

Chorób  
Kobiec.  
U. J.



## Zur Morphologie des Milcheaseïns.

Von

F. A. Kehrer.

So zahlreich die Untersuchungen sind, welche Physiologen und Chemiker über die Absonderung und Zusammensetzung der Milch angestellt haben — immer noch enthält dieses Kapitel zahlreiche Fragen, welche noch gar keine wissenschaftliche Behandlung erfahren haben, andere, welche noch nicht befriedigend gelöst sind. Zu ersteren zählt, um nur Eines anzuführen, die für die ärztliche Praxis so wichtige Chemie der durch somatische und psychische Affectionen der Mutter veränderten, für den Säugling toxischen Milch, ein Gegenstand, worüber bis jetzt nur grobe empirische Thatsachen, aber keine exacten Untersuchungen vorliegen. Zu letzteren rechne ich u. A. die Physik und Chemie des Caseïns — eines Stoffes, der mehr wie ein anderer Milchbestandtheil das Interesse des Pädiatrikers und Geburtshelfers in Anspruch nimmt. Sind ja doch, wie ich in einer späteren Arbeit zu zeigen gedenke, die ungleichen Wirkungen der Frauen- und Thiermilch auf die Ernährung und Entwicklung der Kinder weniger von dem ungleichen Procentgehalte der verschiedenen Milcharten an einzelnen chemischen Bestandtheilen, als vielmehr von der verschiedenen chemischen Constitution der darin enthaltenen Caseïne abhängig!

Will man das Caseïn zum Zwecke des Studiums seiner chemischen Eigenschaften rein darstellen, so ist es vor Allem nöthig

Qu K 2582 1870/5

Z-139878 1

1399708200

[ca 1870]

Akc. z. 2024 nr. 139

zu wissen, in welcher physikalischen Form dasselbe in der Milch enthalten ist, ob in den Milchsalzen gelöst, ob als Hüllenbildner der Fettkügelchen, ob in Form einer schleimigen Substanz od. dergl.?

Diese wichtige Vorfrage bildet den Inhalt vorliegender Abhandlung.

Liest man die ziemlich übereinstimmenden Angaben unserer neueren Hand- und Lehrbücher über diesen Gegenstand, so sollte man freilich denken, dass die Acten darüber so gut wie geschlossen seien. Eine Revision der vorliegenden Thatsachen und der daraus gezogenen Schlüsse, sowie eine Anzahl neuer Beobachtungen haben mich jedoch zu Anschauungen geführt, welche von den herrschenden wesentlich abweichen. Insbesondere gilt dies von den angeblichen Albuminathüllen der Fettkügelchen.

---

Im Anfange unseres Jahrhunderts nahm man ziemlich allgemein an, dass die grösseren der von Leeuwenhoek entdeckten Milchkügelchen aus Fett, die kleineren aus Käsestoff beständen. Hodgkin und Lyster lehrten dagegen (Ann. d. scienc. nat. t. XII. p. 67), dass sämmtliche Milchkügelchen nur aus Fett gebildet seien.

Etwas später trat Raspail (Chimie organique) mit der Behauptung hervor, „die Fettkügelchen würden in der Milch von einer durchsichtigen, für sich nicht körnigen, eiweissartigen Membran umgeben“, welche dieser Autor sogar gesehen haben wollte. Donné (Die Milch. Aus d. Franz. Weimar 1838. S. 13) versichert, er habe diese Membranen nie wahrnehmen können (auch nicht mit Hülfe des Polarisationsapparates), erklärt sich jedoch für eine Art von Organisation der Kügelchen, sowohl bezüglich ihrer Genese als in Bezug auf ihre ein gewisses Maximum nicht überschreitende Grösse; spricht statt von einer Membran von einer „trame celluleuse“ und giebt schliesslich über die Zusammensetzung der Milch Folgendes an: Sie bestehe aus Serum, welches den Käsestoff ungefähr ebenso in Auflösung enthalte, wie das Serum des Blutes den Faserstoff; darin schweben Fettkügelchen; eine kleine Quantität Fett sei mit dem Zucker und den Salzen in dem Serum gelöst.

Man sieht, dass man Unrecht thut, Donné als den Entdecker der Milchkügelchen-Hüllen zu bezeichnen. Erklärt er ja

selbst, dass er trotz aller möglichen benutzten Hilfsmittel diese Frage nicht positiv habe entscheiden können.

Der Erste, welcher sich in Deutschland bestimmt für die Existenz einer um die Milchkügelchen gelegten Hülle aussprach, die durch Kochen der Milch mit Aether und Alkohol gesprengt und dann in Fragmenten dargestellt werden könne, war Fr. Simon (Medic. Chemie I. S. 75). Es folgte Henle (Froriep's Notizen 1839, Nr. 223 und Allg. Anatomie 1841, S. 942 ff.), der auf Grund einiger mikrochemischer Reactionen eine wahrscheinlich aus verdichtetem Käsestoff bestehende „Membran“ um ein jedes Milchkügelchen sich gelegt dachte und durch seine Autorität zur allgemeinen Verbreitung dieser Ansicht Vieles beitrug. Welche nähere Vorstellung Henle über diese Membran sich gebildet, geht aus den citirten Stellen nicht hervor, doch bemerkt er in einem Referate in Canstatt's Jahresb. I. S. 24, „dass er diese Hülle nie als eine organisirte Membran angesehen wissen wollte“. Ausser in den Hüllenmembranen kommt der Käsestoff nach Henle auch in dem Milchserum gelöst vor. — Im Jahre 1840 hat Ascherson in einem berühmt gewordenen Aufsätze (Müller's Archiv 1840, S. 44) zuerst die Lehre von der Hymenogonie aufgestellt. Er bemerkt, dass sich in allen thierischen Flüssigkeiten, so auch in der Milch (S. 55) um jedes Fetttröpfchen eine aus erhärtetem Eiweisse gebildete, sehr elastische und feste Hülle herumlege und dieselben vor gegenseitiger Verschmelzung schütze. Er stellte diese Haptogenmembran, wie er sie nannte, durch Schütteln von Oel mit Hühnereiweiss, Perubalsam, Syrup u. s. w. her und bemerkte, dass diese Stoffe zwar nicht die einzigen, wohl aber die geeignetsten Membranbildner seien.

Die Nächsten, welche Thatsachen zur Stütze der Hüllmembranen beibrachten, waren Mitscherlich und Lehmann (Götschen's Jahresbericht II. 1845. S. 19). Sie wiesen auf das Verhalten des Aethers zu den Milchkügelchen ohne und nach Zusatz von Alkalien hin.

Lammerts van Bueren bemerkt (Nederlandsch Lancet von Donders und Jansen, Jahrg. IV. p. 732), dass die Milchkügelchen in der Regel eine Hülle besitzen, welche von den Fettkügelchen aus den Bestandtheilen der umgebenden Flüssigkeit angezogen wird und wahrscheinlich keine selbständige Existenz hat. Einzelnen Kügelchen, die beim Kochen mit Aether wie kleine Zellen erscheinen, vindicirt er sogar eine „mehr organisirte“ Hülle.



J. G. Fr. Will (Ueber die Milchabsonderung. 1850. S. 15) nimmt Haptogenhüllen um die Milchkügelchen an, indem er bemerkt, dass sich solche Membranen auch beim Schütteln von Butter mit der durch Filtration nahezu butterfreien Milch bilden.

In gleichem Sinne äussert sich Gerlach (Gewebelehre 1852, S. 415).

Endlich glaubte Moleschott (Archiv f. physiol. Heilkunde. 1852. S. 407), nachdem er beinahe daran verzweifelt, die Hüllen der Milchkörperchen vereinzelt ohne Fettinhalt darzustellen, in der Untersuchung der durch Alkohol erzeugten Milchgerinnsel ein Mittel zur Demonstration der Membranen gefunden zu haben. Er behauptete (Satz 8, S. 707): „dass die Milchkügelchen mit einer selbständigen organisirten Hülle versehen seien“.

Nachdem die Theorie der Albuminathüllen der Milchkügelchen durch so viele und gewichtige Zeugnisse gesichert schien, sehen wir denn diese Ansicht in fast alle neueren Handbücher der Physiologie, Histologie und Chemie übergegangen (Lehmann, Ludwig, Kölliker, Frey, Gorup-Besanez, Hoppe-Seyler u. A.). Auch W. Kühne (Lehrbuch der physiolog. Chemie S. 561) nimmt Haptogenmembranen an, als Reste des Zellprotoplasma, das den fertig ausgestossenen Kügelchen von der Drüse her anhafte, hält es jedoch, im Gegensatz zu den letztgenannten Autoren, für unwahrscheinlich, dass diese Membranen aus Casein bestehen, weil dieser Eiweisskörper die geringste Neigung zeige, Haptogenmembranen auf Fetttropfchen zu bilden.

Der Einzige, welcher allen Milchkügelchen die Existenz einer wie immer beschaffenen Hülle vollständig absprach, war Harting in Tydschrift voor natuurlyke geschiedenis en physiologie. Deel XII. p. 39.

