

Histopathologische Untersuchungen an Rattennieren nach Fütterung hitzegeschädigter Proteine

Barbara von Wangenheim*), T. Hänichen) und H. Erbersdobler***)**

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und
Ernährungsphysiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
jetzt *) Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern,
Abt. Veterinärmedizin

**) Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität
München

jetzt ***) Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde,
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Zusammenfassung

In zwei Versuchen von 10 bzw. 8 Wochen Dauer wurde der Einfluß der Fütterung eines hitzegeschädigten, lysinoalaninfreien Proteins (Casein + Glucose, 65 °C, 4 Tage) auf histopathologische Veränderungen in Rattennieren untersucht.

In den histopathologischen Präparaten der Nieren waren schon nach zwei Wochen vergrößerte Tubulusepithelzellen in der pars recta des proximalen Tubulus zu erkennen. Zellkernmessungen in der 6., 8. und 10. Versuchswoche ergaben eine signifikante Erhöhung der mittleren Zellkerngröße bei den Versuchstieren ($n = 44$) im Vergleich zu den Kontrolltieren ($n = 36$). Damit waren die Veränderungen vergleichbar mit den aus der Literatur bekannten, durch Lysinoalanin induzierten histopathologischen Befunden. Das auslösende Agens für die Nephrocytomegalie konnte nicht identifiziert werden. Es dürfte im Bereich der vielen Zwischenprodukte aus dem Initial- und Zwischenstadium der Maillard-Reaktion zu suchen sein.

Summary

Two experiments lasting 10 vs. 8 weeks respectively were conducted in order to determine the effects of feeding heated proteins (casein + glucose, 65 °C for 4 days) on histopathological alterations in the kidneys of rats.

Histological examinations showed enlarged epithelial cells and cell nuclei in the pars recta of the proximal tubules (inner stripe of the inner kidney cortex zone) beginning after two weeks of the test. The differences in the average size of the nuclei were significant after a feeding period of 6, 8 or 10 weeks (44 rats in the testgroup vs. 36 rats in the controlgroup respectively). In this way the alterations are very similar to that which are induced by lysinoalanine. The substance causing the lesions seems not to be fructoselysine although it was present in the heat damaged diets in concentrations of 16,000–23,000 ppm but is suggested among the substances formed in the early and advanced stage of Maillard reaction.

Schlüsselwörter: Maillard-Produkte, Protein-Qualität, Wachstum und Nephrocytomegalie bei Ratten

Einleitung

Als Beispiel für unerwünschte Folgeerscheinungen der Lebensmitteltechnologie, die es generell zu verhindern gilt, wird vielfach die Bildung des Lysinoalanins angeführt. Lysinoalanin (LAL), ein Quervernetzungsprodukt von Lysin mit Dehydroalanin, das bei alkalischer Behandlung und Erhitzung von Lebensmitteln entsteht, ist „in die Schlagzeilen geraten“, als man entdeckte, daß es in der Niere von Ratten histopathologische Veränderungen induziert (17). Nach Gaben von LAL traten in der Pars recta der Tubuli in der inneren Rindenschicht der Rattenniere Karyomegalie (Vergrößerung der Zellkerne), Zytomegalie (Vergrößerung der Zellen) und Zellnekrosen auf. Die Veränderungen wurden bisher nur bei Ratten, in abgeschwächter Form bei bestimmten Mäusestämmen, aber sonst bei keiner anderen Tierspezies nachgewiesen (11). Trotzdem entzündeten sich umfangreiche Diskussionen über die potentielle Toxikologie des LAL beim Menschen, insbesondere bei nierengeschädigten Patienten und bei frühgeborenen Kindern. Die Diskussionen dauern an, obwohl sich bisher auch bei den Ratten keine Hinweise auf Karzinogenität oder Mutagenität ergeben haben (s. zusammenfassend bei 7, 9).

Die abträgliche Wirkung bei der Ratte ist nicht nur streng auf das LAL-Molekül begrenzt. Nach Reniers et al. (14) können auch verwandte Verbindungen, wie Ornithinoalanin und 2,3-Diaminopropionsäure, Nephrozytomegalie auslösen. In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen sollte geprüft werden, ob und inwieweit hitzegeschädigte, aber LAL-freie (Typ Maillard-Reaktion) Proteine sich auf die Niere der Ratte auswirken.

