

*Tierversuchsstation der Deutschen Unilever GmbH,
Hamburg-Bergstedt, und Physiologisch-Chemisches Institut der
Universität Mainz*

Über die ernährungsphysiologischen Eigenschaften von Fritierfetten

9. Mitteilung: Verfütterung von Fritierfetten und das Drogen und toxische Substanzen entgiftende mikrosomale Enzymsystem der Leber

K. Lang und J. Henschel

Mit 1 Tabelle

(Eingegangen am 27. November 1975)

Von verschiedenen Autoren (1, 2, 7) wurde festgestellt, daß die Nahrungsfette auf das Drogen und toxische Substanzen entgiftende und metabolisierende mikrosomale Enzymsystem einen Einfluß haben, und zwar in dem Sinne, daß der Verzehr von polyensäurereichen Fetten einen höheren Gehalt der Mikrosomen an dem Cytochrom P-450 und an dem Drogen metabolisierenden Enzymsystem zur Folge hat und umgekehrt ein Verzehr von Fetten mit viel gesättigten Fettsäuren eine Abnahme der Aktivität dieses Enzymsystems bewirkt. Ferner wurde auch gezeigt, daß die Fähigkeit, dieses Enzymsystem durch Verabreichung von Phenobarbital zu induzieren, bei Ernährung mit polyensäurereichen Fetten größer ist als bei Ernährung mit polyensäurearmen Fetten. Als Ursache der Wirkung wird angenommen, daß die Polyensäuren für die Struktur der Mikrosomenmembranen wesentlich sind und damit auch für die Funktion des Cytochrom P-450-Enzymsystems (9, 11), wobei der Mechanismus der Wirkung des insbesondere von diesem System benötigten Phosphatidylcholin noch ungeklärt ist (6). Vielfach diskutiert wurde eine Beeinflussung der Bindung der umzusetzenden Droge oder toxischen Substanz an das Cytochrom P-450 oder eine „Erleichterung“ des Elektronentransports (siehe auch 10).

Die von uns gemachte Beobachtung (5), daß die Verfütterung des erhitzten bzw. zum Fritieren verwendeten Sojaöls und auch des partiell hydrierten Erdnußöls eine Tendenz zur Verminderung der Frühsterblichkeit unserer Versuchstiere erkennen ließ, die sogar bei einer von 16 Versuchsgruppen statistisch zu sichern war, ließ die Frage nach dem Mechanismus einer solchen Wirkung aufwerfen. Hinzu kam noch der Befund, daß die lebenslängliche Verfütterung des erhitzten Sojaöls die Rate an bösartigen Tumoren ganz erheblich herabsetzte (4). Beide Befunde, günstiger Einfluß auf die Lebenserwartung und Verminderung der Tumormrate durch die Verfütterung von Fritierfetten, waren auch von anderen Autoren (8) erhoben worden. Die letztgenannten Autoren nahmen an, daß der günstige Einfluß der Fritierfette auf Lebenserwartung und Tu-

morrate dadurch bedingt sei, daß die mit den Fritierfetten gefütterten Ratten ein etwas geringeres Körpergewicht hatten als die Kontrolltiere, und zwar auf Grund eines infolge des schlechteren Geschmacks der Fritierfette etwas geringeren Futterverzehrs. Diese Erklärung trifft aber für unsere Versuchstiere nicht zu, da wir mit der „paired-feed-Technik“ arbeiteten, bei der die Futteraufnahme aller Tiere gleich groß ist und daher auch das Körpergewicht der Tiere in allen Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigte.

Wir stellten daher Überlegungen an, ob die erwähnten Wirkungen hinsichtlich Lebenserwartung und Tumormrate durch einen Einfluß der aufgenommenen Fritierfette auf das mikrosomale Drogen und toxische Substanzen entgiftende Enzymsystem bewirkt worden sein könnte, zumal – wie schon eingangs erwähnt – Lipide in diesem System eine wesentliche Rolle spielen. Wir überprüften daher die folgenden beiden Fragestellungen:

1. ob der Querschnitt des Drogen bzw. toxische Substanzen entgiftenden mikrosomalen Enzymsystems durch die Verfütterung von Fritierfetten vergrößert wird,
2. ob die Enzyminduktion durch das in dieser Richtung gut wirksame Phenobarbital (Luminal) durch die Verfütterung von Fritierfetten verbessert wird.

