

Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter,
E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen

Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln

Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte

Teil II

Impressum

BfR Wissenschaft

Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen

Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln –
Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte

Bundesinstitut für Risikobewertung
Pressestelle
Thielallee 88-92
14195 Berlin

Berlin 2004 (BfR-Wissenschaft 04/2004)
323 Seiten, 3 Abbildungen, 42 Tabellen
€ 15,-

Druck: Inhalt und buchbinderische Verarbeitung
BfR-Hausdruckerei Dahlem

ISSN 1614-3795 ISBN 3-931675-88-2

Inhalt

1	Vorwort	11
2	Glossar und Abkürzungen	13
3	Einführung	15
3.1	Problemschilderung	15
3.2	Prinzipien der Risikobewertung von Vitaminen und Mineralstoffen einschließlich Spurenelementen	16
3.3	Vorgehensweise zur Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte	17
3.3.1	Berichtsgliederung und -aufbau	17
3.3.2	Prinzipien zur Ableitung von Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln	19
3.3.2.1	Theoretische Grundlagen	19
3.3.2.1.1	Ableitung der für eine zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel tolerierbaren Vitamin- und Mineralstoffmengen	19
3.3.2.1.2	Ableitung der tolerierbaren Gesamtaufuhrmenge eines Vitamins oder Mineralstoffs für Nahrungsergänzungsmittel bzw. der Gesamtaufuhrmenge für angereicherte Lebensmittel	20
3.3.2.1.3	Ableitung der Höchstmenge (TL _{NEM}) für Nahrungsergänzungsmittel	20
3.3.2.1.4	Ableitung der Höchstmenge (TL _{ang. LM}) für angereicherte Lebensmittel	21
3.3.2.2	Praktische Umsetzung	22
3.4	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	22
3.5	Literatur	26
4	Risikobewertung von Natrium	29
4.1	Zusammenfassung	29
4.2	Nährstoffbeschreibung	30
4.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	30
4.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	31
4.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	33
4.3	Risikocharakterisierung	36
4.3.1	Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)	36
4.3.2	Risiken, die langfristig mit hohen Natrium- bzw. Kochsalzzufuhren in Verbindung gebracht werden	37
4.3.2.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mortalität	37
4.3.2.2	Karzinom-Risiko	39
4.3.2.3	Nephrolithiasis-Risiko	39
4.3.2.4	Osteoporose-Risiko	39
4.3.2.5	Risiko der Nierenschädigung	39
4.3.2.6	Belastung des Wasserhaushaltes	40
4.3.3	Mangel, mögliche Risikogruppen	40
4.3.3.1	Mangel	40
4.3.4	Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung	41
4.3.5	Relativer Überschuss, mögliche Risikogruppen	41

4.3.5.1	Relativer Überschuss bzw. pathologische Natriumregulation	41
4.3.6	Mögliche Risikogruppen bei zunehmender Supplementierung mit Natrium/Kochsalz	42
4.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Natrium	42
4.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Natrium in Nahrungsergänzungsmitteln	44
4.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	45
4.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Natrium in angereicherten Lebensmitteln	45
4.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	45
4.5	Literatur	51
5	Risikobewertung von Chlorid	57
5.1	Zusammenfassung	57
5.2	Nährstoffbeschreibung	57
5.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	57
5.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	58
5.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	59
5.3	Risikocharakterisierung	60
5.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	60
5.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	61
5.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	62
5.4	Sichere Gesamttageszufuhr	62
5.4.1	Ableitung der Höchstmenge von Chlorid in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln	63
5.5	Wissenslücken	63
5.6	Literatur	63
6	Risikobewertung von Kalium	65
6.1	Zusammenfassung	65
6.2	Nährstoffbeschreibung	65
6.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	65
6.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	66
6.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	71
6.3	Risikocharakterisierung	73
6.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	73
6.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	76
6.3.2.1	Mangel	76
6.3.3	Mögliche Risikogruppen	77
6.3.4	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	77
6.3.4.1	Übersorgung	77
6.3.5	Mögliche Risikogruppen	78
6.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Kalium	79
6.4.1	Ableitung der Höchstmenge (TL _{NEM}) für Kalium in Nahrungsergänzungsmitteln	80
6.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	80
6.4.2	Ableitung der Höchstmenge (TL _{ang,LM}) für Kalium in angereicherten Lebensmitteln	81
6.5	Wissenslücken	83
6.6	Literatur	83

