Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 74 (1983)

Heft: 1

Artikel: Vorsorgeprogramm gegen oxidiertes Cholesterin = Precaution programme against oxidised cholesterol

Autor: Mohler, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-982996

Nutzungsbedingungen

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

Conditions d'utilisation

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

Terms of use

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

Download PDF: 04.02.2026

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

Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 74, 31–37 (1983)

H. Mohler, Zürich

Vorsorgeprogramm gegen oxidiertes Cholesterin

Precaution Programme against Oxidised Cholesterol

Rückblick auf die Arterioskleroseforschung

Die Arterioskleroseforschung befaßte sich über Jahrzehnte hauptsächlich mit Problemen des Lipidtransports und des Lipidstoffwechsels sowie deren Beeinflussung durch verschiedene Faktoren. Die gefundenen Ergebnisse wurden geradezu als gesichert betrachtet, und es wurde angenommen, daß insbesondere die Zufuhr bestimmter Lipide das Fortschreiten der Arteriosklerose begünstigt. Im Blutgefäß sah man eher nur ein vom Blut durchströmtes, schlauchartiges Gebilde, dessen Wandzellen aber bei der Arteriosklerose keine Funktion ausüben.

Schlüsselrolle des Endothels

Die erfolgreiche Kultur isolierter Zellen der Gefäßwand während der letzten Jahre eröffnete neue Perspektiven für das Verständnis der Entstehung der Arteriosklerose. Das besondere Interesse finden dabei die Endothelzellen, die auf der inneren Arterienwand haften und intakt als Schutzbarriere dienen zur Verhinderung des Eindringens von im Blut zirkulierenden Molekülen und Zellen in die Gefäßwand (Abb. 1; 1).

In der Verletzung (Läsion) oder gar Ablösung des Endothels vermutet man heute die Voraussetzung für die Entstehung der Arteriosklerose. Die Endothel-Läsion kann beispielsweise durch hohen Blutdruck, Übergewicht, Diabetes, inhalierendes Rauchen und Vitamin D_3 erfolgen; auch Cholesterin wird genannt. Am verletzten Endothel können Blutplättchen anhaften und verklumpen. Das Endothel kann sich auch wieder rückbilden (Abb. 1).

Pathogenität von Oxysteroiden

Bei den seit 1913, also seit bald sieben Jahrzehnten, in Tausenden von Labors in aller Welt durchgeführten Fütterungsversuchen mit Cholesterin ging man von

