

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Leiter: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über den Fettgehalt der Lungen von Feten.

Von

Dr. phil. H. R. Kanitz.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 27. September 1933.)

Die Lunge ist das erste und einzige Organ, dessen Capillaren sozusagen von dem gesamten resorbierten Nahrungsfett durchströmt werden, sofern dieses den Weg über die Chylusgefäße nimmt. Ihre Bedeutung im Gesamtstoffwechsel des Organismus, soweit sie nicht mit der Atmungsfunktion, die sie für den Gesamtkörper zu verrichten hat, zusammenhängt, wird durch zahlreiche Beobachtungen erwiesen. 1908 untersuchten *Saxl*¹, *Sieber*² und *Pagenstecher*⁴ die Lipase des Lungengewebes. In neuerer Zeit wiesen *Roger*⁸ und seine Mitarbeiter auf die fettspeichernde und -zersetzende Wirkung der Lungen hin. Der Fettspeicherung „Lipopexie“ stehen eine oder mehrere Lipasen gegenüber, die eine Fettzerstörung „Lipodierese“ verursachen. Die von den französischen Autoren behauptete Gesetzmäßigkeit der Differenz des Fettgehaltes im arteriellen und venösen Blut wird von *Markowitz* und *Mann*¹⁷, *Cantoni*¹⁷, *Caccuri*¹⁷ und in dem neuesten Schrifttum von *Hoppe*¹⁷ bestritten. Letzterer hält die Beobachtung von *Roger* nach intravenöser Injektion von Olivenöl nicht für eine Fettspeicherung in den Lungen, sondern für eine Fettembolie. Einer solchen Auffassung aber widersprechen die Feststellungen von *Huguemin*¹¹, der betont, daß die Fettsubstanzen von den Alveolarepithelien festgehalten und phagocytiert werden. Gleicher Ansicht ist *Quensel*¹⁶, der das Vorkommen von Fettstoffen morphologisch in Sputum und Lungen untersuchte. Sputa gesunder Individuen haben als normalen Bestandteil große Zellen mit oder ohne Einschlüsse, die mit den sog. Alveolarepithelien identisch sind. Die gleichen meist mit anisotropen Fettstoffen beladenen Zellen und die gleichen Fettstoffe findet er in Sputis und Lungen, so daß er die Anhäufung dieser Fettstoffe und ihre Verarbeitung mit dem Stoffwechsel in Verbindung bringt.

Die chemischen Untersuchungen der Lungensubstanz bis zum Jahre 1923 hat *Pinkussen*⁹ in seinem Aufsatz zusammengestellt. Die Unklarheit, die trotz dieser vielen Arbeiten herrschte, war für *Mischnat, Schoenen* und *Junkersdorf*¹² der Anlaß, den Einfluß der Ernährung, Mast, Hunger und von stoffwechselphysiologischen Substanzen auf den Fettgehalt der Lungen bei Hunden zu studieren. Ihr auf Trockensubstanz berechneter Mittelwert liegt bei 12,3% Fett, nicht berücksichtigt bei der Berechnung sind die Hungertiere, deren getrocknete Lungensubstanz nur 4,7% Fett enthält. Einen ziemlich konstanten Fettgehalt findet *Frank*⁷ bei gesunden, tuberkulösen und rot hepatisierten Lungen von Menschen, der mit Einschluß des Cholesterins auf Trockensubstanz umgerechnet bei 9,8% liegt. Bei der Durchsicht des Schrifttums der Lungenaufarbeitungen sind zumeist zwei Mängel festzustellen. Sehr viele Untersucher benutzen für ihre Bestimmungen nur einzelne Lungenstückchen, obwohl der Fettgehalt sicher nicht gleichmäßig verteilt ist. Außerdem wurden die Lungen und Lungenabschnitte nicht blutfrei analysiert. Ein Ausbluten der Tiere und leichtes Ausdrücken des Lungengewebes reicht aber nicht aus, um das viele meist bald geronnene Blut aus den Capillaren herauszuschaffen. Infolge dieses Blutgehaltes können die erhaltenen Fett- und Lipoidwerte kein Maßstab für den wirklichen Fett- und Lipoidgehalt des Organs sein. Ferner gehen die Abbauprodukte des Blutfarbstoffes immer mit in den Ätherauszug, so daß auch hier zu hohe Fettwerte vorgetäuscht werden.