7	Risikobewertung von Calcium	93
7.1	Zusammenfassung	93
7.2	Nährstoffbeschreibung	93
7.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	93
7.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	94
7.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	97
7.3	Risikocharakterisierung	100
7.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	100
7.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	104
7.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	105
7.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Calcium	106
7.4.1	Ableitung der Höchstmenge von Calcium in Nahrungsergänzungsmitteln	107
7.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	107
7.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Calcium in angereicherten Lebensmitteln	108
7.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	109
7.5	Wissenslücken	110
7.6	Literatur	110
8	Risikobewertung von Phosphor	115
8.1	Zusammenfassung	115
8.2	Nährstoffbeschreibung	115
8.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	115
8.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	116
8.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	118
8.3	Risikocharakterisierung	120
8.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	120
8.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	121
8.3.2.1	Mangel	121
8.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	121
8.4	Sichere Gesamttageszufuhr	122
8.4.1	Ableitung der Höchstmenge von Phosphor in Nahrungsergänzungsmitteln	123
8.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	123
8.4.2	Ableitung der Höchstmenge von Phosphor in angereicherten Lebensmitteln	124
8.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	124
8.5	Literatur	124
9	Risikobewertung von Magnesium	127
9.1	Zusammenfassung	127
9.2	Nährstoffbeschreibung	127
9.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	127
9.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	128
9.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	131
9.3	Risikocharakterisierung	133
9.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	133
9.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	135
9.3.2.1	Mangel	135
9.3.3	Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung	137

9.3.4	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	137
9.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Magnesium	138
9.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Magnesium in Nahrungsergänzungsmitteln	138
9.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	139
9.4.2	Ableitung der Höchstmenge (TL _{ang. LM}) für Magnesium in angereicherten Lebensmitteln	141
9.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	142
9.5	Wissenslücken	143
9.6	Literatur	144
10	Risikobewertung von Eisen	153
10.1	Zusammenfassung	153
10.2	Nährstoffbeschreibung	154
10.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	154
10.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	156
10.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	166
10.3	Risikocharakterisierung	169
10.3.1	Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)	169
10.3.2	Eisenüberladungen und Risiken, die mit hohen Zufuhren und höheren Eisenspeichern in Verbindung gebracht werden	170
10.3.2.1	Andere unerwünschte Effekte	176
10.3.3	Mangel, mögliche Risikogruppen	177
10.3.3.1	Mangel	177
10.3.4	Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung	178
10.3.5	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	179
10.3.5.1	Übersorgung	179
10.3.6	Mögliche Risikogruppen bei zunehmender Supplementierung mit Eisen	180
10.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Eisen	180
10.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln	182
10.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	183
10.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Eisen in angereicherten Lebensmitteln	183
10.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	184
10.5	Literatur	184
11	Risikobewertung von Jod	201
11.1	Zusammenfassung	201
11.2	Nährstoffbeschreibung	201
11.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	201
11.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	202
11.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	206
11.3	Risikocharakterisierung	211
11.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	211
11.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	212
11.3.2.1	Mangel	212
11.3.3	Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung	214
11.3.4	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	215
11.3.4.1	Übersorgung	215
11.3.5	Mögliche Risikogruppen	220

11.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Jod	221
11.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Jod in Nahrungsergänzungsmitteln	224
11.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	224
11.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Jod in angereicherten Lebensmitteln	224
11.4.2.1	Mögliche Handlungsoptionen	226
11.5	Wissenslücken	227
11.6	Literatur	227
12	Risikobewertung von Fluorid	241
12.1	Zusammenfassung	241
12.2	Nährstoffbeschreibung	241
12.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	241
12.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	242
12.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	244
12.3	Risikocharakterisierung	246
12.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	246
12.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	247
12.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	248
12.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Fluorid	249
12.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Fluorid in Nahrungsergänzungsmitteln	249
12.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Fluorid in angereicherten Lebensmitteln	250
12.5	Literatur	250
13	Risikobewertung von Zink	253
13.1	Zusammenfassung	253
13.2	Nährstoffbeschreibung	253
13.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	253
13.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	254
13.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen, Versorgungszustand)	254
13.3	Risikocharakterisierung	255
13.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	255
13.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	256
13.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	256
13.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Zink	256
13.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Zink in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln	257
13.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	258
13.4.1.1.1	Nahrungsergänzungsmittel	258
13.4.1.1.2	Angereicherte Lebensmittel	258
13.5	Literatur	259
14	Risikobewertung von Selen	261
14.1	Zusammenfassung	261
14.2	Nährstoffbeschreibung	261
14.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	261
14.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	262
14.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	266

