

115. Die Lipide aus einjährigen Kinderhirnen¹⁾

von **Peter Lesch** und **Karl Bernhard**

(3. V. 67)

Zur weiteren Verfolgung der ontogenetischen Entwicklung des menschlichen Gehirnes durch Analyse der einzelnen Lipidfraktionen haben wir Organe von Kleinkindern im Alter von 6 bis 13 Monaten geprüft. Wie die hier mitgeteilten Ergebnisse zeigen, konnten von diesem Zeitpunkte an ausgeprägte Unterschiede festgestellt werden, während sich nach früheren Untersuchungen das Hirn des *Neonatus* in seiner Zusammensetzung nur unwesentlich von demjenigen 6 Wochen alter Individuen unterscheidet [1].

Die geprüften Organe wiesen keine pathologischen Veränderungen auf. Sie stammten von Kindern, welche intestinalen oder pulmonalen Erkrankungen erlegen waren.

Tabelle 1. *Reinlipide und Gesamttrockensubstanz in % Frischgewicht*
Mittelwerte und Standardabweichungen von 6 Hirnen 6–13 Monate alter Kinder

	Reinlipide		Trockensubstanz		Verhältnis Reinlipide/Trockensubstanz		
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
Grosshirn	Rinde	4,1	0,6	15,7	1,8	0,26	0,04
	Mark	7,7	2,2	19,3	2,4	0,40	0,08
Zwischenhirn	6,1	1,0	18,6	2,7	0,33	0,06	
Mittel-Rautenhirn	5,6	0,8	19,6	1,9	0,29	0,05	

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

	Neutrale Lipide		Saure Lipide		Cholesterin		
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
Grosshirn	Rinde	824	26,2	159	20,4	266	34,3
	Mark	838	19,9	152	14,6	298	34,8
Zwischenhirn	834	20,4	151	14,5	274	41,9	
Mittel-Rautenhirn	814	22,8	162	12,7	258	60,2	

Gehalte an Reinlipiden und an Trockensubstanz (Tab. 1): Bezogen auf das Frischgewicht betrug die organische Trockensubstanz 13,5–21%. Sie enthielt 25–40% Reinlipide, bei signifikanten Unterschieden zwischen Rinde und Mark, und Mark und Zwischenhirn. Cholesterin war mit 27 bis 30% beteiligt, bei stark streuenden Werten ergaben sich für die einzelnen Hirnabschnitte keine Unterschiede. Die sauren Lipide (Tab. 2) erfuhren keine weitere Untersuchung. Die Neutrallipide trennten wir wie üblich in Cerebroside, Sphingomyeline, Lecithine und Colamin-Kephaline (Tab. 3). Der Gehalt an Cerebroside ist im Grosshirn am ausgeprägtesten. Er liegt mit etwa 20–30% über

¹⁾ Herrn Prof. Dr. ANDREAS WERTHEMANN zum 70. Geburtstag gewidmet.

dem der andern Regionen und ist fünfmal höher als in der Grosshirnrinde. Die Verteilung der Sphingomyeline zeigt indessen keine regionalen Unterschiede. Auch die Colamin-Kephaline verhalten sich bei starker Streuung uncharakteristisch. An Lecithinen weist die Grosshirnrinde die höchste Konzentration auf.

Tabelle 3. *Gehalte der Reinlipide an Cerebrosiden, Sphingomyelinen, Lecithinen und Colamin-Kephalinen in mg/g*

Alter Monate (Hirn-Nr.)	Cerebroside				Sphingomyeline			
	Grosshirn		Zwischen- hirn	Mittel- rauten- hirn	Grosshirn		Zwischen- hirn	Mittel- rauten- hirn
	Rinde	Mark			Rinde	Mark		
6 (I)	38	111	98	107	64	69	62	68
10 (II)	13	96	58	77	55	56	52	56
10 (III)	19	177	102	101	79	79	71	79
11 (IV)	23	76	78	84	48	57	52	59
11 (V)	38	167	130	101	63	58	65	56
13 (VI)	26	200	123	148	62	72	67	76
\bar{x}	26	138	98	103	62	65	62	66
s	10,1	50,1	27,1	24,8	10,4	9,5	8,4	10,2

