

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)

## Die Größe der Fettzellen und ihre Abhängigkeit vom Ernährungszustand

Von

W. BESTE

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. März 1961)

Grundsätzlich stehen zwei verschiedene Wege zur Veränderung des Volumens des Fettdepots zur Verfügung:

Einmal könnten sich Fettaufnahme und -abgabe einfach in der Größe des in jeder Fettzelle vorhandenen Fetttropfens dokumentieren, wobei die einmal vorhandene Zahl der Fettzellen konstant bliebe. Dies würde bedeuten, daß man bei abgemagerten und unterernährten Individuen kleine und bei adipösen größere Fettzellen finden müßte, wie es in der Tat aus den Arbeiten von REH (1953) über die Fettzellgröße beim Menschen und ihre Abhängigkeit vom Ernährungszustand hervorzugehen scheint. Zum anderen könnte die Zahl der vorhandenen Fettzellen variieren, wobei dann die Größe der verbliebenen Zellen und deren Fetttropfen mehr oder weniger unverändert erscheinen müßte. Schließlich wäre eine Kombination beider Möglichkeiten denkbar.

Die Klärung dieser Frage wurde im Experiment versucht. Dazu war ein umschriebener Fettlappen nötig, dessen Volumen sich parallel mit dem Körpergewicht ändert und der gut zu exstirpieren ist.

### Material

Einen für derartige Versuche gut geeigneten Fettlappen stellt der Fettzipfel des Rattenhodens dar, der auch schon von HAUSBERGER für Untersuchungen am Fettgewebe gewählt wurde. Es handelt sich um eine etwa kleinfingergröße, in mehrere Läppchen gegliederte, isolierte Fettgewebsanhäufung von weiß-gelblicher Farbe; sie ist durch feine bindegewebige Häutchen mit Hoden und Nebenhoden verbunden und sitzt diesen zipfelartig auf (s. Abb. 1). Die Blutversorgung des Fettzipfels erfolgt durch Äste der Hodengefäße. Die Lage des Fettzipfels wird jeweils von der des Hodens bestimmt; dieser kann einmal in die freie Bauchhöhle zurückverlagert sein oder durch Kontraktion eines kleinen Muskels, der vom unteren Teil des Skrotums ausgehend am unteren Pol des Hodens inseriert, in den Hodensack gelangt sein. In guter Narkosetiefe, die durch intraperitoneale Injektion von 0,2—0,3 cm<sup>3</sup> Nembutal je Tier zu erreichen ist, wird der Hoden mit Fettzipfel durch die Erschlaffung dieses Muskels meist gut beweglich, so daß Hoden, Nebenhoden und Fettzipfel durch einen etwa 2 cm

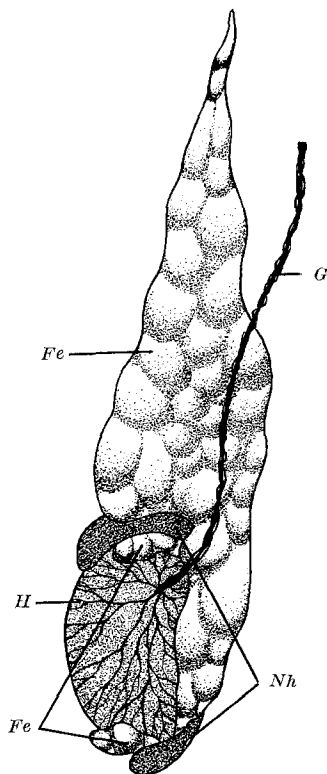


Abb. 1. Hodenfettzipfel der Ratte; H Hoden; Nh Nebenhoden; Fe Fettzipfel; G Gefäße

langen, medialen Unterbauchschnitt leicht vorzulagern sind. In dieser Situation kann man dann die verbindenden Bindegewebszüge zu Hoden, Nebenhoden, Samenleiter und den Gefäßen teils stumpf, teils scharf gut durchtrennen und so den Fettzipfel abtragen.

