

# Oxidiertes Nahrungscholesterin – eine Primärursache der Arteriosklerose?

## Eine kritische Literaturübersicht

### Oxidized dietary cholesterol – a primary cause of arteriosclerosis?

R. SIEBER

Eidg. Forschungsanstalt für Milchwirtschaft, Liebefeld-Bern

**Kennwörter:** Oxidiertes Cholesterin, Oxidationsprodukte des Cholesterins, Lebensmittel, Arteriosklerose

**Keywords:** Oxidized cholesterol, oxidation products of cholesterol, food, arteriosclerosis

#### Zusammenfassung

R. Sieber: Oxidiertes Nahrungscholesterin – eine Primärursache der Arteriosklerose? *Ernährung/Nutrition* 10 (1986) 8, S. 547–556.

Zu den am häufigsten vorkommenden Todesursachen zählen in den westlichen Ländern Arteriosklerose und Herzinfarkt. An deren Entstehung sind verschiedene Risikofaktoren beteiligt. Nach neueren Untersuchungen werden jedoch als mögliche Primärursache der arteriosklerotischen Läsionen die Oxidationsprodukte des Cholesterins diskutiert. Diese Produkte weisen cytotoxische, atherogene, mutagene und kanzerogene Wirkungen auf; auch hemmen sie die Cholesterinsynthese und beeinträchtigen die Membranfunktionen. Die oxidierten Cholesterine wurden schon in zahlreichen tierischen Lebensmitteln nachgewiesen. Durch verschiedene Maßnahmen, wie vermehrte Verwendung von Antioxidantien, Verarbeitung und Verpackung unter Stickstoff u. dgl., könnte die Lebensmittelindustrie einen wichtigen Beitrag zur Lösung des Arterioskleroseproblems leisten.

#### Summary

R. Sieber: Oxidized dietary cholesterol – a primary cause of arteriosclerosis? *Nutrition/Ernährung* 10 (1986) 8, p. 547–556.

The most frequent causes of death in Western countries are arteriosclerosis and myocardial infarction. Different health hazards contribute to the development of these diseases. According to recent investigations, oxidation products of cholesterol are supposed to be a possible primary cause of arteriosclerotic injuries. Oxidation products have cytotoxic, atherogenic, mutagenic and cancerogenic effects and inhibit cholesterol synthesis and membrane functions. Oxidized cholesterols have been detected in many foods of animal origin. Food industry, however, can essentially contribute to solve the problem of arteriosclerosis by different measures such as increased use of antioxidants as well as processing and packaging under nitrogen conditions.

## 1. Einleitung

Arteriosklerose und Herzinfarkt sind in den westlichen Ländern die am häufigsten vorkommenden Todesursachen. Ihre Aetiologie ist außerordentlich vielfältig. Zu den gesicherten Risikofaktoren zählen Hyperlipidämien, Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes, Hyperurikämie und Adipositas. Unter diesen sind insbesondere Serumcholesterin, Blutdruck, Zigarettenrauchen und Körpergewicht von außen beeinflussbare Faktoren. Dabei wird die Rolle des Cholesterins in der Pathogenese der koronaren Herzkrankheiten große Bedeutung zugemessen und daraus werden diättherapeutische Empfehlungen abgeleitet, unter anderem, daß der tägliche Verzehr von Cholesterin und gesättigten Fettsäuren eingeschränkt werden soll.

Als Voraussetzung für die Entstehung der Arteriosklerose wird heute allgemein eine Verletzung des Endothels angenommen. Das Endothel stellt die ideale Auskleidung der inneren Arterienwand dar. Wenn es verletzt oder gar abgelöst wird, können an den defekten Stellen zum Beispiel Blutplättchen (Thrombozyten) anhaften und zu verklumpen beginnen. Daraufhin können im Blut zirkulierende Lipide und andere Substanzen leichter in die Gefäßwand eindringen und sich dort ablagern (*Dembinska-Kiec et al., 1978; Kruth, 1985; Ross, 1986*). Für die Bildung der Läsion werden verschiedene Faktoren, wie

z. B. hoher Blutdruck, Streß, Infektionen, Rauchen, immunologische Reaktionen (*Baumgartner, 1977*), bestimmte Substanzen in der Nahrung, wie z. B. übermäßiger Gehalt an Vitamin D (*Kummerow, 1980*) sowie Fettsäureperoxide im Serum (*Yagi, 1984*), verantwortlich gemacht. Aufgrund neuerer Untersuchungen, über welche nachfolgend berichtet wird, muß jedoch in den Oxidationsprodukten des Cholesterins, welche bei der Lebensmittelverarbeitung und -zubereitung entstehen können, die wichtigste, also die primäre Ursache der arteriosklerotischen Läsionen, gesehen werden, und in der Ablagerung von Cholesterin und Cholesterinestern in den Arterien bloß ein sekundärer Prozeß. In diesem Zusammenhang stellt sich somit die Frage, ob bei den zahllosen bisherigen Fütterungsversuchen mit Cholesterin, bei denen dem Futter das Cholesterin in organischen Lösungsmitteln beigefügt und dann das Lösungsmittel verdampft wurde, nicht auch oxidierte Cholesterine vorhanden waren, welche letztlich zu den beobachteten Arterienläsionen geführt haben, was von den Experimentatoren aus Unkenntnis des Sachverhalts übersehen wurde (*N. N., 1980*).

## 2. Oxidationsprodukte des Cholesterins

Cholesterin ist ein ungesättigter, wasserunlöslicher Alkohol (*Abbildung 1*) und deshalb einer Oxidation

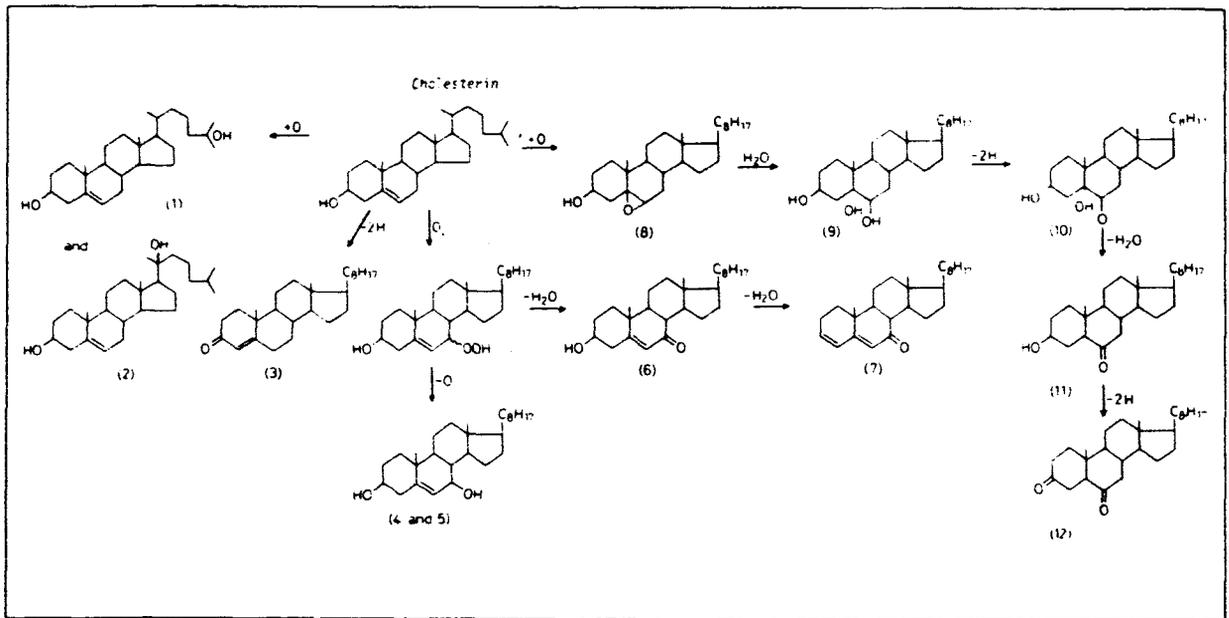


Abbildung 1: Bildung der Oxidationsprodukte des Cholesterins (nach Peng et al., 1979)

- |                                     |                                   |  |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--|
| (1) 25-Hydroxycholesterin           | (5) 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin | (9) 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol |
| (2) 20 $\alpha$ -Hydroxycholesterin | (6) 7-Ketocholesterin             | (10) Cholestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -diol-6-on      |
| (3) 4-Cholesten-3-on                | (7) Cholestan-3,5-dien-7-on       | (11) Cholestan-3 $\beta$ ,ol-6-on                    |
| (4) 7 $\alpha$ -Hydroxycholesterin  | (8) 5,6-Epoxycholesterin          | (12) Cholestan-3,6-dion                              |

zugänglich. Erste Berichte über die Instabilität des Cholesterins gegenüber Licht und Luft während der Lagerung gehen auf die Jahrhundertwende zurück (Ritter, 1901/02; Schulze und Winterstein, 1904, 1906). Später wurde über das Entstehen von Oxidationsprodukten durch die Einwirkung von Hitze (Beckwith, 1958; Fioriti und Sims, 1967; Horvath, 1966; Van Lier und Smith, 1970) sowie von Licht und Bestrahlung (Rosenheim und Thomas, 1926; Shear und Kramer, 1926; Dauben und Payot, 1956; Hais und Myant, 1965) berichtet. Über die Oxidationsprodukte des Cholesterins liegen zahlreiche Publikationen vor; es sei hier vor allem auf das umfassende Buch von L. Smith (1981) verwiesen, in welchem die Arbeiten bis 1980 ausführlich abgehandelt werden (2773 Literaturzitate).