Diese Fehlerquellen wurden in der vorliegenden Arbeit vermieden, indem einmal die Lungen in sehr kurzer Zeit völlig blutfrei gewaschen und dann in ihrer Gesamtheit aufgearbeitet wurden. Wenn die Untersuchungen über den Fettgehalt der Lungen von Feten ein einwandfreies Ergebnis bringen sollten, mußte das geronnene Blut aus den Lungengefäßern vollständig herausgeschafft werden.

Diese Arbeit entstand im Verlauf und als Vorstudie zu „Quantitativen Untersuchungen über den Weg und Verbleib aromatischer Kohlenwasserstoffe und des Teers in der Lunge“, welche mit einem Forschungsstipendium der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaften ausgeführt wurde, für das ich auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

Experimenteller Teil.

1. Durchspülung.

Bei der Sektion wurden die Halsorgane der Feten im Zusammenhang herausgelöst. Die Obduktion wurde nur so weit vorgenommen, als es ohne Beschädigung der Lungen und ihrer Gefäße, speziell der Arteria pulmonalis möglich war. Bei wichtigen Fällen wurden die Lungen unter Erhaltung möglichst großer Äste der Arteria pulmonalis abgetrennt.

Falls eine histologische Untersuchung der Lungen nötig war, wurden vor dem Entbluten kleine Randstücke abgeschnitten und eingelegt. Das Fehlen eines solchen Stückes beeinflußte weder den Durchspülungserfolg noch die Analyse. Die Durchspülung geschah immer von der Arteria pulmonalis aus. Bei unbeschädigtem Stamm der Arteria pulmonalis wurde ein gut passendes, am Ende gekröpftes Glasrohr dicht bei der Mündung ins Herz eingebunden, andernfalls mußten Glasrohre von geringerem Kaliber in die erhaltenen Äste der Arteria pulmonalis eingepaßt werden. Die Aorta wurde, wenn nötig, durch eine Klemme verschlossen. Durch das eingebundene Glasrohr trat nun die Spülflüssigkeit ein. Eine Durchspülung mit physiologischer Kochsalzlösung unter geringem Überdruck ist zu langwierig und ohne Erfolg, da das in den Lungencapillaren und -gefäßen geronnene Blut nur mechanisch nach Dehnung der Gefäße herausgeschwemmt werden kann. Wegen der apparativen Schwierigkeiten war die Methode der Wahl der Anschluß an die Wasserleitung. Durch einen Gummischlauch wurde das Glasrohr mit der Wasserleitung verbunden. Druck und somit Durchströmungsgeschwindigkeit ließen sich bequem regulieren. Der Druck wurde so eingestellt, daß sich die Lungen auf das 2—3fache ausdehnten. Gleich mit den ersten rot gefärbten Wassermengen erschienen zahlreiche große und kleine Koagula. In 10—20 Min. waren die Lungen von frischen Feten völlig farblos. Älteres Material war mitunter leicht rosa gefärbt infolge Eintretens von Blutfarbstoffen in das Gewebe. Gelbfärbung der entbluteten Lungen ist ein Zeichen für Ikterus.

Die histologische Untersuchung einer so mit Leitungswasser durchspülten Lunge ergab, daß die gewünschte Vorbedingung der Blutfreiheit unter Erhaltung ihres morphologischen Aufbaues erreicht war.

In gleicher Weise ließ sich außer den Lungen von Erwachsenen, Meerschweinchen und Ratten auch eine ganze Ratte entbluten. Hierbei wurde das Glasrohr in die Aorta eingebunden und der Abfluß durch Aufschneiden des linken Vorhofes geschaffen. Die Muskulatur und Augen wurden farblos, die Leber schwach gelblich, die Nieren rotbraun-anämisch, aber die Milz blieb rot.

