



Hormone – Vorkommen in der Milch und ihre Bedeutung

Für die Betrachtung der Milch als Lebensmittel sind neben der Herkunft der Hormone, die Mechanismen des Transfers in die Milch, die Veränderungen der Hormone während der Milchverarbeitung sowie die Bedeutung für den Verbraucher wichtig.

**Prof. Dr. Heinrich H.D. Meyer, Lehrstuhl für Physiologie,
Wissenschaftszentrum Weihenstephan, Technische Universität München**

Der Begriff „Hormon“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet sinngemäß „aufwecken“ bzw. „losstürmen“. Gemeint ist damit, dass ein Hormon nach Erreichen des Zielorgans und der Zielzelle dort einen Regelvorgang auslöst und deren Funktionen verändert. Der dazugehörige Begriff „Endokrinologie“ heißt übersetzt „Lehre des nach innen hinein

Abscheidens“. Mit dem „Endokrinium“ ist die Gesamtheit aller endokretorisch aktiven Drüsen gemeint, welche Hormone produzieren und in das Blut hinein sekretieren. Über das Blut erreichen die Hormone alle Gewebe des Organismus und werden in den Zielzellen durch spezifische Rezeptoren erkannt und gebunden. In der Zielzelle wird dann eine Signalkaska-

de ausgelöst, die unterschiedlichste Reaktionen zur Folge haben kann, aber vom Grundsatz her eine Anpassung der Zellfunktionen an die neue Bedarfssituation bedeutet.

Herkunft der Hormone

Alle Lebenssituationen von Mensch und Tier werden begleitet von

entsprechenden Hormonsekretionen der endokrinen Drüsen und die Dynamiken der Hormone sind ein Kennzeichen für die unterschiedlichsten Situationen und die physiologischen Anpassungen. Die Gesamtheit der inneren Lebensvorgänge – die Physiologie – umfasst erstens die Homeostase, die Stabilisierung der physiologischen Abläufe, wie z.B. die Regulation der Konzentration von Glukose und sonstigen Nährstoffen, die Sauerstoffversorgung, der Blutdruck usw. Zweitens gehört dazu die Reaktion auf Erfordernisse der Umwelt, wie z.B. Thermoregulation, Lichtanpassung, Nahrungsaufnahme und Bewegung. Drittens sind die Vorgänge der Fortpflanzung und Entwicklung mit allen physiologischen Komplexen der Reproduktion, der Laktation und des Wachstums hormonell geregelt.

Nach gegenwärtigem Wissensstand ist davon auszugehen, dass mindestens 200 bis 300 verschiedene Hormone kontinuierlich und bedarfsgemäß produziert werden und somit im Zeitverlauf unterschiedlichste Konzentrationen im Blut vorliegen. Große Dynamiken ergeben sich bei den Sexualhormonen in der Abfolge von Zyklus und Trächtigkeit, beispielsweise mit einer Schwankung um mehr als dem Faktor 100 beim Östradiol-17 β . Im Zyklus der Kuh liegt der Verlauf der Östradiolkonzentrationen zwischen 1 bis 5 Pikogramm pro Milliliter Blut, gegen Ende der Trächtigkeit steigt das Östradiol an bis auf Werte von 300 Pikogramm pro Milliliter.

Die metabolisch relevanten Hormone, wie Insulin, Glukagon, IGF1 (Insulin like Growth Factor 1) oder Cortisol, hängen primär von Stoffwechselsituation und Milchleistung ab. Die Hormone der Schilddrüse, insbesondere das Thyroxin T₃, regeln die Effizienz des Nährstoffumsatzes und der Energieausbeute. Nach neueren Erkenntnissen gehört auch das Fettgewebe, der gesamte Verdauungstrakt und die Muskulatur zu den hormonproduzierenden Organen, die stark in die Appetitregulation bzw. Nahrungsaufnahme eingreifen, aber auch grundsätzliche Lebensvorgänge, wie Fortpflanzung und Wachstum, steuern.

In der Milchdrüse selber werden Hormone produziert, die für das Immunsy-



Foto: LVBM

stem und die Infektionsabwehr essentiell sind. Die erforderliche Signalkaskade von der Erkennung eines pathogenen Mikroorganismus bis hin zur erfolgreichen Lyse und Phagozytose des Infektionserregers umfasst nach der Erkennung durch die Makrophagen in der Milch deren Produktion von Cytokinen und Chemokinen. Diese werden von den milchproduzierenden Epithelzellen der Milchdrüsenalveole registriert. Als Folge reagieren diese mit weiteren Faktoren, welche wiederum die Leukozyten des Blutes attrahieren und deren Diapedese (Migration vom Blut in die Milch) induzieren. Für die Kommunikation der infektionsabwehrenden Zellen in der Milch werden weitere Cytokine produziert. Milch ist damit, solange sie sich in der Milchdrüse befindet, lebender Bestandteil der Regulationsprozesse des Gesamtorganismus.