Material und Methoden

Ziel der Untersuchungen war es, ein hitzegeschädigtes Protein herzustellen, das einerseits bei entsprechend hoher Dosierung noch ein adäquates Wachstum der Ratten gewährleistete, das andererseits aber schon einen bestimmten Grad der Hitzeschädigung aufwies. Eine weitere Voraussetzung für die Testproteine war, daß sie kein LAL enthielten.

Die hitzegeschädigten Modellproteine wurden durch Trocknung einer Mischung aus Säurecasein mit D-Glucose (4:1) bei 65 °C hergestellt. Der Anfangsgehalt an Wasser der Mischung betrug vor der Trocknung 50 %, die Trocknung dauerte 4 Tage.

Zur Charakterisierung der Hitzeschädigung wurden im wesentlichen der Lysin- und der Furosingehalt herangezogen (6). Der Lysin- und der Furosingehalt wurden nach Hydrolyse von Teilproben der Muster mit 7,8 M Salzsäure für 20 Stunden am Rückfluß bei Siedetemperatur der Salzsäure am Aminosäuren-Analysator (Ionen-austauschchromatographie) bestimmt. Beim Furosin handelt es sich um ein während der salzsäuren Hydrolyse entstehendes Folgeprodukt von Fructoselysin (8). Fructoselysin ist das erste, im Initialstadium der Maillard-Reaktion in größerer Menge auftretende Zwischenprodukt aus der Umsetzung von Lysin mit Glucose mit der Bindung des Lysins an der ε-Aminogruppe. Bei der salzsäuren Hydrolyse werden unter den genannten Bedingungen 50 % des Lysinanteils des Fructoselysins in Lysin rückgespalten und 40 % in Furosin umgewandelt. Durch Multiplikation des Lysinanteils im Furosin mit dem Faktor 2,5 kann man nach unseren Befunden auf diese Weise den Anteil an inaktiviertem Lysin (Furosin) berechnen (3). Die analytischen Kennzahlen für die Testproteine zeigt Tabelle 1.

Tab. 1. Analytische Kennzahlen für die Modellproteine.

	Casein	hitzebehandelte Modellproteine		
		I	II	III
% Rohprotein (N × 6,25)	89	73	76	74
% Gesamtlysin*)	8,2	6,9	7,3	8,1
% Furosin	nnw**)	1,32	1,84	1,72
% inaktiviertes***) Lysin	—	3,3	4,6	4,3
% Fructoselysin***)	—	7,4	10,1	9,7
Lysinoalanin, ppm	nnw	nnw	17	nnw

*) Analysierter Lysingehalt +50 % des inaktivierten Lysins (s. Text).

**) nnw = nicht nachweisbar.

***) Berechnet aus dem Furosingehalt (s. Text).

Tab. 2. Zusammensetzung der in Versuch 1 und 2 eingesetzten Rationen.

	Ration I, II, III*)	Kontrollration*)
Modellprotein I, II, III	30 %	—
Casein	—	24 %
Saccharose	—	5 %
Sojaöl	5 %	5 %
Cellulose	3 %	3 %
Mineralstoffmischung**)	6 %	6 %
Vitaminmischung***)	0,2 %	0,2 %
Methionin	0,1 %	0,1 %
Maisstärke	ad 100 %	ad 100 %

*) Proteingehalt der Rationen 20 %. Fructoselysingehalt der Versuchsrationen in ppm: Rationen I 16 200, Ration II 23 250, Ration III 21 500.

) Über die Mineralstoffmischung erhielt das Futter zusätzlich (pro kg Futter): 15 g CaCO₃; 14 g Ca₅(PO₄)₃(OH); 13 g K₂HPO₄ (sicc.); 8 g NaCl; 4 g Na₂HPO₄ (sicc.); 5 g MgSO₄ · 7 H₂O; 480 mg Fe-Zitrat; 450 mg MnSO₄ · 4 H₂O; 40 mg ZnCO₃; 19,5 mg CuSO₄ · 5 H₂O; 500 mcg KJ; 10 mg NaF.*) Über die Vitaminmischung erhielt das Futter zusätzlich (pro kg Futter): 10 667 I.E. Vit. A; 1333 I.E. Vit. D₃; 33 mg Vit. E; 0,87 mg Vit. K₃; 3,3 mg Vit. B₁; 4 mg Vit. B₂; 2,0 mg Vit. B₆; 20 mcg Vit. B₁₂; 0,07 mg Biotin; 0,13 mg Folsäure; 13 mg Ca-Pantothenat; 33 mg Nikotinsäure; 53 mg Ascorbinsäure; 188 mg Cholinchlorid.