Alter Monate (Hirn-Nr.)	Lecithine				Colamin-Kephaline			
	Grosshirn		Zwischen- hirn	Mittel- rauten- hirn	Grosshirn		Zwischen- hirn	Mittel- rauten- hirn
	Rinde	Mark			Rinde	Mark		
6 (I)	298	213	236	188	120	125	190	189
10 (II)	318	244	289	252	95	92	82	61
10 (III)	279	188	223	253	168	62	107	105
11 (IV)	328	302	273	289	153	170	190	149
11 (V)	285	152	190	227	250	171	211	213
13 (VI)	258	162	248	245	127	88	95	107
\bar{x}	294	210	243	242	152	118	146	137
s	25,9	56,2	35,5	33,5	54,3	45,3	57,1	57,1

Bei den *Cerebrosidfettsäuren* (Tab. 4) betrug der Anteil an unsubstituierten Säuren für die Rinde 75, für die übrigen Regionen nur etwa 50%; Hauptkomponenten sind wieder die C₁₈- und C₂₄-Säuren. Stearinsäure macht mehr als 50% des Fettsäuregemisches aus. Die Unterschiede in der Fettsäurezusammensetzung zwischen der Rinde und den übrigen Regionen sind deutlich signifikant. Der geringe Cerebrosidanteil einzelner Hirne und die damit bedingten geringen Ausbeuten an Hydroxysäuren erlaubten in einzelnen Fällen keine gas-chromatographische Fettsäureanalyse.

Die *Sphingomyeline* wiesen wie üblich vor allem Stearin- und Nervensäure auf und nur in geringerem Masse Palmitin- und Lignocerinsäure (Tab. 5). Auch hinsichtlich ihrer Fettsäurezusammensetzung ergaben sich zwischen Rinde und den übrigen Regionen wiederum signifikante Unterschiede (Tab. 6). Die Ergebnisse der gas-chromatographischen Analysen der Fettsäuren aus den *Lecithinen* und *Colamin-Kephalinen* enthalten die Tab. 7 und 8.

Die Untersuchungen zeigten deutlich, dass Gesamttrockensubstanz und Reinlipide des Hirnes im Verlaufe des ersten Lebensjahres zunehmen. Das Grosshirnmark wies bei 6 Wochen alten Säuglingen 25% Reinlipide, bei den einjährigen Kindern 40% Reinlipide bezogen auf die Trockensubstanz auf. Die beobachteten Änderungen sind für die einzelnen Hirnregionen indessen unterschiedlich. Auch bezüglich der Einzel-

Tabelle 4. *Prozentuale Zusammensetzung der Fettsäuren aus den Cerebrosiden*
(% Methyl ester, Mittelwerte aus 6 Hirnen)

		unsubstituierte Säuren					Hydroxysäuren		
C-Zahl:	Grosshirn		Zwi- schen- hirn	Mittel- rauten- hirn	C-Zahl:	Grosshirn		Zwi- schen- hirn	Mittel- rauten- hirn
A-Zahl	Rinde	Mark			A-Zahl	Rinde*	Mark		
14:0	0,6	0,3	0,4	0,4	14h:0	5,0	1,0	1,2	1,8
14:1	0,1	0,1	0,1	0,1	14h:1	2,1	0,1	0,3	1,1
15:0	0,3	0,1	0,1	0,1	15h:0	1,9	0,1	0,1	0,2
15:1	1,2	0,7	0,4	0,4	15h:1	1,5	0,1	0,1	0,8
16:0	11,1	6,1	8,9	8,0	16h:0	6,4	1,5	2,9	1,8
16:1	1,6	0,5	0,9	0,7	16h:1	5,1	0,4	0,7	1,3
17:0	1,9	1,9	1,0	1,6	17h:0	0,9	0,1	0,1	0,1
17:1	1,9	0,6	0,5	0,6	17h:1	0,9	0,1	0,1	0,7
18:0	52,7	12,8	19,6	19,2	18h:0	6,5	1,5	1,8	1,6
18:1	14,4	6,2	6,8	7,7	18h:1	3,3	0,4	0,3	0,7
19:0	0,1	0,1	0,1	0,1	19h:0	0,4	0,2	0,1	0,1
20:0	1,8	1,5	1,1	1,6	20h:0	1,2	1,3	1,1	1,0
20:1	1,0	0,9	0,6	0,8	20h:1	1,2	0,1	0,1	0,1
21:0	0,2	0,1	0,1	0,1	21h:0	1,3	0,8	0,1	0,4
22:0	1,2	4,5	3,5	3,3	22h:0	12,2	13,1	14,4	13,2
22:1	0,2	0,7	0,7	0,6	22h:1	0,1	0,8	0,2	0,5
23:0	0,4	2,1	1,8	2,9	23h:0	5,0	7,7	7,6	8,1
23:1	0,1	0,4	0,5	0,5	23h:1	0,2	0,4	0,2	0,3
24:0	3,9	18,3	14,0	14,0	24h:0	28,2	35,9	37,1	36,0
24:1	4,9	26,9	25,2	22,8	24h:1	10,6	21,6	21,1	17,8
25:0	0,1	2,2	1,7	2,3	25h:0	0,9	2,6	3,1	3,3
25:1	0,1	2,7	2,7	2,5	25h:1	0,8	1,5	1,4	1,8
26:0	0,1	1,7	1,5	2,4	26h:0	0,8	1,4	2,0	1,6
26:1	0,3	9,0	8,0	7,1	26h:1	3,4	7,3	4,2	5,6