Der Mechanismus der Autoxidation des Cholesterins wurde intensiv untersucht. Cholesterin oxidiert in Gegenwart von freien Sauerstoffradikalen relativ leicht. Die Autoxidation vollzieht sich über zwei Prozesse (Abbildung 1). Der quantitativ bedeutendere Weg ist die Bildung von Hydroperoxiden im B-Ring und in der Seitenkette; in geringerem Maße kann daneben auch eine Dehydrierung der 3 $\beta$ -Alkoholgruppe stattfinden. Sekundäre Prozesse an den initialen Oxidationsprodukten führen zu einer Vielzahl von weiteren Substanzen. So ist beim Cholesterin in dispergiertem Zustand oder in einer wässrigen kolloidalen Lösung der A,B-Ring, und dort vor allem die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6, am reaktivsten; es kann dabei das 5,6-Epoxycholesterin entstehen. Durch Oxidation am C7 und am C25-Atom der Seitenkette werden 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin bzw. 25-Hydroxycholesterin gebildet. Bis heute sind mehr als 80 Autoxidationsprodukte des Cholesterins bekannt geworden (Smith, 1980 und 1981).

### 3. Die biologischen Wirkungen der oxidierten Cholesterine

Die Frage, weshalb die oxidierten Cholesterine in das Blickfeld des Interesses gerieten, sind vor allem den Erkenntnissen der letzten zehn Jahre zuzuschreiben; ausführliche Informationen finden sich in der Übersicht von Peng und Taylor (1984).

#### a) Cytotoxische Wirkungen

Im Jahre 1976 haben Imai und Mitarbeiter berichtet, daß beim Umkristallisieren eines fünf Jahre alten, den US-Pharmakopoe-Vorschriften entsprechenden Cholesterins mehrere Verunreinigungen isoliert werden konnten. Wurde das in der Mutterlauge enthaltene Stoffgemisch in Mengen von 250 mg/kg Körpergewicht an Kaninchen peroral in feiner Suspension in 2- bis 3prozentiger wässriger Gelatine verabreicht, so konnten bereits nach 24 Stunden schwere arterielle Schäden mit Zelltod und Oedem in der Intima festgestellt werden. Gereinigtes Cholesterin in gleichen Mengen verursachte keine sichtbare Zunahme an geschädigten Zellen, wohl aber eine Anhäufung von Zellresten.

Daraufhin haben die gleichen Autoren das Konzentrat aus dem gealterten Cholesterin dünn-schicht- und gaschromatographisch aufgetrennt, und sie fanden darin verschiedene Autoxidationsprodukte des Cholesterins (Peng et al., 1978). Die einzelnen Fraktionen wurden dann auf ihre Wirkung in Zellkulturen überprüft. Zu diesem Zwecke wurden aus Kaninchen Zellen der glatten Aortenmuskulatur isoliert und zum Kulturmedium jene Fraktionen einzeln zugegeben, welche vorgängig mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie gewonnen wurden. Nach 24 Stunden zeigte sich aufgrund der Anzahl der toten Zellen,

daß die Fraktion 3, welche 25-Hydroxycholesterin enthielt, am stärksten cytotoxisch war, gefolgt von der Fraktion mit dem 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol.

In weiteren Untersuchungen wurden dann die einzelnen Oxidationsprodukte des Cholesterins sowie gereinigtes Cholesterin dem Kulturmedium zugesetzt (Peng et al., 1979). Von den zwölf untersuchten Autoxidationsprodukten waren 25-Hydroxycholesterin und 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol am stärksten cytotoxisch (Peng et al., 1979). Die minimale Konzentration, bei welcher der Zelltod innerhalb von 24 Stunden eintrat, betrug 10  $\mu$ g/ml. Dies entspricht ungefähr einem Zweihundertstel der beim Menschen normalerweise im Blut vorhandenen Cholesterinkonzentration (Peng und Taylor, 1984). Neben den genannten beiden Substanzen waren nach Higley und Taylor (1984) auch 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin, Cholestan-3,5-dien-7-on, 7-Ketocholesterin sowie 5,6-Epoxycholesterin ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Epimere) cytotoxisch. Eine cytotoxische Wirkung verschiedener oxidierten Cholesterine ist auch an L-Zellen (Kandutsch et al. 1978; Higley und Taylor, 1984), Mäusese fibroblasten, vaskulären Muskelzellen des Schweines (Baranowski et al., 1982), menschlichen Fibroblasten (Brown und Goldstein, 1974) und an Zellen der Ovarien von Hamstern (Chan und Chan, 1980) nachgewiesen worden.

### b) Atherogene Wirkungen

An Kaninchen (Imai et al., 1976) wurde gereinigtes Cholesterin wie auch das Konzentrat der Oxidationsprodukte während 45 Tagen und an Affen (Peng et al., 1982 b) während 2 bis 6 Monaten 5 mg 25-Hydroxycholesterin/kg Körpergewicht/Tag verabreicht. Bei den Tieren, die oxidierte Cholesterine erhielten, konnten im Lichtmikroskop Verdickungen der Intima der Aorta festgestellt werden. Gereinigtes Cholesterin verursachte dagegen keine Läsionen. Im weiteren haben Imai et al. (1980) an Kaninchen täglich während 3 Tagen Mutterlauge von altem Cholesterin sowie die gereinigten 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol, 25-Hydroxycholesterin und 5,6-Epoxycholesterin intravenös verabreicht. Bei den Neuseeländer Weißen verursachten diese Substanzen 24 Stunden nach der dritten Injektion ein erhöhtes Absterben von Zellen der glatten Aortenmuskulatur, und bei japanischen Kaninchen wurde die Aorta

nach 24 Stunden stark nekrotisch (Imai, 1980; Imai et al., 1980). Diese Schädigungen konnten auch mit Hilfe des Raster-Elektronenmikroskops sichtbar gemacht werden (Peng et al., 1985). Bei Hühnern konnte nach achtwöchigem Verfüttern von 7-Ketocholesterin, nicht aber von reinem Cholesterin, Veränderungen in der Aorta festgestellt werden (Toda et al., 1982).

Oxidierte Cholesterine werden im Organismus zusammen mit den Fetten absorbiert. So konnten in menschlichen Atheromen Spuren von zwölf verschiedenen Oxidationsprodukten des Cholesterins (Smith und Van Lier, 1970) sowie in Aorta, Leber und Plasma oxidierte Cholesterinester (Smith et al., 1981) gefunden werden. Bei Affen, denen radioaktiv markiertes 25-Hydroxycholesterin verabreicht wurde, konnte eine 30prozentige Absorption festgestellt werden (Peng et al., 1982 a). Im Organismus wird dieses mit Hilfe der Lipoproteine transportiert; die Radioaktivität ist hauptsächlich in den LDL (Low Density Lipoproteins) und in den VLDL (Very Low Density Lipoproteins), aber praktisch nicht in den HDL (High Density Lipoproteins) nachzuweisen (Tabelle 1). Die Funktion der LDL liegt in der Versorgung der peripheren Gewebe mit Cholesterin, das dort für den Aufbau der Membranen und für das Zellwachstum verwendet wird (Brown und Goldstein, 1985).

