

171. Über die Lipide des Mekoniums

von Karl Bernhard und F. Lindlar.

(23. VI. 56.)

Das Mekonium, der Darminhalt des Neugeborenen vor der Nahrungsaufnahme, soll aus Darmsekreten, Galle und geschlucktem Fruchtwasser durch Eindickung gebildet werden. Es ist steril und geruchlos. Darin wurden nachgewiesen: Nucleoproteide, Harnsäure, Gallensäuren, Gallenfarbstoffe, Fette, Cholesterin, anorganische Salze, eine Reihe von Fermenten¹⁾ und auch Blutgruppen-spezifische Polysaccharide²⁾. Unter den Lipiden fanden *Schoenheimer & Hilgetag*³⁾ Cetylalkohol, ganz kürzlich *Doisy* und Mitarb.⁴⁾ Oestriol, *Kinsella & Francis*⁵⁾ 17-Ketosteroide und *Odin*⁶⁾ Neuraminsäure.

Nachdem auf dem Gebiete der Identifizierung und quantitativen Bestimmung der Fettsäuren neue, zuverlässige Methoden zur Verfügung stehen, schien es uns angezeigt, die Lipidanteile des Mekoniums einer quantitativen Untersuchung zu unterziehen.

Frakt. Nr.	Frisch- gew. g	Trockengewicht		Lipide in % des Trockengewichtes		
		g	%	Gesamt- lipide	Fettsäuren	Unver- seifbares
1	30,0	7,1	23,7	8,7	2,2	6,1
2	441,2	114,1	25,8	8,4	2,0	5,7
3	70,4	18,1	25,7	8,5	1,7	6,4
4	126,4	33,4	26,5	9,2	1,6	6,6

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass das gesammelte, klebrige, grünschwarze Material⁷⁾ 23,7–26,5% Trockensubstanz lieferte, aus der die Gesamtlipide und schliesslich die Fettsäuren und das Unverseifbare abgetrennt wurden. Nur rund die Hälfte der Fettsäuren (53%) war verestert, die andere Hälfte lag auch nicht als Seifen, sondern frei vor. Die erhaltenen Lipide waren P-frei, durch Eintragung der konzentrierten Lösung in Aceton trat keine Phosphatidfällung ein.

¹⁾ *Th. Koller, E. Held & W. Neuweiler*, Lehrbuch der Geburtshilfe, Basel 1953, S. 236.

²⁾ *S. Rapoport & D. J. Buchanan*, *Sci.* **112**, 150 (1950).

³⁾ *R. Schoenheimer & G. Hilgetag*, *J. biol. Chemistry* **105**, 73 (1934).

⁴⁾ *R. A. Kinsella jr., F. E. Francis, S. A. Thayer & E. A. Doisy*, *J. biol. Chemistry* **219**, 265 (1952).

⁵⁾ *R. A. Kinsella jr. & F. E. Francis*, *J. clin. Invest.* **34**, 945 (1955).

⁶⁾ *L. Odin*, *Acta chimica scand.* **9**, 862 (1955).

⁷⁾ Wir danken dem Direktor der Frauenklinik, Herrn Prof. Dr. med. *Th. Koller*, für dessen Überlassung.

Die Gesamtfettsäuren, durch Verseifung der Lipoide und Vereinigung mit den freien Fettsäuren erhalten, haben wir in Aceton gelöst und durch Tiefkühlung in feste und flüssige Anteile getrennt. Die festen Säuren wiesen eine Jodzahl von 8 auf und waren farblos. Durch Papierchromatographie⁸⁾ wurde ihre Zusammensetzung wie folgt ermittelt:

Palmitinsäure 41%, Stearinsäure 18%, Arachin- und Behensäure inkl. höhere Säuren 41%.

Die Anwesenheit von Arachin- und Behensäure liess sich sicher beweisen. Die papierchromatographische quantitative Bestimmung wird durch die Gegenwart einer oder mehrerer Säuren mit mehr als 22C-Atomen erschwert. Auch die Oxydation der langkettigen, ungesättigten, aber festen Fettsäuren mit Kaliumpermanganat änderte daran nichts.

Vom Gemisch der flüssigen Säuren, eines gelbbraunen Öles (JZ. 95—97), haben wir eine Probe durch Alkalibehandlung isomerisiert und dafür auf Grund des anschliessend gemessenen UV.-Spektrums folgende Zusammensetzung berechnen können⁹⁾:

Monoensäuren (inkl. noch beigemengte gesättigte Fettsäuren)	85%	Tetraensäuren	4%
Diensäuren	6%	Pentaensäuren	1%
Triensäuren	2%	Hexaensäuren	2%

Da auch bei wiederholter Tiefkühlung die flüssigen Säuren stets noch etwas gesättigte enthalten, wurde zu ihrer Erfassung eine Probe mit Permanganat oxydiert. Die Jodzahl dieses oxydierten Gemisches war 0. Stearinsäure liess sich darin nur in Spuren nachweisen, indessen waren 12% Palmitinsäure vorhanden. Wir haben zur Bestimmung der Kettenlänge das Gemisch der flüssigen Säuren völlig hydriert und darauf durch Papierchromatographie folgende Zusammensetzung erhalten:

Säuren: C₁₆, 21%; C₁₈, 55%; C₂₀, 14%; C₂₂, 10%.