Strukturell gliedern sich Hormone in (1) Proteo- und Peptidhormone, die aus Aminosäureketten aufgebaut sind, (2) Prostaglandine und Leukotriene als Fettsäure-Derivate, ausgehend von Arachidon-Säure oder Eicosapentaen-Säure, (3) Aminosäure-Derivate, in der Regel ausgehend von Tyrosin oder Tryptophan, und (4) Steroidhormone (Sexualsteroid und Corticoide) und Calcitriol (Vitamin-D-Hormon), deren Biosynthese aus Cholesterin erfolgt.

Transfer in die Milch

Nach gegenwärtiger Kenntnis sind drei unterschiedliche Mechanismen

des Hormontransfers in die Milch zu betrachten:

- Die partielle Migration aller Hormone mit den sonstigen Proteinen des Blutes durch die „leaky junctions“ des Alveolarepithels der Milchdrüse in die Milch.

Die Diapedese der immunaktiven Zellen in die Milch erfolgt nach Auflösung der geschlossenen Verbundschichten der Endothelzellen der Blutkapillaren und der Epithelzellen der Milchdrüsenalveolen. Nach Migration der Leukozyten durch beide Zelllagen verbleibt kurzfristig eine offene Verbindung zwischen Blut und Milch, die „leaky junctions“. Dadurch wird ein Übergang von Inhaltsstoffen des Blutes in die Milch und umgekehrt von der Milch in das Blut ermöglicht. Die Leukozyten-Diapedese ist ein kontinuierlicher Prozess, der aber in seinem Ausmaß stark von aktuellen und zurückliegenden Infektionen abhängt. Bei einem gesunden Euter ist dieser Vorgang fast vernachlässigbar und kann demgegenüber bei extremen Infektionen sogar dazu führen, dass nicht nur die flüssigen Bestandteile des Blutes diffundieren, sondern sogar Erythrozyten in die Milch gelangen. Die gelösten Bestandteile des Blutes und auch die Hormone sind damit eine physiologische Komponente der Molkenbestandteile; ihr Anteil hängt aber stark vom Funktionszustand der Milchdrüse ab.

- Die passive Diffusion von amphiphilen und lipophilen Hormonen (Steroide) in die Milch und die Anreicherung im Milchfett.

Aufgrund der Besonderheiten der Struktur von Steroidhormonen vermögen sich diese sowohl in wässriger, als auch in fettartiger Umgebung zu lösen. Dadurch kommen sie in der extrazellulären Flüssigkeit, in den Zellmembranen, in der intrazellulären Flüssigkeit und in Lipid-Vesikeln vor. Es existiert keine Diffusionsbarriere im Organismus und somit besteht ein kontinuierliches Diffusionsgleichgewicht zwischen allen genannten Räumen des Körpers. Durch die kontinuierliche Milchproduktion gehen damit auch alle Steroidhormone in die Milch über und verteilen sich hier zwischen der wässrigen Phase und dem Milchfett. Die höchsten lipophilen Eigenschaften weist das Trächtigkeitsschutzhormon Progesteron auf und ist ca. einhundertfach im Milchfett konzentriert. Das Sexualhormon Östradiol-17 β und das Stoffwechselformon Cortisol sind deutlich amphiphiler und somit kaum im Milchfett angereichert.

Durch die stabilen Verhältnisse des Übergangs sind Steroidhormone in der Milch ein hervorragender Indikator für die entsprechende Lebenssituation der Kuh und werden im Rahmen von Fortpflanzungs-Management sowie auch für Forschungs-Fragestellungen als hervorragender diagnostischer Parameter verwendet.

■ Der selektive, aktive Transport mittels energieabhängiger ABC-

Transporter – ein bislang kaum bearbeitetes Forschungsgebiet.

Der Begriff ABC-Transporter steht für „ATP-Binding-Cassette“ und bezeichnet eine erst vor wenigen Jahren entdeckte Klasse von Proteinen, die durch Energiegewinnung aus ATP Molekülen gegen das Diffusions-Gleichgewicht transportieren. Diese Transporter sind hochspezifisch und können diverseste Stoffe, wie Ionen, Peptide, Zucker oder Lipide, in der Zelle ab- oder anreichern. In unseren neuesten Arbeiten haben wir ABC-Transporter auch in den milchbildenden Epithelzellen nachweisen können. Die identifizierten Transporter ABC-A1, ABC-G5 und ABC-G8 haben eine wichtige Funktion beim Transport von Cholesterin und anderen Sterolen. Damit wurde eine erste Tür geöffnet, den Übergang des Cholesterins vom Blut in die Milch in Zukunft verstehen und möglicherweise beeinflussen zu können. Das Genom des Menschen enthält 49 ABC-Transporter und es ist zu erwarten, dass eine ähnliche Anzahl auch beim Rind vorkommt. Es würde nicht überraschen, wenn man in Zukunft den Übergang von zahlreichen Inhalts- und Wirkstoffen der Milch mit ABC-Transportern in Verbindung bringt. Genetische Varianten bei ABC-Transportern, die beim Menschen auch Erbkrankheiten erklären, sind eben-

falls beim Rind zu erwarten und damit ohne Frage ein spannendes Thema für die praxisrelevante Milch-Forschung der kommenden Jahre.