Die Durchspülung der Lungen und anderen Organen bis zur Blutfreiheit ging unter den gewählten Bedingungen so schnell, daß keine erheblichen und unübersehbaren Differenzen durch Lösen anderer in der Lunge bzw. den Organen enthaltenen Substanzen auftreten konnten, wie es *Higuchi*³ bei der langwierigen Durchspülung von Placenten mit Kochsalzlösung beobachtet hat. Denn Versuche mit 2stündiger Durchspülungsdauer ergaben, daß eine solche Durchspülung mit Leitungswasser keinen Einfluß auf den Fettgehalt des Organs hatte.

Lehrreich war, daß die Lipase auch nach dem Entbluten im Lungengewebe nachzuweisen war. Mittels der klassischen Fermentmethode wurden im Olivenöl nach 24stündiger Bebrütung bei 37° unter sterilen

Bedingungen annähernd gleiche Säurewerte erhalten, gleichgültig ob es sich um frisches Tier- oder altes Leichenmaterial von Feten oder Erwachsenen handelte.

2. Fettbestimmung.

Die entbluteten Lungen wurden unmittelbar an der Eintrittsstelle der Bronchialäste und -gefäße abgetrennt. Nachdem der größte Teil des Wassers abgelaufen war, wurden die Lungen bei 98—100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die getrocknete Substanz wurde fein gepulvert und im Soxhlet mit Benzin (Siedepunkt 100—110°) extrahiert, Dauer etwa 8—16 Stunden. Nach dem Filtrieren des Extraktes wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende Fett durch Wägung ermittelt. In der Tabelle wird das Fett in Prozent, bezogen auf Trockensubstanz, angegeben.

Das extrahierte Fett reagiert immer sauer, aber der Säuregrad kann nicht zur Charakterisierung herangezogen werden, weil, wie oben nachgewiesen, die fermentative Zersetzung des Fettes nach dem Tode weiter geht. Es werden so in Wirklichkeit infolge der fermentativen Abspaltung von Glycerin immer niedrigere Gesamtfftwerte aber höhere Säurewerte erhalten, als wie sie im Moment des Todes vorhanden sind. Aus dem gleichen Grunde erübrigte sich auch die Bestimmung der Verseifungs- oder Jodzahl oder die quantitative Aufarbeitung des Fettes. Qualitativ aber wurde die Verseifung durchgeführt. Nachgewiesen wurden: Glycerin, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sowie Cholesterin. Phosphorsäure war in keinem Falle in der Benzinfaktion nachzuweisen.

Färben des Fettes. Das aus den Lungen mit Benzin isolierte Fett färbte sich kräftig und gleichmäßig blau in einer konzentrierten Nilblausulfatlösung. Mit Fettponceau (Sudan III) färbte sich nur ein Teil orange an. Gebrauchte man gleichzeitig Hämalaun nach *Delafield*, so färbte sich ein anderer Teil blau. Zur Abtrennung des mit Sudan färbbaren Fettes wurde das Fett mit Aceton aufgenommen. Ein Teil blieb als ziemlich feste unlösliche Substanz zurück, eine Probe davon wurde in Äther gelöst und erwies sich als neutrales Fett. Dieses neutral reagierende Fett färbte sich zwar einheitlich blau in Nilblausulfatlösung, aber nicht vollständig orange in Sudan III. Der acetonlösliche Teil reagierte sauer und enthielt, auf Ölsäure berechnet, 34,3% Säure. Dieses saure Fett färbte sich einheitlich orange in Sudan III und einheitlich blau in Nilblausulfat.