Als Versuchstiere wurden männliche Albinoratten des Stammes Sprague-Dawley paarweise (Versuch 1) bzw. einzeln (Versuch 2) in Drahtkäfigen gehalten. In Versuch 1 erhielten je 40 Tiere die Ration I bzw. die unerhitzte Kontrollration. Beginnend ab der 2. Versuchwoche wurden alle 14 Tage aus jeder Gruppe 8 Tiere getötet und untersucht. In einem 2. Versuch erhielten 16 Tiere die Kontrolldiät, 12 Tiere das Modellprotein II und 16 Tiere das Modellprotein III. Nach 6 Wochen wurde die eine Hälfte der Tiere jeder Diätgruppe, nach 8 Wochen der Rest getötet.

Die Tötung der Ratten erfolgte durch Narkotisierung mit Chloroform und anschließende rasche Entblutung.

Danach wurden die Nieren und die Leber entnommen und in Formalin (1:7 verdünnt) fixiert. Von den fixierten Organen wurden Paraffinschnitte angefertigt und mit Haematoxilin-Eosin gefärbt. Die Organe der nach 10 Wochen Versuchs-

dauer getöteten Tiere aus Versuch 1 wurden außerdem einer Fettfärbung mit Fettrot VII b-Haemalaun (Merck) unterzogen. An den HE-Präparaten der Nieren von den nach 8 und 10 bzw. 6 und 8 Wochen getöteten Tieren erfolgten Zellkernmessungen an den Tubulusepithelzellen der Pars recta des proximalen Tubulus. Die Messungen wurden mit dem MOP/AM-01-System von Kontron-Elektronik (München) an Photoaufnahmen (Format 18 × 24 cm) der HE-Präparate (Primärvergrößerung 8fach; Nachvergrößerung auf das 590fache) durchgeführt. Pro Tier wurden 100 Zellkerne ausgemessen. In Versuch 2 wurde zusätzlich an einigen Leber- und Nierenpräparaten der Glycogennachweis mit der Carminfärbung nach Best durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion

Beide Versuche verliefen ohne Störungen; Todesfälle traten nicht auf. Wachstum und Futterverzehr der Ratten waren für die hitzegeschädigten Proteine geringfügig, teilweise aber signifikant geringer. Der Unterschied war aber nicht sehr gravierend und ohne Einfluß auf die Aussage der Ergebnisse. Der Gewichtsverlauf und der Futterverzehr für einige Meßpunkte aus den Versuchen 1 und 2 gehen aus den Tabellen 3 und 4 hervor.

Bei der Entnahme der Leber und der Nieren konnte in keinem Fall ein pathologischer Befund erhoben werden. Die relativen Organgewichte für Versuch 1 sind aus der Tabelle 5 ersichtlich. Es zeigten sich in Versuch 1, wie auch in Versuch 2 (Ergebnisse hier nicht aufgeführt), keine größeren Unterschiede, wenngleich in Einzelfällen die Unterschiede signifikant waren (nähere Details s. 16).

Zur Beschreibung der Nierenbefunde wurde die Einteilung am Querschnitt der Niere nach Randerath und Hieronymi (13) zugrunde gelegt. Die Abbildung 1 zeigt schematisch einen Querschnitt durch die Rattenniere. Die innere Rindenzone mit der hier besonders interessanten Pars recta des proximalen Tubulus ist darin aufgeführt. Im englischen Sprachbereich wird dieser Bereich als äußerer Streifen der äußeren Markzone bezeichnet (11).

Tab. 3. Gewichtsentwicklung und Futterverzehr der Ratten in Versuch 1 (Anfangsgewicht der Tiere 39 g).

Versuchsdauer (Wochen)	2.	4.	6.	8.	10.
Anzahl der Tiere pro Gruppe	40	32	24	16	8
Körpergewicht*) in g					
Kontrollgruppe	119 ± 7	199 ± 15	275 ± 17	327 ± 23	364 ± 29
Versuchsgruppe I	113 ± 7	188 ± 12	260 ± 18	322 ± 16	354 ± 26
Futterverzehr in g					
Kontrollgruppe	98 ± 4	124 ± 2	129 ± 10	127 ± 7	122 ± 6
Versuchsgruppe I	110 ± 5	129 ± 7	134 ± 6	128 ± 7	130 ± 1

*) In der ersten, fünften, sechsten und siebenten Versuchswoche waren die Unterschiede in den Gewichtszunahmen zwischen Kontrollgruppe und Versuchsgruppe signifikant ($p = 0,01$ im U-test).