Veränderung während der Milchverarbeitung

Proteo- und Peptidhormone: Sie weisen die größte Instabilität auf und werden schnell durch Erhitzung und Ansäuerung inaktiviert. Für die kleineren Peptidhormone gilt ähnliches, sie sind aber deutlich stabiler. Die Mehrzahl aller Hormone sind Proteohormone und es ist davon auszugehen, dass nach der üblichen Milchverarbeitung kaum noch aktive Verbindungen vorliegen.

Prostaglandine, Leukotriene und Aminosäurederivate: Diese Gruppe kleiner Moleküle umfasst strukturell sehr unterschiedliche Verbindungen. Sie werden je nach Substanztyp schnell bis fast nicht durch die üblichen Bedingungen der Milchverarbeitung inaktiviert.

Steroidhormone: Diese strukturell einheitliche Klasse wird bei der Biosynthese aus dem Cholesterin gebildet und ist als am stabilsten zu bewerten. In zahlreichen Studien wurde ihre Stabilität untersucht, insbesondere im Fleisch. Es ist davon auszugehen, dass bei den üblichen küchentechnischen Verfahren die Steroidhormone nahezu unverändert bleiben. Veränderungen des pH-Wertes und Erhitzung haben kaum einen Einfluss. Somit ist nicht ersichtlich, dass die Milchverarbeitung zu strukturellen Veränderungen führt.

Relevanz für den Verbraucher

Der Schlüssel für die Bewertung aller funktionalen Verbindungen ist die Kenntnis der sog. „oralen Bioaktivität“. Nach Aufnahme von Wirkstoffen mit einem Lebensmittel ist zuerst der Umbau oder Abbau im Verdauungstrakt (GIT = Gastro-Intestinal-Trakt) zu berücksichtigen. Nach Resorption der verbliebenen Bestandteile werden Nähr- und Wirkstoffe über die Pfortader unmittelbar zur Leber transportiert und dort umgesetzt. Nur die restlichen Wirkstoffe gelangen in

Tabelle 1: Gewichts-Dimensionen, Grenzwerte und Vorkommen des natürlichen Hormons Östradiol-17 β in Lebensmitteln

| | | | |
|---|------------|-------------------------------------|-------------------|
| 10 ⁰ | Gramm | | |
| 10 ⁻¹ | | | |
| 10 ⁻² | | Gehalt in Implantationsbereichen* | ca. 10 Milligramm |
| 10 ⁻³ | Milligramm | Effect-Level bei der Frau | ca. 1 Milligramm |
| 10 ⁻⁴ | | NOEL - No-Effect-Level bei der Frau | ca. 300 Mikrogr. |
| 10 ⁻⁵ | | | |
| 10 ⁻⁶ | Mikrogramm | ADI – Acceptable Daily Intake | 3 Mikrogramm |
| 10 ⁻⁷ | | | |
| 10 ⁻⁸ | | Gehalt pro Liter Milch | bis 10 Nanogramm |
| 10 ⁻⁹ | Nanogramm | Gehalt pro 200 Gramm Fleisch | ca. 1 Nanogramm |
| 10 ⁻¹⁰ | | | |
| 10 ⁻¹¹ | | | |
| 10 ⁻¹² | Pikogramm | | |
| *Gefundene Rückstände in Implantationsbereichen nach illegalem Einsatz anaboler Hormone | | | |



Foto: Dittmer

die Blutzirkulation und erreichen alle weiteren Organe. Das Verhältnis von systemisch aktivem Wirkstoff nach Passage von GIT und Leber zum aufgenommenen Wirkstoff ergibt die orale Bioaktivität. Aufgrund der praktisch vollständigen Verdauung von Proteinen im GIT ist die orale Bioaktivität von Proteo- und Peptidhormonen vernachlässigbar.