3. Lipoidbestimmung.

Das beobachtete Schwanken der Fettwerte war auch später der Anlaß, im Anschluß an die Fettbestimmung noch die Lipide zu bestimmen, und deren quantitative Verhältnisse zu untersuchen. Diese fettähnlichen Substanzen wurden mittels ihrer Löslichkeit in Alkohol

abgetrennt. Der *Prozentgehalt* an Lipoiden mußte auf *entfettete Substanz* berechnet werden, damit er nicht durch den sehr großen schwankenden Fettgehalt beeinflußt wurde. Aus den erhaltenen Werten darf man wohl herauslesen, daß der Gehalt an Lipoiden sich nur in verhältnismäßig geringen Grenzen ändert, und daß diese Schwankungen vielleicht auch durch postmortale fermentative Zersetzung hervorgerufen werden. Eine Beziehung zwischen Fett und Lipoiden ist aber aus diesen Zahlen nicht herzuleiten. Gleichwohl wird aber die Entwicklung der fetalen Lunge durch den erhöhten Durchschnittswert von 9,2% (korrig.) Lipoid im 6. Schwangerschaftsmonat mit den teilweise sehr herausragenden Einzelwerten recht deutlich demonstriert. In den späteren Monaten stellt sich dann der Lipoidgehalt der entfetteten Lungensubstanz fast scharf auf 7% (korrig.) ein.

Methodik. Die Extraktionshülse mit dem entfetteten Trockenrückstand wurde im Luftstrom von den Resten des Benzins befreit und anschließend im gleichen Soxhlet 12—24 Stunden mit absolutem, mit Petroleum-Benzin vergälltem Alkohol ausgezogen. Die extrahierten Lipide wurden nach dem Filtrieren im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und gewogen. Der Rückstand ließ sich mit methylalkoholischer Kalilauge glatt verseifen. Nachgewiesen wurden: Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Glycerin, Cholesterin, N und Phosphorsäure. Die Anteile der einzelnen Komponenten wurden aus den obenerwähnten Gründen ebenfalls nicht quantitativ bestimmt.

4. Zusammenstellung der Ergebnisse.

Um Raum zu sparen, werden die bearbeiteten Fälle aus den Jahren 1932/33 nicht einzeln mit ihren Sektionsnummern und sonstigen Daten aufgeführt. Es werden das Alter, die Zahl der untersuchten Fälle und die ermittelten Durchschnittswerte des Fett- und Lipoidgehaltes angegeben, und zwar das Fett bezogen auf Trockensubstanz in Prozenten und die Lipide bezogen auf entfettete Trockensubstanz als Prozent (korrig.). In den dazugehörigen Klammern werden die beobachteten Grenzwerte verzeichnet. Sämtliche Fälle hatten keine Zeichen von Syphilis.

Alter	Zahl der Fälle	Fett %	Grenzwerte	Lipide (korrig.) %	Grenzwerte
6 Monate	14	15,82	(23,18—10,9)	9,2	(15,45—5,2)
7 "	33	15,7	(31,15— 7,9)	7,61	(10,05—3,9)
8 "	25	14,2	(41,7 — 5,97)	6,82	(10,03—3,92)
9 "	7	18,45	(26,35— 6,48)	7,33	(9,83—6,33)
Ausgetragene } Neugeborene }	28	23,35	(33,2 — 16,45)	7,00	(8,75—3,93)
Ältere Säuglinge	4	10,95		nicht bestimmt	

Siehe Abbildung auf der nächsten Seite.

5. Der Einfluß der Ernährung auf den Fettgehalt der Lungen.

Zur Frage des Einflusses der Ernährung auf den Fettgehalt der Lungen überließ mir Herr Dr. *Ungar* vom hiesigen Institut 5 Kaninchen, die für andere Zwecke gefüttert worden waren. Kaninchen von etwa 2000 g wurden pro Tag und Tier mit 4 ccm Leinöl, das 0,4 g Cholesterin enthielt, 146 Tage gefüttert. Nach dem Töten wurden die Lungen wie üblich entblutet und nach dem Trocknen auf den Fettgehalt untersucht. Nr. 153 enthielt 26,3%, Nr. 154 33,1%, Nr. 155 27,2%, Nr. 156 23,6% und Nr. 161 26,0% Fett (auf Trockensubstanz berechnet).