* Durchschnittswerte aus Hirnen II und VI.

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

		unsubstituierte Säuren					Hydroxysäuren		
C-Zahl:	Grosshirn		Zwi- schen- hirn	Mittel- rauten- hirn	C-Zahl:	Grosshirn		Zwi- schen- hirn	Mittel- rauten- hirn
A-Zahl	Rinde	Mark			A-Zahl	Rinde	Mark		
14:0	0,2	1,1	0,7	0,8	22:0	0,6	2,5	1,5	2,0
15:1	0,1	0,5	0,3	0,6	22:1	0,1	1,0	0,4	0,6
16:0	3,9	4,4	4,4	5,0	23:0	0,1	1,0	0,5	0,7
16:1	0,1	0,2	0,2	0,2	23:1	0,1	0,3	0,2	0,3
17:1	0,2	0,3	0,2	0,3	24:0	0,3	5,1	2,6	3,2
18:0	90,0	56,2	69,1	63,5	24:1	1,6	21,9	15,1	17,8
18:1	1,4	1,7	1,9	1,5	25:1	0	0,4	0,2	0,2
20:0	1,2	1,4	1,7	2,6	26:1	0	1,2	0,4	0,2

Die Säuren 14:1, 17:0, 20:1, 21:0, 25:0 und 26:0 sind nur mit 0,1% oder weniger vertreten

Tabelle 6. Prozentuale Anteile der Palmitin-, Stearin-, Tetraosan- und Tetraosenäure am Gemisch der Sphingomyelin-Fettsäuren (% Methyltester)

Hirne Alter Monate	18:0					24:0					24:1					
	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH
6	3,9	3,0	4,3	6,2	88,3	71,4	63,2	58,4	0,7	2,8	2,3	3,4	3,9	14,2	17,9	20,2
10	8,0	4,4	3,6	3,8	83,4	51,8	73,0	69,0	0,1	6,2	2,5	2,7	1,0	25,0	13,8	16,1
10	2,2	5,1	5,0	3,8	93,6	51,1	77,8	74,3	0,3	6,7	2,4	3,1	0,9	21,8	7,6	10,8
11	3,6	5,6	5,0	6,4	90,0	80,1	78,4	69,4	0,1	0,7	1,2	1,9	1,0	7,0	8,5	11,9
11	3,0	5,1	5,2	4,8	93,9	41,5	61,5	67,8	0,2	6,4	2,7	2,7	1,3	30,0	20,0	16,6
13	2,9	3,3	3,4	4,8	90,3	41,2	60,4	41,7	0,3	7,7	4,3	5,5	1,6	33,3	22,8	30,8
\bar{x}	3,9	4,4	4,4	5,0	90,0	56,2	69,1	63,5	0,3	5,1	2,6	3,2	1,6	21,9	15,1	17,8
s	2,1	1,1	0,8	1,7	3,9	16,1	8,3	11,8	0,2	2,7	1,0	1,2	1,1	9,8	6,2	7,3

Tabelle 7. Prozentuale Anteile der Palmitin-, Palmolein-, Stearin- und Ölsäure am Gemisch der Lecithin- und Kephalin-Fettsäuren (% Methyltester)

