

*Aus der Ernährungsphysiologischen Sektion des Niederländischen Institutes
für milchwirtschaftliche Forschungen
(heutiger Direktor: Dr. W. J. Aalbersberg), Ede (Niederlande)*

Zur Wirkung von Lactose in der Nahrung auf das Wachstum und die Gehirnentwicklungspotenz bei Ratten

H. de Waard¹⁾

Mit 7 Tabellen

(Eingegangen am 26. 6. 1974)

Die wichtige Bedeutung von Lactose auf dem Gebiet der Ernährung ist schon wiederholt erörtert worden. Dieser Zucker galt, wegen seiner Anwesenheit in Milch, wohl als essentiell für junge Säugetiere (1, 2), was zusammenhängen würde mit dem Vorkommen darin von Galactose neben Glucose. Galactose kann aber in der Leber, dem *Leloir*-Prinzip nach (3), in Glucose umgewandelt werden. Andererseits ist Galactose erforderlich für den Aufbau von Galactolipiden, die u. a. im Gehirngewebe vorkommen, und von Galactosaminen in z. B. Stützgeweben. Diese komplexen Verbindungen sind, dem schon genannten Prinzip nach, bei einer galactose- oder lactosefreien Nahrung nach Umwandlung von Glucose synthetisierbar, aber nach der anderen Seite hin. Es könnte fraglich sein, ob die enzymatische Aktivität dazu unter allen Verhältnissen ausreichend sei und die essentielle Funktion von Lactose in der Ernährung nicht bestehe.

Argumente zur Unterstützung der letzten Ansicht kann man schon in Untersuchungen von *Varna* u. Mitarb. (4) finden. Außerdem würde Lactose unter Verhältnissen, wenn nur wenig Vitamin D zur Verfügung steht, die Resorption von Calcium fördern, was nach *Condon* u. Mitarb. (5) mit der hydrolytischen Spaltung von Lactose zusammenhängt. Das Problem der Lactose-Intoleranz kommt dabei auch zur Diskussion (6).

Um weitere Angaben über das erste Problem zu erhalten, das der essentiellen Bedeutung von Lactose, wurde die Wirkung von Milchzucker in der Nahrung auf das Wachstum und auf den Galactosegehalt des Schädelinhaltes in zwei Generationen Ratten untersucht.

Material und Methoden

48 weibliche Albino-(Wistar-Stamm) Ratten wurden in zwei Gruppen eingeteilt und ad libitum ernährt mit einer Mischung, welche 10 % Lactose bzw. 10 % Dextrin-Maltose²⁾ enthielt. Letztere wurde gewählt wegen ihres leicht

¹⁾ Der Verfasser dankt der Abteilung Humanernährung der Landwirtschaftlichen Hochschule in Wageningen für den zur Verfügung gestellten Tierstall.

²⁾ Fantomalt, Nutricia (Zoetermeer).

Tab. 1. Zusammensetzung des Futters

Lactose bzw. Fantomalt	10%
Casein	25%
Rohe Stärke	50%
Butter	5%
Salzmischung*	1%
Bierhefe mit in Wasser löslichen Vitaminen**	8%
Fettlösliche Vitamine***	1%

* Pro kg Futter enthaltend: NaCl 2,6 g; KCl 5,8 g; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10,6 g; MgCO_3 1,0 g; Na_2SiO_3 0,2 g; FeSO_4 130 mg; ZnSO_4 50 mg; CuSO_4 12 mg; MnSO_4 10 mg; NaF 4 mg; Na_2MoO_4 2 mg; KJ 0,2 mg.

** Pro kg Futter enthaltend: Thiamin 7 mg; Riboflavin 13 mg; Nikotinsäureamide 70 mg; Pyridoxin 7 mg; Ca-DL-Pantothenat 40 mg; Biotin 0,2 mg; Myo-MNSO₄ 10 mg; NaF 4 mg; Na_2MoO_4 2 mg; KJ 0,2 mg.

*** Pro kg Futter enthaltend: Retinol 6 mg; Cholecalciferol 0,06 mg; α -Tocopherylacetat 200 mg; Menadion 3 mg.

süßen Geschmacks und ihrer erforderlichen leichten Spaltung im Dünndarm. Die weitere Zusammensetzung des Futters ist in Tab. 1 wiedergegeben.

Die weiblichen Ratten wurden jede von einem unterschiedlichen Männchen gedeckt. Nach dem Wurf wurden die Würfe gewogen und dann bis maximal sieben Jungen pro Wurf reduziert. Anschließend an die Geburt wurde die Hälfte der Weibchen auf das andere Futter umgestellt, so daß vier Gruppen entstanden: Lactose-Lactose (L-L), Lactose-Fantomalt (L-F), Fantomalt-Lactose (F-L) und Fantomalt-Fantomalt (F-F). Nach einem Monat wurden die Jungen entwöhnt und ihre Gewichte nunmehr individuell mehrere Monate hindurch festgestellt.

