Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 7 (1951)

Heft: 5-6

Artikel: Forschungen über Frauenmilchlipase

Autor: Freudenberg, E.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307025

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K. 613.287.1:577.16

Forschungen über Frauenmilchlipase

Von E. Freudenberg

Das für die allgemeine Medizin scheinbar abseitige Thema hat insofern eine erhebliche Bedeutung, weil es Zusammenhänge aufweist mit der Aufzucht und mit den Lebensaussichten der Frühgeburten, deren Sterblichkeit heutzutage in Ländern mit einer gegen 2% gesenkten allgemeinen Säuglingssterblichkeit den wichtigsten Faktor in derselben darstellt. Die erfolgreiche Aufzucht Frühgeborener ist mit Hilfe von Frauenmilch bedeutend besser als bei Mangel an solcher. Leider fehlt den Müttern der Frühgeburten in der überwiegenden Zahl der Fälle die Milch, weil die Kinder saugschwach sind und der wichtigste Laktationsreiz damit fehlt. Frauenmilch aus Sammelstellen wird heutzutage noch meist sterilisiert oder pasteurisiert, was die Zerstörung ihrer Lipase bedeutet. Gerade diese erleichtert die Fettverdauung wesentlich, bei ihrem Mangel sehen wir viele dieser Kinder an Fettdiarrhöe erkranken und geschädigt werden.

Das Thema hat aber auch biochemisches oder enzymologisches Interesse. *Die Frauenmilchlipase ist in ihrem natürlichen Medium gegen ihr natürliches Substrat*, das Frauenmilchfett, *ebenso wie gegen andere natürliche Fette und Öle absolut inaktiv*. Das hat schon ihr Entdecker, der französische Pädiater *Marfau*, 1901 mit aller Deutlichkeit ausgesprochen. Nur gegen künstliche Substrate wie Monobutyrin (*Marfau*) oder Tributyrin (*Davidsohn* 1917) wirkt Frauenmilchlipase. Die Aktivierung gelingt nicht mit den Methoden, die *Willstätter* als die einzig bei den Lipasen vorhandenen bezeichnet hat. Sie laufen hinaus auf eine Änderung des kolloidalen Zustandes durch Einbringen von Seifen, Proteinen, Kalksalzen usw. in das Reaktionssystem. All das aktiviert Frauenmilchlipase im natürlichen Medium überhaupt nicht, auch nicht der Labungsvorgang.

Im Jahre 1927 hat der Verfasser sowohl eine Methode, um die Tätigkeit der Frauenmilchlipase im natürlichen Medium zu messen, bekanntgegeben, wie auch zwei Aktivierungsmethoden beschrieben, durch die das inaktive Enzym in Tätigkeit gesetzt wird. Diese bestehen 1. in der Zufügung von Gallensäuren, 2. in der Zufügung unerhitzten, neutralisierten Magensaftes.

Was den ersten Mechanismus betrifft, so hat man die Wahl zwischen natürlichen Galleflüssigkeiten des Tierreiches oder gereinigten Gallensäuren. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über den Aktivierungsgrad durch verschiedene Tiergallen, wobei ein chemisch reines Standardpräparat einer Gallensäure zur Eichung diente. Die volle diesem entsprechende Aktivierung ist gleich 100 gesetzt.

Material	*Aktivierungsgrad*
Rindergalle	124
Kälbergalle	109
Hammelgalle (erhitzt)	81
Kaninchengalle	117
Schweinegalle	88
Gänsegalle	132
Hühnergalle	121
Entengalle	113
Hechtgalle	25
Haifischgalle	119
Steinbuttgalle	119

Besonderes Interesse beansprucht in dieser Tabelle die Haifischgalle, weil sie nämlich keine Gallensäure enthält, sondern eine besondere Substanz an deren Stelle, das Scymnol, welches als Oxydationsprodukt des Cholesterins gilt. Es erscheint in der folgenden Tabelle als gereinigte Substanz. Hammelgalle muß erhitzt werden, weil sie selbst als einzige der Tiergallen eine starke Lipase enthält.

