

Biotransfer und Biotransformation von bioaktiven Futterinhaltsstoffen ins Ei

Prof. Dr. Waldemar Ternes und Dr. Astrid Drotleff (Hannover)

Einleitung

Der Mensch nimmt mit der Nahrung eine Fülle von Inhaltsstoffen zu sich, die funktionelle Eigenschaften wie z. B. eine antioxidative oder vitaminartige Wirkung aufweisen. Vielfach werden Lebensmittel speziell mit Substanzen angereichert, um deren positive Wirkung entweder im Lebensmittel selbst auszunutzen oder einen entsprechenden Effekt im Organismus zu erzielen.

Mit dem Begriff des Biotransfers wird im hier verwendeten Zusammenhang der Übergang eines Stoffes aus der Nahrung in ein biologisches System bezeichnet. Man versteht darunter das Ausmaß, mit dem ein funktioneller Bestandteil aus einer Futtermittelmatrix freigesetzt, resorbiert und in die systemische Zirkulation gelangt. Der Biotransfer kann in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten (Blut, Urin, Milch) ermittelt werden. Am Wirkungsort des funktionellen Stoffes (z. B. am Rezeptor) ist eine Substanzkonzentration beim Menschen meist nicht direkt erfassbar, da damit die Entnahme von Geweben verbunden ist.

Ein sehr gut geeignetes Hilfsmittel, Erkenntnisse über den Biotransfer von Stoffen zu erlangen ist es, den Übergang von Substanzen aus dem Futter in das Hühnerei zu untersuchen. Das Ei als leicht zugängliches tierisches Produkt macht invasive Eingriffe in den Organismus überflüssig und erlaubt wertvolle Schlüsse auf die Dynamik von Substanzen und deren Bindung an weitere Inhaltsstoffe, meist Proteine und Lipoproteine. Eine weitere Möglichkeit, um biologische Aktivitäten aufzuklären, ist die Erfassung von Schlupfraten aus befruchteten Eiern, die eventuell auch Postulationen auf unerwünschte Wirkungen ermöglichen. Mehrfach konnten wir selektive Mechanismen nachweisen, die bei Mensch und Ei ähnlich sind. Beispiele hierfür sind die Unterschiede in den Konzentrationen von bioaktiven Stoffen in verschiedenen Lipoproteinen und auch selektive Resorptionen, die von der stereochemischen Struktur abhängen.

Zwei Ziele werden bei der Untersuchung des Biotransfers verfolgt:

- Liegt ein bioaktiver Stoff mit einem hohen Biotransfer im Ei vor und besitzt dieser Stoff eine hohe „gesundheitsfördernde“ Wirkung, dann nähern wir uns den „Functional Foods“ und haben gleichzeitig einen Hinweis über den biologischen Transfer erarbeitet, der belegt, dass mit einiger Wahrscheinlichkeit der Stoff im menschlichen Körper seine „gesundheitsfördernde“ Wirkung entfalten kann.
- Ist die Biotransferrate gering, dann kann z. B. im Futter- oder Lebensmittel die bioaktive Wirkung ausgenutzt werden, ohne dass die hohe Biotransferrate die Konzentrationen im Körper ansteigen lässt.

Es besteht jedoch auch ein gewisses Gefahrenpotenzial. So kann der Biotransfer eines aktiven Stoffes anders sein wenn er aus einem Blatt resorbiert wird, als wenn der bioaktive Stoff isoliert und frei in einem Extrakt vorkommt.

Die hohe Biosyntheseleistung eines Huhnes lässt auch bei „normalen“ Konzentrationen im Futter leicht die bioaktiven Stoffe im Ei nachweisen. Als Vergleich: Ein Huhn produziert pro Tag ein 70 g schweres Ei. Im biologischen Sinn auf den Menschen übertragen würde das bedeuten,

dass er etwa alle 14 Tage die Extremitäten abgeben und neu aufbauen müsste. Das Huhn kann sich daher auch leicht über das Ei von bioaktiven Substanzen durch Ausscheiden befreien. Im folgenden stellen wir verschiedene funktionelle Substanzen vor, deren Biotransfer und Biotransformation vom Hühnerfutter ins Ei Gegenstand unserer Forschung waren. Die Konzentrationen der einzelnen Lebensmittelinhaltsstoffe im Futter lagen in Bereichen, die bei einer ausgewählten menschlichen Kost vergleichbar sind.

Bioaktive Stoffe aus Gewürzen

Als Beispiele für diese Stoffgruppe werden Rosmarin, Salbei, Thymian und Pfeffer behandelt, wobei in Rosmarin und Salbei die gleichen bioaktiven Inhaltsstoffe vorliegen.

Von den Gewürzen mit starker antioxidativer Wirkung haben vor allem Rosmarin und Thymian eine breite Anwendung gefunden. Sie sind besonders gut dazu geeignet, die Haltbarkeit von Lebensmitteln zu verlängern. Daher werden diese Gewürze bzw. deren Extrakte nicht nur wegen ihrer würzenden, sondern auch aufgrund ihrer antioxidativen Eigenschaft Lebensmitteln zugesetzt. So wird etwa in der Lebensmittelindustrie die Haltbarkeit von Fleisch-erzeugnissen durch Zusatz von Rosmarinextrakt verlängert. Obwohl Gewürzextrakte aufgrund ihrer antioxidativen Eigenschaften in der Lebensmittelindustrie zunehmend zielgerichtet verwendet werden, ist bei vielen Gewürzen wenig über Physiologie und Bioverfügbarkeit der einzelnen bioaktiven Substanzen bekannt. So sind Untersuchungen zum Metabolismus und zur Toxizität (in Zellsystemen) der am stärksten antioxidativ wirksamen Inhaltsstoffe von Thymian und Rosmarin (p-Cymen-2,3-diol, Carnosol und Carnosolsäure) von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt worden. In Zellsystemen weist z. B. Carnosolsäure eine hohe antikarzinogene Wirksamkeit auf. Untersuchungen über den Biotransfer dieser Gewürzinhaltsstoffe sind entsprechend in der Literatur nicht erwähnt.

Die Toxizität von Thymol aus Thymian dagegen ist seit langem bekannt. Dauernde Zufuhr in Form thymolhaltiger Mundwässer, Zahnpasten usw. kann Thyreotoxikosen (Schilddrüsenüberfunktion) auslösen (TÄUFEL et al., 1993). AUSGULEN et al. (1987) untersuchten den Metabolismus von Carvacrol und Thymol in Ratten. Die im Urin enthaltenen Metaboliten von Thymol zeigen eine große Ähnlichkeit zu den für Carvacrol gefundenen. Als Metaboliten wurden Substanzen identifiziert, die im Vergleich zum Thymol eine Oxidation der Methylgruppe bzw. der Isopropylgruppe zu dem entsprechenden Alkohol oder der entsprechenden Carbonsäure aufwiesen. Die aromatische Hydroxilierung spielt bei dem Metabolismus von Thymol und Carvacrol nur eine sehr geringe Rolle. So konnte nur bei Carvacrol die Bildung von p-Cymen-2,3-diol als Metabolit beobachtet werden.

Wenn an Legehennen Futter verabreicht wird, das funktionelle Substanzen enthält, zeigt sich eine charakteristische Dynamik. Bei entsprechenden Fütterungen nahm die Konzentration vom 1. bis 10. Tag zu und erreichte nach etwa 10 Tagen ein stabiles Plateau. Wenn der Inhaltsstoff nicht mehr im Futter vorhanden ist, gehen die Gehalte im Ei nach 10 Tagen auf den Anfangszustand zurück.

Bei einem Gehalt an Rosmarinextrakt von 0,28 g/100 g Futter (entsprechend eines Gehaltes von 50 mg Carnosolsäure als bioaktive Substanz pro 100 g Futter) beträgt die Konzentration im Eigelb 40 ng/g. Von der im Futter vorhandenen Carnosolsäure gehen 0,0024 % ins Eigelb über, im Eiklar ist keine Carnosolsäure nachweisbar. Der Biotransfer ist also als eher gering einzustufen (KRAUSE und TERNES, 2000).

