

- [12] B. FECHTIG, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **43**, 1570 (1960); frühere Lit. daselbst.
- [13] K. K. CHEN & F. G. HENDERSON, *Arch. int. Pharmacodyn. Therap.* **140**, 8 (1962); frühere Lit. daselbst.
- [14] J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 987 (1955).
- [15] W. BLOME & T. REICHSTEIN, *Pharmac. Acta Helv.* **22**, 235 (1947).
- [16] «Dünnschichtchromatographie», herausgegeben von E. STAHL, Springer-Verlag, Berlin 1962.
- [17] G. PATAKI, «Dünnschichtchromatographie in der Aminosäure- und Peptid-Chemie», Walter de Gruyter & Co., Berlin 1966; weitere Lit. daselbst.
- [18] D. L. KEDDE, *Pharmac. Weekbl.* **82**, 741 (1947).
- [19] CH. TAMM, G. VOLPP & G. BAUMGARTNER, *Helv.* **40**, 1469 (1957).
- [20] E. STEINEGGER & A. KATZ, *Pharmac. Acta Helv.* **22**, 1 (1947).
- [21] R. BRANDT, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49**, 1662 (1966).
- [22] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 883 (1948).
- [23] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930).
- [24] HEINZ KAUFMANN, *Helv.* **48**, 769 (1965).
- [25] J. SCHMUTZ, *Helv.* **31**, 1719 (1948).

26. Zur Kenntnis der Neutrallipide aus Säuglingshirnen

von Peter Lesch, Sylvia Meier und Karl Bernhard

(2. XII. 66)

Frühere Untersuchungen liessen hinsichtlich der Neutrallipide aus verschiedenen Hirnregionen zwischen Organen alter Probanden [1] und solchen von Früh- und Neugeborenen [2,3] ausgeprägte Unterschiede erkennen. Weitgehend anders verhalten sich vor allem die Cerebroside, welche in letzteren Hirnen kaum nachweisbar sind, bei alten Personen aber rund 20% der weissen Substanz ausmachen. Dasselbe gilt in einem gewissen Masse auch für die Sphingomyeline. Reinlipide aus den Hirnen alter Menschen enthielten davon etwa 8%, solche aus Hirnen von Neugeborenen nur 4%. Die spezifischen Hirnlipide, deren Fettsäuren, wie wir mit radioaktivem Acetat zeigten [3], einen viel langsameren Turnover aufweisen als diejenigen der Lecithine, sind in jungen Gehirnen also in viel geringerer Konzentration als bei Erwachsenen vorhanden.

Um das Verhalten dieser Hirn-Bestandteile im Verlaufe der Myelinisierung zu verfolgen, haben wir fünf Organe von Säuglingen untersucht, die nach einer Lebenszeit

Tabelle 1. *Reinlipide und Gesamttrockensubstanz in Prozenten des Frischgewichtes*
Mittelwerte und Standardabweichungen von 5 Hirnen 6 Monate alter Säuglinge

		Grosshirn		Zwischenhirn	Mittel- Rautenhirn
		Rinde	Mark		
Reinlipide	\bar{x}	3,3	3,7	4,3	3,8
	s	0,49	0,57	0,52	0,55
Trockensubstanz	\bar{x}	14,3	15,1	16,8	17,6
	s	1,2	1,9	1,8	1,9
Verhältnisse Reinlipide zur Trockensubstanz	\bar{x}	0,23	0,25	0,25	0,22
	s	0,02	0,03	0,02	0,01

von 6 Wochen *ad exitum* kamen, ohne dass das Hirn sichtbare pathologisch-anatomische Veränderungen zeigte, und zwar wurden Proben von vier Hirnregionen nach den früher geschilderten Verfahren aufgearbeitet.