Gallensäure-Aktivierung	*Aktivierungsgrad*
Cholsäure, reinstes kristallines Präparat	88–106
Reinste Desoxycholsäure	70– 95
Eisessig-Desoxycholsäure	70
Alkohol-Desoxycholsäure	44
Ölsäure-Desoxycholsäure	66
Glykocholsäure, Kristallin	103
Taurocholsäure	104
Lithocholsäure	0
Dehydrocholsäure	0
Scymnol	98
Bufotalin	0
Cholesterin	0
Vitamin D_2	0
Desoxycorticosteronacetat	0
Östradioldipropionat	0
Progesteron	0
Testosteronpropionat	0

Sowohl die freien wie die sogenannten gepaarten Gallensäuren vermögen die Frauenmilchlipase zu aktivieren. Unwirksam ist der Vertreter der Monoxycholanreihe, die Lithocholsäure; nur die Di- und

Trioxycholane vermögen zu aktivieren. Die zahlreichen anderen untersuchten Steroide sind samt und sonders wirkungslos.

Fragt man sich, wie die Gallensäuren aktivieren, so wissen wir durch *Krähling* und *Weber* aus reaktionskinetischen Untersuchungen, daß sich die Gallensäuren mit dem Enzym verbinden. Anderseits lehrt die Wirkungsverschlechterung bereits komplex gebundener Gallensäuren wie sie in unserer Tabelle als Desoxycholsäureverbindungen auftreten (sogenanntes Choleinsäure-Prinzip), daß wir mit einer vorübergehenden Bindung der Gallensäure auch an die Fettmoleküle rechnen dürfen. Es würden nach dieser Vorstellung jeweils komplexe Adsorbate (*Willstätter*) entstehen, denen das Wirkungsstadium entspricht. Nach dem Vollzug der Spaltung in dieser Form würden Gallensäure und Enzym für erneute Wirkung frei werden.

Sehr viel weniger klar wurde die Aktivierung durch Magensaft, die der Verfasser 1927 als Kinase-Effekt deuten wollte. Der erhitzte oder neutralisierte Magensaft wirkt nicht mehr. Es wurde damals von einer Lipokinase des Magensaftes gesprochen.

Hiergegen entstanden allmählich beim Autor selbst Bedenken, die auf folgenden Tatsachen beruhten.

1. Eine nur vorübergehend benötigte Einrichtung wie die Kinase zur Aktivierung der Frauenmilchlipase mußte im späteren Leben wieder verschwinden, etwa wie die Laktase bei Saughündchen im Darm vorhanden ist, bei fleischgefütterten erwachsenen Hunden aber fehlt (*Weinland*). Im Gegensatz hierzu wurde der «Aktivator» selbst im Magensaft erwachsener Menschen vorgefunden.

2. Die vermeintliche Kinase ist nicht einmal artspezifisch, sie wurde bei zahlreichen anderen Säugetierarten vorgefunden, in deren Milch zudem eine Lipase gar nicht existiert.

Diese Umstände haben in den letzten Jahren erneute Untersuchungen veranlaßt, die der Frage galten, worin denn eigentlich der Aktivierungseffekt des Magensaftes bestünde.

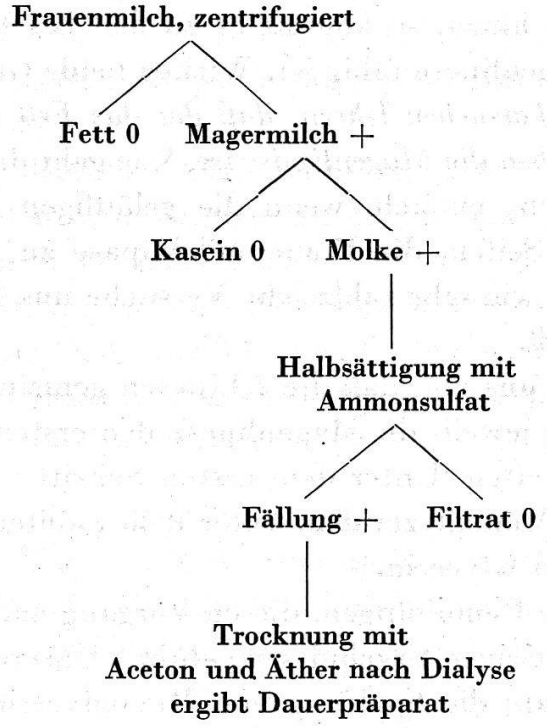
Hierzu haben wir uns die Frage vorgelegt, auf was der Magensaft wirke, auf die Lipase selbst oder auf das Fett der Milch.

