

## 10 ZUSAMMENFASSUNG

Die Forschung auf dem Gebiet der konjugierten Linolsäureisomere (CLA) hat in den letzten 10 Jahren stetig zugenommen, seitdem ihre besonderen physiologischen Eigenschaften beschrieben wurden und eine gesundheitsfördernde Wirkung für den Menschen in Betracht gezogen wird. In zahlreichen Tierexperimenten zeigten CLA ein antikanzerogenes und antiatherogenes Potential, sowie einen begünstigenden Einfluß auf das Verhältnis von Körperfett zu Körperprotein und den Energiestoffwechsel. CLA sind natürlicherweise in Milch und Milchprodukten und in tierischen Fetten, hauptsächlich von Wiederkäuern, zu finden.

Es wurde beschrieben, daß CLA im Vergleich zu Linolsäure eine geringere Stabilität gegenüber Oxidation oder thermischen Prozessen aufweisen. Dies hängt möglicherweise mit ihrer chemischen Struktur insbesondere mit dem Vorhandensein von konjugierten Doppelbindungen im Molekül zusammen. Die Untersuchung der Stabilität von CLA während der Lebensmittelfabrikation stellt den ersten Teil der vorliegenden Arbeit dar. Dazu wurde der Herstellungsprozeß von Emmentaler Käse verfolgt und der Einfluß auf den CLA Gehalt und das CLA Isomerenmuster überprüft. Der CLA Gehalt in der verwendeten Rohmilch betrug  $8,62 \pm 1,92 \text{ mg/g}$  Fett und im gereiftem Emmentaler Käse wurden  $8,38 \text{ mg/g}$  Fett gemessen. Eine Veränderung des CLA Gehaltes während des Herstellungsprozesses konnte nicht beobachtet werden. Weder die Verwendung verschiedener *Propionibacterium* spp. noch die Veränderung der Prozeßtemperaturen während der Käseherstellung hatten einen Einfluß auf den CLA Gehalt. Desgleichen blieb das CLA Isomerenmuster unverändert. Die Verwendung des Emmentaler Käses bei Koch- und Bratprozesse sowie die Herstellung von Schmelzkäse veränderte den CLA Gehalt nicht. Somit kann geschlossen werden, daß die untersuchten Herstellungsbedingungen keinen Einfluß auf den CLA Gehalt in dieser Art von Lebensmittel haben.

Bis heute ist der Wirkungsmechanismus von CLA nicht geklärt. Es wurde mehrfach vermutet, daß CLA den Arachidonsäurestoffwechsel und die Bildung verschiedener Eicosanoide beeinflusst. Deshalb wurde im zweiten Teil dieser Arbeit die Einwirkung von CLA auf den Eicosanoidstoffwechsel und ihre Metabolisierung in konjugierte langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäure durch Desaturierung und Elongation untersucht.

Dazu wurden die konjugierten C18:3 und C20:3 Metaboliten von 9c11t-C18:2 (als dem CLA Hauptisomer) und ihre radioaktiv-markierten Analoge stereoselektiv

synthetisiert. Die Synthesen wurden mit kommerziell erhältlichen Reagenzien in 12 Stufen durchgeführt. Der Syntheseweg beinhaltet zwei hoch stereoselektive Wittig-Reaktionen, durch welche zwei Doppelbindungen in cis-Konformation gebildet wurden. Als Aldehyd wurde in der zweiten Wittig-Reaktion (2E)-Non-2-enal verwendet um die trans-Doppelbindung zu bilden. Zur Verhinderung von Isomerisierungsreaktionen an der neuzubildenen Doppelbindung wurde die zweite Wittig-Reaktion unter veränderten Reaktionsbedingungen mit einer sehr schwachen Base durchgeführt. Das verwendete Reaktionsschema ermöglichte in der letzten Stufe die Bildung der radioaktivmarkierten oder nicht markierter freien Fettsäure durch Anwendung einer Grignard-Reaktion.

Die Verstoffwechslung von CLA in konjugierte C20:4 wurde in *in-vitro* Desaturierungs- und Elongationsversuchen an isolierten Rattenlebermikrosomen untersucht. Als erstes wurde die  $\Delta 6$ -Desaturierung der CLA Isomere im Vergleich zu Linolsäure untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß 10t12c-C18:2 in vergleichbarer Menge wie Linolsäure umgesetzt wurde, während nur halb soviel 9c11t-C18:2 verstoffwechselt wurde. Die weitere Untersuchung der Elongation und  $\Delta 5$ -Desaturierung an den synthetisierten konjugierten C18:3 und C20:3 Metaboliten ergab, daß 6c9c11t-C18:3 besser umgesetzt wurde als  $\gamma$ -Linolensäure. 8c11c13t-C20:3 wurde fünfmal weniger in 5c8c11c13t-C20:4 umgesetzt als di-Homo- $\gamma$ -Linolensäure in Arachidonsäure. Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, daß 9c11t-C18:2 hauptsächlich in konjugiertes C20:3 metabolisiert wird.

In einer *in-vivo* Interventionsstudie wurde der Einfluß von mit der Nahrung zugeführtem 9c11t- und 10t12c-C18:2 auf den PGI<sub>2</sub> und TXA<sub>2</sub> Stoffwechsel in jungen und erwachsenen Ratten untersucht. Die Gehalte an PGI<sub>2</sub> in Plasma und TXA<sub>2</sub> in Serum wurden durch Analyse der stabilen Metaboliten 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  und TXB<sub>2</sub> ermittelt. Eine signifikante Verminderung des TXB<sub>2</sub> Gehaltes wurde nach Fütterung von 10t12c-C18:2 in der jungen Ratte beobachtet. Die Gabe von 9c11t-C18:2 bewirkte nur eine geringe nicht signifikante Verminderung des TXB<sub>2</sub> Gehaltes in der jungen Ratte. Nur geringe nicht signifikante Veränderungen des 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  Gehaltes wurden in der jungen Ratte beobachtet. In der erwachsenen Ratte wurden keine Wirkungen beobachtet. Die beobachteten Ergebnisse lassen eine Wechselwirkung von CLA mit den Enzymen des Thromboxan Stoffwechsels und eine Verringerung des Precursors vermuten. Weiterhin scheinen die Resultate altersabhängig zu sein, da die jungen Ratten stärker auf die CLA Gabe reagierten.