Andererseits postuliert Krut (1982 a und b) aufgrund seiner In-vitro- wie auch In-vivo-Versuche, daß die oxidierten Cholesterine die Löslichkeit des Cholesterins beeinflussen sowie bei der Ratte ein subkutanen Implantat von Cholesterin auflösen können; dadurch sollen die oxidierten Cholesterine die Akkumulierung des Cholesterins in der Arterienwand verhindern.

### c) Wirkungen der oxidierten Cholesterine auf Stoffwechsel und Membranen

Neben den angiotoxischen Wirkungen hemmen die Oxidationsprodukte des Cholesterins auch in vitro und in vivo (Mäuse und Ratten) die Cholesterinsynthese. Dabei wird vor allem die Aktivität der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase, welche für die Bildung der Mevalonsäure als Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese benötigt wird, durch 25-Hydroxy-, 20 $\alpha$ -Hydroxy-, 7-Ketocholesterin, Cholestan-3 $\beta$ -ol-6-on und Cholestan-3,6-dion vermindert, was zu einer reduzierten DNA-Synthese und einer

Tabelle 1: Verteilung von radioaktiv markiertem 25-Hydroxycholesterin im Vergleich zu unmarkiertem Cholesterin in verschiedenen Lipoproteinen (nach Peng et al., 1982 a)

Lipoproteinfraktion	VLDL	LDL	HDL
Cholesterin mg/dl	5,0 $\pm$ 0,6	65,6 $\pm$ 5,4	75,5 $\pm$ 5,5
Verteilung Cholesterin in Prozent	3,4 $\pm$ 0,4	44,9 $\pm$ 3,7	51,7 $\pm$ 3,7
Spezifische Aktivität, dpm/mg Cholesterin $\times$ 10 <sup>3</sup>	202 $\pm$ 60	22,5 $\pm$ 5,5	2,2 $\pm$ 0,2
Verteilung von markiertem 25-Hydroxycholesterin in Prozent	34,1 $\pm$ 2,9 <sup>a</sup>	55,7 $\pm$ 2,9 <sup>b</sup>	10,2 $\pm$ 0,5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung von Cholesterin und 25-Hydroxycholesterin (p < 0,01)

<sup>b</sup> relativ signifikant (p < 0,05)

Verminderung des Zellwachstums führt (*Kandutsch und Chen, 1977; Kandutsch et al., 1978; Peng et al., 1979*). Für diese blockierende Wirkung ist am Cholesterinmolekül eine Hydroxyl- oder Ketonfunktion in der Position 3 sowie eine zweite Hydroxyl- oder Ketonfunktion in den Positionen 6, 7, 15, 20, 22, 24 oder 25 erforderlich (*Kandutsch, 1980*). Diese hemmende Wirkung auf die Cholesterinsynthese erniedrigte bei Affen im Falle des 15-Ketocholesterins den Gehalt des Serumcholesterins (*Schroepfer et al., 1984*).

Cholesterin ist bekanntlich ein wichtiger Bestandteil zahlreicher Membranen. An dessen Stelle können die oxidierten Cholesterine treten, wodurch die Membranfunktionen beeinträchtigt werden, was tiefgreifende Störungen der Zellmorphologie und -funktionen zur Folge hat. So wird durch die oxidierten Cholesterine bei menschlichen T-Lymphozyten in vitro die Fähigkeit, E-Rosetten zu bilden, blockiert, und bei Erythrozyten eine erhöhte osmotische Resistenz der Zellen festgestellt (*Streuli, 1983*). Überdies kann 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol die Geschwindigkeit des Hexosetransports signifikant hemmen (*Hill et al., 1984*), und dieses Derivat wie auch 25-Hydroxycholesterin können die Aktivität der 5'-Nukleotidase und der ATPase in isolierten Membranen und plasmamembranen-angereicherten Fraktionen von Aortazellen erniedrigen (*Peng et al., 1985*). Im weiteren hemmen beim Bakterium *Mycoplasma gallisepticum* 6-Ketocholesterin und 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol, nicht aber die beiden epimeren Cholesterinepoxyde sowie 7-Keto-, 20 $\alpha$ -Hydroxy-, 25-Hydroxycholesterin und 3,5-Cholestadien-7-on das Wachstum; überdies wird radioaktiv markiertes Cholestantriol nur zu 26 Prozent in die Membranen eingebaut (*Herian et al., 1985*).

#### d) Andere Wirkungen

Neben den cytotoxischen und atherogenen Wirkungen gewisser oxidierten Cholesterine sowie deren Wirkung auf den Stoffwechsel und die Membranen wurde auch über mutagene (*Ansari et al., 1982; Sevanian und Peterson, 1984; Smith et al., 1979*) und kanzerogene Wirkungen (*Bischof, 1969; Black und Chan, 1976; Black und Douglas, 1972; Black und Lo, 1971*) berichtet.

### 4. Über das Vorkommen von Oxidationsprodukten des Cholesterins in Lebensmitteln

Die Möglichkeit, Oxidationsprodukte des Cholesterins in Lebensmitteln anzutreffen, ist auf die tierischen Lebensmittel beschränkt, da nur diese Cholesterin in nennenswerten Mengen enthalten, während in pflanzlichen Fetten nur Spuren und diese in analytisch schwer zugänglicher Form vorhanden sind (*Homberg und Bielefeld, 1985*). Unter den tierischen Produkten fallen vor allem Innereien, Butter, Hühnerei, Eigelb, Trockenvollei und Trockeneigelb mit hohen Cholesteringehalten auf. Über die Oxidationsgeschwindigkeit, die Konzentration und die Verteilung der Oxidationsprodukte sowie die Faktoren, welche die Steroloxidation in Lebensmitteln beschleunigen, ist zur Zeit noch wenig bekannt. Erstmals wurde 1939 über das Vorkommen von

Oxidationsprodukten des Cholesterins in biologischem Material berichtet. *Haslewood* isolierte damals aus Rinderleber 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin und 1941 auch 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol; 1940 konnten *Wintersteiner* und *Ritzman* im Serum von trächtigen Stuten und *MacPhillamy* in Schweineleber 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin nachweisen.

#### a) Analytische Bestimmung der oxidierten Cholesterine in Nahrungsmitteln

Die oxidierten Cholesterine werden aus den Nahrungsmitteln als unverseifbarer Anteil der Lipidfraktion extrahiert. Kritisch ist dabei die heiße alkalische Verseifung der Lipide. Denn dabei wie auch während der Lagerung der Proben können Oxidationsprodukte des Cholesterins als Artefakte gebildet werden (*Smith, 1981*). Bei der alkalischen Verseifung wird nach Untersuchungen von *Finocchiaro et al. (1984)* und *Fischer et al. (1985)* das 7-Ketocholesterin vollständig abgebaut; aus ihm entsteht das Cholestan-3,5-dien-7-on. Außerdem treten auch beim Epoxid Verluste auf (*Tsai et al., 1980*), das teilweise zu Cholestantriol umgewandelt wird (*Finocchiaro et al., 1984*). Bei der Isolierung der Fettfraktion aus Käse haben *Finocchiaro et al. (1984)* Methanol/Chloroform verwendet, dem zwei Antioxidantien (butylieretes Hydroxytoluol = BHT und Dilaurylthiodipropionat) zugesetzt waren. Durch diese Vorsichtsmaßnahme konnte eine Oxidation des Cholesterins während der heißen alkalischen Verseifung vermieden werden; dennoch wird das 7-Ketocholesterin während der Verseifung total in Cholestan-3,5-dien-7-on umgewandelt. *Parks und Addis (1985)* haben eine Methode zur Bestimmung von 7-Keto-, 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin in Fleisch entwickelt, bei der auf eine Verseifung verzichtet werden kann. Statt dessen wird der Lipidextrakt auf einer Silicagel-Kolonne fraktioniert und dann die erwähnten oxidierten Cholesterine konzentriert.

Nach Extraktion und Anreicherung werden die oxidierten Cholesterine mit Hilfe der Dünnschicht-(TLC), Gas- (GC) oder Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) aufgetrennt und in manchen Fällen noch massenspektrometrisch (MS) identifiziert.