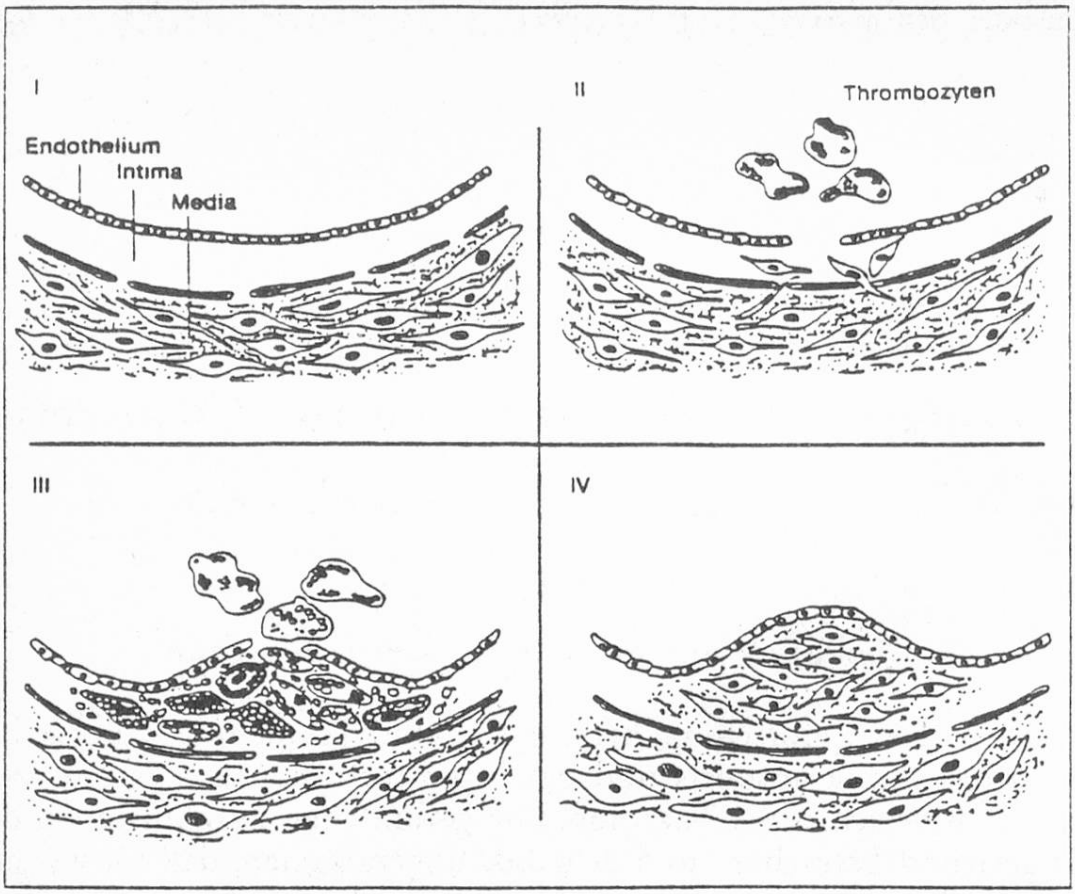

Abb. 1. I = Normale Gefäßwand II = Läsion des Endothels und begleitender Thrombozyten-Aggregation III = Plaque mit Lipideinlagerung IV = Rückbildung einer arteriosklerotischen Plaque

der Annahme aus, im Cholesterin eine stabile Substanz vor sich zu haben, und ließ etwa folgende Feststellungen unbeachtet:

- die seit 1904 bekannte Oxidierfähigkeit von Cholesterin (2),
- die Photooxidation von eihaltigen Nahrungsmitteln (3, 4),
- die gegenüber kristallinem Cholesterin stärkere Atherogenität von amorphem Cholesterin (5).

In dem 1981 erschienenen Buch von *Smith,* Cholesterol Autoxidation (28), sind bereits 2773 Arbeiten zitiert.

Mit der Frage, ob allenfalls andere Steroide als Cholesterin an der Pathogenese der Arteriosklerose beteiligt sind, befassen sich seit etwa zwei Jahrzehnten vor allem Pathologen, nachdem sie mit dem Aufkommen der Biochemie und der Konzentrierung der Forschung auf das Atherom das Interesse an der Arteriosklerose verloren hatten.

Angiotoxizität durch Oxysteroide

Biswas et al. (6, 7) testeten 103 verschiedene wie Cholesterin 27 C-Atome enthaltende Steroide in einem Gewebekulturverfahren, wovon 36 Wachstumsbehin-

derungen und Gefäßschäden verursachten. Einige dieser toxischen Produkte treten auch bei der Autoxidation von Cholesterin auf. Die Angiotoxizität dieser Oxidationsprodukte wurde von anderer Seite bestätigt (8, 9).

Cook und *MacDonald* (10) gelang es, im Tierversuch mit Cholestantriol Arteriosklerose zu erzeugen.

1970 gaben *Imai* et al. (11, 12) ein elektronenmikroskopisches Verfahren zum Nachweis der Degeneration von glatten Muskelzellen der Arterien bekannt und stellten solche Veränderungen schon im Foetus fest. Die Arteriosklerose wird bekanntlich als ein polyätiologisches Leiden betrachtet, das frühzeitig im Leben beginnt, wahrscheinlich schon bei der Geburt (13).

Die wohl überraschendste Mitteilung auf diesem Gebiet stammt aus dem Jahr 1976 (8) und besagt, daß ein fünf Jahre altes, den US-Pharmakopöe-Vorschriften entsprechendes Cholesterin seine bei Kaninchen beobachtete Atherogenität nach Abscheiden der 5% betragenden Unreinheiten verlor, aber diese Unreinheiten, vorwiegend Oxidationsprodukte des Cholesterins, schon in geringen Mengen atherogen wirkten. Sie verhielten sich dabei wie die entsprechenden synthetischen Produkte (9). Frisches, besonders sorgfältig gereinigtes Cholesterin zeigte indessen keine Atherogenität, wohl aber konnte sie durch Erhitzen cholesterinhaltigen Futters gesteigert werden, was auf verstärkte Autoxidation des Cholesterins zurückgeführt wird (14).