14.3	Risikocharakterisierung	269
14.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	269
14.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	270
14.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	271
14.4	Sichere Gesamttageszufuhr	272
14.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Selen in Nahrungsergänzungsmitteln	273
14.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	273
14.4.1.2	Ableitung der Höchstmenge für Selen in angereicherten Lebensmitteln	274
14.5	Wissenslücken	274
14.6	Literatur	274
15	Risikobewertung von Kupfer	279
15.1	Zusammenfassung	279
15.2	Nährstoffbeschreibung	279
15.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	279
15.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	280
15.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	282
15.3	Risikocharakterisierung	284
15.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	284
15.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	284
15.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	284
15.3.3.1	Übersorgung	284
15.3.4	Mögliche Risikogruppen für eine Übersorgung	286
15.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Kupfer	286
15.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Kupfer in Nahrungsergänzungsmitteln	287
15.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	287
15.4.2	Ableitung der Höchstmenge für Kupfer in angereicherten Lebensmitteln	288
15.5	Literatur	288
16	Risikobewertung von Mangan	293
16.1	Zusammenfassung	293
16.2	Nährstoffbeschreibung	293
16.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	293
16.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	293
16.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	294
16.3	Risikocharakterisierung	295
16.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	295
16.3.1.1	Mangel	295
16.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	296
16.4	Sichere Gesamttageszufuhr	296
16.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Mangan in Nahrungsergänzungsmitteln und ange-reicherten Lebensmitteln	297
16.5	Wissenslücken	298
16.6	Literatur	298

17	Risikobewertung von Chrom	301
17.1	Zusammenfassung	301
17.2	Nährstoffbeschreibung	301
17.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	301
17.2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf	302
17.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	303
17.3	Risikocharakterisierung	304
17.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	304
17.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	304
17.3.2.1	Mangel	304
17.3.3	Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung	305
17.4	Sichere Gesamttageszufuhr	305
17.4.1	Ableitung der Höchstmenge für dreiwertiges Chrom (ohne Chrompicolinat) in Nah-rungsergänzungsmitteln	305
17.4.2	Ableitung der Höchstmenge für dreiwertiges Chrom (ohne Chrompicolinat) in ange-reicherten Lebensmitteln	305
17.4.2.1	Chrompicolinat	306
17.5	Wissenslücken	306
17.6	Literatur	307
18	Risikobewertung von Molybdän	311
18.1	Zusammenfassung	311
18.2	Nährstoffbeschreibung	311
18.2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung	311
18.2.2	Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf	312
18.2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)	312
18.3	Risikocharakterisierung	313
18.3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)	313
18.3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen	314
18.3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen	314
18.4	Sichere Gesamttageszufuhr von Molybdän	314
18.4.1	Ableitung der Höchstmenge für Molybdän in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln	315
18.4.1.1	Mögliche Handlungsoptionen	316
18.4.1.1.1	Nahrungsergänzungsmittel	316
18.4.1.1.2	Angereicherte Lebensmittel	316
18.5	Literatur	317
19	Abbildungsverzeichnis	319
20	Tabellenverzeichnis	321

1 Vorwort

Das BfR (vormals BgVV) befasst sich seit dem Jahr 2000 mit der Risikobewertung von Vitaminen und Mineralstoffen einschließlich Spurenelementen in Lebensmitteln. In die nun in zwei Bänden in der Reihe BfR-Wissenschaft vorliegende, umfassende Dokumentation wurden auch externe Experten eingebunden, um einen möglichst tragfähigen Konsens bei der wissenschaftlichen Risikobewertung zu erzielen. Beteiligt waren Fachleute der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE), der Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel (BFEL), des Robert Koch-Institutes (RKI), des Deutschen Institutes für Ernährungsforschung (DIfE) und des Forschungsinstitutes für Kinderernährung in Dortmund sowie Einzelexperten. Der vorliegende Teil II der Dokumentation behandelt die "Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte". Band I ist ebenfalls in der Reihe BfR-Wissenschaft als Heft 03/2004 erschienen und trägt den Titel "Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte".

Die Dokumentation soll als Diskussionsgrundlage und Entscheidungshilfe bei der Festlegung von Nährstoff-Höchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel durch das Risiko-Management in Deutschland und die Europäische Gemeinschaft dienen. Die Festlegung von Höchstmengen wurde in den Artikeln 5 und 13 der „Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. 06. 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel“ angekündigt. Auch der Entwurf für eine „Verordnung über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie anderen Stoffen zu Lebensmitteln“ (KOM (2003) 671 vom 10.11.2003 in Verbindung mit Artikel 16 dieser Verordnung) sieht die Festsetzung von Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe durch die Kommission mit Unterstützung des Ständigen Ausschusses für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit vor.

