

(Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock.)

Zur Physiologie der Milchbildung.

Von

Hans Thierfelder.

Im Laufe des letzten Jahres sind von mir in dem oben genannten Institute unter Leitung des Herrn Professor Nasse Untersuchungen über die chemischen Vorgänge bei der Bildung des Milchzuckers und des Caseïns ausgeführt. Sie sind in ausführlicher Weise und in der Reihenfolge, in der sie angestellt wurden, in meiner Dissertation (Beiträge zur Kenntniss der Entstehung einiger Milchbestandtheile, Rostock 1883) niedergelegt.

In Folgendem erlaube ich mir kurz die Resultate, zu denen ich gekommen, sowie die Methoden, deren ich mich bediente, mitzutheilen und ausserdem auf das bis jetzt auf diesem Gebiete Geleistete, soweit es meine Ergebnisse berührt, mit einigen Worten einzugehen. In Betreff alles weiteren, besonders in Betreff der detaillirten Ausführung der einzelnen Versuche, verweise ich auf die Dissertation.

Milchzucker.

1. Während der Digestion der Milchdrüse bei Körpertemperatur entsteht durch einen Fermentationsprozess ein reducirender Körper, wahrscheinlich Milchzucker.

Die Versuche, die mich zu diesem Resultat führten, sind an säugenden Kaninchen und Hündinnen angestellt und folgendermassen ausgeführt. Aus dem entbluteten und mit verdünnter Kochsalzlösung genügend ausgewaschenen Thier wurde die Drüse so sorgfältig als möglich, mit Zurücklassung der fest anhaftenden Muskelbündel, herauspräparirt, mit Kochsalzlösung abgespült, abgetrocknet und in einem eiskalt gehaltenen Gefässe mit der Scheere

zu einem ganz feinen Brei zerschnitten. Von diesem Brei wurden ungefähr gleiche Theile in vier gewogene Kolben gebracht und das Gewicht der einzelnen Portionen festgestellt. Nachdem dann, um den Brei dünner zu machen und ein Eintrocknen während der Digestion zu vermeiden, den einzelnen Portionen nach Verhältniss ihres Gewichtes Kochsalzlösung resp. Blutserum (von derselben Thierart) zugefügt und durch vorsichtiges Umschütteln mit der Drüsensubstanz gut gemischt war, wurden zwei der Mischungen in das Wasserbad zum Digeriren, zwei auf Eis gestellt, alle später mit kochendem Wasser versetzt und durch Kochen bei Zusatz von verdünnter Essigsäure die Eiweiskörper ausgefällt. In den Filtraten der erkalteten und wiedergewogenen Mischungen wurde der Milchzucker bestimmt und zwar hier, wie in allen folgenden Versuchen, durch Titration. Während nun die beiden auf gleiche Weise behandelten Portionen stets in ihrem Reduktionsvermögen gut übereinstimmten, ergab sich eine, wenn auch nur geringe (7–20%), aber doch deutliche Zunahme des Reduktionsvermögens der digerirten gegenüber den frisch untersuchten. Gegen die Annahme, dass es sich hier um eine Neubildung von Milchzucker handele, konnte der Einwurf gemacht werden, dass die Zunahme des Reduktionsvermögens auf einer Umwandlung des bereits vorhandenen Milchzuckers in Kohlehydrate mit höherem Reduktionsvermögen beruhe. Um hierüber wo möglich Klarheit zu erhalten, beschloss ich die Zunahme des Reduktionsvermögens, die das Filtrat eines digerirten Drüsenbreies durch Kochen mit 1% Schwefelsäure in Druckgefässen erfährt, zu vergleichen mit der Zunahme, die in einer auf gleiche Weise behandelten reinen Milchzuckerlösung entsteht. Enthielt die Milchdrüsensubstanz nach der Digestion nur Milchzucker, so, dachte ich, musste die Zunahme in beiden Fällen eine gleiche sein. Die Versuche scheiterten indessen daran, dass die durch die Digestion veränderbaren Körper durch die Digestion in meinen Versuchen nicht sämmtlich umgewandelt wurden. So lange übrigens keine Beweise für eine andere Erklärung beigebracht werden können, wird man die einfachste und nächstliegende unterstellen, nämlich die, dass während der Digestion unter dem Einfluss eines Fermentes aus einer Muttersubstanz, die Saccharogen heissen mag, Milchzucker gebildet wird.