Tab. 4. Gewichtsentwicklung und Futterverzehr der Ratten in Versuch 2 (Anfangsgewicht der Tiere 40 g).

Versuchsdauer (Wochen)	2.	4.	6.	8.
Anzahl der Tiere pro Gruppe	16 (12)*	16 (12)*	16 (12)*	8 (6)*
Körpergewicht* in g				
Kontrollgruppe	119 ± 6	207 ± 14	291 ± 19	358 ± 14
Versuchsgruppe II	111 ± 5	194 ± 10	278 ± 16	341 ± 21
Versuchsgruppe III	112 ± 8	195 ± 13	276 ± 17	326 ± 14
Futterverzehr in g				
Kontrollgruppe	98 ± 8	121 ± 6	138 ± 14	130 ± 12
Versuchsgruppe II	100 ± 7	114 ± 5	132 ± 11	128 ± 18
Versuchsgruppe III	99 ± 3	117 ± 11	131 ± 16	119 ± 12

*) 16 Tiere in der Kontrollgruppe sowie Versuchsgruppe III, 12 Tiere in Versuchsgruppe II.

Statistisch signifikante Unterschiede bei den Gewichtszunahmen waren lediglich in der ersten Versuchswoche zu verzeichnen.

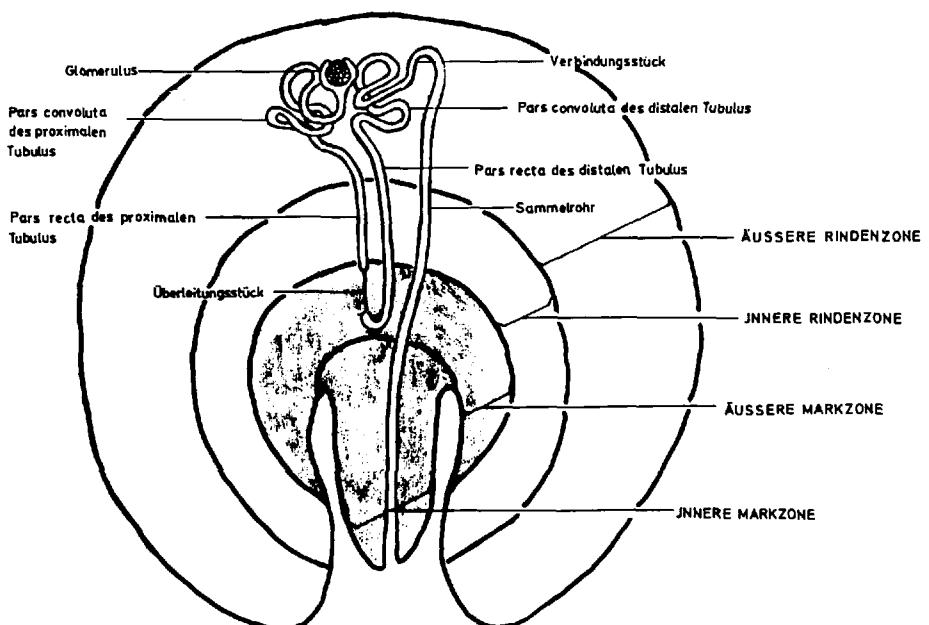


Abb. 1. Querschnitt durch die Niere (schematisch) mit Einteilung der Rindenzenen nach Randerath und Hieronymi.

Tab. 5. Durchschnittliche Organgewichte in % des Körpergewichtes bei den Tieren des Versuchs 1.

	Leber		Niere	
	Ration I	Kontrolle	Ration I	Kontrolle
2. Wo.	4,41 ± 0,12	4,54 ± 0,17	1,04 ± 0,04	1,01 ± 0,03
4. Wo.	4,49 ± 0,23	4,39 ± 0,22	0,91 ± 0,06	0,92 ± 0,07
6. Wo.	3,85 ± 0,14*	3,54 ± 0,11	0,75 ± 0,11	0,69 ± 0,05
8. Wo.	3,92 ± 0,24*	3,52 ± 0,12	0,73 ± 0,03	0,69 ± 0,05
10. Wo.	3,51 ± 0,10**	3,39 ± 0,16	0,69 ± 0,05	0,69 ± 0,05

*) p = 0,002, **) p = 0,02. Werte von Kontrollen signifikant verschieden (U-Test).

