in den peripheren, gefäßlosen Teil vor, in dem einige Zellhaufen von dem dargestellten Charakter liegen.

mäßige einheitliche Fettgewebsplatte sich weiter vergrößert (Abb. 7g und k) oder es erfolgt nun nachträglich eine Unterteilung und Läppchenbildung (Abb. 7h und i). Diese Gliederung kann schließlich soweit gehen, daß nachträglich ein normaler Hoden- oder Ovarialfettkörper entsteht. Am Hodendepot konnten wir eine etwa 400—700fache Gewichtszunahme beim Ovarialfettkörper eine etwa 300—400fache beobachten.

Hoden- und Ovarialfettlager sind im Alter von 3 Tagen nach ihrem makro- und mikroskopischen Aufbau nicht zu unterscheiden, nur besitzt, wie schon erwähnt, der Hodenfettkörper ein annähernd 4faches Gewicht. Die Depots gleich alter und schwerer Männchen und Weibchen weisen dagegen typische Unterschiede auf. Das Ovarialfettlager ist nicht nur

etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ so schwer und groß wie der Hodenfettkörper, sondern auch bedeutend dicker und sehr viel stärker gelappt und gegliedert (Abb. 1 und 10a). Bei jenen Ppropfungen, die ohne eine stärkere Schädigung sich entwickelten, konnten wir diese typischen Unterschiede ebenfalls wiederfinden. In Abb. 10 ist das ausgereifte Transplantat eines Ovarialdepots, dessen Wirt ein Männchen war und daneben ein gleich schweres Depot eines normalen Tieres im Zusammenhang mit dem Ovar dargestellt. Die Hauptmasse der beiden Lager besitzt gleiche Struktur, das Transplantat ist etwas mehr in die Länge gezogen und die beiden Hilus sind entsprechend ihrer Verbindung mit dem Wirtsboden verschieden gestaltet. Bei dem Hodenfettkörper der Abb. 11 ist die Unterteilung geringer wie normal, aber er zeigt doch eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem der Abb. 1.

Bei der Verpflanzung auf das untere Drittel der Bauchdeckeninnenseite wird bei allen Fettlagern ein längerer Stiel gebildet, in dem die Gefäße verlaufen. Die Transplantate wachsen von der Nahtstelle aus stets kranialwärts und die Hauptmasse des Fettgewebes findet sich immer zwischen Nabel und Brustbeinfortsatz. Hier liegt bei diesen Vierfüßlern der tiefste Punkt des Bauchraumes.

Bei der Übertragung von 4 Fettköpfen auf den unteren dorsalen Nierenpol kam diese Stielbildung nicht zustande, die Transplantate waren breit angewachsen und erstreckten sich caudalwärts. Die Gestalt der

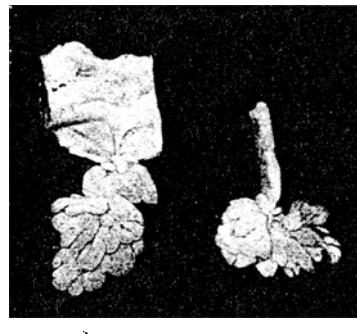


Abb. 10. a Uterus mit Ovar und Ovarialfettkörper von typischer Form. Der Eierstock liegt von Fett bedeckt an dem unteren Pol des Uterus. Gewicht des Tieres 180 g, des Fettkörpers etwa 200 mg. b Transplantat eines Ovarialfettkörpers, von charakteristischer Form und Gliederung. Alter des Transplantates 2 Monate; Gewicht 270 mg; Gewicht des Wirtes (♂) 160 g.

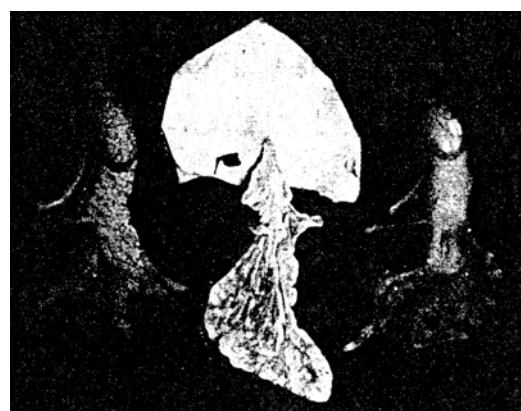


Abb. 11. 2 normale 2 Monate alte Hoden mit Hodenfettkörper, zwischen ihnen ein 65 Tage altes Transplantat. Im Gegensatz zu diesem zeigen die normalen Depots eine starke Gliederung und eine wechselnde Dicke (auf der Bauchdecke des Transplantates liegt ein angeführter Hodenfettkörper von der Größe, in der er gewöhnlich überpflanzt wurde).

Depots wird also einmal durch ihre Lage bestimmt, zum anderen Teil durch Faktoren, die im Gewebe selbst liegen. Wie sich diese Transplantate bei extraperitonealen Ppropfungen verhalten, darüber soll nach Abschluß der laufenden Versuche berichtet werden.