### Methode

In einem ersten *Vorversuch* an 25 Tieren wurden nach 3—5stündiger Fixierung in neutralem Formalin Gewicht und mittlere Zellgröße der beiden bilateral symmetrisch angelegten Fettkörper bei jedem Tier miteinander verglichen. Die mittleren Zelldurchmesser wurden aus Untersuchungen von etwa 1000 Zellen je Zipfel nach der unten beschriebenen Methode bestimmt: Die beiden Fettzipfel eines Tieres zeigen nur geringe Unterschiede in Gewicht und mittlerer Zellgröße.

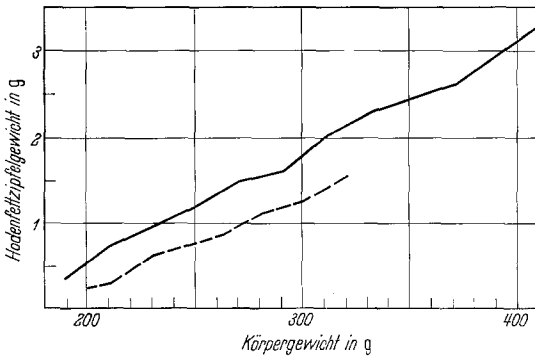


Abb. 2. — — — Altersklasse A (bis 8 Monate);  
— Altersklasse B (12 Monate und älter)

Die absolute *Gewichtsdifferenz* errechnet sich im Mittel mit 0,034 g bei einem durchschnittlichen Zipfelgewicht von 1,45 g; bezogen auf das Gewicht des rechten Zipfels ergibt sich diese durchschnittliche Gewichtsdifferenz mit 2,34%; d. h. das Gewicht des rechten Zipfels unterscheidet sich durchschnittlich um 2,34% seiner Größe von dem Gewicht des linken Zipfels; dabei liegen die einzelnen Werte für diese prozentuale Gewichts-

differenz zwischen 0 und 5,8%. Der Vergleich der mittleren *Zelldurchmesser* der Zellen der beiden Zipfel eines Tieres zeigt eine durchschnittliche Differenz von 0,15  $\mu$  bei einer durchschnittlichen Zellgröße von 27,30  $\mu$ ; auf den mittleren Zelldurchmesser der Zellen des rechten Zipfels bezogen heißt das, daß der mittlere Zelldurchmesser der Zellen des rechten Zipfels im Mittel um 0,55% seiner Größe von dem mittleren Zelldurchmesser der Zellen des linken Zipfels abweicht. Dabei liegt die größte prozentuale Durchmesserendifferenz bei 2,78%, die kleinste bei 0%. Die Unterschiede zwischen den beiden Zipfeln sind also so gering, daß man sie für Zwecke unsres Versuches hinsichtlich Gewicht und Zellgröße als praktisch identisch ansehen kann. Aus den Werten für das Fettzipfelgewicht und dessen prozentualen *Anteil am Körpergewicht* geht eine direkte Abhängigkeit des Fettzipfelgewichts vom Körpergewicht hervor (s. Abb. 2). Das Hodenfettzipfelgewicht nimmt parallel dem Körpergewicht zu; dabei sei noch darauf hingewiesen, daß der Anteil des Hodenfettzipfelgewichts am Körpergewicht bei älteren Tieren größer ist als bei jungen.

Der *Hauptversuch* bestand darin, Gewicht, Zellgröße und Zellzahl bei den Schwankungen im Volumen des Fettpolsters bzw. des Körpergewichts zu untersuchen. Um Volumenänderungen des Fettgewebes zu erreichen, bieten sich zwei einfache Wege: 1. Hunger und 2. Erholung nach überstandenen Hunger, die vor allem eine Wiederauffüllung der Fettreserven des Organismus darstellt. In den Hungerperioden wurde die normale tägliche Futtermenge von 20—25 g pro Tier

(„Brovo“-Preßfutter) auf die Hälfte reduziert. Bei der Wiederauffütterung nach der Hungerperiode konnte eine tägliche Menge von 30—40 g pro Tier verfüttert werden.

In der *ersten* Versuchsreihe wurde bei 15 gut ernährten Tieren von 350—400 g Körpergewicht je ein Fettzipfel exstirpiert. In der zweiten Woche nach dem Eingriff wurde mit einer Hungerkost (s. o.) begonnen; diese wurde bis zu einer Gewichtsabnahme von etwa 100 g fortgeführt, die in 6—8 Wochen erreicht werden konnte. Dann wurden die Hodenfettzipfel der kontralateralen Seite präpariert und exstirpiert.