Diese neuen Forschungen sind noch nicht abgeschlossen. So wissen wir noch wenig über die Beständigkeit atherogener Oxysteroide. Gegen die Thrombozytenaggregation wird nach Stoffen gesucht, die die Bildung von Lipidperoxiden verhindern. Hier ist nach Substanzen zu suchen, die die Bildung toxischer Oxysteroide verhindern.

Im Jahr 1979 wurde die Hypothese zur Diskussion gestellt, in einigen Autoxidationsprodukten des Cholesterins die «Ursache» der arteriosklerotischen Läsion (die ja am Anfang der Arteriosklerose stehen soll) und in den Ablagerungen von Cholesterin und Cholesterinestern in den Arterien bloß einen sekundären Prozeß zu sehen (2).

Oxysteroide als Hemmer der Cholesterin-Biosynthese

Oxysteroide sind nicht nur an der Verletzung des Endothels beteiligt, sie hemmen auch die Biosynthese des Cholesterins, die «aktivierte Essigsäure» (Acetyl-CoA) über β-Hydroxy-β-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) zur Mevalonsäure führt.

Dieser Syntheseschritt wird durch das HMG-CoA-Reduktase-Enzym einseitig in Richtung zur Mevalonsäure gelenkt. In Form eines besonderen Feedback-Mechanismus führt eine anhaltend hohe Aufnahme von Nahrungscholesterin zum Aktivitätsabfall des Enzyms und zu verminderter hepatischer Cholesterinsynthese (15). Aber auch schon geringe, in die Leber eingedrungene Cholesterinmengen hemmen die Synthese des Cholesterins deutlich (16). Dieser Mechanismus schützt den gesunden Körper davor, daß sein Cholesterinstoffwechsel außer

Kontrolle gerät (17). Im Gegensatz zur Leber unterliegt die Cholesterinproduktion in der Zelle der Darmschleimhaut keiner Feedback-Kontrolle.

Anhaltspunkte dafür, daß die in Frage stehende Biosynthese durch ein anderes Steroid oder andere Steroide als Cholesterin geregelt werden könnte, sind auf Versuche mit Zellkulturen zurückzuführen (18—22).

Brown und *Goldstein* (23) testeten in menschlichen Fibroblasten die Fähigkeit von 47 Steroiden, die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase zu hemmen. Davon waren 11 wirksamer als Cholesterin, 7-Ketocholesterin sogar 100mal wirksamer. Letztere Verbindung wurde schon 1978 in durch Zerstäubung getrocknetem und belichtetem Eigelb nachgewiesen, nicht aber in frischem Eigelb (3).

Die Hemmung der hepatischen Cholesterinsynthese durch 7-Ketocholesterin wurde auch durch *Erickson* et al. (24) bestätigt.

Wie bei der Läsionsbildung sind nach *Kandutsch* et al. (18) auch bei der geweblichen Cholesterinsynthese Verunreinigungen im Cholesterin wirksam und nicht Cholesterin selbst. Die Autoxidation des Cholesterins wird auch durch Cu^{2+} und Fe^{2+} gefördert.

Endogen erzeugtes Cholesterin ist im Körper offenbar durch Antioxidantien vor Autoxidation geschützt.

Oxidiertes Cholesterin dürfte vor allem im isolierten Cholesterin und in getrockneten, pulverförmigen, cholesterinhaltigen Nahrungsmitteln vorkommen, die in der Luft bei Raumtemperatur gelagert und dem Licht ausgesetzt sind.