Die Entwicklung der Fettkörper zu einheitlichen ungegliederten Fettgewebsplatten darf wohl als Ausdruck einer Schädigung durch die Loslösung vom Wirtsboden angesehen werden. Ein ganz ähnliches Wachstum haben wir früher durch intraperitoneale Injektionen hochtoxischer Carminmengen während der ersten 3—10 Lebenstage erzielen können. Auch hier unterblieb zunächst die Gliederung und Läppchenbildung vollständig, während gleichzeitig Zellen und Gefäße sich vermehrten. Erst lange nachdem die Fettspeicherung schon erfolgt war, kam es dann bei einem großen Teil der Tiere zu einer Regeneration der typischen Form.

Die Entwicklung der transplantierten — nicht der normalen — Fettkörper ist eine außerordentlich wechselnde, so daß die von uns geübte Einteilung der Entwicklung nach Tagen einer gewissen Einschränkung bedarf. Es können sogar die beiden Ppropfungen eines Spenders auf den gleichen Wirt ein ganz verschiedenes Entwicklungsstadium zeigen. Dabei ist es gleichgültig, ob das eine zuerst übertragen wurde, oder ob die Zeit zwischen den einzelnen Ppropfungen 3—4 Min. oder 20—30 Min. beträgt.

Bei der Darstellung der Rückbildungsvorgänge, die wir an den Transplantaten beobachteten, können wir uns auf eine kurze Beschreibung beschränken. Bemerkenswerterweise wurden 11 von 12 Hodenfettkörperppropfungen auf erwachsene 180—200 g schwere Männchen, die allerdings nicht aus unserer Zucht stammten, vollständig resorbiert. Bei 3 Tieren, die 6—12 Tage nach der Operation getötet worden waren, war die Nahtstelle und der Fettkörper mit dem Netz oder dem Hodenfettkörper des Wirtes, einmal auch mit den Dünndarmschlingen verwachsen. Das Transplantat bestand aus einem kleinen, stecknadelkopfgroßen Granulationsgewebe mit reichlich Leukocyten. Später löst sich das Netz offenbar wieder von der Nahtstelle, denn nach mehreren Wochen oder Monaten waren keinerlei derartige Verbindungen mehr vorhanden. Der Faden lag isoliert unter der Serosa, umgeben von Granulations- oder Bindegewebe. Anscheinend war in kurzer Zeit das gesamte überpflanzte Material resorbiert worden. Nur ein einziges Transplantat eines nach 6 Wochen getöteten Tieres hatte sich zu einem kleinen schätzungsweise 50 mg schweren kompakten Fettläppchen entwickelt, dessen Fettzellen sehr stark mit Spindel- und Rundzellen durchsetzt waren. Wir haben wegen dieses schlechten Erfolges bei älteren Tieren deshalb nur mehr junge, infantile Ratten als Wirt benutzt, bei denen wir innerhalb der ersten 3 Wochen nach der Operation nur wenige Rückbildungen feststellen konnten.

Zu dieser Zeit hat gewöhnlich der Stiel des Transplantates eine Länge von 6—8 mm erreicht und es besteht die Gefahr einer Stieldrehung.

An 3 Ppropfungen im Alter von 3—6 Wochen konnten wir als Folge einer nachweisbaren Torsion eine dunkelrote Gefäßinjektion beobachten, bei 4 Transplantaten, außerdem eine Verwachsung mit dem Netz. Bei anscheinend frischen Nekrosen entsteht durch die Verklebung mit dem Omentum auf diese Weise ein Konglomerattumor. Später findet sich zuweilen nur noch eine dünne fadenförmige Verbindung mit der Nahtstelle oder ein kleines bindegewebiges Knötchen im Netz. Über die Lebensdauer der überpflanzten Fettlager sagen unsere Versuche selbstverständlich nichts Gültiges.

Weiter untersuchten wir kurz, ob das entwickelte Transplantat sich im Hunger und bei der Wiederauffütterung wie normales Fettgewebe verhält. Durch eine Probelauparatomie stellten wir bei 3 Tieren 20 Tage nach der Ppropfung fest, daß die Fettkörper sich weiter entwickelt und Fett gespeichert hatten. Diese Tiere wurden bei einem, durch Nahrungsentzug herbeigeführten Gewichtsverlust von 30—40% getötet. Ebenso wie die normalen Fettlager waren auch die transplantierten vollständig oder fast vollständig fettfrei. Bei weiteren 2 Ratten überzeugten wir uns in der gleichen Weise, daß sie im Hunger ihr Fett abgegeben hatten und auch die überpflanzten Depots entspeichert waren. Nach einer 4tägigen Wiederauffütterung waren diese ebenso wie die normalen wieder stark gefüllt. Diese letzteren Versuchsergebnisse zeigen, daß die Transplantate in ihren Funktionszuständen sich in der gleichen Weise wie das Fettgewebe des Wirtes verhalten.