Wenn hinsichtlich der Gesamttrockensubstanz für die einzelnen Hirnregionen keine signifikanten Unterschiede vorliegen, besteht ein solcher ($p = < 0,05$) bezüglich der Reinlipide zwischen Rinde und Zwischenhirn (Tabelle 1). Gegenüber den Hirnen von Früh- und Neugeborenen ist eine deutliche Zunahme der organischen Substanz feststellbar, die Trennung der Reinlipide (Tabelle 2) in neutrale und saure Anteile führte indessen zu nahezu analogen Resultaten. Die Aufteilung der Reinlipide erfolgte in Cerebroside, Sphingomyeline, Cholesterin, Lecithine und Colamin-Kephaline.

Tabelle 2. *Trennung der Reinlipide in neutrale und saure Anteile*
Mittelwerte und Standardabweichungen in mg/g

		Grosshirn		Zwischenhirn	Mittel-Rautenhirn
		Rinde	Mark		
Neutrale Lipide	\bar{x}	802	825	806	826
	<i>s</i>	17,0	20,7	14,8	25,7
Saure Lipide	\bar{x}	176	158	176	158
	<i>s</i>	7,1	20,2	9,4	25,6

Die unterschiedlichen Cerebrosidegehalte (Tabelle 3) kommen besonders für die Rinde im Vergleich zu den übrigen Hirnanteilen signifikant zum Ausdruck. Mittel-

Tabelle 3. *Gehalte der Reinlipide an Cerebrosiden und Sphingomyelinen*

Hirn	Cerebroside mg/g				Sphingomyeline mg/g			
	Grosshirn		Zwischenhirn	Mittel-Rautenhirn	Grosshirn		Zwischenhirn	Mittel-Rautenhirn
	Rinde	Mark			Rinde	Mark		
I	5	20	20	57	62	73	60	81
II	13	51	42	56	68	62	82	80
III	5	24	44	50	42	40	41	52
IV	8	42	45	48	43	55	56	64
V	9	12	34	48	73	65	68	77
\bar{x}	8	30	37	52	58	59	61	71
<i>s</i>	3,3	16,2	10,2	4,4	14,4	12,5	15,1	12,5

und Rautenhirn enthalten mehr als Zwischenhirn ($p = < 0,020$), Mark ($p = < 0,020$) und Rinde ($p = < 0,001$). Gesamthaft ist der Cerebrosidegehalt etwas höher als bei den Hirnen von Neugeburten. Auch die Sphingomyeline haben zugenommen, zeigen aber eine einheitliche Verteilung in den einzelnen Hirnabschnitten, während bei alten Hirnen (1) die Rinde signifikant weniger als das Mark oder das Mittel-Rautenhirn enthielt. Wie bei den Altershirnen ist das Mark auch am reichsten an Cholesterin (Tabelle 4). Der Gehalt liegt mit 27–31% deutlich höher als bei den ersteren. Am stärksten beteiligen sich an den Reinlipiden die Lecithine (29–31%). Die Grosshirnrinde enthält signifikant mehr als Mittel-Rautenhirn ($p = < 0,001$). Gegenüber den Alters-

hirnen sind die Lecithine analog wie bei den Neugeburten reichlicher vorhanden. In Bestätigung früherer Beobachtungen bei den Kinderhirnen sind die Colamin-Kephalingehalte der einzelnen Hirnabschnitte stark unterschiedlich. Ganz allgemein sind für alle einzelnen Lipidfraktionen, also Cerebroside, Sphingomyeline, Cholesterin, Leci-

Tabelle 4. *Gehalte der Reinlipide an Cholesterin, Lecithinen und Colamin-Kephalinen mg/g*

Hirn	Cholesterin			Lecithine			Colamin-Kephaline					
	Grosshirn Rinde	Zwi- schen- hirn	Mittel- Rauten- hirn	Grosshirn Rinde	Zwi- schen- hirn	Mittel- Rauten- hirn	Grosshirn Rinde	Zwi- schen- hirn	Mittel- Rauten- hirn			
I	243	313	279	234	326	310	342	285	160	115	109	129
II	263	282	258	240	299	274	275	269	104	86	88	125
III	319	339	342	330	325	313	298	292	103	90	74	73
IV	246	268	266	284	306	260	265	289	117	157	162	148
V	274	358	306	346	306	286	272	281	118	96	91	76
\bar{x}	269	312	290	287	312	289	290	283	120	109	105	110
s	30,7	40,3	32,7	50,9	12,5	22,9	31,4	9,0	23,2	29,2	34,2	33,7