Abbildung 1: Konzentration der Carnosolsäure im Eigelb - ab dem 20. Tag Fütterung ohne Rosmarinzusatz

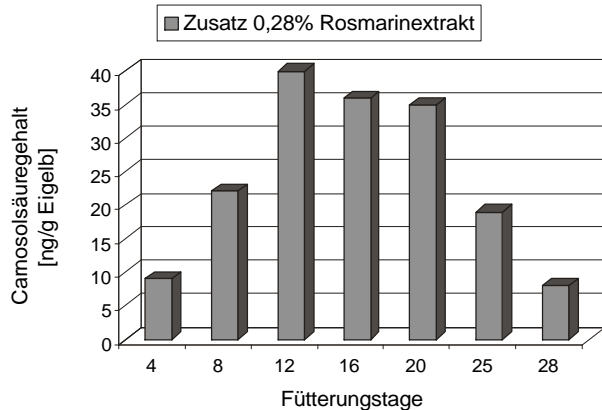
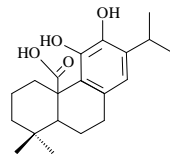


Abbildung 2: Strukturformel der Carnosolsäure



Bei einem Thymianextraktgehalt im Futter von 1,1g/100 g (entspricht 50 mg p-Cymen-2,3-diol /100 g Futter und 224 mg Thymol/100 g Futter) finden sich im Eigelb ca. 100 ng p-Cymen-2,3-diol/g Eigelb und 650 ng Thymol/g Eigelb. Dieses entspricht einem Übergang vom Futter ins Eigelb für p-Cymen-2,3-diol von 0,0035 % und für Thymol 0,0063 % (KRAUSE und TERNES, 1999).

Abbildung 3: Konzentration von Thymol und p-Cymen-2,3-diol im Eigelb - ab dem 21. Tag Fütterung ohne Thymianzusatz

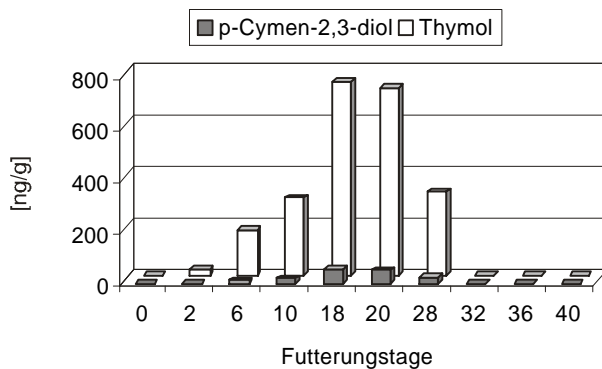
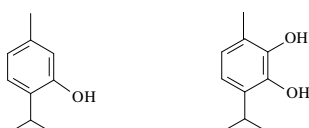


Abbildung 4: Strukturformeln von Thymol und p-Cymen-2,3-diol



Die obigen Ergebnisse zeigen für die Inhaltsstoffe aus Rosmarin und Thymian sehr geringe Transferraten. Eine antioxidative Wirkung im Körper ist, obwohl Carnosolsäure und p-Cymen-2,3-diol eine hohe antioxidative Kapazität besitzen, wohl nur gering. Die Ergebnisse beleuchten auch die Versuche der Erzeugung von „Kräuter-Eiern“ unter einem neuen Aspekt, denn nach Gewürzen haben diese Eier nicht geschmeckt.

Pfefferinhaltsstoffe

Beim Pfeffer ist das Piperin für den brennend scharfen Geschmack verantwortlich. Die von uns durchgeführten Untersuchungen sind die Folge eines Zufalls. Das Piperin war als Kontaminant in einem Gewürzextrakt enthalten. Nach einer oralen Verabreichung von Piperin (170 mg/kg) konnten im Urin von Ratten die Metaboliten Piperonylsäure, Piperonylalkohol, Piperonal und Vanillinsäure und in der Galle der Metabolit Piperinsäure identifiziert werden. Piperin war im Urin und in der Galle nicht enthalten (BHAT und CHANDRASEKHARA, 1987). Die Untersuchungen zeigen, dass Piperin während der Absorption keine metabolische Veränderung erfährt, da nur Piperin im Darmgewebe nachzuweisen war. Die vermehrte Ausscheidung (Urin, Fäzes) von konjugierten Uronsäuren, konjugierten Sulfaten und Phenolen haben gezeigt, dass die Glucuronisierung und Sulfatisierung den wichtigsten Schritt für die Disposition von Piperin in Ratten darstellen (BHAT und CHANDRASEKHARA, 1986).

Untersuchungen von KHAJURIA et al. (1998) zur permeablen Charakteristik von Piperin an Ratten und Gewebesäcken zeigen, dass die Aufnahme von Piperin sehr schnell erfolgt. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse vermuten sie einen transzellularen Weg für die Absorption von Piperin. Von Bedeutung bei der Wiedergabe dieses Literaturspiegels ist, dass Untersuchungen zur Z-E-Isomerisierung von Piperin durch den Stoffwechsel nicht literaturbekannt sind und eine solche Isomerisierung erst durch eigene Arbeiten erkannt und interpretiert werden konnte (KRAUSE, 1999). Im Pfeffer kommt fast nur Piperin vor, welches zwei E-ständige Doppelbindungen besitzt. Bekannt ist, dass durch UV-Licht drei Isomere, das Z-E-Piperin (Isopiperin), das E-Z-Piperin (Isochavicin) und das Z-Z-Piperin (Chavicin) aus dem E-E-Piperin gebildet werden. Etwas verwundert mussten wir feststellen, dass im Eigelb und Eiklar alle vier Piperinisomere nachweisbar waren, wobei deren Konzentrationen im Eigelb deutlich höher lagen als im Eiklar.

Abbildung 5: Piperinisomere im Eigelb nach Fütterung

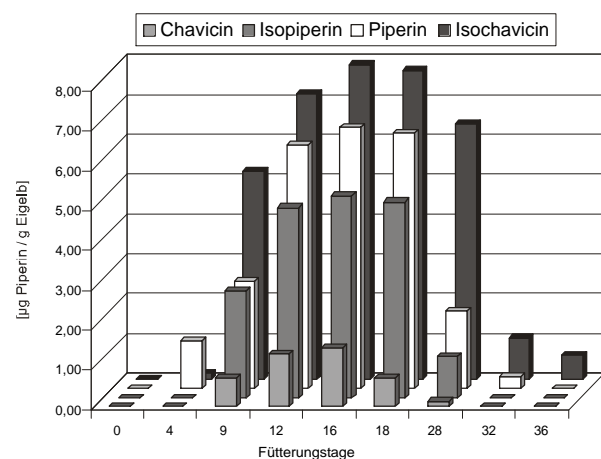
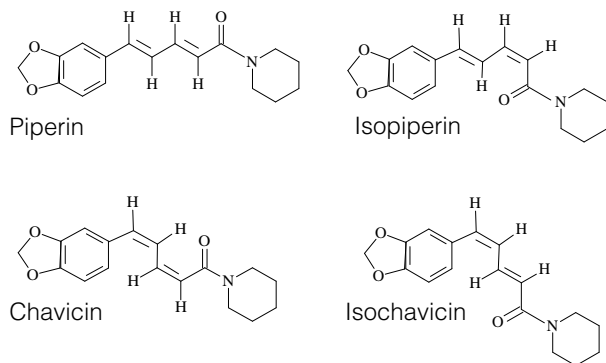


Abbildung 6: Strukturformeln der Piperininomere

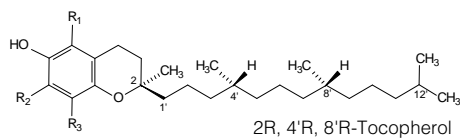


Die Konzentration an Piperin im Futter betrug 0,053 %, die Piperininomere waren im Futter nicht nachweisbar und bildeten sich nicht während der Lagerung in den Futter-schalen. Der Übergang aller Isomere vom Futter in das Eigelb betrug ca. 0,6 % (KRAUSE, 1999). Damit ist der Biotransfer deutlich höher als bei den Thymian- und Rosmarininhaltstoffen.