In der *zweiten* Versuchsreihe wurden 15 normalgewichtige männliche Ratten zuerst einer Hungerkost (s. o.) unterzogen und auf ein Gewicht von 220—260 g gebracht. Dann wurden die Fettzipfel der einen Seite exstirpiert und den Tieren reichlich Nahrung geboten, so daß nach 4—6 Wochen durch eine Gewichtszunahme von 100—120 g das alte, normale Gewicht wieder erreicht wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurden die kontralateralen Fettzipfel exstirpiert und untersucht.

Schließlich wurde noch ein *Kontrollversuch* mit 10 normalgewichtigen Tieren durchgeführt, die nach einseitiger Fettzipfel-exstirpation für eine Zeit von 12 Wochen durch konstante Ernährungsbedingungen auf nahezu unverändertem Gewicht gehalten wurden; danach wurden die Zipfel der anderen Seite untersucht.

Der Bearbeitung des bei den Versuchen gewonnenen Materials lag folgender Gedankengang zugrunde: Würde die Zahl der Zellen in einem Fettzipfel während einer Hungerperiode konstant bleiben und somit die Abnahme des im Fettgewebe gespeicherten Fettes lediglich durch Volumenabnahme der einzelnen Fetttropfen bewirkt werden, dann müßte sich das durchschnittliche Volumen der Fetttropfen in demselben Verhältnis verkleinern wie das Gewicht des Fettzipfels abnimmt; ist dies nicht der Fall, besteht also ein Mißverhältnis zwischen Zellvolumenänderung und Gewichtsänderung, so müßte sich die Zellzahl geändert haben. In einer Formel ausgedrückt:

$$\frac{G_0}{G_1} = \frac{v_0 \cdot z_0}{v_1 \cdot z_1};$$

$G$  Gewicht des Fettzipfels,  $v$  mittleres Fettzellvolumen,  $z$  Anzahl der Fettzellen in einem Fettzipfel; Werte vor dem Versuch sind mit dem Index „0“, Werte nach dem Versuch sind mit dem Index „1“ bezeichnet. Für  $z_0 = z_1$  oder  $z_0/z_1 = 1$ , d. h. wenn die Zellzahl vor dem Versuch gleich der Zellzahl nach dem Versuch wäre, ergäbe sich für die obige Beziehung:

$$\frac{G_0}{G_1} = \frac{v_0}{v_1};$$

dies würde bedeuten, daß sich die Fettzipfelgewichte ebenso zueinander verhalten wie die mittleren Fettzellgrößen, also den gleichen Quotienten ergeben. Bei den im Experiment zu erwartenden zwei weiteren Möglichkeiten würde sich der Quotient folgendermaßen verhalten: Eine Vermehrung der Zellen läge dann vor, wenn  $z_1$  größer ist als  $z_0$ , der Quotient  $z_0/z_1$  wäre dann kleiner als 1; bei einer Abnahme der Zellzahl, also wenn  $z_1$  kleiner ist als  $z_0$ , wäre der Quotient  $z_0/z_1$  größer als 1. Diesen Verhältnissfaktor ( $K$ ) gilt es nun bei den verschiedenen Zuständen des Fettpolsters zu ermitteln.

Nach den oben erörterten Beziehungen ist dazu nötig, einmal das Gewicht des Hodenfettzipfels und zum anderen die mittlere Fettzell- bzw. Fetttropfengröße aller Zellen des Zipfels festzustellen. Wenn hier Fettzellgröße und Fetttropfengröße als identisch angesehen werden, so ist das darin begründet, daß erstens der Anteil des Fetttropfens den von Kern und Cytoplasma unverhältnismäßig überwiegt und zweitens dieser Ungenauigkeitsfaktor bei den

beiden Fettzipfeln eines Versuchstieres als gleich groß angesehen werden darf, so daß er in dem gebildeten Verhältnis  $v_0/v_1$  wegfällt. Dies wäre freilich anders, wenn das Fettgewebe durch Hunger soweit entseichert würde, daß histologisch überhaupt keine Fetttropfen vorhanden wären und die Leiber der „Fettzellen“ nur aus Cytoplasma beständen.