2. Die Muttersubstanz des Milchzuckers, das Saccharogen, ist in Wasser löslich, in Alkohol und Aether unlöslich, wird durch Kochen nicht zerstört, ist nicht identisch mit Glykogen.

Das Studium der Muttersubstanz des Milchzuckers begann mit der Herstellung eines Dekoktes der möglichst blutfrei gemachten, frischen Milchdrüse von säugenden Kaninchen und Hündinnen. Digestion eines solchen Dekokts mit Drüsenbrei (natürlich beides von demselben Thier oder derselben Thierart stammend) liess stets eine Zunahme der reducirenden Substanz erkennen bei Vergleich des Reduktionsvermögens dieser Mischung mit dem Reduktionsvermögen der getrennt digerirten beiden Bestandtheile derselben. Es war somit offenbar das Saccharogen in das Dekokt übergegangen, ähnlich wie das Glykogen in Dekokte von Lebern und Muskeln übergeht, und durch ein in der frischen Drüse enthaltenes Ferment umgewandelt worden. Die weitere Isolirung des in der Drüse stets nur in geringer Menge vorkommenden Saccharogen gelang nur insofern, als sich feststellen liess, dass dasselbe im Gegensatz zu Glykogen weder durch Jod gefärbt, noch durch Ptyalin in reducirende Substanzen umgewandelt wird.

3. Das Milchzucker bildende Ferment geht nicht in die Milch, nicht in einen wässerigen Auszug der Milchdrüse über, es scheint an die Zelle gebunden zu sein.

Die betreffenden Versuche, zu denen ich Kuh und Hündin benutzte, sind mit Milchdrüsendekokt und Milch resp. mit Milchdrüsendekokt und einem wässerigen Auszug der Milchdrüse ange stellt. Um letzteren zu gewinnen, wurde die herauspräparirte und in einer eiskalt gehaltenen Reibschale fein zerschnittene Drüse mit Kochsalzlösung zerrieben und dann auf ein feinmaschiges Tuch gebracht. Das Reduktionsvermögen war dasselbe, mochte man nun Milch und Milchdrüsendekokt resp. Milchdrüsenextrakt und Milchdrüsendekokt zusammen der Digestion unterwerfen oder getrennt digeriren und erst nachher vereinigen. Da nun das Dekokt die Muttersubstanz enthält, so lässt sich der Ausfall der Versuche nur durch ein Fehlen des Fermentes in der Milch und dem Milchdrüsenextrakt erklären.

Ob bei der Bildung des Saccharogens selbst synthetische Vorgänge eine Rolle spielen, vermochte ich nicht zu entscheiden. Bei Digestion von Milchdrüsenbrei mit Blut nach Analogie der Versuche von Kochs¹⁾, Hoffmann²⁾ fand sich stets eine bedeutende Abnahme des Reduktionsvermögens statt der erwarteten Zunahme. Es war also eine Oxydation des Milchzuckers eingetreten, die etwa ausserdem noch verlaufende synthetische Prozesse vollkommen verdeckte.

Die Angaben in der Literatur, die sich auf die Bildung des Milchzuckers in der Milchdrüse beziehen, sind sehr spärlich. Ausser einer Bemerkung von Ritthausen³⁾, dass man in der Milch geringe Mengen eines von dem Milchzucker verschiedenen, dem Dextrin ähnlichen Kohlehydrates nachweisen könne, und einer kurzen, ganz werthlosen Notiz von Paul Bert⁴⁾, findet sich nur noch eine Mittheilung von O. Nasse⁵⁾ des Inhaltes, dass in einer wässerigen Abkochung der Kaninchenmilchdrüse kein Stoff vorhanden sei, der durch Ptyalin in Zucker verwandelt werden könne. Diese Angabe findet durch meine Versuche ihre Bestätigung.

Caseïn.

1. Während der Digestion der Milchdrüse bei Körpertemperatur entsteht ein sich wie Caseïn verhaltender Körper, wahrscheinlich Caseïn selbst. Zusatz von Serumalbumin derselben Thierart vermehrt die Neubildung; also ist wahrscheinlich Serumalbumin der Stoff, aus dem in der Milchdrüse durch ein Ferment Caseïn gebildet wird.