Für die Festsetzung derartiger Höchstmengen müssen sowohl die wahrscheinlich unbedenklichen täglichen Zufuhrmengen eines Vitamins und Mineralstoffs (so genannte tolerierbare höchste tägliche Zufuhrmengen, "Tolerable Upper Intake Levels") als auch die Zufuhr dieser Nährstoffe durch gewöhnliche Lebensmittel in der Bevölkerung berücksichtigt werden. Gleichzeitig sollen die empfohlenen Tageszufuhrmengen für einen Nährstoff in die Entscheidung für die Festsetzung einer Höchstmenge in einem Lebensmittel einbezogen werden. Während Tolerable Upper Intake Levels von verschiedenen wissenschaftlichen Gremien abgeleitet bzw. definiert wurden, unternimmt die vorliegende Dokumentation den Versuch, Wege aufzuzeigen, wie aus Tolerable Upper Intake Levels, dem Tagesverzehr und dem empfohlenen Tagesverzehr, Höchstmengen von Vitaminen und Mineralstoffen in einem einzelnen Lebensmittel errechnet werden können.

Diese „kombinierten“ Höchstmengen sind dafür gedacht, ausreichende Ergänzungsmöglichkeiten für unterversorgte Gruppen in der Bevölkerung zu schaffen, ohne die definierten tolerierbaren täglichen Zufuhrmengen (wesentlich) zu überschreiten. Je nach angestrebtem Schutzniveau gibt es verschiedene Möglichkeiten der Regelung, die in der zweibändigen Dokumentation unter Erwähnung ihrer Vor- und Nachteile dargelegt werden. Die politische Entscheidung für eine der aufgezeigten Möglichkeiten, soll dadurch nicht vorweggenommen werden. Sie fällt auf gemeinschaftlicher europäischer Ebene.



Professor Dr. Dr. Andreas Hensel
Präsident des BfR

2 Glossar und Abkürzungen

ACE-Getränke	Getränke, die mit Provitamin A und den Vitaminen C und E angereichert sind
ADI-Wert	Acceptable Daily Intake = Dosis z.B. eines Lebensmittelzusatzstoffes, die täglich und lebenslang aufgenommen werden kann, ohne nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit zu haben
AFSSA - Expert Committee on Human Nutrition	Ernährungs-Experten-Komitee der Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ATBC-Studie	Alpha-Tocopherol, β -Carotene Cancer Prevention Trial (Alpha-Tocopherol-Beta-Carotin-Krebspräventionsstudie)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BGA	Bundesgesundheitsamt
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
CARET-Studie	β -Carotene Cancer and Retinol Efficiency Trial
CAS-Nummer	Chemical Abstracts Service. Ordnungssystem, das einer chemischen Substanz eine eindeutige Nummer (= CAS-Nummer) zuordnet
D-A-CH	Deutsche, Österreichische und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) und Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DiätVO	Verordnung über diätetische Lebensmittel
DINF	Dietary Intake by Normal Food (upper percentile) Exposition durch Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs (oberes Perzentil)
DONALD-Studie	Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study
EAR	Estimated average requirement
EFSA	European Food Safety Authority
Empfehlungen	Mengen für Nährstoffe, die von Werten des durchschnittlichen Bedarfs abgeleitet und um die zweifache Standardabweichung erhöht wurden. Die Zufuhr dieser Mengen deckt bei nahezu 98% aller Personen einer Population den Bedarf und schützt vor Gesundheitsschäden (D-A-CH, 2000) > Referenzwerte
EPIC-Studie	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Study
EU	Europäische Union
EVM	Expert Group on Vitamins and Minerals (Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreiches über Vitamine und Mineralstoffe)
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FNB	Food and Nutrition Board des Institute of Medicine (IOM)
FSA	Food Standards Agency (UK)
Guidance Level	Levels that would not be expected to be associated with adverse effects but acknowledging that such levels may not be applicable to all life stages or for life-long intake and where establishing Safe Upper Levels was not possible. Guidance levels should not be used as Safe Upper Levels (Food Standards Agency. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. London, 2003)
IOM	Institute of Medicine der National Academy of Science (NAS)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LMBG	Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect level; lowest intake (or experimental dose) of a nutrient at which an adverse effect has been identified (FNB: Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Assessment. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington D.C., 2000)
MEF	Multi-Exposure Factor = Multiexpositionsfaktor (geschätzte Anzahl an NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff)
MRDR-Test	Modified Relative Dose Response-Test
NAS	National Academy of Science (USA)
NEM	Nahrungsergänzungsmittel (Dietary supplement)
NHS	Nurses' Health Study
NOAEL	No-observed-adverse-effect level; the highest intake (or experimental dose) of a nutrient at which no adverse effects have been observed in the individuals studied (FNB: Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Assessment. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington D.C., 2000)