An den Nieren der Ratten wurden sowohl bei den Versuchsgruppen als auch bei den Kontrollgruppen ab der 2. Woche in der Rinde und in der äußeren Markschicht herdförmige lymphohistiozytäre Infiltrate im Interstitium gefunden. Ab der 4. Woche traten bei der Mehrzahl der Tiere und bei beiden Gruppen konzentrisch geschichtete, rundliche Verkalkungsherde auf. Ihre Größe überschritt selten den Durchschnitt eines Tubulus. Hyaline Zylinder fanden sich ab der 4. Woche in den Tubulusabschnitten der Rinde und der äußeren Markschicht. Diese Veränderungen sind alle größtenteils der sogenannten Spontanpathologie zuzuordnen.

Nach Fettfärbung waren sowohl bei den Versuchsgruppen als auch bei den Kontrollgruppen in Nieren- und Leberpräparaten feine Fettröpfchen in der inneren Markschicht bzw. in den Leberparenchymzellen festzustellen. Inwieweit dieser Befund noch als physiologisch anzusehen ist, dürfte umstritten sein.

Von den Veränderungen, die ausschließlich nach Fütterung der Versuchsrationen auftraten, war besonders die Zytomegalie in den erwähnten Abschnitten der Niere dominant. Schon ab der 2. Woche wiesen die Tubuli der inneren Rindenschicht (Pars recta des proximalen Tubulus) Epithelzellen auf, deren Kern und Zytoplasma weniger intensiv gefärbt erschienen als bei den Epithelzellen der äußeren Rindenschicht. Einige dieser Zellen hatten einen leicht vergrößerten Kern. Mit fortschreitender Versuchsdauer wurde die Vergrößerung der Zellkerne in diesen Tubulusabschnitten immer ausgeprägter. In den Nierenpräparaten der Tiere, die nach 6, 8 und 10 Wochen Versuchsdauer getötet wurden, waren deutlich einkernige Riesenzellen erkennbar, die im folgenden als Zellriesen bezeichnet werden.

Die nach Lysinoalaningaben auftretenden Zytomegalieerscheinungen werden zumeist als ab der vierten Woche auftretend beschrieben (2, 11, 12, 15, 17). Sie sind jedoch den in dieser Arbeit dargestellten Befunden sehr ähnlich. Neben diesen Zellriesen, die über die ganze innere Rindenschicht verteilt waren, fanden sich in dieser Zone alle Übergangsstufen bis zur normalen Zellgröße. Bei den veränderten Zellen füllte das Zytoplasma den Zelleib nicht gleichmäßig aus, sondern war wolken- bzw. netzartig verteilt und ließ optisch leere Räume frei. Die Kerne der Zellriesen waren nicht mehr gleichmäßig rund, sondern länglich oder unregelmäßig ausgebuchtet, einige zeigten intensiv angefärbte Nucleoli.

Die Abbildung 2 zeigt eine Aufnahme des Gewebeschnittes eines Tieres der Versuchsgruppe. Die Abbildung 3 sowie die Tabelle 6 geben die Zellgrößenverteilung für die Tiere aus den letzten beiden Wochen Versuchsdauer wieder. Man sieht aus der Abbildung 3 deutlich, daß bei den Tieren, die das hitzegeschädigte Protein erhalten hatten, die Verteilung der Zellkerne in eine höhere Größenklasse verschoben ist. Wie Tabelle 6 zeigt, sind diese Unterschiede in den Durchschnittswerten für die Zellkernflächen zwischen den Gruppen sogar statistisch signifikant.

Epithelzellnekrosen, wie sie bei Gaben von Lysinoalanin über eine längere Zeit auftraten (2, 15, 17), wurden bei den vorliegenden Versuchen nicht gefunden.