Während man nun früher entweder das gesammte oder das nicht zur Membranenbildung benutzte Casein in dem Wasser des Milchserums einfach gelöst sein liess, nimmt man in der neueren Zeit wohl allgemein an, das Casein sei in den Milchsalzen gelöst. Diese Annahme wurde nöthig, als Scherer und Rochleder die Unlöslichkeit des reinen Caseins in Wasser nachgewiesen hatten. Speciell betrachtete man das phosphorsaure Natron als das Lösungsmittel des Milchcaseins, so Panum (Virchow's Archiv III. S. 260), Rollet (Wiener Sitzungsberichte 1860. 39. S. 547 ff.).

Aber auch diese Ansicht sollte nicht unangefochten bleiben, indem Zahn (Pflüger's Archiv 1869. II. S. 598) bei seinen Milchfiltrationen durch Thonzellen (mittels des Bunsen'schen Filtrirapparates) die wichtige Beobachtung machte, dass neben Wasser, Milchzucker und Salzen zwar die gesammte Menge des Albumins leicht in das Filtrat übergeht, dagegen von dem durch Essigsäure coagulirbaren Kuhcasein auch nicht eine Spur filtrirt. Alkalialbuminate passiren die Wände der Thonzellen bei höherem Drucke ziemlich leicht.

Ich habe diese Versuche in modificirter Weise, aber mit demselben Resultate, wiederholt. Das Abweichende der Methode bestand darin, dass die Thonzelle nicht mit einer Kautschukkappe bedeckt, sondern mit einem doppelt durchbohrten Kautschukpfropf geschlossen und die eine der Glasröhren durch einen Schlauch mit einer guten Luftpumpe in Verbindung gebracht wurde. Allerdings ist es unbequem, alle 5—10 Minuten die Luft auspumpen zu müssen, allein man erzielt durch dieses Verfahren einen weit höheren Aspirationszug als mittels des Bunsen'schen Filtrirapparates, folglich auch eine grössere Filtrationsgeschwindigkeit, was bei der leichten Zersetzbarkeit des Caseins für gewisse später zu lösende Fragen von hohem Werthe ist.

Hier will ich nebenbei noch anführen, dass das Filtrat der Menschenmilch keine Spur des durch Tannin und andere Reagentien (nicht aber durch Essigsäure) coagulablen Menschencaseins enthält, dass also die Menschenmilch sich der Kuhmilch analog bei der Filtration durch Thonzellen verhält.

Diese Versuche sprechen zunächst für die von Hoppe-Seyler (Virchow's Archiv XVII. S. 417 ff.) auf Grund anderer Thatsachen behauptete Nicht-Identität von Casein und Alkalialbuminat. Sie zeigen aber ferner, was für uns sehr wichtig ist, dass das Casein nicht in gelöster Form in der Milch vorkommt. Nun bleiben drei Möglichkeiten: Entweder ist 1) sämtliches Casein zur Bildung von Fettkügelchen-Hüllen verwendet, oder es ist 2) zwischen den Fettkügelchen in Form feiner Körner oder einer diffusen Gallerte, jedenfalls im Serum mechanisch suspendirt, man könnte sagen als Interglobularsubstanz enthalten, oder es bildet 3) Kügelchen-Hüllen und Zwischensubstanz.

Es handelt sich darum, zwischen diesen Möglichkeiten zu entscheiden.

Ziehen wir das Mikroskop zu Hülfe.

Bei einer stärkeren Vergrößerung (ich benutzte ein Hartnack'sches Instrument mit Immersionssystem IX., Ocular 4, Vergr. 950) erscheinen in der frisch der Mamma entnommenen Milch die meisten Kügelchen vollkommen kuglig, scharf conturirt, mit glatter matt glänzender Oberfläche. Nur einzelne Kügelchen sind weniger glänzend schwach höckrig oder mit feinen, unregelmässig geformten Partikelchen einer höchst fein conturirten Substanz behaftet. Viele Kügelchen liegen gruppen- oder reihenweise beisammen und behalten, obwohl man von einem Bindemittel nichts bemerkt, bei eingeleiteten Strömungen dauernd oder doch vorübergehend ihre Gruppierung bei. Andere und wohl die meisten strömen für sich in der Milch herum. Aber nur ein Theil dieser vermeintlich freien Kügelchen bewegt sich ganz ungehindert durch die Flüssigkeit. Oft sieht man, wie sie beim Strömen an anderen Kügelchen schon hängen bleiben, ehe noch die beiderseitigen Conturen zusammentreffen und damit Haufen bilden, aus denen sie sich erst nachträglich bei einer gewissen Stromstärke wieder ablösen können. Trotz ihrer vollendeten Kugelgestalt scheint ein vorerst noch unsichtbarer Körper zwischen ihnen zu liegen. Lässt man nun vom Rande her ein coagulirendes Reagens zutreten, z. B. eine ganz schwache Essigsäure, Milch-, Salpeter-, Gerb-, Chromsäure u. s. w. zur Kuhmilch, die man in möglichst dünner Schicht auf dem Objectträger ausgebreitet hat, Tannin- oder Goldchloridlösung zur Menschenmilch, so bemerkt man zweierlei Erscheinungen. Einmal drängen sich die Kügelchen bei der durch den Zusatz erregten Strömung zu grösseren Gruppen oder Ballen zusammen, welche die schon makroskopisch sichtbaren Coagula darstellen, oder sie werden sofort fixirt in ihren gegenseitigen Lagebeziehungen, wenn die Gerinnung rasch eingetreten ist. Ausserdem treten zwischen den Milchkügelchen zahlreiche feine Körner hervor, die den kleinsten Fettmolekülen an Grösse gleichkommen, aber weniger lichtbrechend sind. In der Kuhmilch sind diese ausserordentlich zahlreich und weit massenhafter als in der Menschenmilch, ausserdem über alle Zwischenräume zwischen den Fettkügelchen zerstreut, bei der Menschenmilch liegen sie fast nur zwischen den Ballen oder in der nächsten Umgebung dieser oder einzelner Kügelchen.

Wenn nun durch irgend eine mechanische Gewalt die in der angegebenen Weise geronnene Milch zertheilt wird, so sieht man, dass die Gerinnungskügelchen nicht ganz frei zwischen den Milch-

kügelchen liegen, sondern noch durch eine höchst zarte und schwach lichtbrechende Substanz unter einander und zum Theil mit den Milchkügelchen zusammengehalten werden. Auf diese Weise entstehen körnerreiche Schollen mit eingebetteten Fettkügelchen, deren Conturen bei Flüssigkeitsströmungen deutlicher hervortreten, indem sie da und dort mit anderen Schollen zusammentreffen, sich in ihrem Laufe stören u. s. w.

In der coagulirten Menschen- oder der vor dem Gerinnen mit Wasser verdünnten Kuhmilch sieht man jedoch, falls die Milchkügelchen nicht zu dicht beisammen liegen, stets eine Anzahl der letzteren frei von anhängenden Gerinnungskügelchen oder Schollen. Unzweifelhaft rührt dies bei vielen derselben davon her, dass das Gerinnsel durch Flüssigkeitsströmungen, den Druck vorbeierollender Kügelchen oder dergleichen abgelöst ist, bei anderen beobachtet man dieselbe Erscheinung jedoch auch dann, wenn sie ihre Stelle nicht verlassen haben und die gerinnungserzeugende Substanz ohne eine merkbare Strömung zu erregen in die Milch eingetreten ist.

Hat man keine zu concentrirten Lösungen der coagulirenden Agentien angewendet, so bleiben bei diesen Vorgängen in ihrer Umgebung die freien Milchkügelchen selbst durchaus unverändert.

Was folgt nun aus diesen Beobachtungen bezüglich der Form der gerinnenden Eiweisskörper der Milch und namentlich bezüglich der Existenz von Fettkügelchen-Hüllen?

Bei Anwesenheit einer Proteinhülle würden wir, nach Analogie der membranhaltigen Fettzellen und Ascherson'schen Zellen, die Oberfläche der frischen Milchkügelchen nicht glatt und mattglänzend, sondern feinhöckerig, gefaltet, runzlig und glanzlos finden, der Contur wäre nicht scharf kreisförmig, sondern unregelmässig fein gekerbt, wellenförmig u. s. w.<sup>1)</sup> Ferner müsste man bei stärkeren Vergrößerungen, ähnlich wie bei Fett- und sogenannten künstlichen Zellen, doppelte Conturen wahrnehmen können. Zwar sieht man bei einer bestimmten Einstellung des Systems auch bei den Milchkügelchen zwei periphere Ringe, allein dies beobachtet man auch bei unzweifelhaft hüllenlosen in reinem Wasser suspendirten Oelkügelchen. Endlich müsste man nach Zusatz eines coagulirenden Mittels um jedes

---

1) Wenn oben von einzelnen Milchkügelchen bemerkt wurde, dass sie an der Oberfläche rauh, höckerig aussehen, so rührt dies meiner Meinung nach davon her, dass ihnen kleine Stücke derberer Interglobularsubstanz anhaften.

Fettkügelchen entweder einen Ring erhärteter Substanz oder einen Kranz von feinen Körnern und dann gleichzeitig an der dem Beobachter zugewendeten Fläche eine Menge aufgelagerter Körnchen oder Höcker, Faltungen und dergleichen wahrnehmen. Von einer solchen Regelmässigkeit in der Anordnung der geronnenen Substanz weist aber die mikroskopische Untersuchung nichts nach. Viele Kügelchen sind ohne Zusammenhang mit einer geronnenen Substanz, andere in ganz unregelmässige Körnerschollen der letzteren eingebettet.