Tabelle 5. *Prozentuale Zusammensetzung der Fettsäuren aus den Cerebroside*
(% Methylene, Mittelwerte aus 5 Hirnen)

C-Zahl:Δ-Zahl	unsubstituierte Säuren			Hydroxysäuren		
	Grosshirn Rinde	Zwi- schen- hirn	Mittel- Rauten- hirn	C-Zahl:Δ-Zahl	Gesamt- hirn *)	
14:0	1,1	0,3	0,7	0,9	14h:0	3,2
14:1	<0,1	0,7	<0,1	<0,1	14h:1	2,3
15:0	0,9	0,7	0,3	0,4	15h:0	1,2
15:1	<0,1	0,2	0,1	0,3	16h:0	9,9
16:0	17,6	16,0	15,0	14,1	16h:1	1,4
16:1	1,9	1,1	1,0	1,4	17h:0	0,7
17:0	1,4	0,8	0,5	0,5	17h:1	0,7
17:1	<0,1	0,3	0,3	0,4	18h:0	8,2
18:0	54,9	44,4	41,0	29,0	18h:1	1,7
18:1	15,5	11,0	9,9	11,1	19h:1	1,9
19:0	0,5	0,1	0,1	0,2	20h:0	2,3
20:0	0,5	1,5	1,4	1,3	20h:1	0,5
20:1	1,1	0,7	1,1	1,2	21h:0	0,5
21:0	0,7	0,2	1,4	0,7	21h:1	2,9
22:0	0,8	2,5	3,0	3,7	22h:0	14,8
22:1	0,1	0,4	0,5	0,7	22h:1	1,2
23:0	<0,1	<0,1	0,3	0,6	23h:0	5,0
24:0	0,1	8,8	7,8	12,0	23h:1	1,0
24:1	1,0	7,0	10,4	12,2	24h:0	14,9
25:0	<0,1	0,4	0,3	1,0	24h:1	20,0
25:1	0,8	<0,1	0,8	1,3	25h:1	1,4
26:1	0	2,1	2,8	4,1	26h:1	4,3
gesättigt	79,7	76,5	72,8	66,7	gesättigt	59,5
ungesättigt	20,3	23,5	27,2	33,3	ungesättigt	40,5

*)Ohne Rinde.

Tabelle 6. *Prozentuale Zusammensetzung der Fettsäuren aus den Sphingomyelinen*
 (% Methylester, Mittelwerte aus 5 Hirnen)

C-Zahl:A-Zahl	Grosshirn		Zwischenhirn	Mittel-Rautenhirn
	Rinde	Mark		
14:0	0,4	0,4	0,4	0,6
14:1	0,1	0,2	0,2	0,3
15:1	0,2	0,2	0,3	0,2
16:0	7,1	6,3	5,7	8,7
16:1	0,3	0,2	0,2	0,2
18:0	85,5	82,8	82,4	72,2
18:1	1,8	1,2	1,9	1,5
20:0	1,2	1,5	1,4	2,1
22:0	0,7	1,3	1,0	2,0
22:1	<0,1	0,1	0,3	0,5
23:0	0,1	0,4	0,2	0,4
24:0	0,4	1,6	1,1	2,6
24:1	2,0	3,6	4,5	8,3
gesättigt	95,5	94,5	92,5	88,6
ungesättigt	4,5	5,5	7,5	11,4

Die Säuren 15:0, 17:0, 17:1, 20:1, 21:0, 21:1 und 23:1 sind in allen drei Hirnanteilen nur im Ausmasse von 0,1% oder weniger vertreten.