Die Anwesenheit geringer Mengen von gesättigten Säuren mit niederer C-Zahl liess sich nicht beweisen, aber auch nicht mit Sicherheit ausschliessen.

Das Unverseifbare stellte eine leicht gelblich gefärbte Substanz dar, die zur Hauptsache aus Squalen und Cholesterin bestand. Eine erste Trennung in diese beiden Fraktionen gelang durch mehrfaches Umkristallisieren aus heissem Äthanol, wobei 6,83 g Ausgangsmaterial 5,10 g Cholesterin und 1,38 g Squalen lieferten. Die weitere Reinigung erfolgte durch Chromatographie auf Aluminiumoxyd. Das reine Squalen haben wir nach *Langdon & Bloch*¹⁰⁾ in das Hexahydrochlorid übergeführt, Smp. 109—114° (bei stärkerem Erhitzen Zersetzung unter HCl-Abspaltung). Anschliessend trennten wir es mittels heissem Aceton in die Isomere. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Acetonlöslichen aus Aceton erhielten wir farblose, feine Blättchen vom Smp. 111—113°. Der acetonunlösliche Anteil zeigte zweimal aus Äthylacetat umkristallisiert einen Smp. von 138°. Schliesslich wurde von einem säulenchromatographisch gereinigten Präparat ein IR.-Spektrum aufgenommen, das sich mit demjenigen von reinem, natürlichem Squalen als identisch erwies¹¹⁾. Es liess sich berechnen, dass die Trockensubstanz aus dem Mekonium rund 1% Squalen und etwa 4,4% Cholesterin enthielt. Andere Steroide scheinen in diesem durch alkalische Verseifung gewonnenen Material nicht mehr vorhanden zu sein¹²⁾.

⁸⁾ *H. Wagner, L. Abisch & K. Bernhard*, *Helv.* **33**, 1536 (1955).

⁹⁾ Vgl. *K. Bernhard & F. Lindlar*, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **14**, 113 (1956).

¹⁰⁾ *R. G. Langdon & K. Bloch*, *J. biol. Chemistry* **200**, 129 (1953).

¹¹⁾ Vgl. *O. Isler, R. Rugg, L. Chopard, H. Wagner & K. Bernhard*, *Helv.* **39**, 897 (1956).

¹²⁾ Wir verdanken Herrn Dir. Dr. *A. Wettstein* und Herrn Dr. *R. Neher* der *CIBA AG.* eine diesbezügliche Prüfung.

Diskussion der Ergebnisse. Sorgfältig gesammeltes Mekonium wies rund 25% Trockensubstanz auf, welche durch Ätherextraktion im Mittel 8,7% Lipide, grösstenteils Unverseifbares, ergab. Phosphatide waren nicht vorhanden. Bemerkenswerterweise lag rund die Hälfte der Fettsäuren frei vor.

Die Gesamtfettsäuren liessen sich in 55% feste und 45% flüssige Säuren aufteilen. Erstere bestanden zu rund 40% aus Vertretern mit 20 oder mehr C-Atomen, darunter Arachin- und Behensäure. Dieser Befund verdient Beachtung, da in menschlichen Organ- und Depotfetten nur sehr geringe Mengen solcher Säuren nachweisbar sind. Andererseits ist der Gehalt an höher ungesättigten Fettsäuren eher gering zu nennen, denn die Monoensäuren überwiegen bei weitem die Dien-, Trien-, Tetraen-, Pentaen- und Hexaensäuren, die nur im Ausmasse von wenigen Prozenten an der Zusammensetzung partizipieren.

Das Unverseifbare bestand in der Hauptsache aus Cholesterin. Auffällig ist der erhebliche Gehalt an Squalen, das unseres Wissens bis anhin im Mekonium noch nicht nachgewiesen wurde. Čmelík¹³⁾ hat in der *Vernix caseosa* Squalen aufgefunden. Offenbar wird dieses Intermediärprodukt der Cholesterinsynthese während des embryonalen Lebens vermehrt gebildet bzw. angereichert und in den Darm ausgeschieden.

Zusammenfassung.

Eine fettchemische Untersuchung von Mekonium ergab 23,7 bis 26,5% Trockensubstanz, enthaltend 8,4–9,2% Gesamt-Lipide, vor allem Unverseifbares. Letzteres bestand hauptsächlich aus Cholesterin und Squalen. Die Fettsäuren kamen zur Hälfte frei vor und setzten sich zu einem beträchtlichen Anteil aus Säuren mit 20 und mehr C-Atomen zusammen. Polyensäuren waren nur mässig vertreten. Phosphatide fehlten.

Für die vorliegende Untersuchung erfreuten wir uns einer finanziellen Unterstützung der *Astra Fett- und Ölwerke AG.*, Steffisburg.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

¹³⁾ S. Čmelík, N. Petrak-Longhino & F. Mihelić, Biochem. Z. **322**, 355 (1952).