Zur Bestimmung der mittleren Zellgröße wurde folgende Methode gewählt:

Von jedem Fettzipfel wurden nach Formolfixierung und Paraffineinbettung 10 nicht aufeinanderfolgende Schnitte von etwa  $5\ \mu$  Dicke angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die Präparate wurden durch Mikroskop und einen Umkippspiegelspiegel bei 90facher Vergrößerung auf einen Zeichentisch projiziert. Aus dem so erhaltenen Projektionsbild wurden an 20 verschiedenen Stellen des Fettzipfels die jeweils auf einer markierten, kreisförmigen Fläche von  $10\text{ cm}^2$  abgebildeten Fettzellen ausgezählt. Auf diese Weise ergaben sich dann für einen Fettzipfel 20 um einen Mittelwert „ $n$ “ streuende Werte. Dieser gibt also die mittlere Zahl der Zellen eines Fettzipfels an, die bei 90facher Vergrößerung auf eine Fläche von  $10\text{ cm}^2$  projiziert werden. Dieser Wert „ $n$ “ steht mit der mittleren Fettzellgröße in folgenden Beziehungen: Der Querschnitt von  $n$ -Zellen nimmt bei 90facher Vergrößerung eine Fläche von  $10\text{ cm}^2$  ein. Wird der durchschnittliche Flächeninhalt des Querschnitts einer Zelle bei 90facher Vergrößerung mit „ $F$ “ bezeichnet, so ergibt sich:

$$n \cdot F = 10\text{ cm}^2; \text{ oder } F = \frac{10}{n}\text{ cm}^2;$$

Die Querschnitte von Fettzellen imponieren im histologischen Bild eines solchen Schnittes als überwiegend regelmäßig — polygonale Flächen, die sich mehr oder minder weitgehend einer Kreisfläche nähern — entsprechend der Tatsache, daß bei Entlastung der einzelnen Fettzelle vom Druck der Nachbarzellen der enthaltene Fetttropfen tatsächlich Kugelform annimmt. Wir haben deshalb den mittleren Querschnitt einer Zelle, der aus 500—2000 Zellen je Zipfel berechnet ist, für die weiteren Überlegungen annähernd als kreisförmig angenommen. Dadurch entsteht ein nur geringer Fehler, wie es vergleichende planimetrische Durchmesser- und Querschnittsbestimmungen an Fettzellen von Schnitten wie auch von Zupfpräparaten bestätigen (REH 1953). Für den Flächeninhalt des Querschnitts einer Zelle soll also  $F = \pi r^2$  gelten; für die obige Beziehung heißt das:

$$F = \pi r^2 = \frac{10}{n}\text{ cm}^2; \text{ oder } r = \sqrt{\frac{10}{\pi \cdot n}}\text{ cm};$$

für den wirklichen Halbmesser „ $r$ “ einer Fettzelle ergibt sich dann, da wir mit 90facher Vergrößerung arbeiteten:

$$r = \frac{1}{90} \cdot \sqrt{\frac{10}{\pi \cdot n}}\text{ cm};$$

das Volumen „ $V$ “ einer Kugel ist in folgender Gleichung aus dem Radius „ $r$ “ zu berechnen:

$$V = \frac{4}{3} \pi \cdot r^3; \text{ für } r = \frac{1}{90} \cdot \sqrt{\frac{10}{\pi \cdot n}} \text{ gesetzt:}$$

$$V \text{ (mittleres Fettzellvolumen)} = \frac{4 \cdot \pi \cdot \sqrt{10^3}}{3 \cdot 90^3 \cdot \sqrt{\pi^3} \cdot \sqrt{n^3}};$$

für den Ausgangswert „ $n_0$ “ ergibt sich dann:

$$v_0 = \frac{4 \cdot \pi \cdot \sqrt{10^3}}{3 \cdot 90^3 \cdot \sqrt{\pi^3} \cdot \sqrt{n_0^3}};$$

und für den Wert „ $n_1$ “:

$$v_1 = \frac{4 \cdot \pi \cdot \sqrt{10^3}}{3 \cdot 90^3 \cdot \sqrt{\pi^3} \cdot \sqrt{n_1^3}};$$