Dann wurden aus jeder Gruppe von jungen Ratten 16 Weibchen und 8 Männchen ausgewählt, und zwar möglichst viele mit einem mittleren Gewicht für jede Gruppe und für beide Geschlechter. Von diesen Tieren wurden stets zwei Weibchen mit einem Männchen gleicher Gruppe, aber aus einem anderen Wurf, für einige Tage zusammengebracht, wenn sie ein Alter von drei Monaten erreicht hatten.

Auch jetzt wurden nach dem Wurf die Würfe gewogen, die Anzahl der Jungen bis maximal sieben pro Wurf herabgesetzt und die Hälfte der Weibchen auf das alternative Futter umgestellt. Während vier Wochen wurde jeder Wurf als Ganzes gewogen, wonach die Jungen entwöhnt und weiter individuell gewogen wurden. In einer Periode von drei Wochen nachher wurde bei einem Teil dieser Ratten der Futterverbrauch gemessen.

Galactose-Bestimmung¹⁾: Der Gehalt an Galactose (bestehend aus einem niedrigen Prozentsatz freier und einem erheblichen Bruchteil gebundener Galactose) des Schädelinhaltes wurde bei dem Überschuß an neugeborenen Ratten bestimmt. Die entfernten Schädelinhalte wurden pro Futtergruppe (Lactose und Fantomalt) zusammengegeben, hydrolisiert mit Salzsäure 4,5 n (2 ml pro 1 g Gewebe), zwei Stunden auf 100° C in dichtgeschmolzenen Röhrchen von 1,7 cm Diameter gehalten, abgekühlt, neutralisiert mit 2 ml Natronlauge 4,5 n, und filtriert, entspr. der Methode von Radin u. Mitarb. (7). Weiterhin wurde die Galactose in 0,2 ml Filtrat nach der Methode Bergmeyer (8) bestimmt.

¹⁾ Der Verfasser verdankt diesen Teil der Arbeit Herrn Dr. H. A. Veringa, Biochemiker in der Sektion Mikrobiologie (Chef: Dr. Ir. J. Stadhouders) des Niederländischen Institutes für milchwirtschaftliche Forschungen.

Ergebnisse

1. Generation. 21 Weibchen aus der Lactose- und 18 aus der Fantomaltgruppe wurden trächtig. In beiden Gruppen wogen die Weibchen im Durchschnitt 190 g (Standardabweichung 14 g). Die Angaben zu diesen Würfen sind in Tab. 2 wiedergegeben. Obgleich die Anzahl von totgebornen Jungen in beiden Gruppen klein war, starben manche neugeborenen Ratten kurz nach der Geburt, hauptsächlich infolge Kannibalismus der Mutter. Der Einfluß von Lactose im Futter vor bzw. nach dem Werfen war dabei erheblich.

Tab. 2. Daten zu den Würfen der 1. Generation der mit oder ohne Lactose (10%) ernährten Ratten

Futter	Anzahl der Würfe	Anzahl der Jungen	pro Wurf	Mittleres Geburtsgewicht [g \pm S.F.M. ¹⁾]	Anzahl Totgeborene	Anzahl der Jungen nach Reduktion der Würfe	Überlebende nach 4 Wochen (%)
Lactose (L)	21	165	7,9	5,3 \pm 0,1	4	128	L 62 36 58 F 66 47 77 L 62 53 ²⁾ 87
Fantomalt (F)	18	152	8,4	5,3 \pm 0,1	4	120	F 58 55 95

¹⁾ Standardfehler des Mittelwertes.

²⁾ Einer starb durch einen Unglücksfall (in dem Prozentsatz nicht mitgerechnet).

Statistische Verwertung: Die Geburtsgewichte waren in den zwei Gruppen gleich. Auch die Anzahl der Würfe und der Jungen pro Wurf zeigte keine signifikante Differenz. Statistische Verwertung der Mortalität würde, einem χ^2 -Test nach, folgende Ergebnisse zeigen: zwischen den Gruppen L-L zu L-F und F-L zu F-F keine signifikante Differenz; zwischen den Gruppen L-L und L-F zu F-L und F-F eine signifikante Differenz ($p = 0,01$), zwischen L-L und F-L zu L-F und F-F eine signifikante Differenz nur bei $p = 0,10$. Man könnte also schließen, daß Lactose vor der Geburt einen signifikanten Einfluß ausübte, aber nach der Geburt nicht mehr in demselben Maße.

Getrennt nach den Futtergruppen, zu denen die Mütter vor und nach dem Wurf gehörten, sind die mittleren Gewichte der Jungen für die ersten zwei Monate in Tab. 3 wiedergegeben. Während des ersten Monats wurden sie pro Wurf und nachher individuell und nach dem Geschlecht getrennt gewogen.

Für eine verteilungsfreie Varianzanalyse sind darin nur die Würfe mit wenigstens vier Jungen erwähnt. Die Geburtsgewichte zeigten keine signi-

Tab. 3. Gewichte [$g \pm S.F.M.^1)$] der jungen Ratten der 1. Generation, mit oder ohne Lactose (10%) ernährt. Die Anzahl der Beobachtungen in Klammern.