Zu diesem Resultat führte mich ein Versuch, den ich an einem Kaninchen nach einer Methode anstellte, die im Wesentlichen der bei den Milchzuckerversuchen angewendeten entsprach: Milchdrüsenbrei wurde in sechs Gefässe vertheilt; zu zwei Por-

1) Dies Archiv, Bd. XX, p. 64 u. 75, 1879.

2) Archiv für experim. Pathologie, Bd. 7, p. 233, 1877.

3) Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 15, p. 329, 1877.

4) Gazette médic. de Paris, 1879, Nr. 2.

5) De mat. amylac. num in suangine mammal. inveniantur, p. 24. Halis 1866.

tionen fügte ich verdünnte Kochsalzlösung, zu zwei anderen Blutserum, natürlich immer im Verhältniss zu dem Gewicht der betreffenden Portionen; ausserdem kam noch in zwei Kölbehen Serum, dessen Mengen dem Gewicht der mit Kochsalzlösung versetzten Portionen entsprachen. Diese sechs Gläser wurden in ein Wasserbad von 40° C. gebracht, die beiden noch übrigen Kolben mit Drüsenbrei dagegen auf Eis gestellt, nachdem sie die entsprechenden Mengen sowohl an Kochsalzlösung, als an Serum und ausserdem noch, ebenfalls nach Verhältniss ihres Gewichtes, eine grössere Menge (das zwanzigfache) Kochsalzlösung erhalten hatten. Diesen Zusatz von Kochsalzlösung machte ich schon jetzt, um den allerdings geringen Nachtheil, den diese beiden Portionen gegenüber den digerirten in Betreff des Uebergangs des Caseïns aus dem Organ in die Flüssigkeit hatten, nach Kräften zu paralysiren. Nach drei Stunden wurde die Digestion unterbrochen und die erwähnten sechs Gläser kamen nun ebenfalls auf Eis. Hier erhielten die mit dem Serum digerirten die ihnen zukommenden Mengen an Kochsalzlösung, die mit Kochsalzlösung digerirten die ihnen zukommenden Mengen von (digerirtem) Serum und ausserdem alle vier Mischungen das zwanzigfache ihres Gewichtes an Kochsalzlösung. Nachdem alle sechs Mischungen des Versuches, gut durchgeschüttelt, noch die Nacht auf Eis gestanden hatten, wurden sie filtrirt und in den Filtraten nach der Methode von Hoppe-Seyler der Caseïngehalt festgestellt. Es fanden sich nun in der nicht digerirten Drüse 1,52, in der mit Kochsalzlösung digerirten 1,69 und endlich in der mit Serum digerirten 1,88 % Alkalialbuminat mit den Eigenschaften des Caseïns. Es ist hiernach wohl nicht allzu gewagt, das Serumalbumin, das ja auch in der Drüse selbst noch enthalten ist, als die Muttersubstanz des Caseïns anzusprechen.

2. In der Milch findet sich keine Substanz, die in Caseïn umgewandelt werden kann, wohl aber das Ferment, das eine solche Umwandlung zu bewirken im Stande ist.

Zu diesen Versuchen benutzte ich Kuhmilch und zwar stets die Portion, die beim Melken das Euter zuletzt verlässt. Von ihr nimmt man an, dass sie, als das jüngste Drüsensekret, alle Erscheinungen am exquisitesten zeige. Digerirte ich nun diese Milch,

die in mit Eisstückchen umgebenen Gefässen aufgefangen war, so fand ich stets eine Abnahme des Caseingehaltes. Dasselbe Resultat gaben in der gleichen Weise angestellte Versuche mit Kuh- und Fraencolostrum. Fügte ich aber der zu digerirenden Milch (Kuhmilch) Blutserum derselben Thierart zu, so war jedesmal eine Neubildung eines sich wie Casein verhaltenden Körpers zu konstatiren, die nur durch eine Umwandlung des Serumalbumin erklärt werden konnte. Der auffallende Umstand, dass zugefügtes Serumalbumin verwandelt, dagegen das in der Milch und sehr reichlich im Colostrum vorhandene nicht verändert wird, findet vielleicht darin seine Erklärung, dass das letztere auf seinem Wege vom Blut bis in das Sekret der Drüse Veränderungen erlitten hat, die es zu einer Umwandlung in Casein ungeeignet machen.