das gebildete Verhältnis  $v_0/v_1$  ist dann:

$$\frac{v_0}{v_1} = \frac{4 \cdot \pi \cdot \sqrt{10^3} \cdot 3 \cdot 90^3 \cdot \sqrt{\pi^3} \cdot \sqrt{n_1^3}}{4 \cdot \pi \cdot \sqrt{10^3} \cdot 3 \cdot 90^3 \cdot \sqrt{\pi^3} \cdot \sqrt{n_0^3}}; \text{ oder } \frac{v_0}{v_1} = \frac{\sqrt{n_1^3}}{\sqrt{n_0^3}};$$

diese Beziehung in die Formel  $\frac{G_0}{G_1} = \frac{v_0}{v_1} \cdot \frac{z_0}{z_1}$  eingesetzt:

$$\frac{G_0}{G_1} = \frac{\sqrt[n_1^3]{z_0}}{\sqrt[n_0^3]{z_1}}; \text{ oder } \frac{G_0^2}{G_1^2} = \frac{n_1^3}{n_0^3} \cdot \frac{z_0^2}{z_1^2}; \text{ oder } \frac{G_0^2}{G_1^2} n_0^3 = n_1^3 \cdot \frac{z_0^2}{z_1^2}; \text{ oder } \sqrt[3]{\frac{G_0^2}{G_1^2}} \cdot n_0 = n_1 \cdot \sqrt[3]{\frac{z_0^2}{z_1^2}};$$

$$\text{oder für } \sqrt[3]{\frac{z_0^2}{z_1^2}} = K \text{ gesetzt: } \sqrt[3]{\frac{G_0^2}{G_1^2}} \cdot n_0 = n_1 \cdot K;$$

Die Verhältniszahl „ $K$ “ ist in derselben Weise wie  $z_0/z_1$  ein Indikator für Änderung oder Konstanz der Zellzahl, nämlich

$K = 1$  bedeutet Konstanz der Zellzahl,  $K < 1$  Zellvermehrung und  $K > 1$  Abnahme der Zellzahl.

Der Ausdruck  $\sqrt[3]{\frac{G_0^2}{G_1^2}}$  repräsentiert das Verhältnis der Fettzipfelgewichte im Experiment; der Einfachheit wegen ist er mit „ $g$ “ bezeichnet; somit lautet die Beziehung zwischen Zellzahl, Gewicht und Zellgröße:

$$g \cdot n_0 = n_1 \cdot K.$$

Aus dieser Gleichung ist „ $K$ “ als Indikator der Zellzahländerung durch die experimentell feststellbaren Größen  $g$ ,  $n_0$  und  $n_1$  zu ermitteln.

*Fehlerquellen* bei der Bestimmung der einzelnen Größen: 1. Beim Lösen des Fettzipfels von Hoden und Nebenhoden kann das Verbleiben von Fettgewebe an den Organen einen Fehler darstellen, der sich beim Wiegen des Fettzipfelpräparates auswirken würde; dieser Fehler kann aber durch sorgfältige Präparation praktisch vermieden werden. Außerdem kann das Gewicht des Zipfels durch außen anhaftendes Blut verfälscht werden; deshalb wurde jedes Präparat sogleich nach Exstirpation mit neutralem Formalin abgespült. Schließlich ist ein Fehler beim Wiegen selbst, der etwa bis 10 mg (1%) betragen könnte, ohne praktische Bedeutung.

2. Beim Auszählen der Fettzellen in einem der Gewebsbezirke kann ein Fehler dadurch entstehen, daß sich die Zellgrenzen nicht mit der Begrenzungslinie der auszuzählenden Fläche decken; dieser Fehler ist natürlich der Länge der Begrenzungslinie direkt proportional. Deshalb wurde die kleinstmögliche Begrenzungslinie, der Kreisumfang, gewählt. Durch die Begrenzungslinie angeschnittene Zellen wurden nur dann mitgezählt, wenn mehr als die Hälfte ihres Querschnitts innerhalb der markierten Fläche lag.

### Ergebnisse

Im *ersten Versuch* (Hungerversuch) zeigt sich nach der Gewichtsabnahme im histologischen Bild eine erhebliche Verkleinerung der Fettzellen (s. Abb. 3 u. 4). Der Mittelwert der 12 erhaltenen Werte für  $K$  ergibt  $K_m = 1,0017$ .