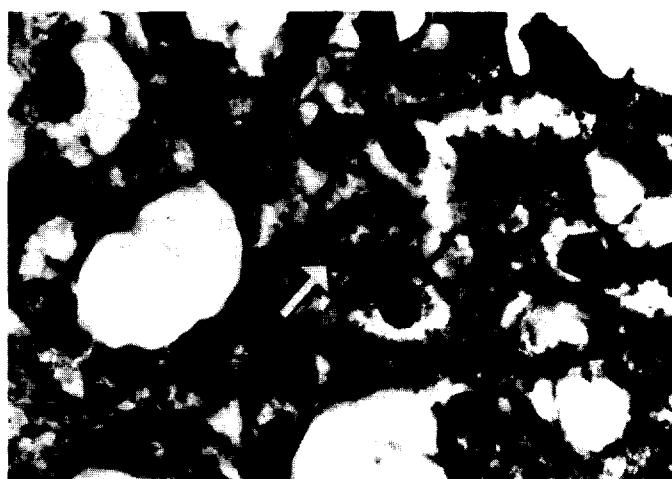


Abb. 2. Histologisches Bild der inneren Rindenzone einer Rattenniere aus Versuch 1 nach 10wöchiger Fütterung des hitzegeschädigten Modellproteins. 320fache Vergrößerung (ohne Berücksichtigung der Photo-Vergrößerung). Neben Zellkernen in Normalgröße ist ein „Zellriese“ (Pfeil) zu erkennen. Daneben verschiedene Übergangsstadien.

Tab. 6. Mittelwerte für die Zellkernflächen der Epithelzellen der Pars recta des proximalen Tubulus in der Rattenniere bei den verschiedenen Gruppen.

		Zellkernfläche in μm^2	
Versuch I	Kontrolle	$20,6 \pm 4,0$	(n = 16) A
	Ration I	$25,3 \pm 7,2$	(n = 16) B
Versuch 2	Kontrolle	$20,0 \pm 4,4$	(n = 16) A, a
	Ration II	$22,3 \pm 6,4$	(n = 12) A, B, b
	Ration III	$23,9 \pm 7,8$	(n = 15) B, b

A, B: $p = 0,01$; a, b: $p = 0,5$, Werte mit verschiedenen Buchstaben unterscheiden sich signifikant (U-Test).

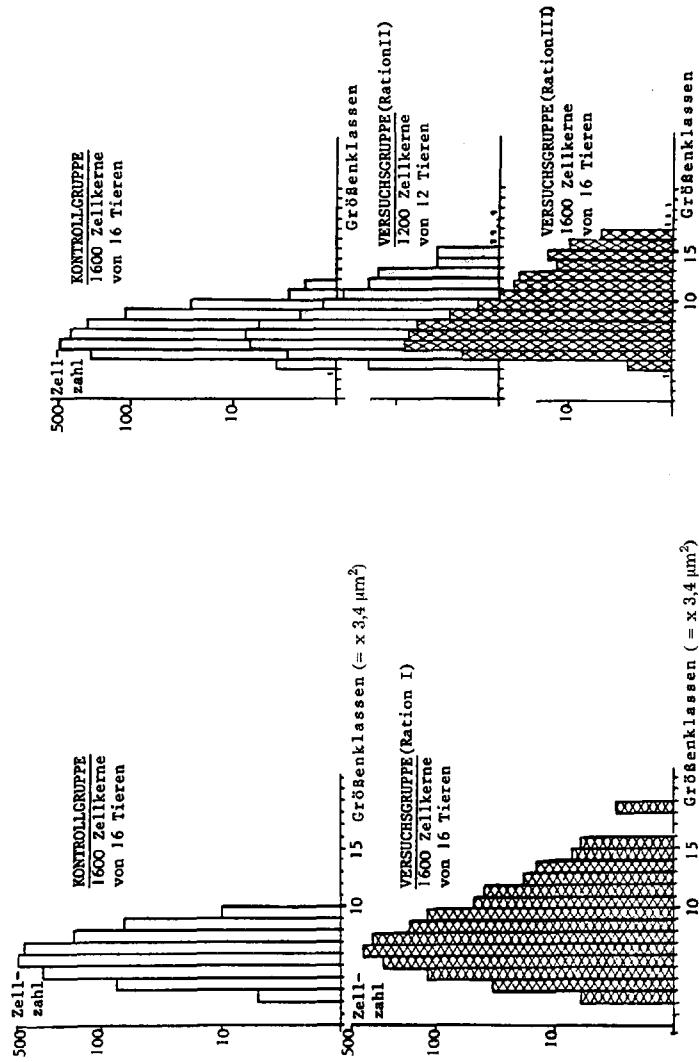


Abb. 3. Größenverteilung der Zellkerne der Pars recta des proximalen Tubulus im halblogarithmischen Maßstab aufgetragen. Eine Klassenbreite für die Größenklassen = $3,4 \mu\text{m}^2$.