An der Hemmung der Cholesterin-Biosynthese in Zellkulturen sind Cholesterinderivate beteiligt, die in Stellung 3 eine OH-Gruppe aufweisen und zusätzlich in den Stellungen 6, 7, 15, 20, 22, 24 oder 25 eine OH- oder C=O-Gruppe (siehe Abb. 2). Die Doppelbindung zwischen den Stellungen 5 und 6 ist nicht unbedingt erforderlich (25).

Die Untersuchungsergebnisse über Oxysteroide stammen vorwiegend aus amerikanischen pathologischen Instituten. Unversehens ist also das Interesse der Pathologen für die Arteriosklerose wieder erwacht. Sind auch die Untersuchungen noch keineswegs abgeschlossen, so drängt sich doch schon heute die Empfeh-

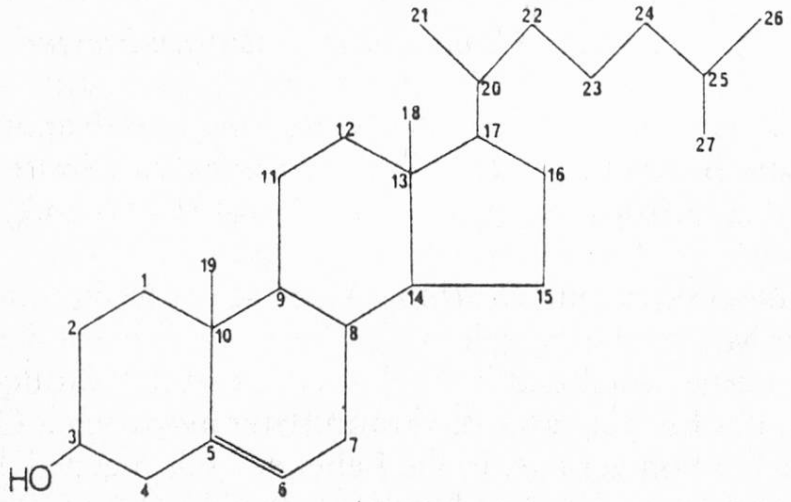

Abb. 2. Strukturformel von Cholesterin

lung auf, Fütterungsversuche nur noch mit frisch gereinigtem Cholesterin durchzuführen. Üblicherweise wird Cholesterin in organischen Lösungsmitteln dem Futter beigefügt. Das unerläßliche Austreiben von Lösungsmittelresten fördert aber die Oxidation, so daß bei den seit 1913 getätigten Fütterungsversuchen mit aller Wahrscheinlichkeit auch oxidiertes Cholesterin an die Tiere abgegeben wurde. Diese Versuche bedürfen also einer «Reevaluation» (26).

Vorsorgeprogramm der FDA

Überraschend ist nun die geringe Beachtung dieser neuen Erkenntnisse, die die Pathogenität des Cholesterins bei koronaren Herzkrankheiten bezweifeln lassen, in Westeuropa.

So befaßte sich an dem von der «Deutschen Herzhilfe» im März 1982 in München durchgeführten Internationalen Kongreß «Ernährung und koronare Herzkrankheiten» kein einziges der 40 gehaltenen Referate mit dem Problem der Oxycholesterine.

Wohl hat aber die amerikanische, dem Bundesamt für Gesundheitswesen entsprechende Food and Drug Administration (FDA) auf die Tatsache, daß wesentliche Mengen an Oxycholesterinen in der Nahrung unsere Gesundheit aufs Spiel setzen können, durch ein Vorsorgeprogramm mit folgenden Punkten geantwortet:

- Entwicklung von zuverlässigen Analysenverfahren. In Frage kommen Dünnschicht-, Gas- und Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie sowie Absorptions- und Massenspektrometrie, wobei die Bildung von Oxycholesterinen bei der Extraktion und die Zerstörung gebildeter Oxycholesterine durch die bei der Analyse allenfalls auftretenden Temperaturerhöhungen zu berücksichtigen sind.
- Synthese von 10 Oxycholesterinen höchster Reinheit, die unter Stickstoff verpackt zu Versuchszwecken abgegeben werden.
- Synthese von Deuterium-Cholesterin; der zu untersuchenden Probe zugesetzt dient es als Tracer, um den Ablauf der Oxidation des Cholesterins zu verfolgen.
- Abklärung der potentiellen Gefäßwandschädigungen und Krebserzeugung von in Nahrungsmitteln auftretenden Oxycholesterinen (27, 28).