Futter	bei der Geburt	im Alter von 4 Wochen	im Alter von 8 Wochen kombiniert	♂	♀
L-L	$5,3 \pm 0,1$ (9)	$50,2 \pm 1,6$ (6)	127,5 (33)	$135,2 \pm 5,0$ (16)	$120,6 \pm 4,9$ (17)
L-F	$5,4 \pm 0,1$ (10)	$61,3 \pm 1,7$ (8)	154,1 ²⁾ (47)	$183,2 \pm 7,6$ (20)	$132,6 \pm 2,4$ (27)
F-L	$5,2 \pm 0,1$ (9)	$53,7 \pm 3,1$ (8)	129,6 (53)	$138,6 \pm 7,1$ (26)	$121,0 \pm 3,2$ (27)
F-F	$5,3 \pm 0,1$ (8)	$59,1 \pm 1,9$ (8)	161,6 (55)	$186,4 \pm 3,6$ (28)	$135,8 \pm 3,0$ (27)

¹⁾ Standardfehler des Mittelwertes.

²⁾ Wegen der relativ geringen Anzahl von Männchen etwas unterwertet.

fikanten Differenzen. Die Gewichtszunahme der mit Fantomalt gefütterten Jungen zeigte nach 4 Wochen eine signifikante Differenz zu der der Jungen aus den Lactosegruppen ($p = 0,05$), ebenso nach 8 Wochen, wenn sie nach dem Geschlecht getrennt wurden.

Obgleich nicht alle Ratten der Lactosegruppen ein niedrigeres Gewicht hatten als im Durchschnitt die mit Fantomalt gefütterten Tiere, war die Differenz zwischen den Futtergruppen fast ebenso groß wie die zwischen Männchen und Weibchen aus einer Gruppe.

Durchfall kam bei diesem Prozentsatz Lactose im Futter (10 %) nicht vor. Wohl wurde statistisch signifikant ($p = 0,05$) mehr Kahlheit festgestellt, in 15 Fällen bei Lactose gegenüber 4 Fällen bei Fantomalt. Derartige Veränderungen sind damals von *De Groot* und *Engel* eingehend beschrieben worden (9).

Nach einem Monat waren die Gruppen L-L und F-L untereinander nicht signifikant verschieden, ebensowenig wie die Gruppen L-F und F-F, aber die ersterwähnten Gruppen zeigten signifikante Differenzen in den letztgenannten zwei ($p = 0,05$).

2. Generation. Aus den in Tab. 3 erwähnten Ratten wurden pro Gruppe 16 Weibchen und 8 Männchen ausgewählt, wobei die extremen Gewichte beseitigt und die Gewichtsunterschiede zwischen den mit Lactose bzw. Fantomalt ernährten Tieren im allgemeinen etwas verkleinert wurden. Die Tiere wurden auf zwei Gruppen zurückgeführt, und zwar dem Futtertyp nach, den die Ratten als Junge erhalten hatten. Die 32 Weibchen pro Futtergruppe (von denen stets zwei für einige Tage zusammengebracht wurden mit einem Männchen aus der gleichen Gruppe, aber nicht aus dem gleichen Wurf) ergaben 25 Würfe in beiden Gruppen, von denen die Daten in Tab. 4 wiedergegeben werden. Die durchschnittlichen Gewichte der Mütter differierten jetzt: in der Fantomaltgruppe war das mittlere Gewicht 185 ± 9 g und in der Lactosegruppe 177 ± 14 g (S. D.).

Die Geburtsgewichte in den zwei Gruppen waren wieder gleich ($F = 0,31$, nicht signifikant, $p = 0,05$). Auch jetzt war die Anzahl der Jungen pro Nest nicht signifikant verschieden. Hinsichtlich der Mortalität erhielten wir, einem χ^2 -Test nach, folgende Angaben: zwischen den Gruppen L-L zu L-F keine signifikante Differenz, zwischen F-L zu F-F eine signifikante Differenz ($p = 0,05$), ebenso wie zwischen den Gruppen L-L und F-L zu L-F und F-F ($p = 0,05$), indem zwischen L-L und L-F zu F-L und F-F

Tab. 4. Daten zu den Würfen der 2. Generation der mit oder ohne Lactose (10%) ernährten Ratten

Futter	Anzahl Würfe	Anzahl Junge	pro Wurf	Mittleres Geburtsgewicht [g \pm S.F.M. ¹⁾]	Anzahl Totgeborene	Anzahl Junge nach Reduktion der Würfe	Überlebende nach 4 Wochen (%)
Lactose (L)	25	236	9,4	4,9 \pm 0,1	7	159	L 82 75 91 F 77 75 97 L 80 65 81
Fantomalt (F)	25	266	10,6	4,9 \pm 0,1	8	164	F 84 80 95

¹⁾ Standardfehler des Mittelwertes

(im Gegensatz zu der 1. Generation) nur bei $p = 0,10$ eine signifikante Differenz gefunden wurde. Die Zugabe von Lactose nach der Geburt und Lactose überhaupt im Futter der Mütter dem anderen Kohlenhydrat gegenüber hinsichtlich der Überlebensaussichten der neugeborenen Ratten wäre also bedeutungsvoll.