Verschiedene Resultate sollen nach *Smith (1981)* kritisch beurteilt werden. So muß das aus Milchfett isolierte Cholest-7-en-3-on (*Parks et al., 1966*) als ein Artefakt angesehen werden. Ebenso müssen die im wasserfreien Milchfett und in Magermilchpulver nachgewiesenen oxidierten Cholesterine (*Flanagan et al., 1975*) als mögliche Artefakte beurteilt werden (*Smith, 1981; Finocchiaro und Richardson, 1983*). Beim Campest-2-en und Stigmast-2-en in Magermilchpulver (*Flanagan et al., 1974*) wie auch beim Cholestan-3,5-dien in Butteröl (*Roderbourg und Kuzdzal-Savoie, 1979*) handelt es sich nach *Smith (1981)* um Eliminationsprodukte, d. h. um Sekundärprodukte durch Wasserabspaltung.

#### b) Ei und Eiprodukte

Über das Vorkommen von Oxidationsprodukten des Cholesterins in Ei und Eiprodukten liegen mehrere Angaben vor (*Tabelle 2*); dabei wurden in neuerer Zeit auch quantitative Angaben vorgestellt. In getrocknetem Eigelb, welches als Rohmaterial für eine

große Zahl verschiedener Fertig-(Convenience-)Lebensmittel dient, wurde erstmals von *Fieser* und *Bhattacharyya* (1953) 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol nachgewiesen. Aber auch andere Oxidationsprodukte, wie Cholestan-3,5-dien-7-on in frischem Eigelb, 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin und Cholesterinhydroperoxid in bestrahlten Eierteigwaren (*Acker* und *Greve*, 1963), 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Hydroxy-, 7-Keto-, 5,6-Epoxycholesterin und 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol in bestrahltem sprühgetrocknetem Eigelb (*Chicoye* et al.; 1968), 7-Ketocholesterin, 5,6-Epoxycholesterin und 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -Cholestantriol in einer trockenen Eimischung (*Merritt*, 1977) konnten nachgewiesen werden. Dazu kamen in den letzten sieben Jahren weitere Angaben über das Vorkommen von oxidierten Cholesterinen in diesen erwähnten wie auch in anderen Eiprodukten (*Fischer* et al., 1985; *Herian* und *Lee*, 1985; *Missler* et al., 1985; *Naber* und *Biggert*, 1980, 1981, 1982, 1985; *Parks* und *Addis*, 1985; *Peng* und *Taylor*, 1983; *Shoptaugh*, 1982; *Sugino* et al., 1986; *Tsai* und *Hudson*, 1984, 1985; *Tsai* et al., 1979).

*Fischer* et al. (1985) konnten in sprühgetrockneten Eipulvern, vor allem in Volleipulver, erhebliche Mengen an oxidierten Cholesterinen feststellen; höhere Gehalte an 5,6-Epoxycholesterin haben *Tsai* und

*Hudson* (1985) sowie *Sugino* et al. (1986) in sprühgetrockneten Vollei- und Eigelbpulvern bestimmt (Tabelle 3). Dagegen haben *Kou* und *Holmes* (1985) in frischem Eigelb und sprühgetrocknetem Eigelbpulver kein 25-Hydroxycholesterin sowie *Chicoye* et al. (1968) in frischem Eigelb und unbestrahltem, gefriergetrocknetem Eigelbpulver keine oxidierten Cholesterine gefunden. Erst nach dem Erhitzen des in einem dünnen Film aufgetragenen Eigelbpulvers auf 110° C während 4 Tagen, nicht aber schon nach einem Tag, bildete sich 25-Hydroxycholesterin; die nachgewiesene Menge von 26,4  $\mu$ g/g entspricht einer Oxidation von 0,09 Prozent des Cholesterins (*Missler* et al., 1985). Die Art des Sprühtrocknens hat einen wesentlichen Einfluß auf die Bildung von oxidierten Cholesterinen. Wurde Luft, die aus dem Abgas eines Gasofens stammt, zum Trocknen von Hühnerei oder Eigelb verwendet, so entstanden höhere Mengen an 25-Hydroxy- wie auch an 5,6-Epoxycholesterin als bei einer Trocknung mit einer indirekten Wärmequelle (*Missler* et al., 1985; *Tsai* und *Hudson*, 1985). Daneben erhöhte auch die Lagerung von sprühgetrockneten Eiprodukten bei 50° C während 40 und 80 Tagen (*Sugino* et al., 1986) wie auch bei Raumtemperatur während 9 Monaten (*Tsai* und *Hudson*, 1985) den Gehalt an 5,6-Epoxycholesterin.

Tabelle 2: Oxidierte Cholesterine in Ei und Eiprodukten

Lebensmittel	n	Oxidationsprodukte										Methoden	Autor(en)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	l			
Ei: aus Eierlikör, gefr.	1				x	x					x		GC, MS	<i>Fischer</i> et al. (1985)
Vollei: gefriergetr.	2				x	x					x		GC, MS	<i>Fischer</i> et al. (1985)
Vollei: sprühgetr.	17										x		GC, HPLC	<i>Tsai</i> u. <i>Hudson</i> (1984, 1985)
Vollei: sprühgetr.	3				x	x					x	x	GC, MS	<i>Fischer</i> et al. (1985)
Vollei: sprühgetr.	4										x		HPLC, GC	<i>Sugino</i> et al. (1986)
Eigelb: frisch											x			<i>Pennock</i> et al. (1962)
Eigelb: frisch		x			x	x	x						HPLC	<i>Naber</i> u. <i>Biggert</i> (1985)
Eigelb: frisch erhitzt		x			x	x	x						HPLC	<i>Naber</i> u. <i>Biggert</i> (1985)
Eigelb: getrocknet	1											x		<i>Fieser</i> u. <i>Bhatt.</i> (1953)
Eigelb: gefriergetr.												x		<i>Naber</i> u. <i>Biggert</i> (1981)
Eigelb: gefriergetr.	3				x	x					x	x	GC, MS	<i>Fischer</i> et al. (1985)
Eigelb: gefriergetr., erhitzt	x				x	x	x						HPLC	<i>Naber</i> u. <i>Biggert</i> (1980, 1981)
Eigelb: sprühgetr.	19										x		GC, HPLC	<i>Tsai</i> u. <i>Hudson</i> (1985)
Eigelb: sprühgetr., bestr.	1				x	x	x				x	x	TLC, GC	<i>Chicoye</i> et al. (1968)
Ei-Mischung: trocken											x	x		<i>Merritt</i> (1977)
Ei-Mischung: sprühgetr.	2	x			x	x	x				x	x	HPLC, GC	<i>Missler</i> et al. (1985)
Ei-Mischung: bestr.	1				x	x							TLC, HPLC	<i>Herian</i> u. <i>Lee</i> (1985)
Ei-creme-Mischung: trocken		x									x		TLC	<i>Shoptaugh</i> (1982)
Rühreimischung	3										x		GC, HPLC	<i>Tsai</i> u. <i>Hudson</i> (1985)
Eierteigwaren: bestr.	1				x	x							TLC	<i>Acker</i> u. <i>Greve</i> (1963)
Eierkuchenpulver	1	x			x	x	x					x	TLC, GC	<i>Peng</i> u. <i>Taylor</i> (1983)
Eierkuchenpulver	1										x		HPLC, MS	<i>Parks</i> u. <i>Addis</i> (1985)
Puddingpulver	1	x									x		TLC, GC	<i>Peng</i> u. <i>Taylor</i> (1983)

Oxidationsprodukte: Die entsprechenden Formeln sind unter der gleichen Nummer in *Abbildung 1* aufgeführt.

- |   |                                 |     |  |
|---|---------------------------------|-----|--|
| 1 | 25-Hydroxycholesterin           | 6   | 7-Ketocholesterin                                      |
| 2 | 20 $\alpha$ -Hydroxycholesterin | 7   | Cholestan-3,5-dien-7-on                                |
| 3 | 4-Cholesten-3-on                | 8   | 5,6-Epoxycholesterin ( $\alpha$ - und $\beta$ -Epoxyd) |
| 4 | 7 $\alpha$ -Hydroxycholesterin  | 9   | 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol       |
| 5 | 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin   | l a | Cholesterinhydroperoxid                                |

### c) Fleisch und tierische Fette

In tierischen Produkten, wie Schweinefett (*Williams und Pearson, 1965*), Rindfleisch (*Vajdi und Nawar, 1979*), Rindertalg (*Fischer et al. 1985*), in Konzentraten von rohem Rindergehirn und roher Rindsleber (*Parks und Addis, 1985*), raffiniertem Rindertalg (*Ryan et al., 1981*), Kalbsleberwurst, Brägenwurst in Dosen (*Fischer et al., 1985*), Salami, Crevetten (*Shoptaugh, 1982*), Puddingpulver (Custard), Speck (*Peng und Taylor, 1983*), wurden verschiedene oxidierte Cholesterine nachgewiesen (*Tabelle 4*). Ebenso wurden sie in gebackenen Kartoffeln (Pommes frites) gefunden, die in Rinderschmalz und hydriertem Öl frittiert wurden (*Lee et al., 1985; Parks und Addis, 1985*). Negativ verlief hingegen der Nachweis von 25-Hydroxycholesterin in Speck (*Kou und Holmes, 1985*) sowie von 7-Keto-, 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin in frischer Leber, frischem Gehirn und Muskelfleisch, in frittiertem Hühnerfleisch und frittiertes Hühnerfleischkruste, in gekochten Hamburgern, in Trockenfleisch und in Leberwurst (*Parks und Addis, 1985*).