Der *zweite Versuch* (Hunger-Mast-Versuch) zeigt nach einer Gewichtszunahme eine deutliche Vergrößerung der Fettzellen im histologischen Bild (s. Abb. 5 u. 6). Der Mittelwert für die hierbei erhaltenen Werte von  $K$  ergibt  $K_m = 1,002$ .

Schließlich ergab der *Kontrollversuch* einen Mittelwert von  $K_m = 1,0079$ .

Im Experiment fand sich eine Streuung des Wertes  $K$  von 0,968 bis 1,057; d. h. die größten Abweichungen von 1 betragen  $-3,2\%$  und  $+5,7\%$ . Alle anderen Werte liegen innerhalb dieser Grenze. Die geringe Abweichung von dem

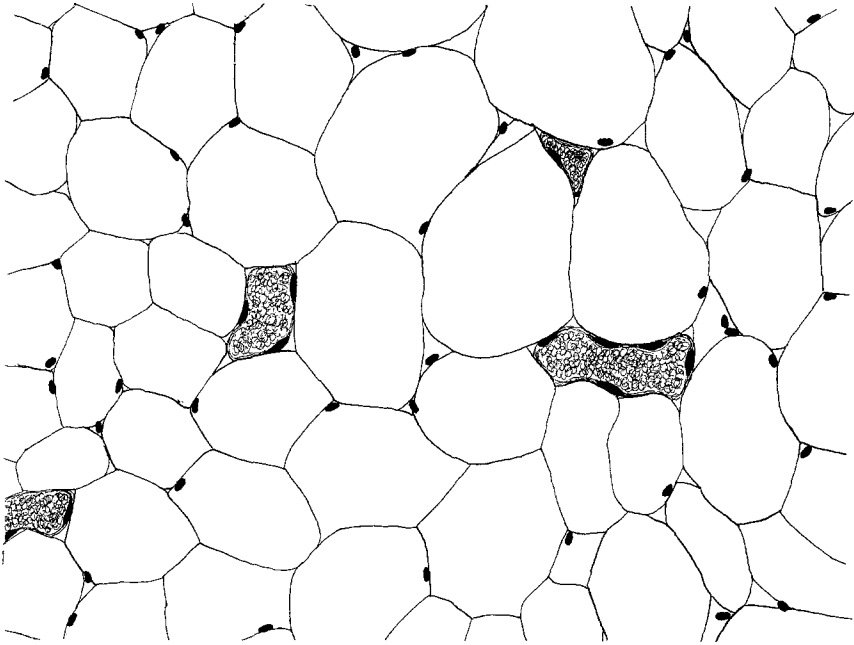