 Tabelle 7. *Prozentuale Anteile der Palmitin-, Palmitolein-, Stearin- und Ölsäure aus dem Gemisch der Lecithin- und Colamin-Kephalin-Fettsäuren* (% Methylester)

Hirn Nr.	Grosshirn								Zwischenhirn				Mittel-Rautenhirn			
	Rinde				Mark											
	16:0	16:1	18:0	18:1	16:0	16:1	18:0	18:1	16:0	16:1	18:0	18:1	16:0	16:1	18:0	18:1
<i>Lecithine</i>																
I	63,0	5,1	4,3	17,1	59,5	4,9	5,6	16,9	56,8	5,2	5,7	20,6	58,5	5,7	5,8	23,3
II	65,3	5,2	7,4	19,1	66,5	4,2	7,8	18,2	56,9	4,9	11,3	23,0	51,4	4,8	6,0	28,6
III	60,6	4,5	5,9	17,3	60,7	3,7	6,4	16,2	59,5	3,8	7,2	18,8	55,8	4,4	5,8	22,3
IV	68,5	3,9	5,9	15,5	61,1	4,6	6,7	22,1	61,0	2,6	7,4	23,0	54,2	3,6	8,7	25,3
V	54,3	5,3	7,2	19,6	58,1	4,1	7,2	19,4	52,3	3,7	8,9	23,7	47,9	4,6	8,1	28,8
\bar{x}	62,3	4,8	6,2	17,7	61,2	4,3	6,7	18,6	57,3	4,0	8,1	21,8	53,6	4,6	6,9	25,7
s	5,4	0,6	1,2	1,7	3,2	0,5	0,8	2,3	3,3	1,0	2,1	2,1	4,1	0,8	1,4	3,0
<i>Colamin-Kephaline</i>																
I	9,7	1,5	50,0	17,7	12,8	1,4	50,3	15,6	10,6	1,1	47,8	15,3	10,4	2,2	38,5	24,4
II	11,0	0,9	24,7	14,1	12,6	1,6	47,2	16,9	9,0	1,3	39,5	14,1	11,6	2,8	36,9	19,2
III	9,7	1,0	40,0	12,5	8,4	0,7	35,4	14,3	9,2	1,0	42,2	15,6	9,2	1,8	30,2	20,7
IV	11,4	1,2	35,4	14,0	12,3	1,9	44,1	18,2	7,4	1,5	31,3	12,9	12,7	3,5	35,3	14,1
V	13,8	1,2	61,3	13,1	13,0	1,0	63,8	13,1	12,7	2,0	47,5	23,8	11,4	1,0	66,1	13,8
\bar{x}	11,1	1,2	42,3	14,3	11,8	1,3	48,2	15,6	9,8	1,4	41,7	16,3	11,1	2,3	41,4	18,4
s	1,5	0,2	14,2	2,0	1,7	0,4	10,4	2,0	1,8	0,4	6,8	4,3	1,2	0,8	14,1	4,5
$\bar{x}^*)$	10,5	1,2	37,5	14,6	11,5	1,4	44,3	16,3	9,1	1,2	40,2	13,9	11,0	2,6	35,2	19,6
s	0,8	0,2	10,5	2,2	1,8	0,4	6,4	1,7	1,1	0,2	6,9	1,4	1,3	0,6	3,6	4,3

*) Ohne Hirn V.

thine, Colamin-Kephaline die Standardabweichungen beträchtlich, der trotz gleichem Alter unterschiedliche Grad der Entwicklung dieser Säuglingshirne kommt damit deutlich zum Ausdruck.