Gegen den möglichen Einwand, dass nicht das bei Zusatz genannter Reagentien gerinnende Casein, sondern Albumin die Kügelchenhüllen bilde, letztere also bei unseren Gerinnungsversuchen gar nicht verändert und eben deshalb nicht sichtbar gemacht worden seien, ist zu erwidern, dass das Ergebniss nicht anders ausfällt, wenn man Reagentien zur Milch zufügt, die notorisch das Albumin zu feinkörniger Gerinnung bringen z. B. Alkohol, Kreosot. Wie noch ausführlich weiter unten beschrieben werden soll, entstehen nach Zusatz dieser Reagentien diffuse Gerinnsel, nicht aber besondere Ringe um die einzelnen Milchkügelchen.

Ein fernerer Einwand gegen die Beweiskraft obiger Beobachtungen könnte folgender sein. Man kann sich vorstellen, dass die coagulirende Substanz, welche die frischen Fettkügelchen in Form einer geschlossenen Hülle umgab, bei Einwirkung jener Reagentien sich von der Oberfläche der Fettkügelchen zurückgezogen und gerinnend zu unregelmässigen, zwischen letzteren gelegenen Körnerhaufen oder Schollen zusammengeballt habe. Freilich, bei organisirten Hüllen um Fettkügelchen wäre so etwas nach Analogie der Fettzellen des Panniculus, Mensenterium u. s. w. nicht zu erwarten. Denn die Membranen dieser trüben sich, schrumpfen auch vielleicht nach Einwirkung coagulirender Körper, aber sie retrahiren sich nicht von der Kügelchen-Oberfläche. Dagegen würden elastische Haptogenmembranen (an den Contactstellen von Fett und Eiweiss sich bildend) oder sogenannte Molecularmembranen im Sinne von Harting und Bennet sich so rasch beim Gerinnen vom Fett zurückziehen können, dass man diesen Vorgang mikroskopisch gar nicht beobachten könnte und nur nachträglich ein Häufchen geronnener Substanz wahrnehme.

Der Grund, weshalb ich diesen Einwand nicht für thatsächlich begründet halte, liegt in einer bereits angeführten Beobachtung. Wenn man nämlich das betreffende Reagens sehr langsam

zu der möglichst dünn ausgebreiteten Milch zutreten lässt, so dass entweder überhaupt oder doch an einzelnen Stellen gar keine Strömung nachgewiesen werden kann, so sieht man, dass sich in der Nähe vieler einzeln ruhender Milchkügelchen gar keine Gerinnungskörner oder Körnchenschollen bilden, indem sich die gerinnende Substanz mehr an die Gruppen der Milchkügelchen zu halten pflegt. Dadurch, dass man an den isolirten und ruhenden Kügelchen diese Beobachtung anstellt, fällt der Verdacht weg, als sei durch die Strömung die gerinnende und retrahirte Hülle weggefösst worden. Wenn aber in der Umgebung vieler — namentlich der zerstreut liegenden Kügelchen keine Gerinnungskörner durch das Reagens erzeugt werden, so kann füglich auch keine Rede sein von Hüllen, die sich beim Gerinnen von der Fettkügelchen-Oberfläche zurückgezogen hätten.

Dagegen ist es der blosse Ausdruck des Beobachteten, wenn man sagt, dass die bei der Coagulation zwischen den Fettkügelchen der Milch hervortretenden Körnchen einem diffus zwischen den Fettkügelchen verbreiteten Körper (Interglobularsubstanz) angehören. Dieser Körper besteht aus einer sehr zarten lichten Grundsubstanz, worin sich bei Einwirkung von Reagentien, die als Gerinnungsmittel des Caseins bekannt sind, feine schwachlichtbrechende Körnchen niederschlagen. Letztere Körnchen bestehen also aus Casein.

Es wird sich nun darum handeln, die Beweiskraft gewisser Reactionen zu prüfen, aus denen man auf die Anwesenheit von Hüllen geschlossen hat oder mit deren Hülfe man letztere geradezu demonstrieren wollte. Es sind dies hauptsächlich folgende:

### 1) Essigsäurereaction.

Henle giebt an, dass nach Zusatz von Essigsäure die Milchkügelchen oval oder bisquitförmig werden, oft auch einen oder selbst eine ganze Reihe perlschnurartig an einander gereihter Tropfen austreten lassen. Nach Zusatz von grösseren Säuremengen verbinden sich die Kügelchen zu grossen Flocken, die ganz wie geschmolzenes und unregelmässig zerflossenes Fett aussehen. Concentrirte A erzeuge unregelmässige Häutchen.

Bezüglich der ersteren Beobachtung muss ich bemerken, dass die Bisquit- und Perlschnurformen darauf zurückzuführen

sind, dass zwei oder mehrere Fettkügelchen unvollständig verschmelzen — wie dies die directe Beobachtung lehrt.

Prüft man mikroskopisch die Wirkung von Eisessig auf Menschenmilch, so sieht man unter wirbelnder Bewegung viele der Milchkügelchen, zunächst am Rande der Milchschiote, zusammenfliessen und grosse Tropfen bilden, die durch Eintreten neuer Kügelchen rasch wachsen. Die Tropfen haben Kugelgestalt oder sind unregelmässig gelappt, manchmal mit kurzen Zacken oder Vorsprüngen versehen. An ihrer Oberfläche oder dem Rande bemerkt man vielfach zarte Kreise, Körnchen oder kleine Körnerhaufen, welche den noch nicht vollständig in die gemeinsame Fettkugel aufgenommenen, durch  $\bar{A}$  erblassten Fettkügelchen entsprechen und denjenigen isolirten Kügelchen gleichen, welche nach  $\bar{A}$  Zusatz immer noch in Menge zwischen den grossen Kugeln übrig bleiben. Schon bald nach dem Confluiren treten in den grossen Fettkugeln lange büschel- oder strahlenförmige Krystallnadeln auf, welche sich mit Vorliebe um die erwähnten blassen Kreise der unvollständig verschmolzenen Kügelchen gruppieren. In der einzelnen Fettkugel sind sie oft um ein gemeinsames Centrum gestellt, oder man findet mehrere, vorzugsweise peripher gelegene Krystallisationspunkte, so dass die Strahlen der einzelnen Systeme vielfach in einander greifen. Es dauert nicht lange, so treten da und dort die Spitzen der Nadeln an der Kugeloberfläche vor, und es kann dies so weit gehen, dass man Stechapfelformen erhält oder Figuren, die mit 3—4strahligen sternförmigen Zellen eine gewisse Aehnlichkeit haben.

Versetzt man Kuhmilch mit Eisessig, so vereinigen sich zwar viele Kügelchen zu grossen Kugeln, aber im Allgemeinen ist die Verschmelzung weniger vollständig. Maulbeerformen, gelappte Platten, höckrige Netze mit halbversenkten Kügelchen am Rande oder der Oberfläche, das sind die Bildungen, denen man hier häufig begegnet — ein Unterschied gegenüber der Menschenmilch, der vielleicht auf die im Durchschnitte geringere Grösse der Kuhmilchkügelchen zurückzuführen ist. Uebrigens entwickeln sich auch hier in den secundären Kugeln zahlreiche Büschel von Krystallnadeln.

Ich kann zufügen, dass wesentlich dieselben Confluenzerscheinungen durch  $\bar{A}$  bewirkt werden, wenn man die Kuhmilch vorher durch Natronlauge, die Menschenmilch durch Tannin coagulirt

hat, dass ferner ähnliche Veränderungen durch eine Anzahl anderer Reagentien erzeugt werden.

Henle deutete die Essigsäureversuche so, dass das Reagens die Kügelchen-Membranen auflöse und damit die Tendenz der Fettkügelchen zum Zusammenfliessen zur freien Wirkung kommen lasse.

Dass das behauptete Austreten kleiner aus grösseren Milchkügelchen auf ein Zusammenfliessen von zwei oder mehr ursprünglich getrennten Kügelchen zurückzuführen sei, wurde bereits oben bemerkt. Dieser Theil der Angaben, der vielleicht am einfachsten mit der Annahme einer schrumpfenden oder (nach Henle) zuerst partiell sich lösenden Membran in Einklang zu bringen wäre, kann demnach nicht als Basis für ein theoretisches Raisonement dienen. Das allein in Betracht kommende Resultat ist die Confluenz getrennter Milchkügelchen. Es kommt für unsere Zwecke gar nicht auf Entscheidung der Frage an, ob die Milchkügelchen gerade durch Auflösung von Eiweisskörpern, oder ob sie sonst wodurch zur Verschmelzung gebracht werden, es genügt sich darüber klar zu werden, ob die Confluenz gerade die Existenz von Milchkügelchenhüllen beweise? Ohne Zweifel hat das Factum diese Beweiskraft nicht. Denn denken wir uns den Stoff, welcher in frischer Milch das Zusammenfliessen der Fettkügelchen verhütet, diffus zwischen letzteren vertheilt, etwa in Form einer dünnen Gallerte, so würden ebensowohl durch Auflösung interglobulärer Partikel, wie durch Lösung von Kügelchenhüllen die Fetttropfchen in die Lage kommen, zufolge ihrer gegenseitigen Anziehung sich zu grossen Tropfen zu vereinigen.