### d) Milch und Milchprodukte

In Milch konnten bisher keine oxidierten Cholesterine gefunden werden, was nicht überraschend ist, da Milch aufgrund ihrer Zusammensetzung keine günstigen Voraussetzungen für eine Bildung dieser Produkte aufweist. Auch pasteurisierte und ultrahocherhitzte Milch enthält keine nachweisbaren Mengen an oxidiertem Cholesterin (*Bican, 1984*).

Anders liegt die Situation bei verschiedenen aus Milch gewonnenen Milchprodukten. Kondensmilch, Butter, Milchpulver, Käse, geriebener Käse und getrocknete Käseprodukte können durchaus oxidierte Cholesterine enthalten (*Tabelle 5*). In unerhitzter Butter konnte nur 25-Hydroxycholesterin nachgewiesen werden (*Csiky, 1982*), was aber von *Fischer et al. (1985)* nicht für gelagerte Butter, wohl aber für Butterschmalz bestätigt werden konnte. Auch haben *Kou und Holmes (1985)* in Rahm diese Verbindung sowie *Bican (1984)* in Butter oxidierte Cholesterine nicht gefunden. Während eines fünfminütigen Erhitzens bei 180° C wurden in der Butter etwa 4 Prozent des Cholesterins oxidiert, und dabei sind 25-Hydroxy-, 4 $\beta$ -Hydroxy-, 7-Keto- sowie 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Hydroxycholesterin gebildet worden (*Csiky, 1982*).

*Finocchiaro et al. (1984)* haben in Benzoylperoxid gebleichtem und unter verschiedenen Bedingungen gelagertem Butteröl sowie in 4 von 8 im Handel erhältlichen, geriebenen italienischen Käseproben die Anwesenheit von 5,6-Epoxycholesterin und den beiden epimeren 7-Hydroxycholesterinen, nicht aber 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol festgestellt (*Tabelle 6*) (Benzoylperoxid ist ein in den USA für die Herstellung von Blue, Swiss und Italian Cheese erlaubte Substanz, welche freie Radikale erzeugen kann; den freien Radikalen ist in Zukunft in der Biologie und der Medizin vermehrt Beachtung zu schenken, siehe dazu *Halliwell und Gutteridge, 1985*). Dagegen haben *Fischer et al. (1985)* in drei Proben von geraspeltetem Parmesan weniger als je 1  $\mu$ g des 5,6-Epoxycholesterins und der beiden epimeren 7-Hydroxycholesterine/g Probe nachgewiesen (*Tabelle 6*). In weite-

*Tabelle 3: Vorkommen von oxidierten Cholesterinen in Ei und Eiprodukten (nach Fischer et al., 1985<sup>1</sup>, Sugino et al., 1986<sup>2</sup>, Tsai und Hudson, 1985<sup>3</sup>)*

Lebensmittel	Oxidierte Cholesterine				
	I	II	III	IV	V
	$\mu$ g/g Probe				
Volleipulver, gefriergetrocknet <sup>1</sup>					
1 A	5,3	4,3	2,9	nn	nn
2 B	5,9	1,7	3,2	nn	nn
Volleipulver, sprühgetrocknet <sup>1</sup>					
3 A	18,8	21,3	20,2	1,0	nn
4 B	20,2	24,6	24,9	1,2	nn
5 C	6,6	7,6	5,8	nn	nn
Eidotterpulver, sprühgetrocknet <sup>1</sup>					
6 A	13,0	14,0	8,7	nn	nn
7 B	8,3	7,1	5,9	0,6	nn
8 C	7,9	5,6	4,3	0,5	nn
9 Ei, isoliert aus Eierlikör, gefr.	2,2	1,6	1,6	nn	nn
Volleipulver, sprühgetrocknet					
4 Proben <sup>2</sup> )			17,4 ( $\alpha$ )		
			31,8 ( $\beta$ )		
10 Proben <sup>3</sup> )			0,6–58		
7 Proben mit Zusätzen <sup>3</sup> ) (5 pos.)			nn–69		
Eigelbpulver, sprühgetrocknet <sup>3</sup> )					
11 Proben (9 pos.)			nn–23		
8 Proben mit Zusätzen (4 pos.)			nn–166		
I	7 $\alpha$ -Hydroxycholesterin				
II	7 $\beta$ -Hydroxycholesterin				
III	5,6-Epoxycholesterin ( $\alpha$ - und $\beta$ -Epoxyd)				
IV	3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol				
V	25-Hydroxycholesterin				
	nn = nicht nachweisbar				

ren Proben von Romano- (1), Provolone- (2), Swiss- (3) und Blue-Käse (3) wurden dagegen keine oxidierten Sterole gefunden; unter diesen waren 4 Proben, deren Milch mit Benzoylperoxid gebleicht worden ist. Aus den Untersuchungen an geriebenen Käsen, die in klaren Glasflaschen aufbewahrt wurden, ist zu schließen, daß die Photooxidation für die größeren Mengen an oxidierten Substanzen teilweise verantwortlich war.

*Taylor et al. (1979)* haben ohne nähere Angaben erwähnt, daß sie aus Vollmilchpulver sowie auch aus zwei im Handel erhältlichen, verpackten Nahrungsmitteln, welche getrocknete Molke enthielten, Deri-

Tabelle 4: Oxidierte Cholesterine in Fleisch und tierischen Fetten

Lebensmittel	n	Oxidationsprodukte									Methoden	Autor(en)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Rindfleisch: bestrahlt	1							x		x	GC	Vajdi et al. (1979)
Schweinefett	1						x				TLC	Williams u. Pearson (1965)
Rindertalg	1				x	x			x		GC, MS	Fischer et al. (1985)
Rindertalg: erhitzt	1				x	x		x			TLC, GC	Ryan et al. (1981)
Rindertalg: erhitzt	1				x	x	x		x		GC, MS	Parks u. Addis (1985)
Rindertalg: erhitzt	1				x	x	x	x	x	x	GC, HPLC	Bascouf et al. (1985)
Schmalz	1	x			x	x				x	TLC, GC	Peng u. Taylor (1983)
Kalbsleberwurst	1				x	x			x	x	GC, MS	Fischer et al. (1985)
Wurst in Dosen	1				x	x			x		GC, MS	Fischer et al. (1985)
Salami		x							x		TLC	Shoptaugh (1982)
Crevetten		x							x		TLC	Shoptaugh (1982)
Pommes frites					x	x				x	TLC, HPLC	Lee et al. (1985)
Pommes frites	1					x	x				HPLC, MS	Parks u. Addis (1985)
Gehirnkonzentrat	1				x	x	x				HPLC, MS	Parks u. Addis (1985)
Rindsleberkonzentrat	1								x		HPLC, MS	Parks u. Addis (1985)

Numerierung Oxidationsprodukte siehe Tabelle 2

vate des Cholesterins isoliert haben. Im Jahre 1983 haben sie (Peng und Taylor, 1983) dann berichtet, daß sie aus Puddingpulver, Eierkuchenpulver, aus bei Raumtemperatur aufbewahrten Käsen, aus Schmalz und aus einem Kindernährmittel und Oxidationsprodukte des Cholesterins isoliert haben (Tabelle 2, 4 und 5). Extrakte dieser Autoxidationspro-

dukte wurden in Zellkulturen geprüft, und sie zeigten starke cytotoxische Wirkungen auf die Zellen der glatten Aortenmuskulatur. Dabei waren jene aus Puddingpulver und Eierkuchenpulver stark, jene aus Parmesan-Käse und Schmalz mäßig, jene aus Provolone-Käse und dem Kindernährmittel nur schwach toxisch.