Wir untersuchten daher, ob ohne vorherige Enzyminduktion durch Phenobarbital (Luminal) die Schlafzeit nach Gabe von Hexobarbital (Evipan) bei den mit dem erhitzten Sojaöl gefütterten Tieren gegenüber den Kontrolltieren verkürzt ist und außerdem ob die vorherige Induktion des Enzymsystems von Einfluß auf die Schlafzeit nach Gabe von Hexobarbital ist.

Methodik

5 Monate alte Wistar-Ratten erhielten 3 Monate hindurch im Rahmen einer semisynthetischen Diät (3) 20 % unerhitztes Sojaöl (BR 4) oder 72 h bei 175° C zum Fritieren von Fisch verwendetes Sojaöl (BR 8). Die Bestimmung der Schlafzeit vor und nach Enzyminduktion mit i.p. injiziertem Phenobarbital (Luminal) in einer Dosis von 70 mg/kg erfolgte wie von *Century* (2) beschrieben nach der i.p. Injektion von insgesamt 150 mg/kg Hexobarbital (Evipan). Dabei wurden den Tieren zunächst 100 mg/kg Evipan i.p. injiziert und 6 Minuten später nochmals 50 mg zwecks Verbesserung der Toleranz und dadurch Ermöglichung einer höheren Evipandosis. Als Kontrolle in den Induktionsversuchen erhielt eine Tiergruppe anstelle der 70 mg/kg Luminal die entsprechende Menge einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (8,75 ml/kg) injiziert. Als Schlafzeit wurde wie üblich Auftreten und Aufhören der Seitenlage gewertet. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem t-Test nach *Student*¹⁾.

Ergebnisse

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der Tab. 1 zusammengestellt. Bei den Männchen ist die Schlafdauer nach Gabe von Hexobarbital auch ohne vorhergehende Induktion des mikrosomalen Enzymsystems mit Phenobar-

¹⁾ Frau Dipl.-Phys. *Retzlaff* (Unilever Forschungsgesellschaft mbH) danken wir für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

bital bei Fütterung mit dem Fritierfett BR 8 signifikant kürzer als bei Verfütterung des unbehandelten Kontrollsojaöls BR 4. Bei diesen Tieren hat also die Verfütterung des Fritierfettes eine Vergrößerung der Aktivität des Drogen und toxische Substanzen entgiftenden Enzymsystems zur Folge, ein Befund, der durchaus geeignet ist, die Tendenz zur Verminderung der Frühsterblichkeit und auch die Senkung der Tumorrates zu erklären. Auch bei der Versuchsanordnung zwecks Feststellung einer evtl. Enzyminduktion durch Vorbehandlung mit Phenobarbital ist bei den mit dem Fritierfett BR 8 gefütterten Männchen die Schlafzeit nach Hexobarbital signifikant kürzer als bei den mit dem unerhitzten Kontrollöl BR 4 gefütterten. Eine signifikante Enzyminduktion durch die Behandlung mit Phenobarbital ist jedoch nicht nachzuweisen.

Tab. 1. Schlafzeiten (Minuten) der mit dem unerhitzten Sojaöl BR 4 oder dem zum Fritieren verwendeten Sojaöl BR 8 mit und ohne vorherige Adaptation mittels Phenobarbital.