## 2) Aetherreactionen.

Henle, Mitscherlich, Lehmann u. A. gründeten die Annahme von Milchkügelchen-Hüllen auf das Verhalten des Aethers zur reinen und mit Essigsäure resp. Alkalien versetzten Milch. Henle bemerkt, dass ein durch mehrere Minuten mit Aether digerirter Milchtropfen weiss bleibe und die darin enthaltenen Kügelchen nur etwas rauh, runzelig, zum Theil wie zusammengefallen aussehen. Ein nachträglicher Zusatz von Essigsäure mache den Tropfen heller und bewirke ein Zusammenfliessen der Kügelchen wie nach blosser Einwirkung der Essigsäure u. s. w. Daraus wird gefolgert, dass Aether die Kügelchen so lange nicht angreife, als sie ihre Hüllen behalten.

Mitscherlich giebt an, dass die mit Aether geschüttelte Milch nur wenig oder gar kein Fett an den letzteren abgebe, während nach Aetzkalizusatz der Aether alles Fett auflöse. Lehmann fügt zu, dass nach blosser Behandlung mit caustischen, kohlen-schwefel-phosphorsauren Alkalien die Milchkügelchen unverändert bleiben, während nachträgliches Schütteln mit Aether eine vollständige Auflösung des Fettes bewirke. Die darunterstehende Flüssigkeit sei wasserhell und klar oder nur feinflockig getrübt.

Bei der Kritik dieser Versuche muss ich vor Allem mit Harting die behauptete Unlöslichkeit des Fettes der intacten Milchkügelchen in Aether in Abrede stellen. Es giebt einen sehr einfachen Versuch, den ich unzählige Male an den verschiedensten Milchsorten mit stets gleichem Resultate angestellt habe. Man überträgt mit einer Nadel einen kleinsten Tropfen frischer Milch auf ein Objectglas und setzt nach einander einige Aethertropfen zu. Der Aether breitet sich rasch über das Glas aus und verdunstet. An den Stellen, welche er auf seinem Wege berührte, hinterlässt er zahlreiche kleine plattenförmig ausgebreitete Fetttöpfchen, an der Grenze der verdunsteten Schichte bleiben aber grössere, zum Theil mit einander zusammenhängende Fetttropfen zurück, welche einen förmlichen Kranz darstellen. Dieselben sind schon makroskopisch deutlich als Fettmassen erkennbar; nach einigem Stehen weist darin die mikroskopische Untersuchung büschelförmige Krystallnadeln nach. Trotz der kaum  $\frac{1}{4}$  Minute beanspruchenden Aetherwirkung hat sich bei den günstigen Bedingungen des Versuches ein erhebliches Quantum Fett aufgelöst und ist aus der Milchsichte fortgerissen worden. Wo bleiben da die Membranen, diese vermeintlichen Hindernisse der Auflösung?

Verfolgen wir mikroskopisch diesen Auflösungsprocess etwas genauer. Zu dem Zwecke legen wir einen möglichst kleinen Bruchtheil eines Tropfens frischer Menschen- oder Thiermilch auf das Objectglas, bedecken ihn, so zwar, dass an der Peripherie des Tropfens ein möglichst grosser leerer Raum zwischen Deck- und Objectglas übrig bleibt, und lassen nun vom Rande her reinen Schwefeläther (Chloroform und Schwefelkohlenstoff wirken ebenso) eintreten. Sofort fliessen die peripheren Milchkügelchen zu grösseren lichterem Tropfen zusammen, und wenige Secunden reichen hin, eine breite Randschicht grosser und grösster Fett-

kugeln herzustellen. Die Auflösung und das Zusammenfliessen der Fettkügelchen schreitet in centripetaler Richtung weiter, so zwar, dass das Schwinden fast sämtlicher kleiner Kügelchen und das Zusammenfliessen derselben zu grösseren Kugeln der Ankunft der zusammenhängenden, von einem scharfen Contur begrenzten Aetherschicht vorangeht. Letzteres Phänomen, die prodromale Auflösung, erklärt sich wohl dadurch, dass das Aethergas, welches die Kügelchen auflöst, früher in die Milch eindringt als die flüssige Aetherschicht.

Während dieser Vorgänge bemerkt man keine Erscheinungen, welche auf die Existenz von Membranen hinweisen. Obwohl Aether das Casein wie Albumin der Kuhmilch feinkörnig coagulirt, also etwaige Proteïnmembranen zur Anschauung bringen müsste, so bleibt nach der Extraction des Fettes entweder ein zusammenhängendes feinkörniges Gerinnsel oder ein körnerreiches Netz von präcipitirten Eiweisskörpern, dessen rundliche oder eckige Lücken meist den mittelgrossen, zusammengeflossenen Fetttropfen, nur selten den ursprünglichen kleinen Milchkügelchen an Dimension gleichkommen. Kann man an einer ruhigeren Stelle die Auflösung der Fettkügelchen etwas genauer beobachten, so sieht man, dass sich die Lücken der geronnenen Interglobularsubstanz nach dem Austritte des Fettes gewöhnlich einfach schliessen.

Aber man kann nicht blos durch Aether sämtliche Milchkügelchen zu grösseren Kugeln vereinigen, man kann sie auch vollständig aus dem Caseingerinnsel ausspülen. Da die interglobulären Proteïnkörper durch Aether zur Gerinnung gebracht werden und die Mehrzahl der Fettkügelchen in das Gerinnsel eingeschlossen ist, so wird es gewisser günstiger Bedingungen bedürfen, um diese, auch wenn sie gelöst und zusammengeflossen sind, frei zu machen. Eine erste Bedingung ist die, dass man den Milchtropfen möglichst verkleinert, durch Ausbreiten auf das Objectglas verdünnt und das Deckglas nur lose auflegt, damit der einströmende Aether die Milchsicht von den Rändern und den Flächen aus angreift. Eine zweite Bedingung ist die, durch Bewegung der Flüssigkeit das Austreten der Fetttropfen zu begünstigen. Dies erreicht man durch ein oftmaliges Zusetzen eines neuen Aethertropfens, wenn der alte verdunstet ist, durch Durchleiten eines continuirlichen Aetherstromes zwischen Object- und Deckglas — eine Procedur, die man nöthigenfalls durch mehrere Minuten fortsetzt. In gleicher Weise wirkt das Schütteln der

Milch mit Aether, doch wird man mit dem Schütteln nichts beweisen können, da gegen ein positives Ergebniss dieses Schüttelversuches von Seiten der Anhänger der Membrantheorie eingewendet werden könnte, die bei der Gerinnung jedenfalls zerreislicher gewordenen Kügelchen-Hüllen seien durch das Schütteln gesprengt worden. Das vollständige Ausspülen der Fettkugeln bereitet zwar manchmal Schwierigkeiten und gelingt in Folge ihres Einschlusses in das Gerinnsel nicht immer nach Wunsch. Allein häufig habe ich es dahin gebracht, aus grösseren und kleineren Gerinnseln der Kuhmilch sämtliches Fett durch Durchleiten eines Aetherstromes auszuziehen oder nach Schütteln der Milch mit Aether und mehrstündigem Stehen am Boden des Glases nur fettfreie Proteingerinnsel zu finden. Uebrigens kommt es auf eine vollständige Fettextraction gar nicht an; es genügt für unsere Frage zu wissen, dass nach Aetherzusatz mit grösster Leichtigkeit die Milchkügelchen zu Fetttropfen vereinigt werden.

Somit glaube ich zur Genüge gezeigt zu haben, wie es mit der behaupteten Unlöslichkeit der Milchkügelchen in blossem Aether steht. Man stelle günstige Bedingungen her und man wird sich leicht von der Löslichkeit der Milchkügelchen überzeugen.

Was folgt nun aus dieser Thatsache?

Wäre das Fett der Milchkügelchen durch Aether nicht ausziehbar, so könnte man vielleicht eine Stütze der Membrantheorie daraus entnehmen. Wenn es aber, wie so eben gezeigt, leicht durch Aether auszuziehen ist, so beweist dies weder für, noch gegen Hüllen. Denn Hüllen wie Zwischensubstanz können leicht vom Aetherfett durchbrochen werden, erstere collabiren dann zu unregelmässigen körnigen Massen, die sich durch nichts von einer geronnenen Zwischensubstanz unterscheiden. Zur Erläuterung dieser Behauptung diene die Untersuchung der mit Aether behandelten Colostrumkörper. Die in das Protoplasma derselben eingebetteten Fettkugeln confluiren nämlich nach Behandlung mit Aether sofort zu grösseren Tropfen, treten irgendwo, zumal an einer dünnen Stelle des Zellenleibes, hervor, und es bleibt nur ein feinkörniges, unregelmässiges Protoplasmahäufchen mit geschrumpftem, meist eckigem Kerne übrig.

Vielleicht könnte man aus dem Zurückbleiben eines manchmal netzförmigen Caseingerinnsels nach Extraction des Milchfettes durch Aether auf zusammengebackene Kügelchenhüllen schliessen wollen, zumal die Ränder der Lücken stellenweise scharfe Contouren haben.