NVS	Nationale Verzehrsstudie
OTC-Produkte	Over-the-counter-Produkte (frei verkäufliche Arzneimittel)
Perzentile	Ein bestimmter Wert in einer Datenmenge, unterhalb dessen ein bestimmter Prozentsatz aller Messwerte liegt. Die 10-Perzentile stellt zum Beispiel den Wert dar, der von 10% der Messwerte unterschritten und von 90% überschritten wird.
PHS	Physician's Health Study
PRI	Population Reference Intakes (Bevölkerungsreferenzwerte) des SCF
RDA	Recommended dietary allowances
Referenzwerte	Mengen für Nährstoffe, von denen angenommen wird, dass sie nahezu alle Personen der jeweils angegebenen Bevölkerungsgruppe vor ernährungsbedingten Gesundheitsschäden schützen und bei ihnen für eine volle Leistungsfähigkeit sorgen. Darüber hinaus sind sie dazu bestimmt, eine gewisse Körperreserve zu schaffen, die bei unvermittelten Bedarfssteigerungen sofort und ohne gesundheitliche Beeinträchtigungen verfügbar ist (D-A-CH, 2000). Es werden unterschieden: ➤ Empfehlungen ➤ Schätzwerte ➤ Richtwerte
Richtwerte	Orientierungshilfen für Nährstoff-Mengen, wenn aus gesundheitlichen Gründen eine Regelung der Zufuhr zwar nicht innerhalb scharfer Grenzwerte, aber doch in bestimmten Bereichen notwendig ist (D-A-CH, 2000) ➤ Referenzwerte
Safe Upper Level (SUL)	Represents an intake that can be consumed daily over lifetime without significant risk to health. (Food Standards Agency. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. London, 2003)
SCF	Scientific Committee on Food (Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission)
Schätzwerte	Mengen für Nährstoffe, für die der Bedarf des Menschen noch nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit bestimmt werden kann. Die Schätzwerte geben jedoch gute Hinweise auf eine angemessene und gesundheitlich unbedenkliche Zufuhr (D-A-CH, 2000). ➤ Referenzwerte
TDI	Tolerable daily intake (Tolerierbare tägliche Aufnahme)
TL	Tolerable level in a single dietary supplement (Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration eines Nahrungsergänzungsmittels)
Tolerable Upper Intake Level (UL)	➤ The maximum level of total chronic daily intake of a nutrient (from all sources) judged to be unlikely to pose a risk of adverse health effects to humans. (Scientific Committee on Food: Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals (adopted on 19 October 2000). SCF/CS/NUT/UPPLEV/11 Final. 28. November 2000) ➤ The highest average daily nutrient intake level likely to pose no risk of adverse health effects to almost all individuals in the general population. As intake increases above the UL, the potential risk of adverse effects increases. (FNB: Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Assessment. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington D.C., 2000)
UF	Uncertainty factor
Upper Intake Level (UL)	The highest level of daily nutrient intake that is likely to pose no risk of adverse health effects to almost all individuals in the general population. (Nordic Council: Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to food and food supplements. Copenhagen 2001, Tema-Nord 2001: 519)
VERA	Verbundstudie: Ernährungserhebung und Risikofaktoren-Analytik
VitaminV	Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel
ZVerkV	Verordnung über Anforderungen an Zusatzstoffe und das Inverkehrbringen von Zusatzstoffen für technologische Zwecke (Zusatzstoff-Verkehrsverordnung)

3 Einführung

3.1 Problemschilderung

Das Angebot an Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln (herkömmliche Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit einem Zusatz von Vitaminen und/oder Mineralstoffen) ist vielfältig und expandierend. Daher ist es wichtig, einheitliche Vorschriften und Höchstmengen für diese Produkte festzulegen, um Verbraucher vor möglichen Gesundheitsschäden, aber auch vor Irreführung zu schützen. Die im Juni 2002 vom Europäischen Parlament erlassene Richtlinie 2002/46/EG ist ein erster Schritt auf dem Weg zu einer einheitlichen Regelung für Nahrungsergänzungsmittel in Europa. Zunächst werden darin in Form einer Positivliste all die Stoffe genannt, die Nahrungsergänzungsmitteln in Zukunft in den Staaten der Europäischen Gemeinschaft zugesetzt werden dürfen. Es ist geplant, in einem nächsten Schritt Höchstmengen – bezogen auf die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis – festzulegen.

Ein "Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the addition of vitamins, minerals and certain other substances to food", der im November 2003 von der Europäischen Kommission vorgelegt wurde, hat die Vereinheitlichung der Bestimmungen über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs zum Ziel (CEC, 2003). Auch dieser Vorschlag sieht eine Festlegung von Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe vor.