Um diese Frage aber verständlich machen zu können, muß besprochen werden, wo sich in der Frauenmilch das Enzym befindet, d. h. mit welchem Bestandteil es verknüpft ist.

Die Beantwortung dieser Frage ergibt sich aus dem nachstehenden Schema, welches zeigt, daß wir Fett und Enzym durch das einfache Verfahren des Zentrifugierens voneinander trennen können. Stellt man die Zentrifugengläser in eine Kältemischung und macht man so das Fett hart, so läßt sich das Verfahren fast quantitativ gestalten. Wohl schließt das

ausgeschleuderte Fett etwa 40–50% Magermilch in sich, jedoch ist diese Menge in dem so gewonnenen Fett nicht ausreichend, um fermentativ zu wirken, wie besonders hierauf gerichtete Versuche gezeigt haben.

Fraktionierung der Frauenmilch auf ihren Lipasegehalt



Trennt man nun das Fett ab, vermischt es mit einem hinreichenden Quantum von neutralisiertem Magensaft und stellt dies Gemenge für eine Stunde in den Thermostaten, fügt man anderseits in einer zweiten Probe zur Magermilch Magensaft und bebrütet eine Stunde, so ergibt sich folgendes, wenn man nachträglich Fett + Magensaft mit Magermilch, Magermilch + Magensaft mit Fett beschickt. Der erste Versuchsansatz gewinnt und hält dauernd einen sehr bedeutenden Vorsprung im Umsatz. Das spricht für eine vorbereitende Wirkung des Magensaftes auf das Fett, welche Wirkung der Tätigkeit der Milchlipase zugute kommt.

Noch einwandfreier wird dieser Versuch so durchgeführt, daß Fett + Magensaft nach einstündigem Kontakt in ein siedendes Wasserbad für 5 Minuten eingestellt werden. Gibt man nach dem Abkühlen die Magermilch aus Frauenmilch hinzu, so setzt diese vermöge der in ihr enthaltenen Milchlipase den Spaltungsprozeß fort.

Aber auch noch auf eine andere Art und Weise lassen sich Substrat und Enzym voneinander trennen, nämlich durch Gifte. Hierbei erwiesen sich Chinin und Physostigmin als geeignet.

Gift	Magenlipase	Frauenmilchlipase
Chinin	vergiftet	vergiftet nicht
Physostigmin	vergiftet nicht	vergiftet

Wenn auf das Gemisch von Frauenmilch und neutralisiertem Magensaft Chinin einwirkt, so gibt es keine Umsetzungen mehr. Gibt man zum Gemisch Physostigmin hinzu, so kommt es zu den beschränkten Umsetzungen, deren die Magenlipase fähig ist. Wirken beide Gifte, so geschieht nichts.

Alle diese Tatsachen lehren, daß der das Fett vorbereitende Faktor des Magensaftes eben die Magenlipase ist. Wie geht diese Wirkung vor sich?

Es wäre sehr einfach, wenn die geläufigen Reaktionsprodukte der Lipasen, die Seifen, die Frauenmilchlipase zu aktivieren vermöchten. Dies aber ist, wie sehr zahlreiche Versuche uns gelehrt haben, in keiner Weise der Fall.

Wir stellen uns vor, daß die 2 Lipasen gemeinsam den Fettabbau besorgen, wobei jeweils die Magenlipase den ersten Schritt tut, die Milchlipase den zweiten. Unter dem ersten Schritt verstehe ich die Bildung von Di- und Monoglyzeriden, unter dem zweiten den totalen Abbau zu Fettsäure und Glycerin.