Allein der Umstand, dass diese Lücken den grösseren und grössten der secundären Fettkugeln an Durchmesser entsprechen, lässt sich nur mit der Annahme vereinbaren, dass eine weiche dehnbare Substanz zwischen den Fettkugeln liegt, welche mit deren Vergrößerung ihre Form ändert und eine Art Gerüste formirt, worin letztere vor ihrer schliesslichen Auflösung eingebettet liegen. Membranen, die sich gerade während der Gerinnung (wobei eine Schrumpfung der betreffenden Substanz stattfindet) vielleicht auf das 8—10fache und mehr ihrer ursprünglichen Grösse ausdehnen lassen, existiren aber wohl nicht.

Obwohl nunmehr der zweite Theil der angeführten Henle-Mitscherlich'schen Versuche für uns seine Bedeutung verloren hat, so muss ich doch desselben mit einigen Worten Erwähnung thun.

Henle giebt an, dass der mit Aether digerirte Milchtropfen weiss bleibe, nach Essigsäurezusatz sich aufhelle, dann aber sich vollständig kläre, wenn man nach Verdunsten der Säure auf's neue Aether zufüge. Dieser Versuch scheint richtig zu sein, wenn man ihn auf dem Objectträger ausführt, wo moleculäre Trübungen in einer verdünnten und über eine grössere Fläche verbreiteten Flüssigkeit nach dem Verdunsten der letzteren weniger merkbar sind. Wiederholt man den Versuch im Reagensglase, so gerinnt zunächst die Milch durch den Aether; Zusatz genügender Essigsäure hellt sie, durch Lösung der geronnenen Interglobularsubstanz, stark, doch nie vollständig auf. Neuer Aetherzusatz bewirkt eine mit zunehmender Aethermenge reichlichere flockige Trübung des auf's Neue ausgefällten Caseins, während die darüber stehende Aetherschicht vollkommen klar ist und sämmtliches Fett in Lösung erhält.

Dass Aether die in dickerer Milchsicht schwimmenden kleinen Milchkügelchen schwierig und nur theilweise auflöst, bedarf bei der Ungunst der Bedingungen zur Auflösung keiner Begründung. Dies, sowie die Präcipitation des Kuhcaseins durch Aether erhält der Probe ihre weisse Farbe. Wenn nun die secundär zugesetzte Essigsäure die milchige Trübung stark aufhellt, so glaubte ich dies anfänglich darauf beziehen zu können, dass die Interglobularsubstanz zunächst zum Schrumpfen gebracht werde und damit sowohl ein Confluiren der Kügelchen zu grösseren Tropfen wie ein Heraustreten dieser aus dem contrahirten Gerinnsel, bewirke. Durch beides müssen aber

günstigere Bedingungen für die Auflösung des Fettes in Aether hergestellt werden. Würden aber rasch zahlreiche Fettkugeln durch Aether gelöst und andererseits das Casein nachträglich wieder durch Essigsäure hyalin gemacht, so erklärte sich leicht die Aufhellung des Gemisches. Offenbar wirkt aber noch ein anderer Umstand hierbei mit. Es lässt sich nämlich der Nachweis führen, dass Fett und Oel sich bei Gegenwart von conc. Essigsäure rascher und in grösserer Menge in Aether auflösen als bei Abwesenheit der Säure. Um sich hiervon zu überzeugen, stelle man folgenden Versuch an. In je ein Reagensglas giesse man drei Tropfen Mandelöl, in das eine ausserdem noch ebensoviel Eisessig, tröpfele dann alternirend in beide Gläser gleiche Mengen Aether und schüttle die Gemische gleich stark. Hat man zu beiden Proben gleiche Mengen und zwar so viel Aether zugesetzt, dass das säurehaltige Oel gerade ganz aufgelöst ist, so findet man die säurefreie Probe noch getrübt durch suspendirte Fettkugeln und am Boden des Glases entdeckt man eine noch ungelöste Oelschicht, während eben die säurehaltige Probe vollkommen klar ist. Es bedarf eines 2—3 Mal so grossen Aetherzusatzes, um das reine Oelgemisch vollständig aufzulösen.

Was endlich die Mitscherlich-Lehmann'schen Versuche betrifft, so ist es wohl richtig, dass Aether aus der reinen Milch das Fett weniger rasch und vollständig auszieht, als aus der mit Alkalien versetzten Milch. Dies Ergebniss kann uns nicht überraschen, wenn wir sehen, dass Alkalien die Interglobularsubstanz zur Quellung bringen, auflockern und lösen. Aus solch einem Einschlussmittel werden sich die Kügelchen natürlich leichter ausziehen lassen, als aus dem durch blossen Aetherzusatz sich bildenden stark geschrumpften Caseingerinnsel. Ausserdem greifen, wie das regelmässige, gleichsam zerfressene Aussehen zeigt, Alkalien sehr rasch die Fettkügelchen an.

### 3) Alkoholreactionen.

Henle giebt an, dass sich beim Kochen der Kuhmilch mit Alkohol eine flockige Gerinnung bilde und die Milchkügelchen sich nicht lösen. Setze man aber nur wenig Essigsäure zur alkoholisirten Milch, so werde diese sofort klar, indem sich die Kügelchen-Hüllen auflösen.

Harting hat schon darauf aufmerksam gemacht, dass sich die Fettkügelchen der Milch in kochendem Alkohol rasch lösen.

Untersucht man jene Gerinnsel mikroskopisch, so bestehen sie aus den feinkörnig gefällten Eiweisskörpern, in welche Kügelchen von gewöhnlicher Grösse neben grossen durch Confluenz entstandenen Fettkugeln eingeschlossen sind. Andere Kügelchen und Kugeln sind frei. Schon das Auffinden solcher grosser Kugeln zeigt, dass blosser Alkohol auf das Fett der Milchkügelchen eine Wirkung hat. Anschaulicher noch ist folgender Versuch. Lässt man zu einem kleinen Milchtropfen unter dem Mikroskope Alkohol zutreten, so sieht man in dem sofort entstehenden Gerinnsel zahlreiche Kügelchen confluiren und bald drängen sich grössere Fettkugeln aus Lücken und Spalten des Gerinnsels hervor — analog wie nach Aetherzusatz. Auch hier ist von einem durch Membranen gesetzten absoluten Hinderniss der Auflösung keine Rede, wohl aber hindert das derbe Caseingerinnsel den Austritt zahlreicher darin eingeschlossener Fettkugeln.

Die zugesetzte Essigsäure macht die Gerinnsel hyalin und löst sie schliesslich, wie auch Harting und Lammerts van Bueren angeben, so dass die anfangs flockige Trübung in eine leicht milchige übergeht. Man mag aber beliebige Mengen Eisessig zusetzen; eine vollständige Klärung der Flüssigkeit tritt niemals ein, denn die Zahl der Kügelchen ist zwar durch Confluenz zu Kugeln etwas vermindert, die Interglobularsubstanz ist hyalin und theilweise gelöst, die Zahl der trübenden Mittel ist also verkleinert und durch die verschiedenen Zusätze überdem mehr vertheilt — aber aufgelöst ist das Fett nur zum Theil, da es eben grösserer Alkoholmengen und günstigerer Bedingungen zur Lösung bedarf. Stets schwimmen noch massenhafte unveränderte Milchkügelchen in der Flüssigkeit umher.

Zur Kritik dieser Versuche dient das vorher über Aetherwirkung Bemerkte.

Simon wollte durch Zusatz von viel Alkohol und Aether zur Milch die Kügelchen-Hüllen gesprengt, die Fettkügelchen gelöst haben und in den Residuen die Fragmente von Hüllen erkennen. Allein schon Harting sagt mit vollem Rechte, dass er diese Hüllenreste nicht finden konnte, sondern nur eine unregelmässige körnige Substanz, das präcipitirte Casein.

Moleschott entzog der Milch durch wiederholte Behandlung mit absolutem Alkohol ihr Wasser, suchte dann den körnigen Gerinnseln durch (kalten und warmen) Aether ihr Fett zu nehmen und liess schliesslich verschiedene Reagentien darauf ein-

wirken. Nach Zusatz von Essigsäure, welche die Gerinnsel gallertartig machte, fand Moleschott noch zahlreiche unveränderte Milchkörperchen darin eingeschlossen. Er bemerkt dazu: „Gewiss war auch dies ein Grund, eine eigene und zwar selbständige organische Hülle um die Milchkörperchen anzunehmen. Denn wenn die Kügelchen aus reiner Butter bestanden hätten, dann würde die unregelmässige körnige Gerinnung des Käsestoffes wohl schwerlich im Stande gewesen sein, das Fett gegen die lösende Kraft des Aethers zu schützen“. Diese Befunde sind jedoch vollständig auch mit der Annahme einer interglobulären Substanz in Einklang zu bringen, denn auch diese bietet in geronnenem Zustande für Auflösung und Austritt der eingeschlossenen Fettkügelchen ein relatives Hinderniss, das sich jedoch durch eine zweckmässige Behandlung überwinden lässt. Bringt man nämlich eine durch Alkohol in der Kuhmilch erzeugte Flocke unter das Mikroskop und lässt von den Seiten her einen fast continuirlichen Aetherstrom durchgehen, so confluiren die Kügelchen zu grossen Kugeln, die sich durch die Spalten des Gerinnsels herausdrängen. Was übrig bleibt ist, wenn man das Ausschwemmen des Fettes lange genug fortgesetzt hat, eine körnige Masse ohne eingeschlossenes Fett. Letzteres ist in Form grösserer Kugeln in der umgebenden Flüssigkeit enthalten. Wenn Moleschott in den mit Aether behandelten Gerinnseln noch viele unveränderte Milchkügelchen gefunden hat, so rührt dies davon her, dass er den Aether nicht lange genug und nicht in einem Strome einwirken liess.