Beiden Dokumenten, der Richtlinie 2002/46/EG wie auch dem Verordnungsvorschlag, gemeinsam ist die Forderung, bei der Festlegung von Höchstmengen jeweils der Vitamin- und Mineralstoffzufuhr durch andere Quellen Rechnung zu tragen.

Vor diesem Hintergrund hat das BfR den vorliegenden Bericht zu toxikologischen und ernährungsphysiologischen Aspekten der Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Lebensmitteln erarbeitet. Im Unterschied zu den Vorgehensweisen des europäischen Scientific Committee on Food (SCF), des amerikanischen Food and Nutrition Board (FNB) und des britischen Expert Committee on Vitamins and Minerals (EVM) sollte nicht ein neuerlicher Versuch zur Ableitung von Höchstmengen für die Gesamtaufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen (Tolerable Upper Intake Level) unternommen werden. Stattdessen stand die Zielsetzung im Vordergrund, unter Berücksichtigung der durch wissenschaftliche Gremien vorliegenden Bewertungen, weiterer relevanter Studienergebnisse und den für Deutschland vorliegenden Daten zur Nährstoffaufnahme und Versorgungslage Vorschläge für Höchstmengen von Vitaminen und Spurenelementen in einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln und für die Nährstoffanreicherung von einzelnen herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs abzuleiten.

Der Bericht hat nur den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln zum Gegenstand, während diätetische Lebensmittel (z.B. bilanzierte/ergänzende bilanzierte Diäten) sowie Arzneimittel ausdrücklich ausgenommen sind. Darüber hinaus beziehen sich die vorgeschlagenen Höchstmengen im Wesentlichen auf Erwachsene, eventuell zusätzlich auf Kinder und Jugendliche, nicht jedoch auf Kleinkinder und Säuglinge, da diese bereits im Rahmen der Diätverordnung durch diätetische Lebensmittel berücksichtigt werden.

Im Januar 2002 ist bereits ein Bericht veröffentlicht worden, der sich mit dem Zusatz von Mineralstoffen befasste ("Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe und Spurenelemente") (BgVV, 2002). In der Zwischenzeit sind Tolerable Upper Intake Level für mehrere Mineralstoffe (Calcium, Zink, Kupfer, Chrom, Jod) durch den wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF) abgeleitet und veröffentlicht worden; der vorliegende Bericht ak-

tualisiert die Veröffentlichung aus 2002. Wegen des Umfangs wurde der vorliegende Bericht in zwei Dokumente unterteilt. Beide sind in der Reihe BfR-Wissenschaft erschienen. Teil I trägt den Titel "Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte" (BfR-Wissenschaft 03/2004). Teil II wird als laufende Nummer 04/2004 in der BfR-Wissenschaftsreihe geführt und trägt den Titel "Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte". Beide Bände können kostenpflichtig in der Pressestelle des BfR angefordert werden.

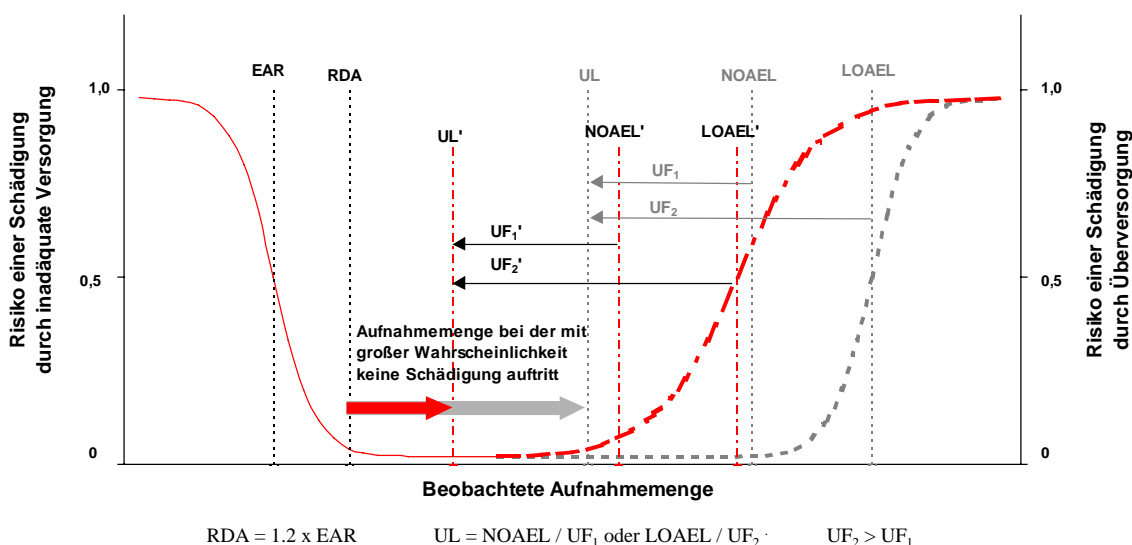
3.2 Prinzipien der Risikobewertung von Vitaminen und Mineralstoffen einschließlich Spurenelementen

Die Festlegung von tolerierbaren Höchstmengen für die tägliche Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen erfordert eine umfassende Risikobewertung auf der Grundlage allgemein anerkannter wissenschaftlicher Daten unter Berücksichtigung des ernährungsphysiologischen Bedarfes.