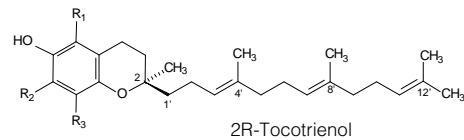
Vitamine als bioaktive Stoffe

Als Beispiel für Vitamine als bioaktive Stoffe werden die Vitamine E, D und K behandelt. Vitamin E setzt sich aus 4 Tocopherolen und 4 Tocotrienolen zusammen, deren Gesamtbezeichnung Tocochromanole umfasst alle Isomere als Vitamin E.

Abbildung 7: Strukturformeln von Vitamin E



	R ₁	R ₂	R ³
α-Tocopherol	CH ₃	CH ₃	CH ₃
β-Tocopherol	CH ₃	H	CH ₃
γ-Tocopherol	H	CH ₃	CH ₃
δ-Tocopherol	H	H	CH ₃

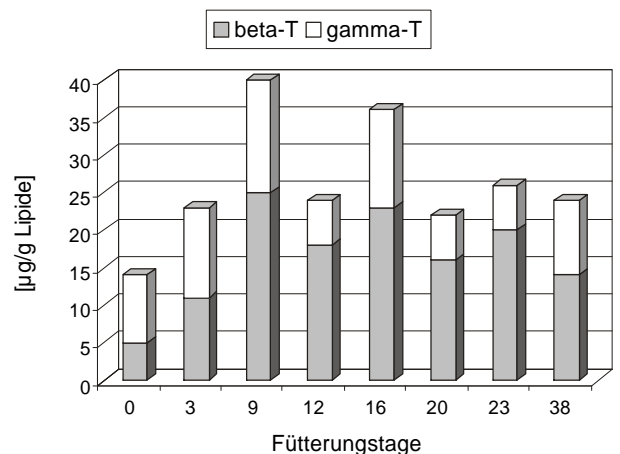
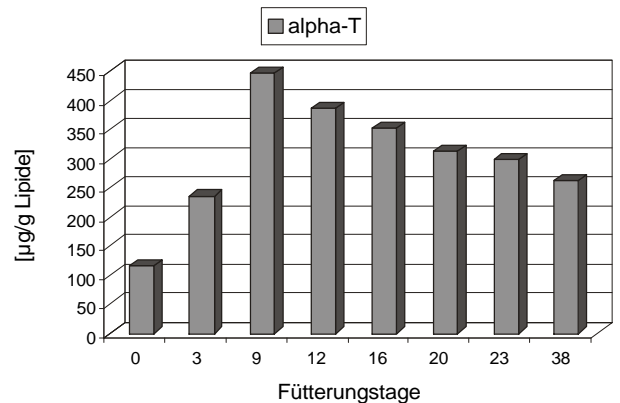


	R ₁	R ₂	R ₃
α-Tocotrienol	CH ₃	CH ₃	CH ₃
β-Tocotrienol	CH ₃	H	CH ₃
γ-Tocotrienol	H	CH ₃	CH ₃
δ-Tocotrienol	H	H	CH ₃

Von der Leber wird α-Tocopherol über die VLDL-Fraktion in die LDL-Fraktion und danach in die HDL-Fraktion des Blutes abgegeben. Es ist im Blut zu mehr als 90 % an die LDL- und HDL-Fractionen gebunden. Aus der HDL-Fraktion kann das α-Tocopherol auch wieder in die LDL-Fraktion übergehen (TRABER und KAYDEN, 1989). Für α-Tocopherol ist ein spezifischer Träger im Blut bisher nicht

beschrieben worden. In der Leber ist ein Tocopherol-Bindeprotein für die bevorzugte Sekretion von RRR-α-Tocopherol von der Leber zu den Lipoproteinen in das Blut verantwortlich. Deshalb weist α-Tocopherol auch eine höhere Bioverfügbarkeit gegenüber anderen Tocopherolen auf (TRABER et al., 1990). Entscheidend für die Vitamin E-Aktivität ist wohl die Wechselwirkung der einzelnen Isomere des Vitamin E's mit dem Bindeprotein.

Abbildung 8: a-Tocopherol- und b- und g-Tocopherol-Gehalte in den Plasmalipiden des Eigelbs bei Fütterung mit Sonnenblumenöl*



* bis zum 9. Tag 7,5 % Sonnenblumenöl, ab dem 9. Tag 3,8 % Sonnenblumenöl im Futter

Bei niedrigen Gehalten im Futter sind die Konzentrationen der Tocochromanole in den Lipiden der Lipoproteine von Plasma und Granula annähernd gleich verteilt. Steigt die Konzentration von Tocopherolen im Futter überproportional an, wird in den Plasmalipiden immer ein höherer Gehalt an α- und γ-Tocopherol beobachtet als in den Granula-Lipiden. α-Tocopherol wird wesentlich mehr in die Eilipide eingelagert als γ-Tocopherol, auch wenn das Futtermittel z. B. mit Zusatz von Leinöl bei γ-Tocopherol eine 4 x höhere Konzentration als α-Tocopherol aufweist. Auch nach längeren Fütterungsperioden mit erhöhten γ-Tocopherol-Konzentrationen sind die α-Tocopherol-Anteile immer noch deutlich erhöht (s. Abb. 8). Ein geringerer Gehalt an β-Tocopherol im Futter führt zwar dazu, dass es deutlich im Ei nachgewiesen werden kann. Seine Vitamin E-Aktivität beträgt im Vergleich zu α-Tocopherol jedoch nur 30 %, somit besitzt es eine deutlich höhere Vitamin E-Aktivität als γ-Tocopherol. Von den Tocotrienolen

konnten im Ei das α -Tocotrienol und das β -Tocotrienol bestimmt werden. Die Konzentrationen an α - und β -Tocotrienolen lagen in der Regel zwischen 3 und 10 mg/kg Lipide. Die α -Tocotrienol-Konzentration im Futter betrug 0,8 mg/kg und die β -Tocotrienol-Konzentration 7,4 mg/kg. Es zeigt sich hier ebenfalls, dass sich die unterschiedliche Vitamin E-Aktivität in dem Biotransfer widerspiegelt, denn die β -Tocotrienol-Konzentrationen waren im Eigelb nur marginal höher als die des α -Tocotrienols, obwohl die Konzentration an α -Tocotrienol nur 1/10 der von β -Tocotrienol entsprach.

Tocotrienole sind, wie bereits erwähnt, Vertreter des Vitamin E (bestehend aus α -, β -, γ -, δ -Tocotrienol) und werden in der Literatur nur selten getrennt von Tocopherolen behandelt. Die biologische und die antioxidative Aktivität der Homologen ist jedoch nicht identisch. So wurde beispielsweise festgestellt, dass α -Tocotrienol im Vergleich zu α -Tocopherol zwar nur etwa 1/3 der Vitamin-E-Aktivität aber eine bis zu 60fach höhere antioxidative Wirkung in biologischen Membranen aufweist (SERBINOVA et al., 1991; PACKER, 1992; SUARNA et al., 1993; SUZUKI et al., 1993). So hat dieser Widerspruch zwischen der Bioaktivität und der Radikalfängeraktivität zu Irritationen geführt, die noch nicht ganz beseitigt sind (GASSMANN, 1995). Vitamin E ist das wichtigste, wenn nicht sogar das einzige Antioxidans in der biologischen Membran, das zum Abbruch einer Radikalkettenreaktion führen kann. Seine Membrankonzentration ist jedoch sehr gering: gewöhnlich nur 0,1-0,5 nmol/mg Protein und weniger als 1 Molekül pro 1000-2000 Membran-Phospholipiden (PACKER u. KAGAN, 1993). Trotz dieser niedrigen molaren Konzentration kommt es unter Normalbedingungen nicht zu oxidativen Schäden an Membranlipiden und -proteinen.