Moleschott stellte mit den durch Alkohol präcipitirten und dann mit Aether behandelten Milchgerinnseln eine Anzahl von Versuchen an, aus denen er die Existenz einer organisirten Membran um die Kügelchen erschloss. So liess er eine ätherische Chlorophylllösung mit Salzsäure 24 Stunden einwirken, und will danach deutliche Hüllen mit grüngefärbtem Inhalte beobachtet haben. Durch Salpetersäure und Ammoniak sollen schwach gelblich gefärbte Hüllen, durch Millon's Reagens bräunlichrothe Bläschen, durch Essigsäure fettlere gequollene Bläschen, durch phosphorsaures Natron ebenfalls fettlere Hüllen verschiedener Form und strahlige Krystallkugeln entstanden sein.

A priori ist klar, dass eine mehrtägige bis zur Wasserentziehung fortgesetzte Einwirkung von Alkohol wohl geeignet ist eine Interglobularsubstanz in einer Weise zur Schrumpfung zu bringen, dass die zwischen den Kügelchen befindlichen Flocken und

Scheidewände zu membranösen Platten und Schalen verdichtet werden. Aber daraus wird man keine Schlüsse ziehen dürfen auf die Existenz von Membranen an den frischen Milchkügelchen. Die Artefacte haben in der Histologie zu so manchen Irrungen Anlass gegeben. Abstrahiren wir von ihnen, begnügen wir uns mit einfachen Reactionen und entnehmen wir diesen die Stützen unserer theoretischen Vorstellungen!

Ueberdem muss ich bekennen, durch Wiederholung der Molschott'schen Reactionen keine Bilder bekommen zu haben, die mich von der Existenz einer Membran überzeugen konnten.

Manche Bilder, die vielleicht auf den ersten Anblick für Membranen zu sprechen scheinen, erklären sich durch die Wahrnehmung, dass das zugesetzte Reagens auf eine durch die vorausgegangene Behandlung zu lamellosen Scheidenwänden verdichtete Interglobularsubstanz oder auf die Rinde der Fetttröpfchen selbst gewirkt hat.

Hieran schliesse ich die Beschreibung der Wirkung einiger anderer Reagentien, von denen man eine Beantwortung der aufgeworfenen Fragen erwarten könnte:

#### 4) Kreosotreaction.

Bekanntlich bringt Kreosot das Albumin zu feinkörniger Gerinnung. Beständen also die Kügelchen-Hüllen, wie von mancher Seite angenommen wird, aus Albumin, so wäre zu erwarten, dass man mit diesem Mittel die Kügelchen-Membranen deutlich zur Anschauung bringen könnte. Diese Reflexion bewog mich, die Wirkung des Kreosots auf die Milch mikroskopisch zu untersuchen.

Bringt man ein kleinstes Tröpfchen frischer Frauenmilch oder mit gleichen Theilen Wasser vermischter Kuhmilch auf den Objectträger und lässt nun einen Tropfen Kreosot vom Rande her einströmen, so beobachtet man folgende Erscheinungen. Einmal werden die Milchkügelchen in kurzer Zeit aufgelöst. Wir sehen sie sehr rasch kleiner werden und dann spurlos schwinden. Oft fließen zunächst zwei oder mehrere derselben zu einer grösseren Fettkugel zusammen, die sich entweder in loco auflöst, nachdem sie vielleicht vorübergehend einen platten abgerundeten Fortsatz getrieben oder der nahen Kreosotschicht zurollt, um darin zu verschwinden. Diese Confluenz- und Lösungsvorgänge geschehen theils an der Randschicht der Milch, ehe noch der breite, von

gezackten Contouren begrenzte Kreosotstrom an die betreffende Stelle gelangt ist, und möchten dann auf eine vorgängige Wirkung von Kreosotgas zu beziehen sein oder sie erfolgen erst nach dem Eintritte des flüssigen Kreosots in die betreffende Milchzone. — Die Veränderungen der Interglobularsubstanz verfolgt man am besten zu einer Zeit, in der die Strömung des Kreosots schon merklich langsamer geworden ist. Die Interglobularsubstanz unterscheidet sich vom Kreosot entweder bloß durch ihren Farbenton oder es entsteht durch letzteres eine feinkörnige Trübung. Die durch Auflösung der Fettkügelchen entstandenen Lücken sehen wir nun entweder durch Schrumpfung der Interglobularsubstanz sich schliessen oder sie vergrössern sich, meist ungleich in verschiedenen Richtungen, unter gleichzeitiger Verschmälerung der zwischen einer Reihe von Lücken eingeschlossenen Substanzbrücken. In letzterem Falle entstehen feinkörnige Netze, die mit feinen zackigen Fortsätzen amöbenartig in das Kreosot hineinragen. Die Lücken derselben sind stellenweise scharf conturirt, an anderen Stellen äusserst zart und unregelmässig begrenzt, bald rundlich, bald eckig, an Grösse meist den Milchkügelchen überlegen und den zusammengeflossenen secundären Fettkugeln gleich. Diese interglobularen Netze haben ebenfalls nur einen kurzen Bestand, indem sie schon in wenigen Minuten, doch später als die Fettkügelchen, von dem hereinbrechenden Kreosot aufgelöst werden.

Vergleicht man damit die Veränderungen, welche das Kreosot an Fettzellen z. B. des Mesenterium, des Panniculus hervorruft, so sind die Unterschiede sehr auffällig. Kreosot bewirkt nämlich eine Aufhellung der ganzen Zellen und in kurzer Zeit sieht man nur mehr die feinen, doppelt conturirten Zellenmembranen mit ihren Kernen, aufgebläht wie im frischem Zustande, grossen Pflanzenzellen ähnlich<sup>1)</sup>. Von einem Austreten von Fetttropfen ist dabei so lange keine Rede, als die Fettzellenhüllen nicht geplatzt sind. Eine Vergleichung dieser Veränderungen der Milchkügelchen und Fettzellen möchte auch den wärmsten Anhänger der Membrantheorie an der Existenz festerer Hüllen zweifeln lassen. Lässt man Kreosot auf die (durch ihre Faltung evidenten) Membranen

---

1) Unter allen Mitteln, die Membranen und Kerne der Fettzellen deutlich zur Anschauung zu bringen, kenne ich kein geeigneteres als gerade das von Kutschin und Stieda zur Aufhellung anderer mikroskopischer Präparate empfohlene Kreosot (und Nelkenöl), weshalb ich dasselbe den Histologen zur Demonstration dieser Gebilde bestens empfehlen möchte.

einwirken, welche an der Berührungsstelle von Hühnereiweiss und Oel sich bilden — also auf Haptogenmembranen — so werden diese im Anfange feinkörnig, bleiben noch einige Zeit deutlich erkennbar, dann aber gehen sie in der allgemeinen Trübung unter. Bei den Milchkügelchen sollte man, besäßen sie Albuminathüllen, eine primäre körnige Trübung an der Grenze der Fettkügelchen erwarten. Dass die Kreosotwirkung auf Milch eine andere ist, zeigen jedoch die obigen Mittheilungen.

Also auch zum Kreosot verhält sich die Milch anders wie Fettkugeln mit Zell- oder Haptogenmembranen zu diesem Reagens. Die Kreosotreaction in der Milch erklärt sich aber ganz befriedigend durch die Annahme einer zwischen die Fettkügelchen eingelagerten Substanz.

5) Oel ist nach Ascherson das sicherste Erkennungsmittel der Haptogenmembranen, indem sich diese bei Einbettung in jenes Medium falten, runzlig oder höckerig werden. Trägt man nun ein kleinstes Milchtröpfchen in einen auf den Objectträger ausgebreiteten Oeltropfen, so behalten die vereinzeltten Milchkügelchen, welche in das Oel eingetreten sind (die meisten bleiben im Milchtröpfchen vereinigt), ihren scharfen circulären Contur und ihre glatte Oberfläche bei.

6) Destillirtes Wasser, verdünnte Natronlauge und dergleichen Quellungsmittel von Membranen müssten wohl Milchkügelchenhüllen zur Anschauung bringen, man müsste ein allmähliges centrifugales Vorrücken der peripheren Contur der Milchkügelchen; die Ausbildung doppelt conturirter Ringe um letztere wahrnehmen. Wenn vielleicht die Aussengrenze durch die Quellung zu zart würde, um noch deutlich erkannt zu werden, so könnte der nachträgliche Zusatz eines gerinnungserzeugenden Mittels die gequollene Hülle vielleicht noch eher zur Anschauung bringen wie die frische Hülle. Reines Wasser bringt aber gar keine Veränderungen zu Stande und verdünnte Natronlauge macht nur diffuse Körnchen und Körnchenschollen sichtbar, die übrigens weit zarter sind als die durch Tannin, Chlorgold u. s. f. erzeugten Gerinnsel.