Tabelle 5: Vorkommen von oxidierten Cholesterinen in Milchprodukten

Lebensmittel	n	Oxidationsprodukte										Methoden	Autor(en)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	l		
Kondensmilch (10% Fett)	1				x	x				x		GC, MS	Fischer et al. (1985)
Magermilchpulver				x						x		GC, MS	Flanagan et al. (1975)
Vollmilchpulver		x										TLC	Shoptaugh (1982)
Vollmilchpulver	1				x	x				x		GC, MS	Fischer et al. (1985)
Milchfett: wasserfrei				x						x		GC, MS	Flanagan et al. (1975)
Butter	1	x										HPLC	Csiký (1982)
Butter: gelagert	3				x	x				x		GC, MS	Fischer et al. (1985)
Butter: erhitzt 5' 180° C	1	x			x	x	x					HPLC	Csiký (1982)
Butter: bestrahlt					x	x							Luby et al. (1982)
Butterfett													Parks et al. (1966)
Butteröl												MS	Roderbourg u. Kuzdzal-S. (1979)
Butteröl: gebleicht, gelag.	4				x	x				x		GC	Finocchiaro et al. (1984)
Butterschmalz	3	x			x	x				x	x	TLC	Finocchiaro et al. (1984)
Parmesan	1				x	x					x	GC, MS	Fischer et al. (1985)
Provolone	1	x			x	x						TLC, GC	Peng u. Taylor (1983)
Weichkäse (Blauschimmel)	1				x	x				x		TLC, GC	Peng u. Taylor (1983)
Parmesan: geraspelt	3				x	x				x		GC, MS	Fischer et al. (1985)
Käse: gerieben	8				x	x				x	x	TLC	Finocchiaro et al. (1984)
Käseprodukte: getrocknet		x								x		TLC	Shoptaugh (1982)
Säuglingsnährmittel	1				x	x	x					TLC, GC	Peng u. Taylor (1983)

Numerierung Oxidationsprodukte siehe Tabelle 2

l a nach Flanagan et al. (1974) auch Campest-2-en und Stigmast-2-en vorhanden

l b 4 $\beta$ -Hydroxycholesterin

l c Cholest-7-en-3-on

l d Cholestan-3,5-dien

## 5. Schlußfolgerungen

In verschiedenen tierischen Lebensmitteln wurden oxidierte Cholesterine nachgewiesen (Tabelle 2, 4, 5), unter denen solche zu finden sind, die wie das 25-Hydroxycholesterin und das 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriol sehr starke cytotoxische Wirkung aufweisen; diese beiden oxidierten Cholesterine waren jedoch nur in geringen Mengen in sieben resp. drei von 24 untersuchten tierischen Lebensmitteln vorhanden (Fischer et al., 1985). Nach den vorliegenden Untersuchungen sind folgende Lebensmittel zu erwähnen, welche am ehesten oxidierte Cholesterine enthalten können: Eipulver, Eigelbpulver, eipulverhaltige Puddingpulver, Eierteigwaren, tierisches Fett, Butteröl (speziell gebleichtes), getrocknete Milchprodukte, geriebener Käse.

Bei den bisher untersuchten Lebensmitteln handelt es sich meist um solche, denen in der täglichen Ernährung keine allzu große Bedeutung zukommt. Bei diesen Produkten spielen unter den Parametern, welche für die Entstehung der oxidierten Cholesterine verantwortlich sind, vor allem die große Oberfläche, die den leichten Zutritt von Sauerstoff ermöglicht, sowie der Einfluß des Lichtes eine große Rolle. Dabei sind Temperatur und Zeit nicht außer acht zu lassen. In der Wärme oder in der Hitze der Pfanne erfolgt die Oxidation sehr viel rascher als im

Kühlschrank. Jedenfalls nahm in Butterschmalz und Rindertalg nach dem Erhitzen bei Bedingungen des Fritierens (170° C bis 72 Stunden unter Luftzutritt) der Gehalt insbesondere des 5,6-Epoxycholesterins sowie auch der 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Hydroxycholesterine stark zu, nicht aber derjenige des 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Cholestantriols (Fischer et al., 1985). Folgende Lebensmittel sind also beim Anbraten oder Fritieren einer potentiellen Oxidationsgefahr unterworfen: Eier, Fleisch, Würste aller Art, Speck, Schinken, Fisch, tierisches Fett, Butter, Käse.

Wir wissen noch zu wenig Bescheid darüber, ob noch in anderen tierischen Lebensmitteln oxidierte Cholesterine entstehen können oder bereits vorhanden sind. Denn während der Herstellung kann Cholesterin bei Temperaturen über etwa 50° C an der Luft oxidieren. Alle getrockneten Produkte, welche porös und luftig sind und auch Cholesterin enthalten, wie auch alle gebratenen Produkte, bei denen der Sauerstoff ungehindert zutreten kann, sind als oxidationsgefährdet zu betrachten, wogegen Naßprodukte weitgehend unbedenklich sind. Vorläufig nicht ausgeschlossen werden kann auch die Möglichkeit, daß verarbeitete Nahrungsmittel, die Eipulver, Vollmilchpulver oder Butter enthalten, dazu eine große Oberfläche aufweisen und lange bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, in dieser Hinsicht potentiell gefährlich sind, wie z. B. eipulverhaltige Puddingpul-

Tabelle 6: Gehalt an oxidierten Cholesterinen in gebleichtem Butteröl, Butter und in Käsen (Finocchiaro et al., 1984<sup>1</sup>, Fischer et al., 1985<sup>2</sup>)

	Cholesterin	5,6-Epoxycholesterin	7 $\beta$ -Hydroxycholesterin	7 $\alpha$ -Hydroxycholesterin	Cholestantriol	
<i>gebleichtes Butteröl<sup>1</sup></i>						
unter Stickstoff:	90 Tage bei 15° C	3400 ± 350	nn	20 ± 3	10 ± 3	nn
unter Stickstoff:	+ 1 Jahr bei -20° C	3300 ± 190	20 ± 3	30 ± 6	20 ± 6	nm
unter Luft:	90 Tage bei 15° C	3400 ± 250	nn	30 ± 2	30 ± 2	nn
unter Luft:	+ 1 Jahr bei -20° C	3300 ± 300	30 ± 5	90 ± 5	60 ± 4	nm
<i>Butter<sup>2</sup></i>						
			µg/g Probe			
A	Kühlhaus, 14 Tage		0,1	0,1	0,1	nn
B	Kühlhaus, 2 Monate		0,1	0,1	0,1	nn
C	Kühlhaus, 18 Monate		0,1	0,1	0,1	nn
<i>Käse<sup>1</sup></i>						
Parmesan gerieben:	in klaren Glasflaschen	4100 ± 510	32 ± 2,9	6 ± 0,6	6 ± 0,6	2 ± 0,6
	in Kartonstreuer	4100 ± 340	9 ± 1,2	3 ± 1,2	3 ± 1,2	nm
	in Kartonstreuer	4400 ± 440	6 ± 1,2	nm	nm	nm
	gerieben beim Verkauf	nn	nn	nn	nn	nn
Parmesan geraspelt:	A		0,9	0,9	0,8	nn
	B		0,4	0,3	0,3	nn
	C		0,5	0,6	0,5	nn
Romano:	gerieben, in klaren Glasflaschen	4300 ± 570	16 ± 1,6	3 ± 0,6	3 ± 0,6	nm
Romano:	1 gerieben in Kartonstreuer, 1 in Keilform, 1 gerieben beim Verkauf			oxidierte		
Provolone:	1 Block*, 1 geschnitten, 1 gerieben beim Verkauf			Cholesterine		
Swiss:	2 geschnitten, 1 Block			nicht nachgewiesen		
Blue:	1 in Keilform*, 1 krümelig*, 1 Block*			(weniger als 3 µg/g Fett)		

<sup>1</sup> Milch, gebleicht mit Benzolperoxid

nn = nicht nachweisbar; Nachweisgrenze ungefähr 3 µg/g Öl

nm = nicht meßbar

ver, Milkschokolade, Butterbiskuits, sämtliche Dauerbackwaren mit Eiern und/oder Milchlaktose. Es ist hier jedoch zu erwähnen, daß in der Schweiz abgepacktes Vollmilchpulver aus Gründen der Oxidationsstabilität mit Kohlendioxid und Stickstoff begast wird. Außerdem ist bei Butter zur Herstellung von Dauerbackwaren, Konfiseriewaren und Suppenpräparaten ein Zusatz von 0,1 g Gallat/kg (Propyl-, E 310; Octyl-, E 311; Dodecylgallat, E 312) oder von 0,2 g Butylhydroxyanisol (E 320)/kg sowie bei Eigelb, Trockenvollei und Trockeneigelb als Zwischenprodukte ein solcher von 0,5 g SO<sub>2</sub>/kg, in verflüssigtem Zustand oder gasförmig zugesetzt, als Konservierungsmittel erlaubt (Zusatzstoffverordnung des Eidg. Departments des Inneren vom 20. Jänner 1982). Daneben ist zu erwarten, daß auch in  $\gamma$ -bestrahlten tierischen Lebensmitteln oxidierte Cholesterine vorhanden sein können.