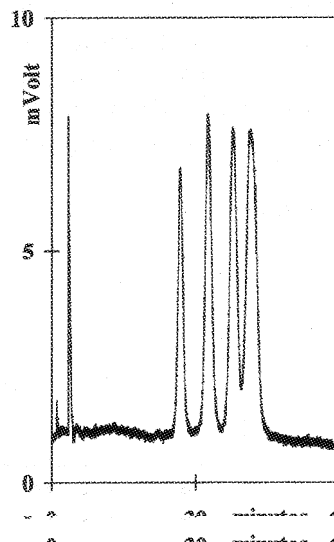
Wegen der physiologisch hochinteressanten Einschätzung der Tocotrienole sind einige chemische Synthesen vorgeschlagen worden. Praktikable Wege führen jedoch häufig zu racemischen Z/E-Tocotrienolen, so dass für jedes der vier Tocotrienole acht Isomere möglich werden (vier geometrische Isomere und vier R,S-Stereoisomere). In der Natur dagegen kommen Tocotrienole nur in der 2R,3'E,7'E-Konfiguration vor. So zeigt α -Tocotrienol in vitro eine höhere Schutzwirkung gegen eine oxidative Hämolyse von roten Blutzellen als α -Tocopherol (TATSU, 1971), ebenso wie eine stärkere Antitumorwirkung in vivo und in vitro, was auf ihre antioxidativen Eigenschaften zurückgeführt wird (KATO et al., 1985; SUNDRAM et al., 1989; KOMIYAMA et al., 1989; KOMIYAMA u. YAMAOKA, 1992; NESARETNAM et al., 1995). Besondere Aufmerksamkeit hat jedoch die cholesterinbiosynthesehemmende Wirkung der Tocotrienole erregt. Durch die Fütterung von Tieren (Schweine, Hühner) mit tocotrienolreichen Extrakten aus Palmöl oder Gerstenöl wurde eine Senkung des Plasma-Cholesterinspiegels beobachtet (QURESHI et al., 1991; WANG et al., 1993). Anhand von Zellkulturen wurde schließlich nachgewiesen, dass γ -Tocotrienol ca. 30mal stärker als α -Tocotrienol die an der Cholesterinbiosynthese beteiligte 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase hemmt und so diese Wirkung entfaltet (PEARCE et al., 1992; PARKER et al., 1992). α -Tocopherol zeigt diesen Effekt nicht.

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Absorption und damit auf die Bioverfügbarkeit eines Stoffs sind dessen chemische Struktur und seine physikalisch-chemischen Eigenschaften. Aber auch eine Vielzahl von endogenen und exogenen Faktoren (Versorgungszustand, Dosierung, Art, Menge und Ballaststoffgehalt der Nahrung u. a.) können die Verwertbarkeit von Vitamin E ebenso fördern wie hemmen (ELMADFA und FAIST, 1993). Darüber, ob die

se Definition auch auf Tocotrienole oder gar deren Seitenkettenisomere übertragbar ist, waren bisher noch keine Stellungnahmen bekannt. Da momentan noch keine Methoden zur Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit existieren, und auch die Bioverfügbarkeit stets nur als relativer Wert angegeben werden kann (COHN, 1997), hat die relative Beurteilung der Z/E-Tocotrienole ebenfalls ihre Berechtigung. Trotz oder gerade wegen einer Vielzahl von Einzeluntersuchungen zur Bioverfügbarkeit des Vitamin E (INGOLD et al., 1987; TRABER et al., 1988; FERSLEW et al., 1993; ACUFF et al., 1994; WEISER et al., 1996; KIYOSE et al., 1997) konnte noch keine allgemein anerkannte Rangfolge der Vitamere und ihrer Stereoisomere aufgestellt werden, da die Versuchsbedingungen für einen direkten Vergleich der Ergebnisse zu unterschiedlich waren.

Erste eigene Untersuchungen zum Biotransfer von Tocotrienolisomeren haben jedoch ergeben, dass es sehr wohl eine biologische Selektion der Tocotrienol-Isomere gibt (DROTLEFF und TERNES, 1999; DROTLEFF und TERNES, 2001). Das natürlich vorkommende E-E-Isomere wird bevorzugt resorbiert, während die Z/E, Z-Z-Isomere deutlich geringer bioverfügbar sind. Die folgenden zwei Abbildungen zeigen, dass bei einem nicht stereoselektiv synthetisch hergestellten α -Tocotrienol im Futter die vier Isomere in unterschiedlicher Konzentration im Eigelb vorkommen.

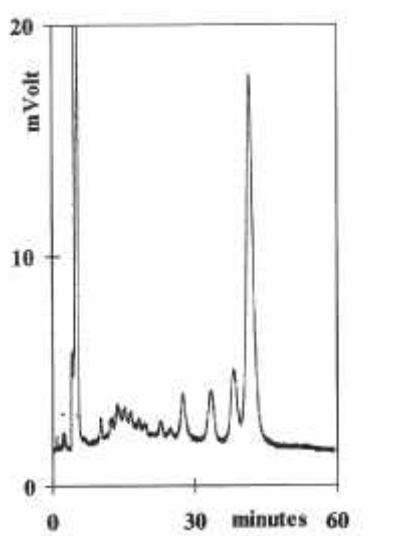
Abbildung 9: Die vier Seitenkettenisomere von synthetischem α -Tocotrienol (20 mg/L) mit E-E- α -Tocotrienol als zuletzt eluierendem Isomer*



* HPLC-Trennung auf der permethylierten β -Cyclodextrin-Phase mit Fluoreszenz-Detektion (Reihenfolge: Z-Z- α -Tocotrienol, zwei Z/E- α -Tocotrienol-Isomere, E-E- α -Tocotrienol)

Aus den Peakhöhen (Abb. 10) lässt sich schließen, dass das naturidentische E-E- α -Tocotrienol-Isomere favorisiert vom Organismus aufgenommen und in das Ei transferiert worden ist. Ausgegangen werden muss von einem Anteil α -Tocotrienol, der sich auch ohne Zufütterung des synthetischen Präparats im Ei wiederfindet. Unter Berücksichtigung, dass der Gesamt- α -Tocotrienol-Gehalt durch die Fütterung auf das Dreifache (s. Abb. 10) angestiegen ist und die Isomere im synthetischen Präparat im gleichen Verhältnis vorliegen, errechnet sich über die Peakhöhen eine Bevorzugung des E-E- α -Tocotrienols gegenüber seinen anderen drei Seitenkettenisomeren um den Faktor 4.

Abbildung 10: Die vier Seitenkettenisomere von α -Tocotrienol aus Eigelb nach Fütterung des Huhns mit synthetischem α -Tocotrienol*



* HPLC-Trennung auf der permethylierten β -Cyclodextrin-Phase nach Isolierung der α -Tocotrienol-Fraktion durch semipräparative HPLC (Diol-Phase)

Vitamin D

Ziel einer Vitamin D-Supplementation könnte es sein, Eier zu erzeugen, deren erhöhter Vitamin D-Gehalt gegen Osteoporose wirken könnte. Oral aufgenommenes Vitamin D wird an ein Vitamin-D-Bindeprotein (DBP) gebunden, welches beim Menschen im Blutplasma als α -Globulin vorliegt. Zusätzlich ist das Vitamin D auch an Lipoproteine gebunden. In der Haut gebildetes Vitamin D₃ wird nur über den DBP-Komplex im Blut transportiert. Bei domestizierten Vögeln erfolgt dieser Transport durch zwei β -Globuline. Das Vitamin D₃ ist an eine 60 kD Komponente spezifisch gebunden und das Calcidiol an eine 54 kD Komponente (FRIEDRICH, 1987). Beim Übergang von der Leber in das Ei-Ovar über das Blut soll ein Vitamin-D₃-Transportprotein eine Bedeutung haben, welches reich an Ca²⁺ und Phosvitin ist (FRASER u. EMTAGE, 1976). Bei Vögeln soll Vitamin D₂ rascher metabolisiert und ausgeschieden werden als Vitamin D₃. Die Bioaktivität des Vitamin D₂ beträgt daher nur 10 % der des Vitamin D₃ (DE LUCA et al., 1976).