Wie man sieht, liefern alle die angeführten Reactionen durchaus keine Beweise für den Einschluss der Milchkügelchen in Proteinhüllen. Gegen die Existenz derber organisirter Membranen spricht u. A. das Verhalten des Kreosots zur Milch, verglichen mit den Veränderungen unzweifelhafter Zellen (Fettzellen) bei

Kreosotzusatz. Aber selbst Haptogenmembranen, niedergeschlagen auf die Oberfläche der Kügelchen aus den Eiweisskörpern des Milchserums, dürfen wir nicht annehmen. Kühne macht darauf aufmerksam, dass Casein ein schlechter Membranbildner sei; das Albumin kann aber durch Thonzellenfiltration vollständig der Milch entzogen werden, ohne dass die Kügelchen zusammenfliessen, ist also schon deshalb nicht als Hüllenbildner zu betrachten. Endlich hat eine Wiederholung der Versuche, welche man zu Gunsten von Hüllen anzuziehen pflegt, gelehrt, dass dieselben entweder anders ausfallen als man angeibt, oder dass sie zu einer Entscheidung gar nicht geeignet sind, oder sich nicht durch die Membrantheorie erklären lassen. Zur Begründung dieser Behauptung kann ich mich füglich auf das früher Bemerkte beziehen.

Alle die angegebenen Reactionen lassen sich aber ungezwungen und theilweise ausschliesslich durch die Annahme einer weichen Interglobularsubstanz erklären, sie harmoniren also mit den Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung unveränderter und geronnener Milch.

Es erübrigt noch, zu untersuchen, ob die Genese der Milch mit unserer Theorie in Uebereinstimmung steht.

Nach den Darstellungen von Henle, Will, Gerlach, Kölliker, Frey u. A. sind die Acini der Mamma von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet, dessen Elemente durch Verfettung und nachträglichen Zerfall die Fettkügelchen liefern. Den Zellenleib lassen diese Autoren durch Auflösung zu Grunde gehen, so dass also von den Drüsenzellen nur die Fettkugeln als Formbestandtheile übrig bleiben.

Meine Untersuchungen haben Folgendes ergeben:

An Schnitten der in Alkohol erhärteten Mamma einer hochschwangeren Frau beobachtete ich nach Auswaschen des Alkohols, Einlegen der Schnitte in verdünnte neutrale Carminlösung, Alkohol, Nelkenöl und Damar, dass hier die Drüsenbälge von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet sind. Die Drüsenzellen sind kurz prismatisch und einwärts scharf begrenzt. In der Höhlung des Acinus liegt ein unregelmässig conturirter Körnerhaufen, der bei der Präparation leicht herausfällt und neben Fettkugeln und Eiweisskörnern stets eine Anzahl von Zellkernen enthält. Scharf begrenzte Zellen, wie sie den Acinus auskleiden, finden sich in den Haufen nicht vor, diese scheinen vielmehr Trümmer der Drüsenzellen zu sein.

Um die Drüsenzellen bei säugenden Kaninchen (vom fünften Tage an) isolirt zu untersuchen, genügt es über eine Schnittfläche der frischen Mamma mit der Klinge herzustreichen. Der gewonnene Saft besteht aus Milchkügelchen verschiedenster Grösse und zahlreichen Drüsenzellen. Letztere sind grösstentheils scharf conturirt, anderwärts aber zart begrenzt, so dass erst bei stärkerer Beschattung die Grenze deutlich hervortritt. Ihre Form ist sehr wechselnd. Seltener sind sie kugelig oder kurz elliptisch, meist drei- oder mehreckig, keulenförmig oder prismatisch. Das Protoplasma erscheint feinkörnig und enthält fast immer Fettkugeln verschiedenster Zahl und Grösse, deren Menge zuweilen so bedeutend ist, dass die Zelle eine Maulbeerform annimmt. Die Kerne sind im frischen Zustande gewöhnlich rundlich, mit 1—2 Kernkörperchen versehen. Bemerkenswerth ist das häufige Vorkommen von zwei, oft nahe beisammenliegenden Kernen in einer Zelle, und entspricht diesem auf eine Kerntheilung hinweisenden Befunde eine vollständige Entwicklungsreihe von Zellen von beginnender Einschnürung des Protoplasma bis zu vollständiger Trennung in zwei Zellen.

Bei Zusatz von schwachen Säuren treten im Protoplasma der Drüsenzellen, gleich wie bei dem Kaninchen, bei der Kuh feine Körnchen in grosser Menge hervor, so dass die ganze Zelle mehr minder stark bräunlich getrübt wird.

Betrachtet man isolirte Drüsenbläschen von Kaninchen, so scheinen sie gefüllt von massenhaften Fettkügelchen verschiedenster Grösse, in deren Zwischenräumen eine Substanz sich findet, die durch Säurezusatz eine Trübung erleidet. Hin und wieder sieht man wohl einen durch die Säure hervorgetretenen Kern, aber man kann sich nicht darüber unterrichten, ob die Hülle des Acinus bloß von Einer Lage von Drüsenzellen ausgekleidet oder etwa ganz von diesen ausgefüllt ist? Um hierüber ins Klare zu kommen, muss man ein Reagens zusetzen, welches das Fett löst. Dazu eignet sich besonders das Kreosot. Man fertigt sich möglichst dünne Schnitte der in Alkohol gehärteten Drüse und bedeckt sie mit einem Tropfen Kreosot. Rasch lösen sich die Fettkugeln und erleichtert das sie einschliessende Gewebe, am spätesten die Kerne. An solchen Präparaten überzeugt man sich nun, dass nicht etwa bloß eine Randzone des durchschnittenen Acinus, sondern das ganze Innere desselben mit Zellen gefüllt ist, denn die Kerne, welche am deutlichsten während der Einwirkung des Kreosots hervortreten,

nachher aber erblassen, sind stellenweise ziemlich regelmässig, vielfach je zwei neben einander, in dem ganzen von der bindegewebigen Kapsel abgegrenzten Raume vertheilt. Man ist überrascht, eine Menge von Kernen in jedem Acinus zu sehen, wovon man vorher wegen der Masse von Fettkugeln gar keine Ahnung gehabt hatte. Ob nun im Inneren der Drüsenbläschen eine Höhlung sich findet, darüber belehrt uns eine andere Untersuchungsweise. Man fertigt Schnitte aus der getrockneten, in Alkohol oder Chromsäure erhärteten Mamma und untersucht sie nach Imbibition mit Carmin in blossem Wasser oder Glycerin. In den Alkoholpräparaten sieht man nur ausnahmsweise einen centralen Defect der Zellen, wobei es aber fraglich bleibt, ob derselbe nicht vielleicht bei der Präparation durch Ausfallen einer Zellengruppe oder eines Fetttropfens entstanden ist. Bei den meisten Bläschen sind jedoch die gefärbten Kerne durch den ganzen Raum zerstreut, welchen der bindegewebige Balg abgrenzt. Dagegen zeigen die durch Trocknung und Aufweichen in Wasser gewonnenen Präparate öfters Erscheinungen, die auf einen centralen, theils capillären, theils unregelmässig rundlichen Hohlraum hinweisen. Einmal nämlich entwickeln sich aus den centralen Partien eines Acinus beim Aufweichen die weitaus grössten Luftblasen, man muss also schliessen, dass jene entweder beim Trocknen stärker geschrumpft seien, als die Randschichten oder dass in einen vorgebildeten Hohlraum die Luft eingedrungen sei. Ausserdem sieht man oft beim Aufquellen des Schnittes im Wasser deutlich einen centralen lineären oder sternförmigen Spalt oder eine kleine Höhle sichtbar werden, welche die angrenzenden Epithelzellen in Form unregelmässiger Massen oder mit abgerundeten Rändern begrenzen. Aber auch dann ist eine mehrfache Schicht von Drüsenzellen zwischen Höhle und bindegewebige Wand eingeschoben.

Fertigt man Schnitte aus Kuheuter, das gleich nach dem Schlachten gefroren ist, und untersucht sie bei blossem Wasserzusatz [also unter Bedingungen, die keine Milchgerinnung bewirken], so findet man die Drüsenbälge, gerade wie beim Weibe, von einer Lage festzusammenhängender Epithelzellen ausgekleidet. Die relativ geräumige Höhle des Drüsenbläschens ist ausgefüllt von Fettkügelchen, welche durch eine lichte oder feinkörnige Substanz zusammengebacken sind. Letztere überragt stellenweise die Conturen der Fettkügelchen in Form von zackigen oder unregelmässig begrenzten Massen und wird durch Säurezusatz feinkörnig

getrübt. An gefärbten Schnitten des in Alkohol gehärteten Präparates sieht man in dem von dem Drüsenepithel begrenzten Raume eine detritusartige Masse, ohne oder mit nur vereinzelt Kernen.