Der χ^2 -Test in bezug auf die Kombination der Mortalitätsangaben aus den Tabellen 2 und 4 ergab, daß zwischen den Gruppen L-L und L-F keine signifikante Differenz gefunden wurde; zwischen F-L zu F-F aber und zwischen L-L und L-F zu F-L und F-F ebenso wie zwischen den Gruppen L-L und F-L zu L-F und F-F zeigte sich eine signifikante Differenz ($p = 0,05$).

Obwohl die Mortalitätsprozentsätze in den vorliegenden Tabellen erhebliche Differenzen ergaben, könnte man schließen, daß eine lactose-reiche Ernährung Einfluß auf die Mortalität ausübt, vor sowie nach der Geburt, und daß besonders die Zugabe von Milchzucker in das Futter der Mutter kurz nach der Geburt riskant ist. Die Jungen erhielten alle Lactose aus der Milch ihrer Mütter¹⁾ und fingen erst nach ein oder zwei Wochen an, das verabreichte feste Futter zu verzehren.

Die Würfe wurden, nachdem die Jungen entwöhnt waren, pro Woche gewogen. Nach der ersten Woche kam fast keine Mortalität mehr vor (gut 1 %). Nach vier Wochen zeigten sich die Gewichtsunterschiede zwischen den 4 Gruppen signifikant, das heißt, daß diese Differenzen zusammenhängen mit dem Futter, das nach der Geburt erhalten wurde. Die Daten sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Auch hier sind für eine verteilungsfreie Varianzanalyse nur die Würfe mit wenigstens vier Jungen dargestellt. Die Geburtsgewichte zeigten wieder keine signifikanten Differenzen. Erst nach 4 Wochen zeigten sich

¹⁾ Der Lactosegehalt in der Milch von Ratten ist etwa 2,8 %.

Tab. 5. Gewichte [$g \pm S.F.M.^1$] der jungen Ratten der 2. Generation, mit oder ohne Lactose (10%) ernährt. Die Anzahl der Beobachtungen in Klammern

Futter	bei der Geburt	im Alter von			
		1 Woche	2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen
L-L	$4,9 \pm 0,1$ (12)	11,1	21,4	31,0	$44,6 \pm 2,6$ (11)
L-F	$4,9 \pm 0,1$ (11)	12,5	24,0	35,7	$53,5 \pm 1,9$ (11)
F-L	$4,9 \pm 0,1$ (11)	11,5	22,0	32,3	$45,8 \pm 2,5$ (11)
F-F	$5,0 \pm 0,1$ (12)	12,2	23,2	34,5	$52,2 \pm 1,7$ (12)

¹) Standardfehler des Mittelwertes

die Differenzen zwischen den Futtergruppen statistisch signifikant ($F = 4,16$, ($p = 0,05$), das heißt nur zwischen den Gruppen, denen nach der Geburt Lactose bzw. Fantomalt verabreicht worden war (L-L und F-L gegenüber L-F und F-F), aber entweder in einer anderen Kombination oder zwischen den erwähnten Gruppen untereinander. Auch ist die Varianz in den mit Lactose gefütterten jungen Ratten nach 4 Wochen größer als die der Fantomaltgruppen. Der Schluß ist wieder, daß nur das nach der Geburt erhaltene Futter das Gewicht der jungen Ratten in dieser Hinsicht beeinflusst.

Futterverbrauch. Aus den Würfen der beiden Futtergruppen der 2. Generation wurden 10 Männchen und 10 Weibchen aselekt ausgewählt, um ihren Futterverbrauch während der 7. bis 10. Lebenswoche zu bestimmen. Die Gewichts differenzen zwischen diesen Gruppen erhöhten sich in diesen drei Wochen bei den Männchen von 19,1 g auf 36,2 g durchschnittlich, und bei den Weibchen von 17,3 g auf 26,1 g (siehe Tab. 6). Eine Kovarianzanalyse hinsichtlich der Gewichtszunahme und des Futterverbrauchs der zwei Gruppen in derselben Periode ergab keine signifikante Differenz, weder für Männchen noch für Weibchen. Das bedeutet, daß pro Einheit aufgenommenes Futter in beiden Gruppen ein gleiches Wachstum auftrat, also eine gleiche Verdaulichkeit des Zuckertypes ($r = 0,98$).

Die Gewichtskontrolle der Ratten der 1. Generation wurde fortgesetzt bei 25 Männchen und 64 Weibchen. Dabei ergab sich, daß sich die Gewichts differenzen zwischen den Futtergruppen vom 3. bis zum 5. Lebensmonat verringerten. Die meisten Weibchen waren inzwischen trächtig gewesen, aber nachher auf vergleichbare Gewichte zurückgekommen.