Abb. 3. Fettgewebe eines Hodenfettzipfels der Ratte *vor* dem Hungerversuch

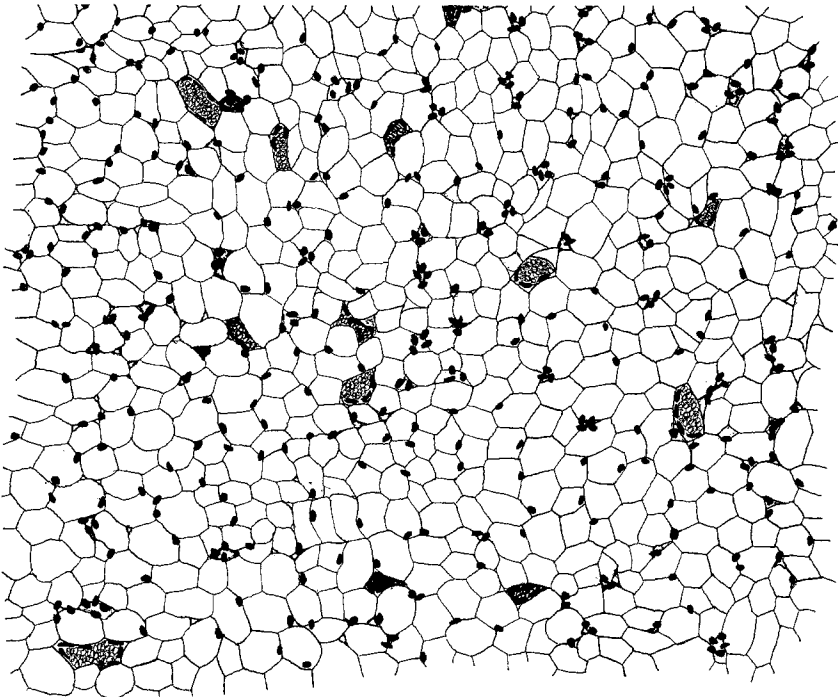


Abb. 4. Fettgewebe des anderen Hodenfettzipfels derselben Ratte *nach* Gewichtsabnahme

Mittelwert 1 könnte schon durch die normalerweise vorhandenen Unterschiede zwischen den beiden Zipfeln bedingt sein. Jedenfalls ergibt sich eine für ein

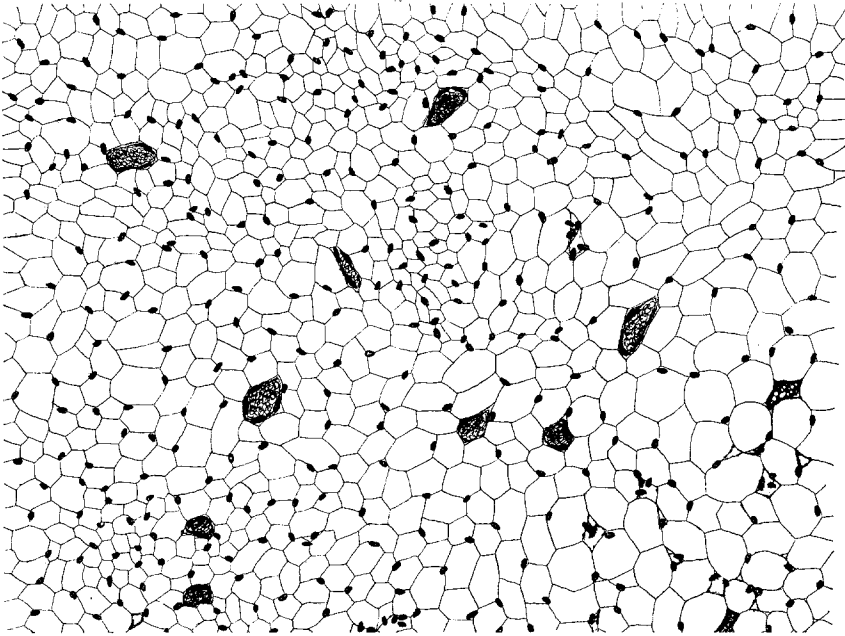


Abb. 5. Fettgewebe eines Hodenfettzipfels der Ratte nach 6wöchigem Hunger

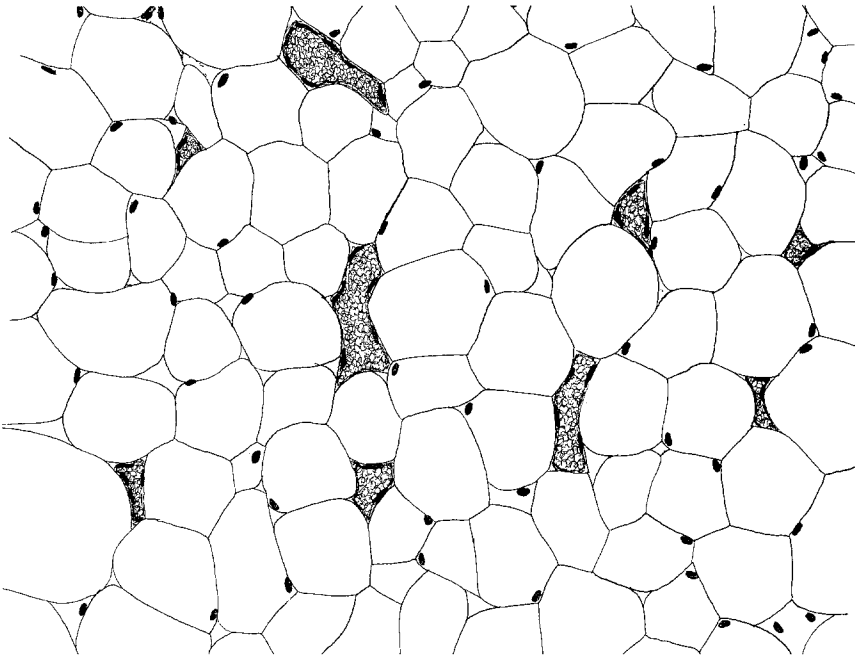


Abb. 6. Fettgewebe des anderen Hodenfettzipfels derselben Ratte nach Gewichtszunahme