Es haben also unsere Versuche ergeben, daß der mesenchymale Zell-Gefäßkomplex, aus dem das Fettgewebe hervorgeht, die Fähigkeit und das Bestreben besitzt, auch abgelöst von dem Wirtsboden, sich typisch weiter zu entwickeln. Diese Fähigkeit ist eine *spezifische* Eigenschaft nur des jungen Fettgewebes. Denn überpflanzt man in der gleichen Weise Bindegewebe aus der Gegend der Fascia lata des Oberschenkels und der Fascia lumbodorsalis von 3—20 Tage alten Tieren, so entwickelt sich daraus *kein* Fettgewebe. Es erfolgt nur eine bindegewebige Rückbildung. Es ist erwähnenswert, daß dieses Bindegewebe der jungen Ratten eine ähnliche histologische Struktur und gleiche Zellen (Fibrocyten, Histiocyten und spärliche Gefäße) enthält wie die unreifen Fettdepots. Damit ist erwiesen, daß die typische Weiterentwicklung unserer jungen Hoden- und Ovarialfettkörper nur durch Faktoren bedingt sein kann, die in ihnen selbst gelegen sind. Es erscheint deshalb gerechtfertigt, in Zukunft jene fibrocytenähnliche Zellen des unreifen Fettgewebes, die sich zwar nicht durch morphologische Merkmale aber durch ihr verschiedenartiges Verhalten bei der Farbstoffspeicherung und durch ihre besonderen Entwicklungspotenzen auszeichnen, als junge Fettzellen, Lipoblasten zu benennen.

Auf Grund unserer Transplantationsergebnisse dürfen wir annehmen, daß das Ausmaß des Fettgewebewachstums, seine Menge und seine

Form teilweise durch genotypische, in seinem Gewebe selbst verankerte Faktoren bedingt ist. Zum anderen Teil ist die Größe der Fettablagerung, wie das Verhalten unserer Ppropfungen auf Hunger und Mast zeigt, durch jene Mechanismen bedingt, die unmittelbar oder mittelbar als endogene oder exogene Einflüsse an den Depots angreifen. Es wird unsere Aufgabe sein, weiter festzustellen, welcher Art diese Regulationen sind, wo sie ihren Angriffspunkt haben und in welcher Weise sie sich in ihrem normalen und pathologischen Ablauf beeinflussen und auswirken.

Zusammenfassung.

Die Hoden- und Ovarialfettkörper von Ratten sind zur Zeit der Geburt vollständig fettfrei. Sie bestehen aus einer kleinen Mesenterialfalte mit reichlich Fibrocyten, Histiocyten und zunächst wenigen Gefäßen. Gleichzeitig oder unmittelbar vor der Fettablagerung, die vom 7. Tag an erfolgt, findet eine herdförmige Vermehrung dieser Zellen und Gefäße statt. Dadurch entsteht eine typische Gliederung in einzelne Läppchen.

Verpflanzt man derartige Fettlager in einem Stadium, in dem der Hoden- und Ovarialfettkörper noch völlig gleiche Struktur haben, und die Zellen morphologisch noch undifferent sind (3. Tag nach der Geburt), auf die Bauchwandinnenseite anderer Ratten, so kann sich aus dem Zellmaterial des Hodenfettkörpers ein *typischer* Hodenfettkörper, aus dem Zellmaterial des Ovarialfettkörpers ein typischer Ovarialfettkörper entwickeln. Es ist dabei gleichgültig, ob von einem Männchen auf ein Weibchen übertragen wird und umgekehrt. Die endgültige Gewichtszunahme kann das 700fache betragen. Die Transplantate verhalten sich bei Hunger und Mast wie normale Fettlager. Bei der Übertragung auf junge Tiere waren die Resultate günstiger wie bei der Ppropfung auf ältere, erwachsene Ratten. In gleicher Weise überpflanztes Bindegewebe entwickelt sich nicht zu Fettgewebe.

Die Resultate dieser Untersuchung bestätigen die von uns bereits früher vorgetragene Anschauung, daß die Fettzellen den Bindegewebszellen gegenüber eine Differenzierung aufweisen und spezifische Zellen sind.

Schrifttum.

Borst: Virchows Arch. **275** (1930). -- *Flemming*: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1879**, dort weitere Literatur. -- *Hausberger*: Arch. Zellforsch. **20** (1937), dort weitere Literatur. -- *Z. exper. Med.* **102** (1937). -- *Korschelt*: Regeneration und Transplantation. 1932, dort weitere Literatur. -- *Lezer*: Neue deutsche Chirurgie **26a**, I. 1919, dort weitere Literatur. -- *Möllendorff, W. von*: Z. Zellforsch. **8** (1928). -- *Senf*: Z. Zellforsch. **21** (1938). -- *Told*: Sitzsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **62**, 1 (1870). -- *Wassermann*: Z. Zellforsch. **3** (1926).