Abbildung 11: Vitamin D₂- und D₃-Gehalte in den Lipiden der Granula und in den Lipiden des Plasmas des Eigelbs

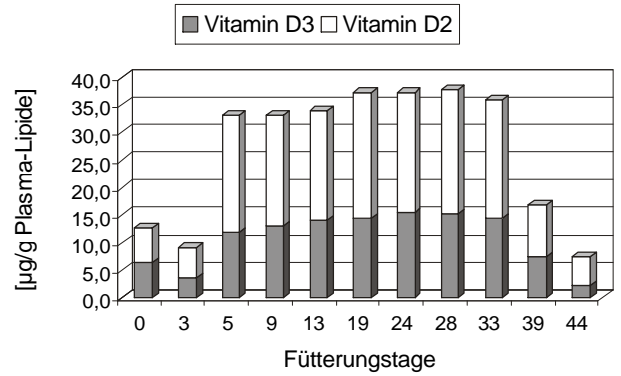
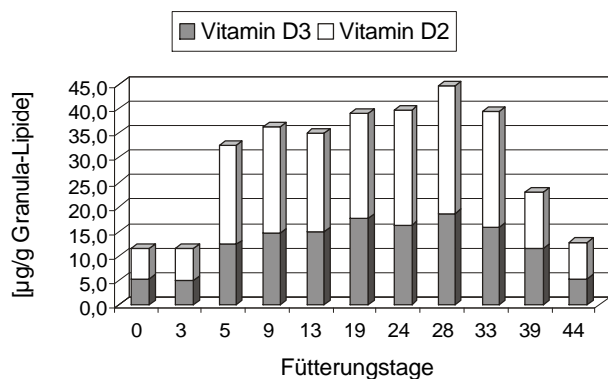
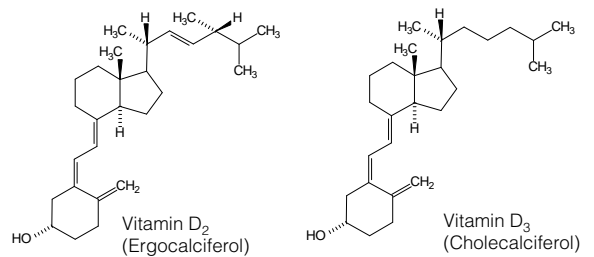


Abbildung 12: Strukturformeln von Vitamin D₂ und D₃



Bei Vitamin D zeigte sich in den Lipoproteinen von Granula und Plasma, bezogen auf die Lipide, eine annähernd gleichmäßige Verteilung. In der Futterration mit Vitamin D-Zusatz war die Vitamin D₂-Konzentration doppelt so hoch wie die des Vitamin D₃. In den Lipiden des Eigelbs ist jedoch die D₂-Konzentration nur etwas höher als die D₃-Konzentration. Obige Ergebnisse wurden von TERNES et al. (1995) publiziert. Entsprechende Korrelationen der Zunahme von Vitamin D im Eigelb bei erhöhter Konzentration im Futter konnten MATTILA et al. (1999) zeigen.

Vitamin K

Die Gruppe der K-Vitamine leitet sich vom 1,4-Naphtochinon ab. Die Vitamine K₁ (Phyllochinon) und K₂ (Menachinon) weisen eine antioxidative Kapazität auf (OHYASHIKI et al., 1991). Das Vitamin-K₁-Hydrochinon und das Vitamin-K₃-Hydrochinon besitzen unter den natürlichen fettlöslichen Antioxidantien in einer Lösung die höchste Aktivität auf freie Radikale, da sie eine 31,4 bzw. 20,9 mal höhere Reaktivität aufweisen als das α -Tocopherol (MUKAI et al., 1989).

Der Vitamin-K-Bedarf wird zur Hälfte in Form des Vitamin K₁ durch die tägliche Nahrung aufgenommen bzw. als Vitamin K₂ durch die Darmbakterien synthetisiert (FRIEDRICH, 1987). Die beste biologische Wirksamkeit des Gesamtmoleküls besitzt die polyisoprenoide Seitenkette unabhängig von ihrer Länge in der C3-Position. Völlig gesättigte Seitenketten zeigen geringere Aktivität und das Z-Isomer des Phyllochinons ist gar nicht aktiv. Die Bioverfügbarkeit wird weiterhin durch zusätzliche Methyl-Substituenten inaktiviert (SUTTIE, 1991). Essentiell ist Vitamin K für die γ -Carboxylierung spezifischer Glutamat-Reste zu γ -Carboxyglutamat-Resten in zahlreichen Proteinen (VOET u. VOET, 1992; FRIEDRICH, 1987).

Das Vitamin K ist in seiner Hydrochinonform Cofaktor der spezifischen mikrosomalen Carboxylase. Diese katalysiert

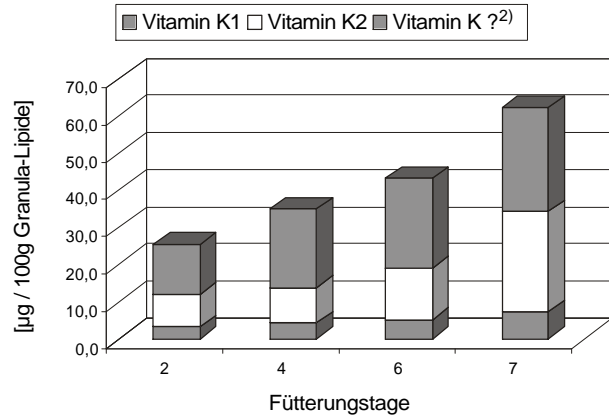
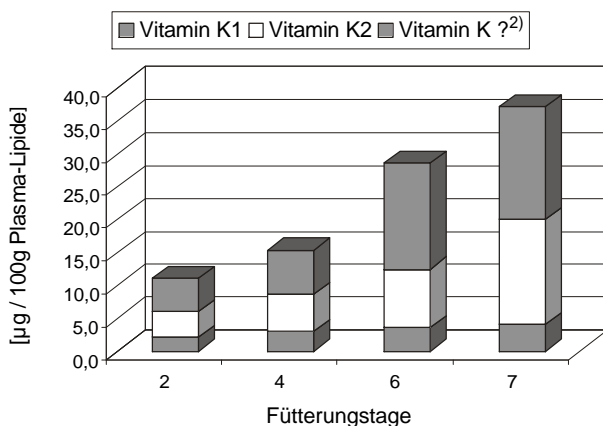
unter Anwesenheit von Kohlendioxid und Sauerstoff die γ -Carboxylierung peptidgebundener Glutamat-Reste. Vitamin K wird dabei zum Vitamin-K-2,3-Epoxid oxidiert. Durch Reduktasen wird es anschließend wieder in das aktive Vitamin zurückgeführt (SUTTIE, 1991). Die Aufgabe der γ -Carboxyglutamat-Reste der Koagulationsproteine besteht darin, Ca^{2+} -Ionen zu binden und die Anlagerung an die Phospholipidmembran zu vermitteln (VOET u. VOET, 1992).

Die Vitamin-K-abhängigen Proteine Ovokalzin und Osteokalzin spielen beim Transport von Calciumionen aus der Eierschale zum wachsenden Embryo bzw. zur Einlagerung des im Aufbau befindlichen Knochengewebes des menschlichen Fötus eine Rolle. Zwischen dem Knochenwachstum von Jugendlichen und dem Osteokalzinspiegeln besteht eine starke Korrelation (VOET u. VOET, 1992; FRIEDRICH, 1987). Alle K-Vitamine sind für die Bildung des für die normale Blutgerinnung notwendigen Prothrombins sowie der Gerinnungsfaktoren VII, IX und X erforderlich.