Das Programm der FDA ist sehr zu begrüßen, kennt man doch für diese Körperklasse noch keine sicheren quantitativen Analysenverfahren. Man weiß auch noch nicht, in welchen Mengen sie in Nahrungsmitteln auftreten, wenn man von versprühtem Eigelb absieht. Schließlich ist die Stellung der Oxycholesterine in der Hierarchie der Risikofaktoren bei koronaren Herzkrankheiten noch unbekannt. Es ist also anzustreben, das Auftreten von oxidiertem Cholesterin zu vermeiden, was, wie erwähnt, auch für Lipidperoxide gilt. Dies wäre ein konstruktiver, präventivmedizinischer Beitrag zur Lösung des Arteriosklerosproblems.

Zusammenfassung

Amerikanische Forschungen haben den Beweis erbracht, daß an der Verletzung (Läsion) des Endothels, Ausgangspunkt der Entstehung der Arteriosklerose, nicht Cholesterin, sondern dessen Autoxidationsprodukte beteiligt sind, die auch die Cholesterin-Biosynthese hemmen. Es wird ein Vorsorgeprogramm der amerikanischen FDA mitgeteilt.

Résumé

Des recherches américaines ont apporté la preuve que, dans les lésions de l'endothélium — point de départ de l'apparition de l'artériosclérose — ce n'est pas le cholestérol qui est impliqué, mais les produits d'autoxydation de ce dernier, qui peuvent inhiber la biosynthèse du cholestérol. Cet exposé présente un programme de travail de l'administration américaine FDA.

Summary

American experiments have shown that the lesion leading to arteriosclerosis may be brought about by an oxigenated sterol rather than by cholesterol. There is also convincing evidence for the suppression of de novo sterol biosynthesis by oxidized cholesterol derivatives. A programme of the American Food and Drug Administration (FDA) will be discused.

Literatur

1. Koronarleiden weiter im Vormarsch. Selecta Nr. 29, 2697—2700 (1979).
   Dembińska-Kieć, A., Rücker, W. und *Schönhöfer, P. S.:* Arteriosklerose: Neue Erkenntnisse zur Entstehung. Umschau **78**, 720—724 (1978).
2. *Taylor, C. B., Peng, Shi-K., Werthessen, N. T., Tham, P.* and *Lee, K. T.:* Spontaneously occuring angiotoxic derivatives of cholesterol. Am. J. Clin. Nutr. **32**, 40—57 (1979).
3. *Acker, L.* und *Greve, H.:* Über die Photooxydation des Cholesterins in eihaltigen Lebensmitten. Fette, Seifen, Anstrichm. **65**, 1009—1012 (1963).
4. *Chicoye, E., Powrie, W. D.* and *Fennema, O.:* Photooxidation of cholesterol in spray-dried egg yolk upon irradiation. J. Food Sci. **33**, 581—587 (1968).
5. *Kritchevsky, D., Marcucci, A. M., Sallata, P.* and *Trepper, S. A.:* Comparison of amorphous and cytalline cholesterol in establishment of atherosclerosis in rabbits. Med. Exp. **19**, 185—193 (1969).
6. *Biswas, S., MacDougall, J. D. B.* and *Cook, R. P.:* The effect of various steroids, mainly of the C_{27} Series, on the growth of chik heart explants. Br. J. Exptl. Pathol. **45**, 13 (1964).
7. *MacDougall, J. D. B., Biswas, S.* and *Cook, R. P.:* The effects of certain C_{27} steroids on organ cultures of rabbit aorta. J. Exptl. Pathol. **46**, 549—553 (1965).
8. *Imai, H., Werthessen, N. T., Taylor, C. B.* and *Lee, K. T.:* Angiotoxicity and arteriosclerosis due to contaminants of USP-grade cholesterol. Arch. Pathol. Lab. Med. **100**, 565—572 (1976).
9. *Peng, Shi-K., Taylor, C. B., Tham, Ph., Werthessen, N. T.* and *Nikkelson, B.:* Effect of autooxidation products from cholesterol on aortic smooth muscle cells. Arch. Pathol. Lab. Med. **102**, 57—61 (1978).