In der Lactosegruppe nahm das Gewicht der Männchen in den zwei Monaten durchschnittlich um 62 g [von 267 ± 25 g (S. D.) bis 329 ± 30 g] zu und in der Fantomaltgruppe um 56 g (von 299 ± 15 bis 355 ± 28 g). Die Gewichte der Weibchen wuchsen in derselben Zeitspanne um 28 g (von 191 ± 14 bis 219 ± 13 g) in der Lactosegruppe an und 24 g (von 200 ± 10 bis 224 ± 11 g) mit Fantomalt, so daß sich die Differenzen bei den Männchen von 32 auf 26 und bei den Weibchen von 9 auf 5 g verringerten. Diese Differenzen waren aber statistisch nicht signifikant ($F = 0,6$, $\varphi = 24$ bzw. $F = 3,02$, $\varphi = 63$).

Der Futterverbrauch einer kleinen Anzahl aselekt ausgewählter älterer Ratten wurde in einer Periode von zwei Wochen (siehe Tab. 7) ermittelt.

Tab. 6. Durchschnittliche Futterverbrauchs- und Gewichtsangaben [$g \pm S.F.M.^{1)}$] von 10 mit Lactose bzw. Fantomalt ernährten Ratten in der 7.-10. Lebenswoche

Geschlecht	Woche	Lactose		Fantomalt		t-Test (t-Wert)	
		Futter- verbrauch	Gewichts- zunahme	Futter- verbrauch	Gewichts- zunahme	Futter- verbrauch	Gewichts- zunahme
♂♂	7.	88,6 \pm 3,5	26,5 \pm 2,8	101,3 \pm 3,9	32,6 \pm 2,4	2,4 ²⁾	1,8
	8.	104,7 \pm 4,4	26,4 \pm 2,8	120,6 \pm 4,6	34,3 \pm 2,8	2,5 ²⁾	2,0
	9.	118,1 \pm 4,1	26,4 \pm 1,4	129,6 \pm 4,7	29,5 \pm 1,0	1,8	1,8
Korrelation		0,87 ³⁾		0,88 ³⁾		kombiniert 0,90 ³⁾	
♀♀	7.	76,7 \pm 3,1	16,3 \pm 1,7	82,9 \pm 2,5	18,1 \pm 1,8	1,5	0,7
	8.	82,8 \pm 3,1	13,6 \pm 1,1	100,2 \pm 3,0	18,1 \pm 1,4	4,1 ²⁾	2,5 ²⁾
	9.	89,2 \pm 2,2	12,6 \pm 0,9	100,6 \pm 2,2	15,1 \pm 1,5	3,7 ²⁾	1,4
Korrelation		0,42		0,16		kombiniert 0,45 ³⁾	

¹⁾ Standardfehler des Mittelwertes.

²⁾ Signifikant höher für Fantomalt als für Lactose ($p = 0,05$).

³⁾ Signifikante Korrelation zwischen Futterverbrauch und Gewichtszunahme (einseitig, $p = 0,025$).

Tab. 7. Durchschnittliche Futterverbrauchs- und Gewichtsangaben [$g \pm S.F.M.^{1)}$] von mit Lactose oder Fantomalt ernährten Ratten während zwei Wochen in einem Alter von etwa fünf Monaten. Die Anzahl der Beobachtungen in Klammern

Geschlecht	Woche	Lactose		Fantomalt		t-Test (t-Wert)	
		Futter- verbrauch	Gewichts- zunahme	Futter- verbrauch	Gewichts- zunahme	Futter- verbrauch	Gewichts- zunahme
♂♂	19.	131,4 \pm 4,6 (8)	4,5 \pm 1,8	134,1 \pm 2,6 (7)	2,7 \pm 0,9	0,5	0,8
	20.	134,0 \pm 5,5 (8)	4,7 \pm 1,3	134,1 \pm 2,3 (7)	4,3 \pm 1,4	0,0	0,3
♀♀	19.	105,3 \pm 1,8 (10)	1,1 \pm 0,9	109,6 \pm 2,0 (10)	1,2 \pm 0,9	1,6	0,1
	20.	109,5 \pm 1,6 (10)	3,3 \pm 1,0	109,1 \pm 1,4 (10)	2,3 \pm 0,4	0,2	0,9

¹⁾ Standardfehler des Mittelwertes.

Diese geringen Unterschiede waren bei beiden Geschlechtern nicht signifikant. Die kleinen Differenzen zwischen den Gruppen in Futterverbrauch der 19. Woche waren in den letzten Wochen gar nicht mehr nachweisbar.

Der Galactosegehalt des Schädelinhaltes. Die große Anzahl Jungen pro Nest und die dementsprechende Reduktion ermöglichten die Analyse des Galactosegehaltes nach der Herausnahme des Schädelinhaltes einer ziemlich großen Anzahl von neugeborenen Ratten der zweiten Generation. Wegen der geringen Menge dieses Materials pro Ratte wurden die Schädelinhalte, getrennt nach den zwei Gruppen, zusammengenommen. Nach saurer Hydrolyse wurde der (freie und gebundene) Galactosegehalt bestimmt, also bei neugeborenen Ratten, deren Eltern entweder Lactose oder keine solche (nach ihrer Entwöhnung) in der Nahrung erhalten hatten, und auch noch bei einigen älteren (männlichen) Ratten.