Die Resorption und der Biotransfer von Vitamin K geschieht auf verschiedene Weise. Phyllochinon wird energieabhängig aufgenommen, die Aufnahme von Menadion und der Menachinone ist dagegen unabhängig von Carrier-substanzen. Nach Inkorporierung in die Chylomikronen gelangt es mit diesen in die Lymphbahnen. Der Transfer in die VLDL findet in der Leber statt und durch die LDL wird Vitamin K auf das Gewebe verteilt (FRIEDRICH, 1987). Zusätzlich zu den hohen Vitamin-K-Aktivitäten in der Leber konnten noch weitaus höhere Werte im Nebennierenmark, im Knochenmark, in der Lunge, in den Nieren und in den Lymphknoten nachgewiesen werden (SUTTIE, 1991). Vitamin-K-Mangel tritt durch die Eigensynthese in der Darmflora nur sehr selten auf. Ein Mangel äußert sich im allgemeinen in den bekannten Symptomen der Hämorrhagie (FRIEDRICH, 1987).

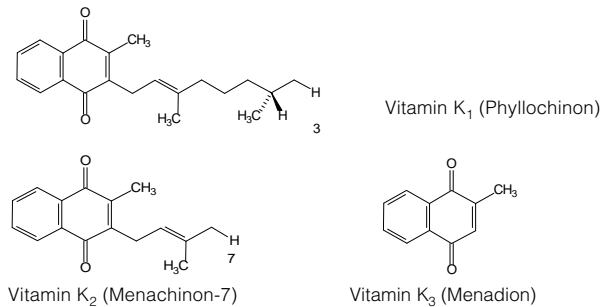
In einer Studienarbeit an der Fachhochschule Lippe (BRODOWSKI, 1995) wurden Hühner mit Vitamin K-reichem Futtermittel gefüttert. Die Vitamin K_1 - und K_2 -Gehalte stiegen an, ebenfalls nahm die Konzentration an einer weiteren Substanz zu, die mit der Erhöhung der Menadion-Konzentration korrelierte (in Abbildung 13 als $K_?$ aufgeführt). In einer Arbeit (SUZUKI u. MASAYUKI, 1997) konnte gezeigt werden, dass Menadion (Vitamin K_3) vollständig zu dem Metaboliten MK-4 (ein Menaquinon) metabolisiert wird und dessen Konzentration im Eigelb parallel zur Konzentration an Menadion im Futter ansteigt.

Abbildung 13: Zunahme der Vitamin K_1 - und K_2 -Konzentration in den Lipiden des Plasmas und der Granula ¹⁾



- 1) die Vitaminkonzentration bezogen auf 100 kg Futter betrug 130 μ g K_1 , 10 μ g K_2 , 4 μ g Menadion
- 2) bei der Komponente $K_?$ handelt es sich möglicherweise um den Metaboliten MK-4, der sich aus Menadion bildet

Abbildung 14: Strukturformeln der Vitamine K_1 , K_2 und K_3



Nichtvitaminogene Inhaltsstoffe aus Ölen

Die ω -3-angereicherten Eier haben mittlerweile ihren Markt erobert. Neben dem Biotransfer der Fettsäuren der für ω -3-Eier ausgenutzt wurde, sind auch Biotransformationen denkbar, wobei die Biosynthese des Huhns ausgenutzt werden kann. Eine Fülle weiterer meist Minorbestandteile harren der Untersuchung des Biotransfers und der Biotransformation. An einem Beispiel ist es gelungen eine Transferrate, die um Faktoren oberhalb von Piperin liegt zu bestimmen (Arbeit in Vorbereitung). Fast immer sind zur Lösung dieser neuartigen Fragestellungen neue Analyseverfahren zu entwickeln.

Flavonoide

Ein Beispiel für die Komplexität bei parallel ablaufenden Komplexbildungs- und Oxidationsreaktionen und unterschiedlicher Bindungsform soll das Beispiel der Flavonole zeigen. Gerade in neuerer Zeit sind über die Bioverfügbarkeit von Quercetin eine Anzahl von Publikationen erschienen. Dabei zeigt sich, dass die Quercetin-Glykoside besser resorbiert werden als das freie Quercetin (Aglykon). Weiterhin hat die Position des Zuckerrestes und die Länge der Saccharidkette einen Einfluss (HOLLMANN u. KATAN, 1999; OLTHOFF et al., 2000; ADER et al., 2000).

Erkenntnisse über den Biotransfer von Flavonoiden sind von besonderem Interesse, da den Flavonoiden eine Vielzahl biologischer Wirkungen zugeschrieben werden. Sie haben verschiedene Aufgaben im pflanzlichen Metabolismus. Durch ihre Aufnahme über die Nahrung können

sie aber auch unterschiedliche Wirkungen auf den tierischen und menschlichen Organismus ausüben. Wichtigste Quellen stellen dabei verschiedene Gemüse- und Obstsorten dar, wobei das qualitative und quantitative Muster der gefundenen Flavonoide von Sorte zu Sorte stark variieren kann. Von besonderem Interesse sind hier die Flavonole und Flavone, die die Hauptgruppe der verzehrten Flavonoide darstellen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass ihr Verzehr mit einem verminderten Risiko der Entstehung von Krebs und Erkrankungen der Herzkranzgefäße in Zusammenhang steht (HARBORNE, 1994; HOLLMAN et al., 1996; HOLLMAN et al., 1996; AUST, 1997; CROZIER et al., 1997; ENGELHARDT u. GALENSA, 1997; HOLLMAN u. KATAN, 1998). Diese günstigen gesundheitlichen Wirkungen werden zurückgeführt auf die Möglichkeit der Verbindungen, als Antioxidantien, Radikalfänger und Chelat-Bildner zu agieren. Die bisher durchgeführten Untersuchungen hinsichtlich der Resorption des freien Quercetins und der entsprechenden Glykoside haben bisher nicht die Oxidationsprodukte erfasst. Neben der nativ vorkommenden Form können auch die Oxidationsprodukte an der Wirkung beteiligt sein.

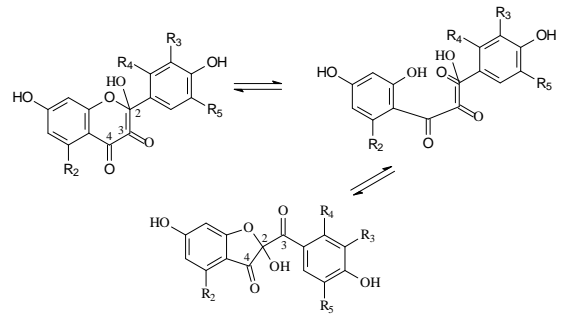
Die Flavonole Quercetin, Kaempferol und Myricetin, sowie die Flavone Luteolin und Apigenin sind die wichtigsten in der Nahrung vorkommenden Flavonoide (HERTOG et al., 1992; HERTOG et al., 1993). Aus der Literatur geht hervor, dass die Verbindungen grundsätzlich mehrere unterschiedliche Typen von Reaktionen miteinander eingehen können (BROWN et al., 1998).

Die gewählten Untersuchungsbedingungen haben dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Lage der jeweiligen Gleichgewichte. Schon im Jahr 1958 berichteten LEWIS und WATTS über die Fähigkeit von Zwiebelsaft und wässrigem Zwiebelextrakt, die Oxidation von Fetten in Gegenwart von Cu^{2+} und Ascorbinsäure deutlich zu vermindern. Sie führen diese Eigenschaft zurück auf die mögliche Komplexierung des Cu^{2+} durch Quercetin, werfen aber bereits die Frage auf, ob die Chelat-Liganden selbst durch Oxidation während der Messungen verändert werden können.

Polyphenole mit antioxidativen Eigenschaften können während ihrer Wirkung als Antioxidantien selbst oxidiert werden (TÄUFEL et al., 1993). Flavone und Flavonole sind auch in diesem Hinblick untersucht worden, es fehlt aber bis heute eine eindeutige Charakterisierung der Redoxreaktionen und den tatsächlich in biologischen Systemen entstehenden Produkten. Ebenso mangelt es an analytischen Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung oxidierteter Polyphenole in natürlichen Matrices. Einige Oxidationsreaktionen und die daraus hervorgehenden Verbindungen sind allerdings für Flavonol, Quercetin und Kaempferol beschrieben. Die Stabilität der Flavone in gebundener Form als Glycoside ist verhältnismäßig groß. Wird der Glycosid-Rest abgespalten, erfolgt eine sehr schnelle Oxidation. Mit einer Abspaltung des Glycosid-Restes ist durch Säurebehandlung bei der technologischen Verarbeitung und während der Magen-Darm-Passage zu rechnen.