Prostaglandine, Aminosäure-Derivate und Steroidhormone werden im GIT kaum umgesetzt und die Leber ist das typische metabolische Organ für diese Verbindungen, unabhängig davon, ob sie endogener oder exogener Herkunft sind. Bei den natürlichen Hormonen umfasst der Abbau bei einer Leber-Passage zwischen 95 und 99 Prozent. Die verbleibende orale Bioaktivität beträgt damit 1 bis 5 Prozent. Eine Wirkung ist damit prinzipiell gegeben und die vom Konsumenten aufgenommene Dosis ist somit entscheidend, ob ein Effekt eintritt. Am Beispiel des Östradiol-17 β ist aufgezeichnet, welche Größenordnungen hier gegenüberstehen (siehe Tabelle 1). Bei Verzehr von einem Liter Milch täglich beträgt die aufgenommene Gesamtmenge an Östradiol-17 β ca. 10 Nanogramm. Der „Effect-Level“ bei einer erwachsenen Frau beträgt 1 Milligramm und der sog. „No-Effect-Level“ (NOEL) für die Frau liegt bei 300 Mikrogramm. Bei Berücksichtigung des Sicherheitsfaktors 100 ergibt sich ein ADI (Acceptable Daily Intake) von 3 Mikrogramm. Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, dass das natür-

lich in der Milch vorkommende Östradiol-17 β weit unterhalb von Sicherheits- und Wirkungsschwelle liegt. Der missbräuchliche Einsatz von Hormonen bei lebensmittelliefernden Tieren beinhaltet stets ein Risiko und wird in den EU-Mitgliedsstaaten sehr streng kontrolliert.

Ähnlich wie beim Östradiol sind die Gegebenheiten bei dem Hormon Melatonin, welches in den vergangenen Monaten in den Medien im Zusammenhang mit dem Begriff „Schlafmilch“ diskutiert wurde. Melatonin wird während der Dunkelheit in der Epiphyse, eine kleine Drüse des Zentral-Nerven-Systems, produziert und steuert den Tagesrhythmus von Mensch und Tier. Beim Menschen ist es ein wichtiger Regler des Schlafes. Nach den uns zur Verfügung stehenden Daten liegt der Melatonin-Gehalt ebenfalls im untersten Nanogrammbereich pro Liter Milch. Es ist daher nicht ersichtlich, dass Melatonin in der Milch einen Einfluss beim Verbraucher haben könnte – unabhängig davon, ob die Milch am Tage von der Kuh produziert und am Abend gemolken, oder in der Nacht produziert und am Morgen gemolken wurde.

Für veterinärmedizinische Zwecke eingesetzte, synthetische Hormone unterliegen einem striktem Zulassungsverfahren. Dabei wird sichergestellt, dass der konservativ berechnete ADI durch den sog. „täglichen Warenkorb“ des Verbrauchers nicht überschritten wird. Der aus dem ADI berechnete MRL (Maximal Residue

Limit) für einzelne Lebensmittel wird vor der Zulassung jedes Medikamentes festgelegt und die Einhaltung des MRL dann amtlich kontrolliert. Auch für diese Verbindungsgruppe ist eine Wirkung beim Verbraucher nicht ersichtlich.

In öffentlichen Medien wurde ebenfalls das Proteohormon IGF1 diskutiert. Es wird insbesondere in der Leber produziert und kennzeichnet die Stoffwechselsituation. Den Übergang in die Milch haben wir näher untersucht und Gehalte im Bereich von 1 bis 10 Mikrogramm pro Liter Milch gefunden. Durch Einsatz des in den USA zur Steigerung der Milchleistung zugelassenen Wirkstoffes bST (bovines SomatoTropin) wird auch die IGF1-Synthese annähernd verdoppelt. Aufgrund der Fragilität dieses Proteohormons ist eine Inaktivierung während der Milchverarbeitung und Verdauung gegeben.

Milch ist ein Lebensmittel mit zahlreichen lebenswichtigen Inhaltsstoffen und der Verzehr führt damit ohne Frage zu Veränderungen der Sekretion der körpereigenen Hormone des Konsumenten. Eine Reihe an Publikationen haben aufgezeigt, dass Kinder mit hohem Milchkonsum durchschnittlich höhere IGF1-Werte im Blut aufweisen, somit auch höhere Wachstumsraten haben und eine höhere Endgröße erreichen. Derartige Wirkungen auf das Endokrinium des Menschen stehen aber nicht in Verbindung mit den hormonell wirksamen Inhaltsstoffen der Milch, sondern sind ein Effekt der Nährstoffe, wie sie in unterschiedlicher Weise durch jedes Lebensmittel ausgelöst werden.

Schlussfolgerungen

Hormonell wirksame Verbindungen sind Kennzeichen jedes natürlichen Lebensmittels und ihr Gehalt reflektiert die Lebenssituation der Pflanze oder des Tieres, aus dem es gewonnen wurde. Durch die nahezu vollständige Inaktivierung der Hormone im Verdauungstrakt und in der Leber sowie durch die geringen Konzentrationen von Hormonen in der Milch ist eine Wirkung beim Verbraucher nicht gegeben.