Die Risikobewertung von Vitaminen und Mineralstoffen unterscheidet sich wesentlich von der von chemischen Rückständen oder Kontaminanten in Lebensmitteln. Die Besonderheit der lebensnotwendigen Nährstoffe, wie Mineralstoffe und Vitamine, besteht darin, dass neben Risiken durch Überversorgung auch Risiken einer inadäquaten Versorgung bzw. eines Mangels bestehen, wobei gegebenenfalls unterschiedliche Empfindlichkeiten der einzelnen Verbrauchergruppen zu berücksichtigen sind (Dybing et al., 2002; Grossklaus, 2002).

Bei der klassischen toxikologischen Vorgehensweise zur Festsetzung von sicheren Zufuhrmengen oder Upper Levels werden zunächst die identifizierten unerwünschten Effekte in Beziehung zur Dosis gesetzt (Hazard Characterisation). Anhand der toxikologischen Kenngrößen, wie z.B. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) und LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) werden vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) bzw. der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) oder anderen Gremien unter Verwendung von Unsicherheitsfaktoren (UF) Tolerable Upper Intake Level (UL) abgeleitet. Unter dem UL versteht der SCF die tägliche maximale Aufnahmemenge eines Nährstoffs aus allen Quellen, die bei chronischer Zufuhr beim Menschen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu gesundheitlichen Risiken führt (SCF, 2000).

Abbildung 1: Beziehungen zwischen der empfohlenen Aufnahmemenge (RDA) und LOAEL, NOAEL sowie der Ableitung des UL von Nährstoffen



am Beispiel eines Nährstoffes mit großem Abstand zwischen LOAEL/NOAEL und RDA (...) bzw. geringem Abstand zwischen LOAEL/NOAEL und RDA (- - -) (modifiziert nach FNB, 2001)

Bei der Ermittlung der sicheren Gesamttageszufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen ist überdies zu berücksichtigen, dass der Bereich zwischen dem Risiko der Unterversorgung bzw. Mangel und dem Risiko der Überdosierung bzw. Auftreten von toxischen Nebenwirkungen für verschiedene Nährstoffe erheblich variieren kann. Dies zeigt die Abbildung 1, in der das relative Risiko des Auftretens einer Unterversorgung bzw. des Auftretens von unerwünschten Wirkungen in Abhängigkeit von der Zufuhrmenge eines Nährstoffs graphisch dargestellt ist:

Die Empfehlung zur täglichen Nährstoffzufuhr (RDA bzw. PRI; s. Glossar) kennzeichnet die Menge eines Nährstoffes, mit der die Wahrscheinlichkeit einer Unterversorgung in einer Bevölkerungsgruppe nicht mehr als 2,5% beträgt. Eine höhere Nährstoffzufuhr als der RDA/PRI kann je nach Nährstoff rasch (s. Abbildung 1, LOAEL') oder mit größerem Abstand zu unerwünschten Wirkungen führen (s. Abbildung 1, LOAEL). Der UL ist die Zufuhrmenge, die bei chronischer täglicher Aufnahme mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu unerwünschten Wirkungen führt. Eine Überschreitung dieser Dosis geht zunehmend mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen einher. In der Regel ist der Abstand zwischen RDA und UL groß (s. Abbildung 1, RDA ↔ UL). Es gibt aber Nährstoffe, wie z.B. Vitamin A, bei denen der Abstand zwischen dem RDA und dem definierten UL gering ist (s. Abbildung 1, RDA ↔ UL'). Die Verwendung dieser Nährstoffe in NEM oder angereicherten Lebensmitteln ist daher mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen verbunden, als es z.B. für Nicotinamid der Fall ist, bei dem der Abstand zwischen RDA und UL groß ist.