Um eine bioaktive Wirkung innerhalb des Körpers zu belegen, ist die Strukturaufklärung des durch Spuren von Cu^{2+} als Prooxidans oxidierten Produktes notwendig und eine Analysenmethode zu entwickeln, wobei die oxidierte Form und die Ursprungsform nebeneinander möglich ist. Beide Anforderungen sind durch eigene Untersuchungen nunmehr erfüllt, so dass diese interessante Stoffgruppe näher und breiter untersucht werden kann (JUNGBLUTH et al., 2000; JUNGBLUTH u. TERNES, 2000).

Abbildung 15: Oxidation der Flavonole in Gegenwart von Cu^{2+} -Spuren



Resümee

Der Biotransfer und die Biotransformation von Lebensmittel-/Futtermittelinhaltsstoffen ins Ei gibt eine Möglichkeit den „wahrscheinlichen Transfer“ bioaktiver Substanzen auch für den Menschen abzuschätzen, und man besitzt ein Kriterium zur Beurteilung, ob solche Substanzen im Körper wirken können. Wenn die Zielsubstanzen die Magen-Darm-Schranke nicht überwinden, sind auch die besten Ergebnisse, z. B. antikarzinogene Wirkung in Zellsystemen, nur bedingt brauchbar.

Der hohe Verbrauch an Futter/kg Körpergewicht bei Hühnern ermöglicht es wissenschaftliche Aussagen zu gewinnen ohne besonders hohe Konzentrationen der Wirkstoffe im Futter. Sind hohe Biotransferraten vorhanden, kann das Ei als Lebensmittel genutzt und das Individuum Huhn möglichst wenig belastet werden.

Literatur

- ACUFF, R. V., S. S. THEDFORD, N. N. HIDIROGLOU, A. M. PAPAS und T. A. ODOM Jr. (1994): Relative bio-availability of RRR- and all- α -tocopheryl acetate in humans: studies using deuterated compounds. *Am J Clin Nutr* 60, 397-402
- ADER, P., A. WESSMANN und S. WOLFFRAM (2000): Bioavailability and metabolism of the flavonol quercetin in the pig. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 28 (7), 1056-1067
- AUST, S. D. (1997): Assessing the antioxidant activities of polyphenols. *Analisis Magazine*, 25 (8), 47-49
- AUSTGULEN, L. T., E. SOLHEIM und R. R. Scheline (1987): Metabolism in rats of p-cymene derivatives: Carvacrol and thymol. *Pharmacol Toxicol* 61, 98-102
- BHAT, B. G. und N. CHANDRASEKHARA (1986): Studies on the metabolism of piperine: absorption, tissue distribution and excretion of urinary conjugates in rats. *Toxicology* 40, 83-92
- BHAT, B. G. und N. CHANDRASEKHARA (1987): Metabolic disposition of piperine in the rat. *Toxicology* 44, 99-106
- BRODOWSKI, K. (1995): Beiträge zur Bestimmung der Vitamine Phyllochinon, Menachinon und Menadion in den Lipoproteinenvon Granula und Plasma im Eigelb. Diplomarbeit, FH Lippe (Lemgo)
- BROWN, J. E., H. KHODR, R. C. HIDER und C. A. RICE-EVANS (1998): Structural dependence of flavonoid interactions with Cu^{2+} ions: implications for their antioxidant properties. *Biochem J* 330, 1173-1178
- COHN, W. (1997): Bioavailability of vitamin E. *Europ J Clin Nutr* 51 (Suppl1), 580-585
- CROZIER, A., E. JENSEN, M. E. J. LEAN und M. S. McDONALD (1997): Quantitative analysis of flavonoids by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chrom A* 761, 315-321
- DE LUCA, H. F. und H. K. SCHNOES (1976): *Annu. Rev. Biochem.* 45, 632
- DROTLEFF, A. M. und W. TERNES (2001): Determination of RS,E/Z-tocotrienols by HPLC. *J. Chromatogr. A* 909, 215-223
- DROTLEFF, A. M. und W. TERNES (1999): Cis/trans isomers of tocotrienols - occurrence and bioavailability. *Eur Food Res Technol* 210, 1-8
- ELMADFA, I. und V. FAIST (1993): Bioavailability of vitamin E. In: *Bundforschungsanstalt für Ernährung (Hrsg) Bioavailability '93, BFE-R-93-01, Karlsruhe*, 300-308