Zwei Kaninchen, die in der üblichen Art ohne besondere Fettzulage gehalten worden waren, wurden zur Bestimmung des Fettgehaltes der Lungen durch Hals- schnitt getötet. Die nichtdurchspülten Lungen enthielten 13,6 und 12,65% Fett, ebenfalls auf Trockensubstanz berechnet. Nach Abzug des Blutfettes werden sich, wie auch beim Menschen und den anderen Säugetieren, Fettwerte ergeben, die sich um 10% der Trockensubstanz bewegen.

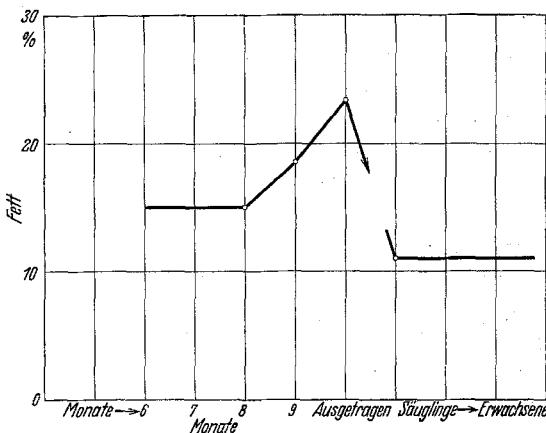


Abb. 1. Graphische Darstellung des Fettgehaltes in der Lunge von Feten (schematisch dargestellt).

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Untersuchungen sind eine Bestätigung der experimentellen Arbeit von *Scammon*¹⁴, daß im fetalen Leben sich die Zunahme des Fettgehaltes der Lungen bis zur Geburt erstreckt, und daß diese Zunahme in den beiden letzten Monaten besonders ausgesprochen ist. Die fetale Lunge erhält aber obendrein kurz vor der Geburt noch ein besonderes Quantum Fett, das genau wie das früher erwähnte Fett ebenfalls nicht als Fettröpfchen in ihr deponiert wird. Dieses Fett könnte als eine Art sehr feiner Überzug auf dem Lungenepithel lagern und dann die Oberflächenspannung in der Lunge irgendwie beeinflussen. Neben dieser physikalischen Aufgabe könnte aber auch eine hygienische erfüllt werden. Die äußerst feine Fettschicht ist ein Schutz gegen die plötzlich mit der Außenluft eintretenden Bakterien.

Man kann aber auch den Fettgehalt des Lungengewebes vom Standpunkt der Stoffwechsellehre aus betrachten. Es könnte ein fettreicheres

Protoplasma entweder als eine Fetteiweißverbindung oder durch Fett-adsorption vorliegen. Die Maskierung des Fettes ist durch eine hoch-disperse Form bedingt, wobei sich Adsorptionskräfte zwischen Eiweiß-körpern und Fetten bemerkbar machen (*J. Müller* ⁵). Damit würde erklärt, warum so wenig Fett färbetechnisch in frischen Organen nachzuweisen ist. Unbekannt aber bleibt, welche Zellen das Fett aufnehmen. Erst wenn durch den Prozeß der chemischen Aufarbeitung (Trocknung) das Fett sich wieder von seinem Träger löst und als Fetttropfen heraus- tritt, wird es färbetechnisch nachweisbar. Man sieht dann die getrocknete Lunge von einer fettig-glasigen Haut überzogen.