Zur Klärung der Frage, ob die optisch leeren Räume im Zytoplasma der Zellriesen Glycogen enthielten, wurde die Karminfärbung nach Best angewendet. Das Ergebnis war jedoch negativ. Die Färbung mit Fettrot-VII-b-Haemalaun (Merck) zeigte eine Fettinfiltration der Tubulusabschnitte der inneren Rindenschicht. Diese Fettinfiltration kann nicht als degenerative Verfettung interpretiert werden, da sich Fetttröpfchen auch in morphologisch unveränderten Zellen fanden. Erwähnenswert ist, daß sich bei den Untersuchungen von Woodard et al. (17) die Fettinfiltration auf den gesamten proximalen Tubulus ausdehnte.

Eine Aussage darüber, welchen Zustand der Zelle die histopathologischen Veränderungen insgesamt repräsentieren, ist bislang nicht möglich. Nach Büchner (1) kann vermutet werden, daß es sich um eine Anpassungsreaktion an einen über längere Zeit gesteigerten Stoffwechsel handelt. Eine Interferenz des Fructoselysins oder anderer Maillard-Produkte mit dem Zellstoffwechsel oder mit den Mechanismen des Stofftransports ist dabei durchaus möglich. Die Tubulusepithelzellen gerade dieses Abschnittes sind ja sehr wesentlich am Aminosäurentransport beteiligt.

In den Versuchen mit Lysinoalanin zeigten sich zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen freiem und proteingebundenem LAL (s. zusammenfassend bei 9). Dies läßt sich durch die relativ schlechte Freisetzung des LAL während der Verdauung erklären (4) und gilt in ähnlicher Weise auch für die hier vorliegenden Verhältnisse. Einer toxisch wirksamen Konzentration des proteingebundenen LAL ab 1400–5000 ppm standen hier Fructoselysinmengen von 21 500–23 000 ppm gegenüber, wenn man das Fructoselysin als verantwortlich oder wenigstens repräsentativ für die auslösende Noxe ansehen darf. Nach eigenen Befunden an vergleichbar hitzegeschädigten Proteinen war jedoch eine Freisetzung und Resorption von 40 % des proteingebundenen Fructoselysins zu erwarten (3). Fructoselysin war in den hitzebehandelten Proteinen allerdings nicht die einzige potentiell wirksame Verbindung. Ausreichende Mengen an reinem Fructoselysin in freier Form standen uns leider nicht zur Verfügung.

Die bisherigen Befunde erlauben daher noch keine endgültige Aussage über das auslösende Agens für das Auftreten der Zytomegalie. Lysinoalanin als Ursache scheidet aus, da in unserem Labor, z. T. übereinstimmend mit Slump¹⁾, kein LAL oder nur Spuren von LAL festgestellt wurden. (Lediglich im Modellprotein II wurden 17 ppm nachgewiesen, was außerordentlich wenig ist.) Nach der Anlage der Erhitzungsversuche war außerdem nicht mit der Bildung von Dehydroalanin oder Ornithinoalanin zu rechnen. In der Diskussion über unsere Befunde, die auf einem Kongreß und in einer Übersichtsarbeit erwähnt wurden (5), vertrat inzwischen Friedman (10) die Ansicht, daß bei der Hitzebehandlung unserer Proteine eine teilweise Racemisierung aufgetreten sei. D-Aminosäuren sollen ja ebenfalls Zytomegalie auslösen können.

Nach unserer Ansicht, die wir gemeinsam mit Finot (pers. Mitteilung 1984) teilen, lagen aber bei den hier angewandten Erhitzungsbedingungen (kein alkalisches Milieu, Temperatur nur 65 °C) keine Bedingungen vor, die eine weitergehende Racemisierung bestimmter Aminosäuren im Pro-

¹⁾ Dr. P. Slump (Zentralinstitut für Ernährungs- und Lebensmittelforschung TNO, Zeist, Niederlande) danken wir für Vergleichsanalysen im Versuchsprotein I.

tein begünstigen würden. Finot (pers. Mitteilung 1973), der inzwischen prinzipiell unsere Befunde nach Fütterung vergleichbar geschädigter Proteine bestätigen konnte, fand keine Zytomegalie nach Gaben von reinem Fructoselysin. Es muß vermutet werden, daß eine oder verschiedene Verbindungen aus dem Zwischenstadium der Maillard-Reaktion (sogenannte Prämelanoidine) die hier erhobenen Befunde auslösten und somit lysinoalaninähnliche Wirkung zeigen.