- ENGELHARDT, U. und R. GALENSA (1997): Analytiker Taschenbuch (15), Kapitel Analytik und Bedeutung von Polyphenolen in Lebensmitteln. Springer, Berlin, Heidelberg, 147-178
- FERSLEW, K. E., R. V. ACUFF, E. A. DAIGNEAULT, T. W. WOOLLEY und P. E. STANTON Jr. (1993): Pharmacokinetics and Bioavailability of the RRR and All Racemic Stereoisomers of Alpha-Tocopherol in Humans After Single Oral Administration. *J Clin Pharmacol* 33, 84-88
- FRASER, D. R. und J. S. EMTAGE (1976): Vitamin D in the Avian Egg. Its molecular identity and mechanism of incorporation into yolk. *Biochem. J.* 160, 671-682
- FRIEDRICH, W. (1987): Handbuch der Vitamine. München: Urban & Schwarzenberg
- GASSMANN, B. (1995): Natürlich vorkommende Vitamin-E-Formen - Geschichte und Stand ihrer Bewertung. *Ernährungsumschau* 42 (11), 394-398
- HARBORNE, J. B. (Hrsg.) (1994): The Flavonoids: Advances in Research since 1986. Chapman & Hall, London
- HERTOG, M. G. L., P. C. H. HOLLMAN und M. B. KATAN (1992): Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J Agric Food Chem* 40, 2379-2383
- HERTOG, M. G. L., E. J. M. FESKENS, P. C. H. HOLLMAN, M. B. KATAN und D. KROMHOUT (1993): Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 342, 1007-1011
- HOLLMAN, P. C. H., M. G. L. HERTOG und M. B. KATAN (1996): Role of dietary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease. *Bioactive Comp Food* 24, 785-789
- HOLLMAN, P. C. H., M. G. L. HERTOG und M. B. KATAN (1996): Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem* 57 (1), 43-46
- HOLLMAN, P. C. H. und M. B. KATAN (1998): Intake, Health effects and bioavailability. *Food-and-Chemical-Toxicology*. 37 (9-10), 937-942
- HOLLMAN, P. C. H. und M. B. KATAN (1999): Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. *Arch Tox (Suppl)* 20, 237-248
- INGOLD, K. U., G. W. BURTON, D. O. FOSTER, L. HUGHES, D. A. LINDSAY und A. WEBB (1987): Biokinetics of and Discrimination Between Dietary RRR- and SRR- α -Tocopherols in the Male Rat. *Lipids* 22 (3), 163-172
- JUNGBLUTH, G., I. RÜHLING und W. TERNES (2000): Oxidation of flavonols with Cu(II), Fe(II) and Fe(III) in aqueous media. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1946-1952
- JUNGBLUTH, G. und W. TERNES (2000): HPLC separation of flavonols, flavones and oxidized flavonols with UV-, DAD-, electrochemical and ESI-ion trap MS detection. *Fresenius J. Anal. Chem.* 367, 661-666
- KATO, A., M. YAMAOKA, A. TAMAKA, K. KOMIYAMA und I. UMEZAWA (1985): Physiological effects of tocotrienol. *Abura Kagaku* 34, 375-376
- KHAJURIA, N., U. ZUTSHI und K. L. BEDI (1998): Permeability characteristics of piperine on oral absorption - An active alkaloid from peppers and a bioavailability enhancer. *Indian Journal of Experimental Biology* 36, 46-50
- KIYOSE, C., R. MURAMATSU, Y. KAMEYAMA, T. UEDA und O. IGARASHI (1997): Biodiscrimination of α -tocopherol stereoisomers in humans after oral administration. *Am J Clin Nutr.* 65, 785-789
- KOMIYAMA, K., K. IIZUKA, M. YAMAOKA, H. WATANABE, N. TSUCHIYA und I. UMEZAWA (1989): Studies on the Biological Activity of Tocotrienols. *Chem Pharm Bull* 37 (5), 1369-1371
- KOMIYAMA, K. und M. YAMAOKA (1992): Antitumor Activity of Tocotrienols. In: Packer L, J. FUCHS, (Hrsg.) *Vitamin E in Health and Disease*. Marcel Dekker New York, Basel, Hongkong, 529-523
- KRAUSE, E. L. (1999): Spurenanalytik von Carnosolsäure, p-Cymen-2,3-diol, Thymol, Piperin und den Piperinisomeren in Matrices tierischen Ursprungs. Dissertation, Fachbereich Chemie der Universität Hannover
- KRAUSE, E. L. und W. TERNES (1999): Bioavailability of the antioxidative thyme compounds thymol and p-cymene-2,3-diol in eggs. *Eur Food Res Technol* 209, 140-144
- KRAUSE, E. L. und W. TERNES (2000): Bioavailability of the antioxidative Rosmarinus officinalis compound carnosic acid in eggs. *Eur Food Res Technol* 210, 161-164
- LEWIS, E. J. und B. M. WATTS (1958): Antioxidant and copper binding properties of onions. *J Food Sci* 23, 274-279
- MATTILA, P., K. LEHIKONEN, T. KIISKINEN und V. PIIRONEN (1999): Cholecalciferol and 25-Hydroxycholecalciferol content of chicken egg yolk as affected by the cholecalciferol content of feed. *J. Agric. Food Chem* 47, 4089-4092
- MUKAI, K. et al. (1989): Kinetic study of free-radical-scavenging action of biological hydroquinones in solution. *Biochimica et Biophysica Acta* 985, 313-317
- NESARETNAM, K., N. GUTHRIE, A. F. CHAMBERS und K. CARROLL (1995): Effect of Tocotrienols on the Growth of a Human Breast Cancer Cell Line in Culture. *Lipids* 30 (2), 1139-1143
- OHYASHIKI, T. et al. (1991): Antioxidant effect of Vitamin K homologs on ascorbic acid/Fe²⁺-induced lipid peroxidation of lecithin liposomes. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 39, 976-979
- OLTHOFF, M. R., L. HOLLMANN, P. H. C., T. B. VREE und M. B. KATAN (2000): Bioavailabilities of Quercetin-3-Glucoside and Quercetin-4'-Glucoside Do Not Differ in Humans. *American Society for National Sciences*, 1200-1203
- PACKER, L. (1992): New horizons in vitamin E research - The vitamin E cycle, biochemistry, and clinical application. In: (Hrsg) Packer L, Ong ASH: *Lipid-soluble antioxidants: bio-chemistry and clinical application*. Birkhäuser Verlag, Basel, 1-16
- PACKER, L. und V. E. KAGAN (1993): Vitamin E: The Antioxidant Harvesting Center of Membranes and Lipoproteins. In: Packer L, Fuchs J (Hrsg) *Vitamin E in Health and Disease*. Marcel Dekker New York, Basel, Hong Kong, 977-982
- PARKER, R. A., B. C. PEARCE, R. W. CLARK, D. A. GORDON und J. J. K. WRIGHT (1992): Tocotrienols Regulate Cholesterol Production in Mammalian Cells by Post-transcriptional Suppression of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A Reductase. *J Biol Chem* 268 (15), 11230-11238
- PEARCE, B. C., R. A. PARKER, M. E. DEASON, A. A. QURESHI und J. J. K. WRIGHT (1992): Hypocholesterolemic Activity of Synthetic and Natural Tocotrienols. *J Med Chem* 35, 3595-3606
- QURESHI, A. A., N. QURESHI, J. O. HASLER-RAPACZ, F. E. WEBER, V. CHAUDHARY, T. D. CRENSHAW, A. GAPOR, A. S. H. ONG, Y. H. CHONG, D. PETERSEN und J. RAPACZ (1991): Dietary tocotrienols reduce concentrations of plasma cholesterol, apolipoprotein B, thromboxane B₂, and platelet factor 4 in pigs with inherited hyperlipidemias. *Am J Clin Nutr* 53, 1042S-1046S
- SERBINOVA, E., V. KAGAN, D. HAN und L. PACKER (1991): Free radical recycling and intramembran mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Free Radical Biology & Medicine* 10, 263-275
- SUARNA, C., R. L. HOOD, R. T. DEAN und R. STOCKER (1993): Comparative antioxidant activity of tocotrienols and other natural lipid-soluble antioxidants in a homogeneous system, and in rat and human lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1166, 163-170
- SUNDRAM, K., H. T. KHOR, A. S. ONG und R. PATHMANATHAN (1989): Effects of dietary palm oil on mammary carcinogenesis in female rats induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Canc Res* 49, 1447-1451
- SUTTIE, J. W. (1991): Vitamin K. *Handbook of Vitamins* (Machlin L. J. ed). 2. Aufl. New York: Marcel Dekker Inc.
- SUZUKI, Y. und O. MASAYUKI (1997): Production of hen's eggs rich in vitamin K. *Nutrition Research*, Vol. 17 (10), 167-1615
- SUZUKI, Y. J., M. TSUCHIYA, S. R. WASSALL, Y. M. CHOO, G. GOVIL, V. E. KAGAN und L. PACKER (1993): Structural and Dynamic Membrane Properties of α -Tocopherol and α -Tocotrienol: Implication to the Molecular Mechanism of Their Antioxidant Potency. *Biochemistry* 32, 10692-10699
- TATSU (1971): Relationship between chemical structure and biological activity of vitamin E. I. Free tocopherols. *Vitamins (Japan)* 44, 185-190
- TÄUFEL, A., W. TERNES, L. TUNGER und M. ZOBEL (1993): *Lebensmittellexikon*. 3. Aufl., Behr's Verlag, Hamburg
- TERNES, W., P. KRÄMER, R. MENZEL und K. ZEILFELDER (1995): Verteilung von fettlöslichen Vitaminen (a, E D₂, D₃) und Carotinoiden (Lutein, Zeaxanthin) in den Lipiden von Granula und Plasma des Eigelbs. *Archiv für Geflügelkunde* 5/1995, 261-268
- TRABER, M. G., G. W. BURTON, K. U. INGOLD und H. J. KAYDEN (1990): RRR- and SRR-(-Tocopherols are secreted without discrimination in human chylomicrons, but RRR-(-Tocopherol is preferentially secreted in very low density lipoproteins. *J. Lipid Res.* 31, 675-685
- TRABER, M. G. und H. J. KAYDEN (1989): Preferential incorporation of (-T vs (-T in human lipoprotein. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 517-526
- TRABER, M. G., K. U. INGOLD, G. W. BURTON und H. J. KAYDEN (1988): Absorption and Transport of Deuterium-Substituted 2R,4 R,8 R- α -Tocopherol in Human Lipoproteins, *Lipids* 23 (8), 791-797
- VOET, D. und J. D. VOET, Übers. Hrsg. MAELICKE, A. (1992): *Biochemie*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH, 604
- WANG, L., R. K. NEWMAN, C. W. NEWMAN, L. L. JACKSON und P. J. HOFFER (1993): Tocotrienol and fatty acid composition of barley oil and their effect on lipid metabolism. *Plant Foods for Human Nutrition* 43, 9-17
- WEISER, H., G. RISS, A. und W. KORMANN (1996): Biodiscrimination of the Eight α -Tocopherol Stereoisomers Results in Preferential Accumulation of the Four 2R Forms in Tissues and Plasma of Rats. *J Nutr* 126, 2539-2549