Für die Lebensmittelindustrie ist es wichtig, sich dieser Problematik anzunehmen und die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, mit denen eine Bildung von oxidierten Cholesterinen in tierischen Lebensmitteln verhindert werden kann. Nach Mohler (1981) sollte die Vermeidung der Bildung der oxidierten Cholesterine wie auch von Lipidperoxiden technologisch lösbar sein, z. B. durch vermehrten Einsatz von natürlichen Antioxidantien – jedenfalls hemmte  $\alpha$ -Tocopherol die Fe<sup>2+</sup>- und L-Ascorbinsäure-induzierte Oxidation von Cholesterin wie auch den Verlust an ungesättigten Fettsäuren in Liposomen von Eigelb-Phosphatidylcholin (Tereo et al., 1985) –, Chelatbildnern zur Bildung von inaktiven Kupfer- und Eisenkomplexen sowie durch Verarbeitung und Verpackung unter Stickstoff. Bei Beachtung dieser Maßnahmen könnte die Lebensmittelindustrie einen wichtigen präventivmedizinischen Beitrag zur Lösung des Arterioskleroseproblems leisten, indem dadurch unser Nahrungsangebot zu einer stark verminderten Belastung unserer Ernährung mit oxidierten Cholesterinen führen wird. Aber auch eine Veränderung unserer Küchenzubereitung kann dazu beitragen.

Für das Arterioskleroseproblem sind neben den hier besprochenen oxidierten Cholesterinen auch andere peroxidierte Lipide, die im Organismus beim Angriff der Membranphospholipide durch freie Sauerstoffradikale gebildet werden können, zu beachten (Gey, 1986; Halliwell und Gutteridge, 1985; Yagi, 1984). Diese oxidierten Lipide, deren Entstehung mit Hilfe verschiedener Antioxidantien verhindert werden kann (Gey, 1986; Halliwell und Gutteridge, 1985), können wahrscheinlich über die Oxidation von im Körper vorhandenen Cholesterinen an der Arteriogenese beteiligt sein, jedenfalls konnte peroxidierte Lipide aus der Aorta von Kaninchen isoliert werden (Mowri et al., 1986). Darüber hinaus ist anzunehmen, daß die Lipidperoxidation auch an weiteren Krankheiten, wie Krebs, Rheuma und anderen Entzündungen sowie an Alterungsprozessen, beteiligt ist (Emerit et al., 1986; Halliwell und Gutteridge, 1985).

## Literatur

- Acker, L., Greve, H.: Fette-Seifen-Anstrichm. **65** (1963) 1009.  
 Ansari, G. A. S., Walker, R. D., Smart, V. B., Smith, L. L.: Food Chem. Toxicol. **20** (1982) 35.  
 Baranowski, A., Adams, C. W. M., Bayliss High, O. B., Bowyer, D. B.: Atherosclerosis **41** (1982) 255.  
 Baumgartner, H. R.: Schweiz. med. Wschr. **107** (1977) 717.  
 Beckwith, A. L. J.: Proc. chem. Soc. (1985) 194.  
 Bican, P.: Unveröffentlichte Resultate (1984).  
 Bischoff, F.: Adv. Lipid Res. **7** (1969) 165.  
 Black, H. S., Chan, J. T.: Oncology **33** (1976) 119.  
 Black, H. S., Douglas, D. R.: Cancer Res. **32** (1972) 2630.  
 Black, H. S., Lo, W. B.: Nature **234** (1971) 206.  
 Brown, M. S., Goldstein, J. L.: J. biol. Chem. **249** (1974) 7306.  
 Brown, M. S., Goldstein, J. L.: Spektrum der Wissenschaft (1984) (1) 96.  
 Chan, J. T., J. C.: Photobiochem. Photobiophys. **1** (1980) 113.  
 Chicoye, E., Powrie, W. D., Fennema, O.: J. Food Sci. **33** (1968) 581.  
 Csiky, I.: J. Chromatogr. **241** (1982) 381.  
 Dauben, W. G., Payot, P. H.: J. Am. Chem. Soc. **78** (1956) 5657.  
 Dembinska-Kiec, A., Rücker, W., Schönhofer, P. S.: Umschau **78** (1978) 720.  
 Emerit, J., Fehner, J., Galli, A., Claver, J. P., Congy, F.: Presse Méd. **15** (1986) 751.  
 Fieser, L. F., Bhattacharyya, B. K.: J. Am. Chem. Soc. **75** (1953) 4418.  
 Finocchiaro, E. T., Lee, K., Richardson, T.: J. Am. Oil Chem. Soc. **61** (1984) 877.  
 Finocchiaro, E. T., Richardson, T.: J. Food Protect. **46** (1983) 917.  
 Fioriti, J. A., Sims, R. F.: J. Am. Oil Chem. Soc. **44** (1967) 221.  
 Fischer, K.-H., Laskawy, G., Grosch, W.: Z. Lebensm. Unters. Forsch. **181** (1985) 14.  
 Flanagan, V. P., Ferretti, A., Ruth, J. M.: Lipids **9** (1974) 471.  
 Flanagan, V. P., Ferretti, A., Schwartz, D. P., Ruth, J. M.: J. Lipid Res. **16** (1975) 97.  
 Gey, K. F.: Bibl. Nutr. Dieta **37** (1986) 53.  
 Hais, I. M., Mayant, N. B.: Biochem. J. **94** (1965) 85.  
 Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C.: Free radicals in biology and medicine; Clarendon Press, Oxford (1985).  
 Haslewood, G. A. D.: Biochem. J. **33** (1939) 709.  
 Haslewood, G. A. D.: Biochem. J. **35** (1941) 708.  
 Herian, A. M., Lee, K.: J. Food Sci. **50** (1985) 276.  
 Herian, A. M., Kuehl, N. M., Lee, K.: J. Food Protect. **48** (1985) 1050.  
 Higley, N. A., Taylor, S. L.: Food Chem. Toxicol. **22** (1984) 983.  
 Hill, J. C., Peng, S.-K., Morin, R. J., Taylor, C. B.: Exp. Mol. Pathol. **41** (1984) 249.  
 Homburg, E., Bielefeld, B.: Fette-Seifen-Anstrichm. **87** (1985) 61.  
 Horvath, C.: J. Chromatogr. **22** (1966) 52.  
 Imai, H.: in Simic, M. G., Karel, M.: Autoxidation in food and biological systems; Plenum Press, New York – London (1980) 613.  
 Imai, H., Werthessen, N. T., Subramanyam, V., Le Quesne, P. W., Soloway, A. H., Kanisawa, M.: Science **207** (1980) 651.  
 Imai, H., Werthessen, N. T., Taylor, C. B., Lee, K. T.: Arch. Pathol. Lab. Med. **100** (1976) 565.  
 Kandutsch, A. A.: in Simic, M. G., Karel, M.: Autoxidation in food and biological systems; Plenum Press, New York – London (1980) 589.  
 Kandutsch, A. A., Chen, H. W.: J. biol. Chem. **252** (1977) 409.  
 Kandutsch, A. A., Chen, H. W., Heiniger, H. J.: Science **201** (1978) 498.  
 Kou, I. L., Holmes, R. P.: J. Chromatogr. **330** (1985) 339.  
 Krut, L. H.: Atherosclerosis **43** (1982) 95.  
 Krut, L. H.: Atherosclerosis **43** (1982) 105.  
 Kruth, H. S.: Science **227** (1985) 1243.  
 Kummerow, F. A.: in Simic, M. G., Karel, M.: Autoxidation in food and biological systems; Plenum Press, New York – London (1980) 599.  
 Lee, K., Herian, A. M., Higley, N. A.: J. Food Protect. **48** (1985) 158.  
 van Lier, J. E., Smith, L. L.: Steroids **15** (1970) 485.  
 Luby, J. M., Gray, J. I., Harte, B. R.: Las Vegas (1982), zitiert nach Finocchiaro und Richardson (1983).  
 MacPhillamy, H. B.: J. Am. Chem. Soc. **62** (1940) 3518.  
 Merritt, C. R.: Boston (1977), zitiert nach Finocchiaro und Richardson (1983).  
 Missler, S. R., Wasilchuk, B. A., Merritt, C.: J. Food Sci. **50** (1985) 595.  
 Mohler, H.: Neue Zürcher Zeitung Nr. 256 (1981) 65.