Obgleich kurz nach der Geburt der Ratten noch sehr wenig gebundene Galactose im Gehirn vorhanden ist (10, 11), war die Menge freier Galactose sehr gering in bezug auf den Gesamtgehalt an freier und gebundener Galactose. Im Rattengehirn (Feuchtgehalt 90 %) wurde ein Gesamtgehalt von 0,028, 0,029 und 0,030 g/100 g Gehirngewebe, gegenüber 0,027, 0,030, 0,029 und 0,029 in der Lactose- bzw. Fantomaltgruppe gefunden. Demnach wurde also keine Differenz festgestellt.

Zum Vergleich wurde auch Schweinegehirn (von einer Schlachtereistammend) untersucht. Darin wurde ein erheblich höherer Galactosegehalt gefunden: 0,34, 0,38 und 0,37 g/100 g Gehirngewebe, wobei aber ein niedrigerer Feuchtgehalt (80 %) berücksichtigt werden muß. In einer kleinen Anzahl von älteren männlichen Ratten haben wir den Galactosegehalt zu bestimmen versucht, aber damals hatten wir zuerst die Lipidfraktion extrahiert und keine reproduzierbaren Werte erhalten.

Diskussion

Es zeigte sich in beiden Generationen und in beiden Geschlechtern, daß die Anwesenheit von Lactose (10 %) im Futter während der ersten Monate nach der Entwöhnung eine Verringerung der Gewichtszunahme verursachte. Bei diesem Prozentsatz kommt bei Ratten kein Durchfall vor, aber es muß das geringere Wachstum einer beschränkten Lactase-Aktivität des Dünndarms zugeschrieben werden. Man findet eine etwas erhöhte Fäkalmasse, aber pro Gramm aufgenommenes Futter ein gleiches Wachstum. Erst bei höheren Konzentrationen äußert sich der Lactosegehalt in ernstesten Symptomen von Gärungsdurchfall (9), aber auch bei dem Prozentsatz von 10 % ist schon eine Anzahl von leichten Krankheitszeichen zu beobachten, wie z. B. eine Neigung zu Kahlheit.

Zugleich aber wurde in der Zeitspanne des minderen Wachstums ein herabgesetzter Futterverbrauch gefunden. Mit unserer einfachen Meßmethode ergab sich eine außerordentlich enge Korrelation zwischen dem Futterverbrauch und der Gewichtszunahme ($r = 0,98$), die nicht durch die Annahme von einer geringeren Energieverwertung wegen einem Verlust verdaulicher Kohlenhydrate erklärt werden kann. Sie wird also auf einem geringeren Appetit, vermutlich als Folge eines minderen Wohlbefindens, der beteiligten Tiere beruhen. Das könnte auch der Hintergrund der da-

maligen Beobachtungen von Tomarelli (12) und von Sadhu (13) sein, die damals bei mit Lactose gefütterten Ratten einen niedrigeren Prozentsatz Körperfett fanden als bei Kontrollratten, denen andere Kohlenhydrate (Sucrose, bzw. Glucose) verabreicht worden waren.

Die Differenz von einem Lactose-Prozentsatz, der wohl gut vertragen wurde, ist wahrscheinlich nicht groß. Es gab auch mehrere Ratten, die sich im Wachstum nicht von ihren nicht mit Lactose gefütterten Gattungsgenossen unterschieden. Die gastroenterologischen Schwierigkeiten aber scheinen deutlich mit dem Kannibalismus der Mütter zusammenzuhängen. In den Gruppen, denen vor dem Wurf Lactose verabreicht wurde, ebenso wie in denjenigen, welche nachher Milchzucker in der Nahrung erhielten, fraßen die Mütter ihre Nachkommen öfter als in jenen, die diesen Zucker nicht bekamen. So hat das Vorhandensein eines offensichtlich geringen Überschusses an Lactose einen erheblichen Einfluß auf das labile Gleichgewicht, das bei den Müttern hinsichtlich des Unterschiedes zwischen jungen Sprößlingen und der Nachgeburt vorliegt.

Es war außerdem merkwürdig, daß das geringere Wachstum der mit Lactose ernährten Ratten, welche diese während der ersten Lebensmonate zeigten, also in der Zeitspanne eines schnellen Wachsens und eines verhältnismäßig größeren Nahrungsbedürfnisses, die Neigung zeigte, den Unterschied während der folgenden Monate zu verringern. Dies wurde vom 3. bis zum 5. Lebensmonat beobachtet, in welcher Periode diese Neigung sich in beiden Geschlechtern zeigte, ohne aber die Signifikanzgrenze zu erreichen. Die Bestimmung des Futterverbrauchs während eines Teils dieser Periode zeigte auch keine statistisch signifikanten Differenzen. Dennoch gestatten diese Gewichtsangaben den Eindruck, daß der sich mit dem Alter relativ verringernde Futterverbrauch eher die Lactose-Intoleranz kompensierte als ein Rückgang in Lactose-Aktivität im Dünndarm sie nach einigen Monaten verschlimmerte.