Es erwies sich, dass die Cerebroside aus der Rinde keine Hydroxysäuren enthielten und die übrigen Hirnregionen auch nur 10–15% (Mittelwerte s. Tabelle 5). Hauptkomponente ist die Stearinsäure, im Falle des Grosshirnes 55 und 54% ausmachend, im Mittel-Rautenhirn aber nur noch zu 29% vorhanden. Dafür tritt die Lignocerin-säure mit 12% stärker in Erscheinung. Die Cerebroside aus den einzelnen Hirnanteilen zeigen demnach gewisse Unterschiede in ihrer Fettsäurezusammensetzung. Das Fettsäuregemisch aus den Sphingomyelinen besteht grösstenteils aus Stearinsäure, wobei für das Mittel-Rautenhirn auch wieder etwas geringere Werte vorliegen (Tabelle 6). Im Vergleich zu den diesbezüglichen Befunden bei Neugeburten kann eher von einem nochmaligen Anstieg der Stearinsäure gesprochen werden, während beim Erwachsenen, wie bereits STÄLLBERG-STENHAGEN & SVENNERHOLM [4] zeigten, viel tiefere Werte vorliegen, indessen die Säuren mit 22 und 26 C-Atomen stärker vertreten sind. Säuren mit über 24 C-Atomen haben wir in diesen Sphingomyelinen aus den Säuglingshirnen nicht gefunden.

Bezüglich der Fettsäurezusammensetzung der Lecithine und Kephaline beschränken wir uns auf die Wiedergabe der für Palmitin-, Palmitolein-, Stearin- und Ölsäure festgestellten Werte (Tabelle 7) und auf vier Säuren mit 20 und 22 C-Atomen (Ta-

Tabelle 8. *Prozentuale Anteile der Eicosen-, Eicosatetraen-, Docosatetraen- und Docosahexaen-Säuren am Gemisch der Lecithin- und Colamin-Kephalin-Fettsäuren (% Methyl ester)*

Hirn Nr.	Grosshirn								Zwischenhirn				Mittel-Rautenhirn			
	Rinde				Mark				20:1	20:4	22:4	22:6	20:1	20:4	22:4	22:6
<i>Lecithine</i>																
I	0,4	2,5	1,0	1,1	0,5	3,0	1,6	2,0	0,6	3,3	1,5	1,8	0,5	1,8	0,2	0,3
II	0,2	0,2	<0,1	<0,1	0,5	0,1	<0,1	<0,1	0,5	0,4	<0,1	<0,1	1,0	3,1	0,8	0,2
III	0,4	2,9	1,3	1,2	0,5	3,5	1,3	1,7	0,7	2,8	1,3	1,3	0,9	2,6	1,3	1,7
IV	<0,1	2,3	0,7	0,4	<0,1	3,1	0,2	<0,1	0,2	2,8	0,5	0,5	0,7	3,0	0,6	0,8
V	0,4	4,0	1,9	1,7	0,3	3,7	1,8	1,5	0,5	3,7	2,0	1,6	0,9	3,2	1,5	1,1
\bar{x}	0,3	2,4	1,0	0,9	0,4	2,7	1,0	1,0	0,5	2,6	1,1	1,0	0,8	2,7	0,9	0,8
s	0,2	1,4	0,7	0,7	0,2	1,5	0,8	1,0	0,2	1,3	0,8	0,8	0,2	0,6	0,4	0,6
<i>Colamin-Kephaline</i>																
I	1,0	6,0	4,5	3,5	1,2	5,6	4,3	2,5	0,7	10,6	3,5	4,0	1,8	8,7	3,7	3,3
II	0,4	18,3	10,7	11,3	1,5	7,5	5,6	2,4	1,1	13,2	8,4	6,7	2,3	9,0	7,2	4,3
III	0,5	12,5	7,1	5,0	0,9	13,1	8,4	6,1	0,6	11,6	6,9	6,6	1,8	13,0	6,0	8,0
IV	0,2	15,9	9,8	6,2	1,9	9,3	7,0	1,9	1,4	15,8	13,3	9,3	2,7	9,2	10,8	5,1
V	0,4	4,1	2,6	0,2	0,6	2,4	2,0	0,1	1,8	4,0	3,3	0,9	0,3	2,5	2,5	0,3
\bar{x}	0,5	11,4	6,9	5,2	1,2	7,6	5,5	2,6	1,1	11,0	7,1	5,5	1,8	8,5	6,0	4,2
s	0,3	6,1	3,4	4,1	0,5	4,0	2,5	2,2	0,5	4,4	4,1	3,2	0,9	3,8	3,2	2,8
\bar{x}^*)	0,5	13,2	8,0	6,5	1,4	8,9	6,3	3,2	1,0	12,8	8,0	6,7	2,2	10,0	6,9	5,2
s	0,3	5,3	2,8	3,3	0,4	3,2	1,8	1,9	0,4	2,3	4,1	2,2	0,4	2,0	3,0	2,2