biologisches Experiment erstaunlich geringe Streuung um den Wert 1, der uns anzeigt, daß die Zellzahl trotz der Gewichtsschwankungen des Fettzipfels die gleiche geblieben ist. Man kann daraus schließen, daß unter den verschiedenen

Ernährungsbedingungen bloß die Größe des in der Zelle vorhandenen Fetttropfens schwankt, der — je nach Bedarf — abgebaut oder vergrößert wird. Es kommt also weder bei Mast zu einer Vermehrung, noch bei Hunger zu einer Verminderung der Zahl der Fettzellen des Hodenfettzipfels.

Da die Fettzellen unter beiden Bedingungen eng aneinanderliegen, müssen wir annehmen, daß das sie umschließende Gitterfaserhäutchen sich je nach Bedarf dehnen und zusammenziehen kann, etwa wie eine Gummiblase, die man verschieden stark füllt. Diese Feststellung gewährt uns nicht nur einen Einblick in dieses biologische Verhalten der Fettzellen, sondern auch in die physikalische Beschaffenheit des Gitterfaserhäutchens, dessen elastische Eigenschaften sich auf diese Weise klar ergeben. Ob sich dabei die in eine Grundmembran eingelagerten Fasern dehnen oder verschieben, läßt sich natürlich heute noch nicht sagen.

Unwillkürlich legt man sich die Frage vor, bis zu welchem Grad eine solche Blase bzw. Zellhülle sich dehnen kann, und was geschähe, wenn sie ihren Inhalt ganz verlöre. Es scheint uns denkbar, daß dann, wenn die Vergrößerung der Fettzellen eine obere Grenze erreicht hat, also der als natürlicher Speicher zur Verfügung stehende Raum gefüllt ist, neuer Raum an verschiedenen Stellen des Körpers durch Neuentstehung bzw. Neudifferenzierung von Fettzellen aus dem undifferenzierten Mesenchym geschaffen wird. Bei völligem Verlust des Fetttropfens dürfte auch die die Zelle umgebende Gitterfasermembran verschwinden, die ja dann gewissermaßen ihren Sinn verloren hat. Die hier gemachten Feststellungen und Folgerungen betreffen natürlich nur den Hodenfettzipfel der Ratte. Es ist aber durchaus wahrscheinlich, daß sie für das ganze Fettgewebe der Ratte, ja darüber hinaus für andere Säuger incl. den Menschen Gültigkeit haben.

### Zusammenfassung

Am Hodenfettzipfel der Ratte konnte gezeigt werden, daß eine Volumenänderung des Fettdepots lediglich durch eine Änderung der Größe des in jeder Fettzelle vorhandenen Fetttropfens bewerkstelligt wird, wobei die Anzahl der einmal vorhandenen Fettzellen konstant bleibt.

### Summary

It could be shown in the testicular fat appendage of the rat that a change in the volume of the fat depot is effected by a change in the size of the fat droplet within each fat cell. The number of the fat cells, however, remains constant.

### Literatur

- HAUSBERGER, FR. X.: Über die genetischen und funktionellen Beziehungen zwischen den Fettzellen und den Zellen des lockeren Bindegewebes. Arch. exp. Zellforsch. **20**, H. 3/4 (1937).  
 — Über die Wachstums- und Entwicklungsfähigkeit transplantierter Fettgewebskeimlager von Ratten. Virchows Arch. path. Anat. **302**, H. 4 (1938).  
 REH, H.: Die Fettzellgröße beim Menschen und ihre Abhängigkeit vom Ernährungszustand. Virchows Arch. path. Anat. **324**, 234—242 (1953).