Die so eben angeführten Thatsachen sind wichtig bei Beantwortung der Frage: Was wird aus den verfetteten Drüsenzellen bei der Milchbildung? Sie können als isolirte Elemente in das Secret übergehen, wenn die Secretion nicht sehr lebhaft ist. Dann lassen sie sich als Colostrumkörper nachweisen, die aus einem gemeinsamen contractilen Protoplasma, einem durch Carmin leicht sichtbar zu machenden Kerne und mehr minder zahlreichen Fettkugeln bestehen. In der späteren Milch fehlen derartige zellige Gebilde. Wir können in der frischen Milch blos Einen morphologischen Bestandtheil der Drüsenzellen wiederfinden: die Fettkügelchen, frei im Serum flottirend. Gerade dieses freie Flottiren setzt einen Zerfall der verfetteten Drüsenzellen voraus und zwar muss man wohl als Ort des Zerfalls die Drüsenbläschen betrachten, da wir bereits in den feinsten Milchgängen fertige Milch antreffen. Was wird aber aus dem Protoplasma der Drüsenzellen? Es könnte sich, wie man seither annahm, im Milchserum lösen, es könnte Hüllen um die Fettkügelchen bilden oder in feine Partikel zerfallen, vielleicht gequollen, im Serum suspendirt bleiben. Dass keine Lösung geschieht, lässt sich leicht zeigen. Denn das Protoplasma der Drüsenzellen wird durch dieselben Reagentien z. B. Säuren feinkörnig coagulirt, wie das Casein, enthält also letzteren Körper präformirt. Das Casein ist aber, zufolge der Zahn'schen Thonzellenversuche, in der Milch nicht in gelöster Form enthalten. Was die zweite Möglichkeit anlangt, so ist es schon a priori unwahrscheinlich, dass sich um jedes einzelne Milchkügelchen, bei deren oft dichtem Zusammenliegen in der Drüsenzelle, aus dem Protoplasma eine besondere Membran herumlege und dass diese bei dem Zerfahren der Kügelchen fest an diesen hängen bleiben sollte. Ein solches Verhalten setzte eine schalenartige Structur des Protoplasma um die Fettkügelchen voraus, wofür die mikroskopische Betrachtung der Drüsenzellen keine Anhaltspunkte liefert. Endlich haben meine Beobachtungen wohl zur Genüge gelehrt, dass kein Beweis für die Existenz der Fettkügelchenhüllen erbracht worden ist, viele Thatsachen aber gegen die Hülltheorie sprechen. Es bleibt die dritte Möglichkeit übrig, dass das Protoplasma der Drüsenzellen in Trümmer zerfällt, welche die Räume zwischen den Milchkügelchen einnehmen. Diese Vor-

stellung steht in der That mit den Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung in Uebereinstimmung. Denn die Körnerhaufen, welche die Höhlen der Acini füllen, sind offenbar weiter nichts, als die in molekulärem Zerfall begriffenen Drüsenzellen.

Wir sehen nun, dass Zellen (u. A. auch die Brustdrüsenzellen), wenn sie einige Zeit in Wasser gelegen haben, mehr und mehr erblassen und schliesslich ihre Conturen verlieren. Sie haben sich nach ihrem Absterben mit Flüssigkeit imbibirt, sind dadurch gequollen und differiren in Folge dessen an Lichtbrechungsvermögen nicht mehr so sehr von dem umgebenden Medium, um, auch bei stärkeren Vergrösserungen, noch deutlich conturirt zu sein. Ganz ebenso müssen sich gequollene Protoplasmapartikel verhalten. Im frischen Zustande unsichtbar, treten die Zellräume der Milch erst bei Zusatz gerinnungserregender Reagentien hervor, indem diese den Molecularzustand und das Lichtbrechungsvermögen jener verändern: wir sehen Körnchen, welche zufolge ihrer Reaction als Caseinkörnchen zu betrachten sind, eingebettet in Schollen und diffuse Massen einer lichten Grundsubstanz. Diese körnerreichen Schollen von Interglobularsubstanz entsprechen offenbar den gequollenen, mechanisch im Serum vertheilten Trümmern der Milchdrüsenzellen.

Es liegt nun nahe, ein Milchserum, worin gequollene Zellpartikel massenhaft suspendirt sind, sich als einen mehr minder dünnflüssigen Schleim vorzustellen, ähnlich dem, welchen man durch Zerreiben und Wasserzusatz aus zellenreichen Geweben darstellt, wie er sich ferner fortwährend auf den verschiedensten Schleimhäuten durch Ablösung, Quellung und Zerfall der Drüsen- oder Epithelzellen bildet.

Ein solcher Schleim wird aber besonders geeignet sein, die Fettkügelchen der Milch zu emulgiren, gewissermassen durch eine Menge weicher, unregelmässiger Scheidewände von einander zu trennen. Man fragt sich nun, ist er das einzige Emulgens der Milchkügelchen?

Nimmt man Molken von Menschenmilch, aus der das Casein und Albumin in der Kälte durch Gerbsäure ausgefällt ist, welche gewöhnliches Filtrirpapier ziemlich klar und eiweissfrei passiren und schüttelt sie kräftig mit reinem Mandelöl, so entsteht Anfangs eine deutliche milchige Trübung und wird die in einem mittelgrossen Reagensglase enthaltene Flüssigkeit undurchsichtig. Nach einigem Stehen steigen aber die grösseren Fettkügelchen an die

Oberfläche, und bloß die kleineren bleiben suspendirt, indem sie dem Serum eine ganz schwache, übrigens lange anhaltende weissliche Trübung ertheilen, welche aber nicht hindert, dass dasselbe später wieder durchscheinend und schliesslich durchsichtig wird. Hat man Kuhmilchmolken durch Erwärmen der Milch mit Kälberlab und Filtration durch Fliesspapier dargestellt und mit Mandelöl geschüttelt, so ist die milchige Trübung weit stärker wie bei den in angegebener Weise dargestellten Menschenmolken, und die Flüssigkeit erscheint selbst nach Stunden noch stark getrübt. Da jedoch solche Molken durch Kochen erheblich getrübt werden, also noch Eiweiss enthalten, so könnte von diesem die stärkere Emulsionsfähigkeit der benutzten Kuhmilchmolken abgeleitet werden. Nun kann man das Albumin durch Kochen zwar feinkörnig fällen, aber durch Löschpapier kein klares Serum abfiltriren. Deshalb wurden gehörig gekochte Molken, nachdem sie keine weitere Trübung mehr gaben, durch eine Thonzelle filtrirt und das Filtrat mit Oel geschüttelt. Jetzt verhielten sie sich wie das Menschenmilchserum; Anfangs milchig getrübt, wurde das Gemisch nach einigem Stehen durchscheinend, dann durchsichtig, zeigte aber selbst nach längerem Stehen noch eine geringe, von feinsten suspendirten Fettkügelchen herrührende Trübung. Ein gleiches Verhalten und nachträglich eine eben so schwache Trübung zeigte eine 4%ige mit gleicher Oelmenge geschüttelte Milchzuckerlösung.

Diese Versuche ergeben also, dass das bloß Milchzucker und Salze enthaltende Milchserum eine sehr geringe Emulsionsfähigkeit besitzt.

Ist nun das Casein oder das nach Obigem als gutes Emulgens zu betrachtende Albumin das Emulgens des Milchfettes?

In dieser Beziehung führe ich zwei Thatsachen an. Die Eine besteht darin, dass in der mittels Filtration durch Thonzellen ihres Albumins vollständig beraubten Milch die Fettkügelchen keine grössere Neigung haben zusammenzuffliessen, als in einer anderen noch eiweisshaltigen Portion derselben Milchsorte.

Die Andere bezieht sich auf die Fähigkeit der Milch weitere Fettmengen zu emulgiren. Setzt man nämlich zu dem Milchrückstande nach der Thonzellenfiltration ein gefärbtes Oel und schüttelt tüchtig das Gemisch, so gelingt es stets noch eine gewisse Oelmenge in Emulsion zu bringen und darin zu erhalten. Es ist also mehr wie genug Casein in der Milch vorhanden, um sämtliches Fett vollständig zu emulgiren. Da das Milchfett in Form feiner Kügel-

chen aus den Drüsenzellen hervorgeht, so besitzt es sofort die zur Herstellung einer Emulsion günstigste Form. Zur Verhütung des Zusammenfließens der Kügelchen kommt bei der grossen Caseinmenge die Emulsionskraft des Albumins oder der Milchsalze und des Milchzuckers gar nicht in Betracht. Zudem würden die Bruchtheile eines Procentes Albumin gar nicht ausreichen, 3—5% Milchfett in Emulsion zu bringen.

---

Das wesentliche Ergebniss vorstehender Untersuchungen lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1) Die Drüsenzellen der Mamma sind bei der Milchbereitung fortwährend in lebhafter Theilung begriffen und zerfallen andererseits nach eingeleiteter Fettmetamorphose in Fettkügelchen und unregelmässig geformte Protoplasmatrümmer.

2) Die Fettkügelchen der Milch sind nicht umschlossen von Albumin- oder Caseinhüllen.

3) Die Zellentrümmer (Interglobularsubstanz) quellen im Milchserum auf und bilden damit einen dünnen Schleim.

4) Dieser Schleim ist das Emulgens der Fettkügelchen.

5) In frischer Milch sind die gequollenen Zellentrümmer unsichtbar, bei der Gerinnung treten sie in Form von Körnern und körnerhaltigen Schollen hervor.

6) Sie setzen sich zusammen aus einer lichten Grundsubstanz und körnig gerinnendem Casein.

7) Das Casein ist weder im Wasser, noch in den Salzen der Milch gelöst, sondern als Bestandtheil geformter Partikel darin enthalten.

---