Alles zusammen erlauben diese Untersuchungen nicht den Schluß, daß Lactose essentiell sei, aber sie bestätigen vielmehr die Ansicht einer ungünstigen Wirkung eines Prozentsatzes von Lactose, wie er in den vorliegenden Studien angewendet wurde.

In den Gehirnpräparaten ist möglicherweise nicht alle Galactose gefunden worden. Galactose-1-phosphat wird nämlich mit der hier angewendeten Methode nicht mitbestimmt (14, 15). Die Spaltung durch saure Hydrolyse ist, jedenfalls in der Bausteinanalyse von Polysacchariden, noch problematisch (16). Das Gehirn wurde ausgewählt hinsichtlich der Bedeutung von Galactolipiden in diesem Gewebe. Die größte Menge Galactose wird aber in der Zeitspanne nach der Geburt eingebaut (10, 11). Wahrscheinlich wurde auch einige Galactose aus Stützgeweben mitbestimmt. Jedenfalls wurden keine Gruppendifferenzen festgestellt.

Dies schenkt uns aber keine Kenntnis der Kapazität neugeborener Ratten zu der Synthese von galactosidischen Verbindungen aus Glucose. Wir konnten nur keine Differenzen nachweisen in der Menge von Galactose, über welche neugeborene Ratten verfügen, ehe sie aus der Milch ihrer Mütter Galactose als Bausteine erhalten haben. Ob den Müttern selbst vorher Lactose oder nicht im Futter verabreicht wurde, war unseren Beobachtungen nach bedeutungslos. Enzymatische Bestimmungen –

wie an Küken bei einer galactosereichen Nahrung durchgeführt (14, 15) – in mit oder ohne Lactose ernährten jungen Ratten, würden darüber in dynamischer Hinsicht eine tiefere Einsicht schaffen.

Trotz des Fehlens von Angaben über irgendein Defizit bei Mangel an Lactose in der Nahrung und des eventuellen Vorkommens von Lactose-Intoleranz und einer Galactosämie, könnte eine kleine Menge von exogener Lactose (oder Galactose) bedeutungsvoll hinsichtlich der Dynamik des Galactosestoffwechsels sein und ihren Ausdruck in Differenzen der Enzymaktivität finden. Theoretisch könnte der Seelöwe oder der Seehund durch das Fehlen von Lactose in der Milch dieser Gattungen (17) ein wertvolles Versuchstier sein für Untersuchungen mit kleinen Mengen von Galactose, welche nicht im Darm verdaut zu werden brauchen. Man könnte bei solchen Studien an einen Prozentsatz von etwa 5 % denken. Bei viel größeren Mengen ist es möglich, daß Katarakte und auch Gehirnschäden entstehen (14). Auch bei Konsum von nichts als magerem Joghurt bei Ratten, welcher zu Blindheit führte, handelt es sich um sehr hohe Prozentsätze (18). Dabei ist zu bedenken, daß unter diesen Verhältnissen der Energieprozentatz viel höher ist als in der von uns verwendeten Nahrung mit 10 % Lactose. In magerem Joghurt ist dieser gut 25 %, in Vollmilchjoghurt fast 15 % und in diesen Studien nur gut 5 % Energie aus Galactose.

Zusammenfassung

Die Jungen einiger mit 10 % Lactose bzw. 10 % Dextrin-Maltose ernährten Ratten zeigten ein gleiches Geburtsgewicht. Sofort nach der Geburt wurde die Hälfte der beiden Gruppen umgestellt auf das alternative Futter, so daß vier Gruppen entstanden. In den vor und/oder nach dem Wurf mit Lactose gefütterten Gruppen kam statistisch signifikant mehr Kannibalismus der Mütter vor als in den anderen Würfen.

Die Gewichtszunahme der Jungen aus den Würfen mit Lactose im Futter war vier Wochen nach der Entwöhnung signifikant niedriger als die der Jungen, welche Dextrin-Maltose (Fantomalt) erhielten. Auch kam bei diesem Prozentsatz (10 %) von Lactose signifikant mehr Kahlheit vor in den Lactosegruppen, aber kein Durchfall.

In der 2. Generation waren die Ergebnisse gleicher Art: Es gab wieder keine Differenzen der Geburtsgewichte, und der Prozentsatz des Kannibalismus war jetzt nur höher in den Gruppen, die gerade nach dem Wurf auf Lactose umgestellt worden waren (jedoch im allgemeinen erheblich niedriger als in der 1. Generation). Auch war in diesen Gruppen die Gewichtszunahme vier Wochen nach der Entwöhnung wieder statistisch signifikant niedriger als die bei den Fantomaltgruppen.