Hirne Alter Monate	16:1					18:0					18:1					
	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH
6	60,7	12,2	47,7	47,8	1,6	1,0	3,6	4,5	12,4	24,2	14,0	11,2	22,4	58,4	30,3	32,4
10	49,3	30,1	40,0	41,3	2,8	3,3	2,6	3,0	9,2	9,9	8,4	6,5	16,9	27,9	20,4	21,8
10	59,3	41,7	43,5	46,5	3,2	5,1	3,3	11,1	10,5	12,6	13,5	8,8	22,6	36,8	35,1	29,9
11	73,4	62,1	65,1	62,2	2,7	3,6	3,3	3,2	5,2	8,9	7,1	7,3	14,8	21,6	19,3	22,5
11	51,1	40,3	49,3	47,5	3,4	3,8	2,6	2,9	10,7	14,0	12,7	10,5	27,3	35,7	28,8	29,9
13	57,7	37,2	43,0	48,9	1,6	2,1	1,1	1,5	10,7	12,4	10,3	8,9	21,6	41,1	34,5	35,1
\bar{x}	58,6	37,3	48,1	49,1	2,6	3,2	2,8	4,3	9,8	13,8	9,6	8,9	21,0	37,0	28,1	28,6
s	8,6	16,3	9,0	7,0	0,8	1,4	0,9	3,4	2,5	5,5	3,2	1,8	4,5	12,6	6,8	5,4
<i>Colamin-Kephaltine</i>																
6	10,2	8,5	8,3	6,7	1,8	1,4	2,8	3,3	41,1	30,6	30,8	26,0	19,0	21,7	21,3	22,7
10	11,0	8,0	7,5	7,6	0,9	0,8	0,7	1,0	24,7	20,8	31,8	26,3	14,1	18,7	13,8	16,4
10	6,9	7,7	7,4	15,5	0,9	1,3	1,1	2,6	35,4	26,0	38,9	33,6	9,9	26,0	12,0	22,6
11	9,3	8,5	10,2	11,6	1,4	2,1	3,0	3,2	40,9	31,0	33,9	37,0	12,4	14,0	15,5	22,2
11	14,5	17,4	17,5	11,6	1,9	1,6	2,3	1,2	46,9	14,2	18,6	25,1	12,7	37,5	24,6	26,6
13	7,8	5,4	8,5	6,6	0,7	3,0	1,9	2,0	48,2	24,4	44,2	33,2	11,1	23,0	20,4	20,5
\bar{x}	10,0	9,3	9,9	9,9	1,3	1,7	2,0	2,2	39,5	24,5	33,0	31,9	13,2	23,5	17,9	21,8
s	2,7	4,2	3,9	3,6	0,5	0,8	0,9	1,0	8,6	6,3	8,7	5,2	3,2	8,0	4,9	3,3

GR = Grosshirnrinde, GM = Grosshirnmark, ZWH = Zwischenhirn, MRH = Mittelrautehirn

Tabelle 8. Prozentuale Anteile an mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Gemische der Lecithin- und Kephalin-Fettsäuren (% Methyltester)