Ueber die Bildung des Casein liegen bereits mehrere eingehende Arbeiten vor. Kemmerich¹⁾, der erste, der auf diesem Gebiete Versuche machte, fand, dass beim Digeriren der Milch bei Körpertemperatur Casein auf Kosten des Albumin sich bilde. Die Versuche waren mit der Milch der Kuh und der Ziege und dem Colostrum der Kuh und des Weibes angestellt und zwar stets mit der dem Euter zuletzt entzogenen Portion des Drüsensekretes. Diese Angaben von Kemmerich, die von Zahn²⁾ bestätigt worden waren, sind in neuester Zeit durch mehrfache Arbeiten von Schmidt-Mülheim³⁾ vollständig widerlegt. Derselbe zeigte an der Hand zahlreicher Versuche, dass durch die Digestion der Albumingehalt der Milch nicht geändert wird, das Casein aber stets abnimmt; ferner, dass die letzte Milch sogar eine weit grössere Caseineinbusse erleidet, als die zuerst gewonnene. Da während der Digestion stets eine Vermehrung des Peptongehaltes zu konstatiren war, so glaubt Schmidt-Mülheim, dass ein Theil des Caseins durch einen fermentativen Spaltungsprozess in Pepton übergeht. Wenn ich nun auch bei meinen mit Milch und Colostrum angestellten Digestionsversuchen keine Pepton- und Albuminbestimmungen gemacht habe, so stimmen die Resultate doch in der Hauptsache mit denen Schmidt-Mülheim's überein, und können inso-

1) Dies Archiv, Bd. II, p. 401, 1869.

2) Dies Archiv, Bd. II, p. 608, 1869.

3) Dies Archiv, Bd. XXVIII, p. 243 und 287, 1882.

fern als eine Bestätigung dieser dienen. In der Arbeit Kemmerich's findet sich ferner noch die Angabe, dass ein Zusatz von Serumalbumin zu Milch (Hundeblutserum zu Kuhmilch) keinen Einfluss auf die Menge des gebildeten Caseïns hatte; dagegen gelang es Dähnhardt¹⁾, aus der Milchdrüse des Meerschweinchens eine Substanz zu erhalten, die 18^h mit verdünnter Hühnereiweisslösung und einigen Tropfen einer 10% Lösung von kohlensaurem Natron digerirt, einen Körper lieferte, der sich wie Caseïn verhielt, während bei der Digestion von Eiweisslösung mit der Lösung von kohlensaurem Natron keine caseïnartige Substanz sich bildete. Dass Serumalbumin durch Digestion mit Milch oder Milchdrüse in einen sich wie Caseïn verhaltenden Körper verwandelt werden kann, geht aus meinen Versuchen hervor; ob aber das Ferment auch auf fremdes Albumin in dieser Weise umwandelnd einwirken kann, will mir trotz Dähnhardt's Resultat zweifelhaft scheinen nach dem, was man aus den Transfusionsversuchen über das Verhalten der Gewebe verschiedener Thierarten zu einander gelernt hat.

Offener Brief.

An

Herrn Dr. Schmöger in Proskau.

Ihre p. 385—393 d. Arch. befindlichen „Bemerkungen etc.“ können auf den Unbefangenen den Eindruck machen, als seien Sie gewissermassen der geistige Vater von Arbeiten, welche ich während meiner Thätigkeit am milchwirthschaftlichen Institute zu Proskau ausgeführt und in diesem Archiv veröffentlicht habe.

Diese Arbeiten sind die nachfolgenden:

- 1) Untersuchungen über fadenziehende Milch, Bd XXVII p. 490—510.
- 2) Findet in der Milch eine Caseïnbildung auf Kosten des Albumins statt? Bd. XXVIII, p. 243—254.
- 3) Beiträge zur Kenntniss der Eiweisskörper der Kuhmilch, Bd. XXVIII, p. 287—312.

1) Dies Archiv, Bd. III, p. 586, 1870.