*) Ohne Hirn V.

belle 8). Die Lecithinfettsäuren aus Rinde und Mark setzen sich zu rund 62% aus Palmitinsäure zusammen, Zwischen- und Mittel-Rautenhirn enthalten signifikant etwas weniger ($p = < 0,001$ bzw. 0,02), mehr als die Hälfte der Fettsäuren besteht aber immer noch aus Palmitinsäure. Stearinsäure ist mit 7–8% wenig vertreten, von weiteren Anteilen ist die Ölsäure reicher im Mittel-Rautenhirn als im Grosshirn vorhanden ($p = < 0,001$). Auch das Zwischenhirn enthielt signifikant mehr Ölsäure ($p = < 0,01$) als Grosshirn-Rinde oder Grosshirn-Mark.

Die Colamin-Kephaline gleichen in ihrer Fettsäurezusammensetzung denjenigen aus Alters- und Neugeburten-Hirnen, indessen fallen starke Schwankungen im Stearinsäuregehalt auf. Er beträgt bei Hirn II 24,7, bei Hirn V 61,3% für die Rinde; 35,4 bzw. 63,8% für das Mark (Hirn III und V) und erreicht auch in den Fettsäuren aus Mittel-Rautenhirn einen Wert von 66,1%. Bei Hirn V bestand ein Verdacht auf mongoloide Idiotie; ob das Ansteigen der gesättigten Säuren damit in Zusammenhang steht, ist natürlich sehr ungewiss.

Stärkeren Schwankungen sind auch die Gehalte der höheren Fettsäuren aus den Colamin-Kephalinen unterworfen. Für die Arachidonsäure fanden wir in der Rinde Werte von 4,1–18,3%, im Mark 2,4–13,1%. Auch die Docosatetraensäure verhielt sich ähnlich. Wiederum ist es das Hirn V, welches durch starke Abweichungen auffällt, weshalb die Mittelwerte auch ohne dasselbe, d.h. für die Organe I–IV, berechnet wurden. Docosatetraen- und Docosahexaensäuren sind im Vergleich zu den Verhältnissen bei den Hirnen der Neugeburten etwas reichlicher vorhanden.

Wir danken den Herren Prof. Dr. H. ZOLLINGER, Pathologisches Institut der Universität Freiburg i.Br., Prof. Dr. A. WERTHEMANN und Dr. CHR. HODEL, Pathologisches Institut der Universität Basel, und Dr. J. P. MÜHLETHALER, Pathologie des Kantonsspitals Aarau, für die uns überlassenen Hirne.

Die vorliegenden Untersuchungen erfolgten durch Unterstützung des SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS.

SUMMARY

Five brains of 6 weeks old children have been examined by previously published methods. Pure lipids from different brain regions have been separated into various fractions.

No considerable quantitative or qualitative changes, for instance no changes regarding the composition of fatty acids are found in comparison with brains of prematurely-born and new-born children. The content of cerebroside and sphingomyelins increases slightly concomitant to the beginning myelinization.

Physiologisch-chemisches Institut
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. LESCH, S. MEIER & K. BERNHARD, *Helv.* **49**, 791 (1966).
- [2] P. LESCH, S. MEIER & K. BERNHARD, *Helv.* **49**, 1215 (1966); K. BERNHARD, A. HANY, L. HAUSHEER & W. PEDERSEN, *Helv.* **45**, 1786 (1962).
- [3] K. BERNHARD & W. PEDERSEN, *Helv.* **46**, 2363 (1963).
- [4] S. STÄLLBERG-STENHAGEN & L. SVENNERHOLM, *J. Lipid Res.* **6**, 146 (1965).