- Mowri, H., Chinen, K., Ohkuma, S., Takano, T.: *Biochem. Int.* **12** (1986) 347.
- Naber, E. C., Biggert, M. D.: *Poultry Sci.* **59** (1980) 1642.
- Naber, E. C., Biggert, M. D.: *Poultry Sci.* **60** (1981) 1700.
- Naber, E. C., Biggert, M. D.: *Fed. Proc.* **41** (1982) 531.
- Naber, E. C., Biggert, M. D.: *Poultry Sci.* **64** (1985) 341.
- N. N.: *Lancet* **1** (1980) 964.
- Parks, O. W., Schwartz, D. P., Keeney, M., Damico, J. N.: *Nature* **210** (1966) 416.
- Parks, S. W., Addis, P. B.: *J. Food Sci.* **50** (1985) 1437.
- Peng, S.-K., Hill, J. C., Morin, R. J., Taylor, C. B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **180** (1985) 126.
- Peng, S.-K., Taylor, C. B.: in Perkins, E. G., Visek, W. J.: *Dietary Fats and Health*; American Oil Chemists Society, Champaign (1983) 919.
- Peng, S.-K., Taylor, C. B.: *Wld Rev. Nutr. Diet.* **44** (1984) 117.
- Peng, S.-K., Taylor, C. B., Hill, J. C., Morin, R. J.: *Atherosclerosis* **54** (1985) 121.
- Peng, S.-K., Taylor, C. B., Mosbach, E. H., Huang, W. Y., Hill, J. C., Mikkelsen, B.: *Atherosclerosis* **41** (1982 a) 39.
- Peng, S.-K., Taylor, C. B., Safarik, J., Hill, J., Mikkelsen, B.: *Fed. Proc.* **41** (1982 b) 452.
- Peng, S.-K., Taylor, C. B., Tham, P., Werthessen, N. T., Mikkelsen, B.: *Arch. Pathol. Lab. Med.* **102** (1978) 57.
- Peng, S.-K., Tham, P., Taylor, C. B., Mikkelsen, B.: *Am. J. Clin. Nutr.* **32** (1979) 1033.
- Pennock, J. F., Neiss, G., Mahler, H. R.: *Biochem. J.* **85** (1962) 530.
- Ritter, E.: *Z. Physiol. Chem.* **34** (1901/02) 461.
- Roderbourg, H., Kuzdzal-Savoie, S.: *J. Am. Oil Chem. Soc.* **56** (1979) 485.
- Rosenheim, O., Thomas, A. W.: *Biochem. J.* **20** (1926) 537.
- Ross, R.: *New Engl. J. Med.* **314** (1986) 488.
- Ryan, T. C., Gray, J. I., Morton, I. D.: *J. Sci. Food Agr.* **32** (1981) 305.
- Schroepfer, G. J., Sherril, B. C., Wang, K.-S., Wilson, W. K., Kistic, A., Clarkson, T. B.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81** (1984) 6861.
- Schulze, E., Winterstein, E.: *Z. Physiol. Chem.* **43** (1904) 316.
- Schulze, E., Winterstein, E.: *Z. Physiol. Chem.* **48** (1906) 546.
- Sevanian, A., Peterson, A. R.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81** (1984) 4198.
- Shear, M. J., Kramer, B.: *J. biol. Chem.* **71** (1926) 213.
- Shoptaugh, N. H.: *Wisconsin-Madison* (1982), zitiert nach Finocchiaro und Richardson (1983).
- Smith, L. L.: in Simic, M. G., Karel, M.: *Autoxidation in food and biological systems*; Plenum Press, New York – London (1980) 119.
- Smith, L. L.: *Cholesterol autoxidation*; Plenum Press, New York – London (1981).
- Smith, L. L., van Lier, J. E.: *Atherosclerosis* **12** (1971).
- Smith, L. L., Smart, V. B., Ansari, G. A. S.: *Mutation Res.* **68** (1979) 23.
- Smith, L. L., Teng, J. I., Lin, Y. Y., Seitz, P. K., McGehee, M. F.: *J. Steroid Biochem.* **14** (1981) 889.
- Streuli, R. A.: *Die pathophysiologische Bedeutung oxidierter Sterole*; Verlag H. Huber, Bern – Stuttgart – Wien (1983).
- Sugino, K., Terao, J., Murakami, H., Matsushita, S.: *J. Agr. Food Chem.* **34** (1986) 36.
- Taylor, C. B., Peng, S.-K., Werthessen, N. T., Tham, P., Lee, K. T.: *Am. J. Clin. Nutr.* **32** (1979) 40.
- Terao, J., Sugino, K., Matsushita, S.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol* **31** (1985) 499.
- Toda, T., Leszczynski, D., Kummerow, F.: *Arterial Wall* **7** (1982) 167.
- Tsai, L.-S., Hudson, C. A.: *J. Food Sci.* **49** (1984) 1245.
- Tsai, L.-S., Hudson, C. A.: *J. Food Sci.* **50** (1985) 229.
- Tsai, L.-S., Hudson, C. A., Ijichi, K., Meehan, J. J.: *J. Am. Oil Chem. Soc.* **56** (1979) 185A.
- Vajdi, M., Nawar, W. W.: *J. Am. Oil Chem. Soc.* **56** (1979) 611.
- Williams, L. D., Pearson, A. M.: *J. Agr. Food Chem.* **13** (1965) 573.
- Wintersteiner, O., Ritzman, J. R.: *Biol. Chem.* **136** (1940) 697.
- Yagi, K.: *Bio Essays* **1** (1984) 58.

Adresse des Autors:

R. Sieber

Eidg. Forschungsanstalt für Milchwirtschaft  
CH-3097 Liebefeld-Bern

# EURO FOOD TOX II

## „Interdisziplinäre Konferenz über natürliche toxische Stoffe in Lebensmitteln“

15. BIS 18. OKTOBER 1986,  
ZÜRICH

Zahlreiche Arbeiten in der Lebensmittelchemie und Lebensmittelanalytik haben toxikologische Folgerungen. Kenntnisse über derartige Hintergründe erleichtern diese Arbeiten. Das Ziel der Konferenz ist es, den Erfahrungs- und Meinungsaustausch zwischen den Disziplinen in Hinblick auf künftige Forschungsarbeiten zu verbessern.

Zielgruppe für diese Konferenz sind Lebensmittelchemiker und Toxikologen im Bereich der nationalen und internationalen Hoheitsverwaltung, Forschungsinstitute, Industrie und Universitäten.

Schwerpunkte sind die Chemie und Toxikologie folgender Verbindungsklassen:

- Goitrogene
- Pflanzen-Östrogene
- Phytoalexine
- Natürliche Enzyme-Inhibitoren
- Hydrazine
- Flavonoide
- Protein-Pyrolysate
- Mutagene Verbindungen in Lebensmitteln

ORGANISATIONS-  
UND WISSENSCHAFTLICHES KOMITEE:

- Dr. R. Battaglia, Zürich (CH)  
Dr. J. Lüthy, Schwarzenbach (CH)  
Prof. Dr. C. Schlatter, Schwarzenbach (CH)  
Prof. Dr. W. Baltes, Berlin (D)  
Dr. P. B. Czedik-Eysenberg, Wien (A)  
Dr. R. Fenwick, Norwich (UK)  
Prof. Dr. P. Krogh, Kopenhagen (DK)  
Prof. Dr. R. Lasztity, Budapest (H)  
Dr. W. Pfannhauser, Wien (A)

INFORMATION:

Sekretariat von EURO FOOD TOX II  
Kantonales Labor Zürich  
Postfach  
CH-8030 Zürich/Schweiz

ODER

Gesellschaft Österreichischer Chemiker  
AG Lebensmittelchemie  
Eschenbachgasse 9  
A-1010 Wien  
Tel.: 57 42 49