Die Menge von Futter mit Lactose, welche junge Ratten (2 Monate alt) verbrauchten, war signifikant niedriger als die Menge von Fantomaltfutter, aber nicht bei älteren Ratten (4½ Monate alt). Dann wuchsen die mit Lactose ernährten Ratten ihrerseits etwas, aber nicht signifikant, schneller. Es gab einen Korrelationskoeffizienten von 0,98 zwischen dem Futtermittelverbrauch und der Gewichtszunahme. Das bedeutet, daß eine geringere Gewichtszunahme mit Lactose nicht auf Energieverlust von Verdauungsstörungen, sondern auf einer Herabsetzung des Appetits gegründet sein muß.

Im Schädelinhalt der bei der Wurfreduktion übrig gebliebenen neugeborenen Ratten wurden keine Differenzen im (freien und gebundenen) Galactosegehalt

festgestellt. Insgesamt zeigte sich Lactose in diesen Studien nicht essentiell, aber sie erwies sich in diesem Prozentsatz (10 %) in mehrerer Hinsicht gerade ungünstig für verschiedene Ratten.

Summary

Litters of rats which had been fed either on 10 % lactose or on 10 % dextrin-maltose showed equal birth weights. Immediately after delivery, half of the groups were switched over to the alternative feed, so that four groups were formed. In the groups that had been fed on lactose before and/or after delivery, cannibalism occurred significantly more frequently than in the other ones.

The weight gains of the litters of lactose-fed rats were significantly lower four weeks after weaning than those of the dextrin-maltose (fantomalt)-fed groups. No diarrhoea was observed with this percentage (10 %) of lactose.

In the second generation the results were similar: again there were no differences in birth weights, and the frequency of cannibalism was higher only in those groups which had been switched over to lactose after delivery (and moreover considerably lower than in the first generation). With these groups again the weight gains, four weeks after weaning, were significantly lower than those with the fantomalt-fed groups.

The consumption of the lactose-containing feed by young rats (two months old) was significantly lower than that by the fantomalt-fed groups, in contrast to that of the older rats (4½ months old). In the latter case the lactose-fed rats grew somewhat faster, but not to any significant extent. There was a close correlation between food consumption and weight gain ($r = 0.98$), indicating that the lower gain in weight of the lactose-fed rats was not due to losses of energy caused by a disordered digestion, but to some loss of appetite.

The contents of the skulls of the newborn rats which left over after the litters had been reduced, showed no differences in (free and bound) galactose concentrations. Taken all together, these studies did not lead us to consider lactose to be essential, but on the contrary showed some adverse effects on several rats in the percentage used (10 %).

Literatur

1. Maier, N. R. F. and J. U. Longhurst, *J. Comp. Physiol. Psychol.* **43**, 375 (1950). – 2. Platt, B. S., *Brit. Med. J.* 1955/**I**, 179. – 3. Leloir, L., *Science* **172**, 1299 (1971). – 4. Varna, S. N., V. Schwarz and I. M. Naomi Simpson, *Biochem. J.* **85**, 548 (1962). – 5. Condon, J. R., J. R. Nassim, F. J. C. Millard, A. Hilbe and E. M. Stainthorpe, *Lancet* 1970/**I**, 1027. – 6. Flatz, G. and H. W. Rotthauwe, *Lancet* 1973/**II**, 76. – 7. Radin, N. S., F. B. Lavin and J. R. Brown, *J. Biol. Chem.* **217**, 789 (1955). – 8. Bergmeyer, H. U., *Methoden der enzymatischen Analyse II*, S. 1241 (Weinheim 1970). – 9. De Groot, A. P. and C. Engel, *Neth. Milk Dairy J.* **11**, 270 (1957). – 10. Folch-Pi, J., in: H. Waelsch (Ed.), *Biochemistry of developing nervous system*, p. 121 (New York 1955). – 11. Cohn, R. M. and S. Segal, *Metabolism* **22**, 627 (1973). – 12. Tomarelli, R. M., R. Hartz and F. W. Bernhart, *J. Nutr.* **71**, 221 (1960). – 13. Sadhu, D. P., *Nature* **177**, 1236 (1956). – 14. Parkhurst, G. W. and J. S. Maies, *Arch. Biochem. Biophys.* **150**, 742 (1972). – 15. Maies, J. S., L. R. Miller and F. K. Myers, *B. B. Res. Comp.* **39**, 661 (1970). – 16. Schmolke, W. und E. Mergenthaler, *Z. Lebensm. Untersuchg. Forschg.* **152**, 87 (1973). – 17. Pilson, M. E. Q. and A. L. Kelley, *Science* **135**, 104 (1962). – 18. Richter, C. P. and J. R. Duke, *Science* **168**, 1372 (1970).

Anschrift des Verfassers:

Dr. H. de Waard, Kinderarzt, Ernährungsphysiologische Sektion des
Niederländischen Institutes für milchwirtschaftliche Forschungen,
Postfach 20, Ede (Niederlande)