Hirne Alter Monate	20:3					20:4					22:6					
	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH	GR	GM	ZWH	MRH
6	0,1	0,3	0,3	0,1	0,6	1,5	2,0	1,4	0,3	0,7	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
10	1,4	1,7	1,5	1,3	5,0	4,1	5,2	5,1	2,0	5,9	4,5	2,9	1,4	1,0	3,0	2,0
10	0,1	0,1	0,1	0,1	1,7	0,1	1,2	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
11	0,1	0,1	0,3	0,1	2,5	2,4	2,8	1,9	0,2	0,3	0,3	0,9	0,1	0,1	0,7	0,7
11	0,7	2,1	0,1	0,4	3,8	0,4	3,7	3,5	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	1,4
13	1,0	0,3	0,5	0,2	4,7	2,0	4,4	2,4	1,0	2,6	3,5	0,8	0,1	0,1	0,6	0,1
\bar{x}	0,6	0,8	0,5	0,4	3,1	1,7	3,2	2,5	0,6	1,6	1,5	0,8	0,3	0,2	0,8	0,7
s	0,6	0,9	0,5	0,5	1,7	1,5	1,5	1,6	0,8	2,3	2,0	1,1	0,6	0,4	1,1	0,8
<i>Lecithine</i>																
6	2,6	2,6	1,7	2,9	5,6	5,3	5,5	7,7	3,4	5,3	6,6	5,0	2,6	2,0	4,3	5,3
10	3,5	4,3	1,7	2,1	18,3	8,3	11,3	14,8	10,7	10,2	9,9	11,5	11,3	4,4	11,6	9,9
10	2,3	2,2	1,0	1,8	16,5	8,4	12,7	6,8	8,9	10,5	9,8	5,1	9,9	3,5	10,5	1,9
11	2,3	2,3	1,2	1,4	13,7	12,8	10,8	7,4	8,3	11,6	9,9	5,8	5,0	6,9	5,2	1,8
11	1,8	1,8	1,0	1,3	7,3	3,3	8,4	7,9	4,3	6,3	11,4	7,2	4,3	1,6	6,0	5,7
13	2,5	3,8	1,3	2,6	12,4	9,1	6,9	11,1	5,6	14,7	6,5	8,0	8,3	4,6	4,8	6,1
\bar{x}	2,5	2,8	1,3	1,9	12,3	7,9	9,3	9,3	6,9	9,8	9,0	7,1	6,9	3,8	7,0	5,1
s	0,6	1,0	0,3	0,7	5,0	3,3	2,8	3,1	2,9	3,5	2,0	3,0	3,5	1,9	3,2	3,0
<i>Colamin-Kephaline</i>																

fraktionen sind, wenn auch stark unterschiedlich, Veränderungen feststellbar. Bei 11 Monate alten Kindern können analoge Verhältnisse wie bei 6 Monate alten vorliegen. Ausgeprägt kommt bei fortschreitendem Alter vor allem eine Zunahme der Cerebroside zum Ausdruck. Besonders für das Mark wird sie deutlich, wobei parallel ein Rückgang der Lecithine festgestellt werden kann. Der Gehalt an Cholesterin und an Sphingomyelinen verändert sich während des ersten Lebensjahres in wenig charakteristischer Weise.

Auch bezüglich der Zusammensetzung der Fettsäuregemische sind während des ersten Lebensjahres Verschiebungen gegenüber den Befunden bei sechswöchigen Kinderhirnen wahrnehmbar. Sie beruhen auf einer erheblichen Zunahme der Hydroxyfettsäuren der Cerebroside und in einer Verschiebung des Verhältnisses ungesättigte Fettsäuren zu gesättigten Fettsäuren. Bei den Sphingomyelin-Fettsäuren nimmt der Anteil der ungesättigten Komponenten zu und desgleichen bei den Lecithinen und Colamin-Kephalinen aus dem Grosshirnmark. Auch für Einzelkomponenten sind wie aus den Tab. 8 und 9 hervorgeht, Verschiebungen gegenüber den Befunden bei Säuglingshirnen feststellbar. Bei den Cerebrosidefettsäuren nehmen diejenigen mit 24, 25 und 26 C-Atomen zu.

Unsere Befunde beweisen deutlich, dass im Verlaufe der fortschreitenden Myelinisierung die Lipidgehalte der kindlichen Gehirne Veränderungen erfahren, die indessen starken individuellen Schwankungen unterliegen. Es können bereits nach 6 Monaten Verhältnisse vorliegen, wie sie bei andern Individuen erst später, z. B. nach 10 oder 12 Monaten angetroffen werden.

Wir danken den Herren Prof. Dr. A. WERTHEMANN, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Basel, Prof. Dr. H. ZOLLINGER, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Freiburg i. Br., und Dr. J. P. MÜHLETHALER, Pathologie des Kantonsspitals Aarau, für die uns überlassenen Kindergehirne. – Die vorliegenden Untersuchungen unterstützte der SCHWEIZERISCHE NATIONALFONDS.

SUMMARY

Pure lipids from different parts of brains from 1 year old children have been isolated and separated into different fractions. Compared with previous results concerning brains of new-born and 6 weeks old children clear differences are found, *i. e.* an increase of cerebroside and a decrease of lecithines with advancing years and progressing myelinization.

Physiologisch-chemisches Institut
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. LESCH, S. MEIER & K. BERNHARD, *Helv.* 49, 1215 (1966); 50, 207 (1967).
-