	Schlafzeiten in Minuten nach 150 mg Hexobarbital (Evipan)					
	Ohne Adaptation		Nach Adaptation mit 75 mg Phenobarbital		Kontrollen mit NaCl anstelle von Phenobarbital	
	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen
n	23	24	11	12	12	11
BR 4	67 ± 4,5	162 ± 7,5	62 ± 7,4	43 ± 6,2	72 ± 4,2	147 ± 9,8
BR 8	52 ± 3,5	153 ± 7,2	48 ± 6,3	37 ± 3,5	52 ± 5,0	135 ± 10,2

Bei den Weibchen ist im Gegensatz zu den Männchen mit und ohne eine Enzyminduktion mit Phenobarbital kein signifikanter Einfluß des Nahrungsfettes auf die Schlafzeit nach Hexobarbital zu erkennen, wohl aber ein Trend in der Richtung einer Verkürzung der Schlafzeit nach Hexobarbital bei den mit dem Fritierfett BR 8 gefütterten Weibchen gegenüber den mit dem Kontrollfett BR 4 gefütterten. Anders als bei den Männchen ist bei den Weibchen durch Vorbehandlung mit Phenobarbital eine statistisch signifikante Induktion des mikrosomalen Enzymsystems vorhanden, wobei auch hier wieder ein Trend zugunsten der mit dem Fritierfett BR 8 gefütterten Tiere zu erkennen ist.

Unsere Versuche geben keinen Hinweis, welche in dem Fritierfett BR 8 enthaltenen Substanzen für die festgestellten Effekte verantwortlich zu machen sind. Die Zahl der in der Fraktion der mit Harnstoff keine Addukte liefernden Substanzen ist in den erhitzten Substanzen außerordentlich groß. Artman et al. (12) haben in dieser Fraktion eines 48 h auf 182° C erhitzten Baumwollsaamenöls 136 verschiedene Substanzen nachgewiesen und zu einem großen Teil auch identifiziert. Viele dieser Substanzen sind in dieser Fraktion aber nur in außerordentlich kleinen Konzentrationen enthalten. Es erschien uns daher im Augenblick nicht möglich, unsere Versuche auf die Identifizierung der im Bereich des mikrosomalen Enzymsystems wirksamen Substanzen auszudehnen.

Zusammenfassung

Die langfristige Verfütterung von Fritierfett an männliche Ratten bewirkt eine statistisch signifikante Steigerung der Aktivität des mikrosomalen Drogen und toxische Substanzen entgiftenden Enzymsystems. Diese Wirkung war auch bei den Weibchen vorhanden, jedoch statistisch nicht signifikant.

Summary

Long-term feeding of frying oil to male rats increases significantly the activity of the drug and toxic substances metabolizing microsomal enzyme system. This effect was also seen in the females, but only statistically insignificant.

Literatur

1. Agradi, E., C. Spagnuolo, C. Galli, Pharmacol. Res. Commun. 7, 469 (1975). –
2. Century, B., J. Pharmacol. exp. Therap. 185, 185 (1973). – 3. Kieckebusch, W., G. Czok, W. Griem, K. Lang, Z. Ernährungswiss. 9, 49 (1968/69). – 4. Kracht, K., K. Lang, J. Henschel, Z. Ernährungswiss. 13, 132 (1974). – 5. Lang, K., J. Henschel, J. Waibel, G. Billek, Z. Ernährungswiss. 12, 241 (1973). – 6. Lu, A. Y. H., H. Lewin, Biochem. biophys. Acta 344, 205 (1974). – 7. Marschall, W. J., A. E. M. McLean, Biochem. J. 122, 569 (1971). – 8. Nolen, G. A., J. C. Alexander, N. R. Artman, J. Nutr. 93, 337 (1967). – 9. Norred, W. P., A. E. Wade, Biochem. Pharmacol. 21, 2887 (1972). – 10. Remmer, H., Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 116 (1972). –
11. Strobel, N. W., A. Y. H. Lu, J. Heidena, M. J. Coon, J. Biol. Chem. 245, 4851 (1970). – 12. Artman, N. R., D. E. Smith, J. Am. oil Chem. Soc. 49, 318 (1972).

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Dr. K. Lang, Schwarzwaldstraße 71, 7812 Bad Krozingen