Literatur

1. Büchner F (1962) Biologie und Pathologie des Kernes und der Kern-Plasmarelationen. In: Allgemeine Pathologie, 4. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München Berlin, S 48–62
2. De Groot AP, Slump P, Feron VJ, Van Beek L (1976) Effects of alkali-treated proteins: Feeding studies with free and protein-bound lysinoalanine in rats and other animals. *J Nutr* 106: 1527–1538
3. Erbersdobler H (1977) The biological significance of carbohydrate-lysine cross-linking during heat treatment of food proteins. In: Friedman M (ed) Protein crosslinking. Nutritional and medical consequences. Advances in experimental medicine and biology, vol 86B. Plenum Press, New York London, pp 367–378
4. Erbersdobler H (1983) Protein utilization and amino acid availability in milk products after technological treatment. *Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte* 35:301–311
5. Erbersdobler H, Brandt A, Scharrer E, von Wangenheim B (1981) Transport and metabolism studies with fructose amino acids. In: Eriksson C (ed) Maillard reactions in food. *Prog Fd Nutr Sci* vol 5, Pergamon Press, Oxford, pp 257–263
6. Erbersdobler H, Holstein B, Lainer E (1979) Gleichzeitige Bestimmung von Lysin, Lysinoalanin, Furosin und Pyridosin und Lebens- und Futtermitteln. *Z Lebensmitteluntersuchung und -Forschung* 168, 6–8
7. Erbersdobler H und Trautwein E (1984) Lysinoalanin – Indikator der Proteinschädigung oder toxischer Lebensmittelbestandteil? *Ernährungsumschau* 31, 147–150
8. Erbersdobler H, Zucker H (1966) Untersuchungen zum Gehalt an Lysin und verfügbarem Lysin in Trockenmagermilch. *Milchwissenschaft* 21:564–568
9. Finot PA (1983) Lysinoalanine in food proteins. *Nutrition Abstracts and Reviews, Series A* 53:67–80
10. Friedman M (1982) Lysinoalanine formation in soybean proteins: Kinetics and mechanism. In: Cherry JP (ed) Food protein deterioration – mechanisms and functionality. ACS symposium series 206. Washington, DC, American Chemical Society, pp 231–273
11. Gould DH, MacGregor JT (1977) Biological effects of alkali-treated protein and lysinoalanine: an overview. In: Friedman M (ed) Protein crosslinking. Nutritional and medical consequences. Advances in experimental medicine and biology, vol 86B. Plenum Press, New York London, pp. 29–48
12. Karayannidis NI, MacGregor JT, Bjeldanes LF (1979) Lysinoalanine formation in alkali-treated proteins and model peptides. *Fd Cosmet Toxicol* 17:585–590
13. Randerath E, Hieronymi G (1958) Urogenitalsystem: Erkrankungen der Harnorgane. In: Cohrs P, Jaffe R, Meesen (Hrsg) *Pathologie der Laboratoriumstiere*, 1. Band Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, S 357–381
14. Reyniers JP, Woodard JC, Alvarez MR (1974) Nuclear cytochemical alterations in protein-induced nephrocytomegaly. *Lab. Invest.* 30:582–588
15. Struthers BJ, Hopkins DT, Dahlgren RR (1978) Reversibility of nephrocytomegaly caused in rats by lysinoalanine. *J Fd Sci* 43:616–618

16. von Wangenheim B (1979) Untersuchungen über die Wirkung von Fructoselysin auf die Tubulusepithelzelle der Ratteniere. Med Vet Diss, München
17. Woodard JC, Short DD, Alvarez MR, Reyniers J (1975): Biological effects of N-(DL-2-Amino-2-Carboxyethyl)-L-lysine, Lysinoalanine. In: Friedman M (ed) Protein nutritional quality of foods and feeds II. Marcel Dekker, New York, pp 596–618

Eingegangen 20. Juli 1984

Für die Verfasser:

H. Erbersdobler, Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität Kiel, Düsternbrookerweg 17/19, 2300 Kiel 1