10. *Cook, R. P.* and *MacDougall, J. D. B.:* Experimental atherosclerosis in rabbits after feeding cholestanetriol. Br. J. Exptl. Pathol. **49**, 265–271 (1968).
11. *Imai, H., Lee, S. K., Patori, S. J.* and *Thomas, W. A.:* Degeneration of arterial smooth muscle cells: ultrastructural study of smooth muscle cell death in controll and cholesterol-fed animals. Virchows Arch. Abt. A Pathol. Anat. **350**, 183–204 (1970).
12. *Stein, Y.* and *Stein, O.:* Interactions of serum lipoproteins with human enothelial cells in culture. In: Polonovski, J. (Hrsg.), Cholesterol metabolism and lipitic enzymes. Masson, New York 1977.
13. *Dawber, T. R.:* Erfahrungen aus der Framingham-Studie – 25 Jahre Framingham. Herz/Kreisl. **8**, 615–620 (1977).
14. *Imai, H., Werthessen, N. T., Subramanyam, V., LeQuesne, Ph. W., Soloway, A. H.* and *Kanisawa, M.:* Angiotoxicity of oxygenated sterols an possible precursors. Science **207**, 651–653 (1980).
15. *Undeutsch, E.:* Fettstoffwechselstörungen. F. K. Schatthauer, Stuttgart und New York 1975.
16. *Gould, R. G.:* Some aspects of the control of hepatic cholesterol biosynthesis. In: Polonovski J. (Hrsg.), Cholesterol metabolism and lypolytic enzymes. Masson, New York 1977.
17. *Lynen, F.:* Cholesterol und Arteriosklerose. Naturw. Rundsch. **25**, 382–387 (1972).
18. *Kandutsch, A. A., Chen, H. W.* and *Heininger, H.-J.:* Biological activity of some oxygenated sterols. Science **201**, 498–501 (1978).
19. *Bailey, J. M.:* Lipid metabolism in cultured cells. VI. Lipid biosynthesis in serum and synthetic growth media. Biochim. Biophys. Acta **125**, 226–236 (1966).
20. *Rothblat, G. H.* and *Buchko, M. K.:* Effect of exogenous steroids on sterol synthesis in L-cell mouse fibroblasts. J. Lipid Res. **12**, 647–652 (1971).
21. *Avigan, J., Williams, C. D.* and *Blass, J. P.:* Regulation of sterol synthesis in human skin fibroblast cultures. Biochim. Biophys. Acta **218** 381–384 (1970).
22. *Bell, J. J., Sargeant, T. E.* and *Watson, J. A.:* Inhibition of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in hepatoma tissue culture cells by pure cholesterol and several cholesterol derivatives. J. Biol. Chem. **251**, 1745–1758 (1966).
23. *Brown, M. S.* and *Goldstein, J. L.:* Suppression of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and inhibition of growth of human fibroblasts by 7-Ketocholesterol. J. Biol. Chem. **249**, 7306–7314 (1974).
24. *Erickson, S. K., Cooper, A. D., Matsui, S. M.* and *Gould, R. G.:* 7-Ketocholesterol, its effects on hepatic cholesterolgenesis and its hepatic metabolism in vivo and in vitro. J. Biol. Chem. **252**, 5186–5193 (1977).
25. *Kandutsch, A. A.* and *Chen, H. W.:* Inhibition of sterol synthesis in cultured mouse cells by 7 α-Hydroxycholesterol, 7 β-Hydroxycholesterol, and 7-Ketocholesterol. J. Biol. Chem. **248**, 8408–8417 (1973).
26. Athoresclerosis and auto-oxydation of cholesterol. Lancet 964–965 (1980).
27. *Simic, M. G.* and *Karel, M.:* Autoxidation in food and biological systems. Plenum Press, New York and London 1980.
28. *Smith, L. L.:* Cholesterol autoxidation. Plenum Press, New York and London 1981.

Prof. Dr. H. Mohler
Oskar Bider-Straße 10
CH-8057 Zürich