Analytische Bemühungen, diesen Vorgang nachzuweisen, haben nicht zu sicher schlüssigen Ergebnissen geführt. Unsere Untersuchungen zielen jetzt darauf ab, die Spaltung von Monoglyceriden höherer Fettsäuren durch Frauenmilchlipase zu prüfen.

Eine letzte Frage stellt sich: Warum beschreitet der Organismus den so komplizierten Weg, eine inaktive Lipase zu liefern und dann Aktivierungsmechanismen beim Kinde, das die Milch genießt, in Gang zu setzen?

Die Antwort ist einfach: Würde die Lipase schon in der Mamma das Fett spalten, so würden Seifen ebenso resorbiert, wie laktierende Frauen aus ihren Brustdrüsen Milchzucker resorbieren und ihn dann ausscheiden. Milchzucker ist indifferent, Seifen aber sind toxisch. Die stillende Frau ist geschützt, das Kind aber trotzdem mit einem für es sehr wichtigen Enzym versorgt.

Zusammenfassung

1. Die Frauenmilchlipase ist ein in ihrem natürlichen Medium gegenüber ihrem natürlichen Substrat, dem Milchfett, völlig inaktives Enzym. Es wird nicht durch die von *Willstätter* für andere Lipasen beschriebenen Mechanismen in Tätigkeit gesetzt.

2. Wie 1927 vom Verf. beschrieben wurde, sind Gallensäuren der Di- und Trioxycholan-Reihe sowie Scymnol Aktivatoren, ebenso neutralisierter Magensaft.

3. Die Wirkung des Magensaftes und von Schleimhautextrakten des Magens beruht nicht auf einer Kinase, sondern auf der Magenlipase. Wahrscheinlich vermag die Frauenmilchlipase gewisse Zwischenprodukte (Di- und Monoglyceride) weiter abzubauen.

Résumé

1. La lipase du lait de femme est un enzyme qui, dans son milieu naturel, est tout à fait inactif vis-à-vis de son substratum naturel: la graisse du lait. Il n'est pas activé par le mécanisme qu'a décrit *Willstätter* pour d'autres lipases.

2. Comme l'auteur l'a décrit en 1927, la lipase du lait de femme est activée par les acides biliaires de la série du di- et trioxycholan, par le scymnol et par le suc gastrique neutralisé.

3. L'action du suc gastrique et des extraits de la muqueuse gastrique n'est pas due à une kinase, mais à la lipase de l'estomac. Il est probable que la lipase du lait de femme peut désintégrer certains produits intermédiaires, tels que les di- et monoglycérides.

Riassunto

1. La lipasi del latte di donna è, nel suo ambiente naturale, un'enzima completamente inattivo di fronte al suo substrato naturale, il grasso del latte. Essa non viene attivata da quei meccanismi descritti da *Willstätter* per altre lipasi.

2. Come l'A. ha già descritto nel 1927, gli acidi biliari del gruppo dei bi- e triossicolalici, come pure lo scimnolo e il succo gastrico neutralizzato sono degli attivatori.

3. L'azione del succo gastrico e degli estratti della mucosa dello stomaco non dipende da una cinasi, ma dalla lipasi gastrica. Con molta probabilità la lipasi del latte di donna è capace di desintegrare certi prodotti intermedi quali i bi- e trigliceridi.

Summary

1. The lipase of mother's milk in its natural medium is a completely inactive enzyme in relation to its natural substrate, the milkfat. It is not activated in the same manner as *Willstätter* described it for other lipases.

2. In 1927 the author has found bile acids, the derivates of di- and trioxycholane, and scymnol to be activators, as well as neutralized gastric juice.

3. The effect of gastric juice and of the extracts of the mucous membrane is not based on a kinase but on the lipase of the stomach. Certain intermediary products, di- and monoglycerides, may probably be directly disintegrated by the lipase of mother's milk.