Der ganze Vorgang der besonderen Fettanreicherung des Lungen- gewebes kurz vor der Geburt hat vielleicht auch teleologisch die Bedeu- tung, die Lungen für ihre plötzliche, starke, physikalische Beanspruchung vorzubereiten und ihnen einen gewissen Vorschuß von Nährmaterial mitzugeben, bis nach Umschaltung der Zirkulation bei der Geburt eine dauernde gleichmäßige Nahrungszufuhr gesichert ist und sich der Stoff- wechsel des Lungengewebes auf dem erhöhten Niveau, das die starke funktionelle Beanspruchung verlangt, eingestellt hat. Der Körper sorgt somit kurz vor dem Übergang des embryonalen Lebens in das post-embryonale durch Fettzufuhr zur Lunge für den Beginn der normalen Leistung, welche die Lunge im postembryonalen Leben zu verrichten hat. Bei dem dauernd gleichmäßigen Tempo der Lungenarbeit stellt sich später ein Gleichgewichtszustand zwischen Fettzufuhr und Fettverbrauch in der Lunge her. Der Fettüberschuß, den die Lungen kurz vor der Geburt erhalten haben, wird beim Einregulieren des ganzen Organismus verbraucht. So kommt dann später beim Säugling ein durchschnitt- licher Fettgehalt des Organs zustande, der fast 50% unter dem Fettgehalt liegt, den die Lungen während des ganzen embryonalen Lebens mit Ausnahme der Zeit kurz vor dem Eintritt der Geburt hatten. Der normale Fettgehalt in der Lunge des Säuglings und Erwachsenen wie auch der anderen Säugetiere liegt bei ungefähr 10% der Trockensubstanz.

Bei stark forzierter Ernährung mit Fett wird es möglich, wie die Versuche am ausgewachsenen Kaninchen zeigten, auch im postembryonalen Leben den Lungenfettgehalt über das durchschnittliche Normal- maß hinaus wesentlich zu erhöhen. Diese Steigerung scheint in einem bestimmten Verhältnis zur Menge des Nahrungsfettes zu stehen.

Wenn bei Durchströmungsversuchen der Lunge im Tierkörper mit Fett durch Fettanreicherung des Lungenarterienblutes oder bei einem Vergleich des Lungenarterien- und des Lungenvenenblutes bald Befunde erhoben werden, die für eine Fettzehrung in der Lunge sprechen, bald gegenteilige Befunde, so beweisen alle diese Befunde bei der Labilität des Blutfettspiegels nichts gegen die aus meinen analytischen Befunden am Lungengewebe selbst sich herleitende Erkenntnis, daß die Lungen am Fettumsatz des Körpers beteiligt sind, und der Lungenfettgehalt

durch das Nahrungsfett beeinflußbar ist. Nur die Größe des Fettumsatzes in der Lunge kann künftig noch zur Diskussion stehen. An der Tatsache, daß die Lungen überhaupt an dem Fettstoffwechsel in beachtenswerter Weise teilnehmen, kann nicht mehr gezweifelt werden.

Schrifttum.

- ¹ *Saxl*: Biochem. Z. **12**, 343 (1908). — ² *Sieber*: Z. physiol. Chem. **55**, 177 (1908). — ³ *Higuchi*: Biochem. Z. **15**, 95 (1908). — ⁴ *Pagenstecher*: Biochem. Z. **18**, 285 (1909). — ⁵ *Müller, J.*: Hoppe-Seylers Z. **86**, 496 (1913). — ⁶ *Busquet u. Vischniac*: Soc. Biol. **64**, 852 (1921). — ⁷ *Frank*: Z. exper. Med. **36**, 127 (1923). — ⁸ *Roger, G. H.*: Questions actuelle de Biologie Medical 1924; Acad. de méd. **4**, 10, 21. — ⁹ *Pinkussen*: Oppenheimer's Handbuch der Biochemie der Menschen und der Tiere, Bd. 4, S. 288. 1925. — ¹⁰ *Jost*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5. 1928. — ¹¹ *Huguenin*: Anal. d'Anat. path. **93** (1930). — ¹² *Mischnat, Schoenen u. Junkersdorf*: Pflügers Arch. **226**, 448 (1930). — ¹³ *Migliavana*: Riv. Biol. **12**, 18 (1930). — ¹⁴ *Scammon*: Acta paediatr. (Stockh.) **11**, 354 (1930). — ¹⁵ *Seemann*: Die Histobiologie der Lungenalveole. Jena 1931. — ¹⁶ *Quensel*: Upsala Läk.för. Förh. Ny följd **38** (1932). — ¹⁷ *Hoppe*: Z. exper. Med. **89**, 97 (1933).
-