Für die Einschätzung des Gefährdungspotentials bestehen bei einigen Nährstoffen erhebliche Wissenslücken, da, auch wenn tierexperimentelle Untersuchungen zur Ableitung der NOAEL bzw. LOAEL existieren, deren Übertragbarkeit auf den Menschen unsicher ist und nur sehr wenige Untersuchungen an Menschen vorliegen. Teilweise bestehen erhebliche Unterschiede bei der individuellen Bioverfügbarkeit der Nährstoffe und oft ist nur eine toxikologische Bewertung der über Supplemente zugeführten Menge und nicht der gesamten täglichen Aufnahme möglich (Hages et al., 1999). Darüber hinaus sind Interaktionen zwischen verschiedenen Nährstoffen oder mit anderen Lebensmittelinhaltsstoffen möglich und müssen berücksichtigt werden. Außerdem sind Geschlechts- und Altersunterschiede sowie besondere physiologische Umstände und Besonderheiten im Ernährungsverhalten zu beachten (Dybing et al., 2002).

Aufgrund dieser Unterschiede in der quantitativen Risikoabschätzung kann immer nur im Einzelfall angegeben werden, ob und inwieweit Maßnahmen erforderlich werden bzw. ob diese nach dem Grundsatz der Gefahrenabwehr oder des Vorsorgeprinzips geboten und ob sie zwingend oder nicht zwingend erforderlich sind.

3.3 Vorgehensweise zur Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte

3.3.1 Berichtsgliederung und -aufbau

Die Bewertung der einzelnen Vitamine und Mineralstoffe (Kapitel 4-17 (Teil I) und Kapitel 4-18 (Teil II)) erfolgte nach der vorliegenden Gliederung (Abbildung 2). Die im Format vorgesehenen Gliederungspunkte beruhen auf den Prinzipien der Risikoanalyse und sind auf die Ableitung von Höchstmengen in Einzelprodukten (Nahrungsergänzungsmittel/angereicherte Lebensmittel) zugeschnitten (CAC, 2003).

Abbildung 2: Gliederung der Risikobewertung zur Ableitung von Höchstmengen in Einzellebensmitteln

1	Zusammenfassung
2	Nährstoffbeschreibung
2.1	Stoffcharakterisierung, Bezeichnung
2.2	Stoffwechsel, Funktion, Bedarf
2.3	Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)
3	Risikocharakterisierung
3.1	Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)
3.2	Mangel, mögliche Risikogruppen
3.3	Übersorgung, mögliche Risikogruppen
4	Sichere Gesamttageszufuhr
4.1	Ableitung der Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln
4.2	Ableitung der Höchstmenge in angereicherten Lebensmitteln
5	Wissenslücken (fakultativ)
6	Literatur

Nach dem Versorgungszustand können Nährstoffe in Anlehnung an die AFFSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) in vier Kategorien eingeteilt werden (Tabelle 1) (AFSSA, 2002).

Tabelle 1: Versorgungskategorien unter Berücksichtigung der Aufnahme bzw. des Versorgungsstatus

Versorgungskategorie	Kriterien
1	Risiko eines klinisch-manifesten Mangels oder einer Speicherentleerung in bestimmten Altersgruppen, unter speziellen physiologischen Umständen, bei bestimmten Ernährungsgewohnheiten, in bestimmten Regionen
2	Unsicherheit über das Risiko eines klinisch-manifesten Mangels oder einer Speicherentleerung aufgrund des Fehlens oder der fraglichen Validität eines Biomarkers, unzureichender Lebensmitteltabellen, eines Mangels an epidemiologischen Studien
3	Kein Hinweis auf eine unzureichende Nährstoffaufnahme bzw. es besteht eine Nährstoffaufnahme im Bereich der Zufuhrempfehlungen
4	Hinweis auf eine Nährstoffaufnahme oberhalb der Zufuhrempfehlung

modifiziert nach AFFSA, 2002

Bezüglich des Risikos, dass Nährstoffe unerwünschte Wirkungen haben, können sie, in Anlehnung an die Klassifizierung des Nordic Council (2001) grob in drei Kategorien eingeteilt werden, je nachdem, wie groß der Abstand zwischen der empfohlenen Zufuhr bzw. der beobachteten Zufuhr in der Bevölkerung vom definierten UL ist (Tabelle 2). Jedoch waren die für die Risikokategorien genannten Kriterien in einzelnen Fällen (z.B. Mangan, β -Carotin; s. Tabelle 3) nicht anwendbar.

Tabelle 2: Verschiedene Grade der Wahrscheinlichkeit, dass ein Nährstoff zu unerwünschten Wirkungen führt

Risikokategorie	Kriterium
Hohes Risiko	Nährstoffe, bei denen der Abstand zwischen RDA (oder gemessener Zufuhr) zum UL gering ist (Faktor < 5)
Mäßiges Risiko	Nährstoffe, bei denen der UL um den Faktor 5 bis 100 über dem RDA (oder gemessener Zufuhr) liegt
Geringes Risiko	Nährstoffe, bei denen ein UL nicht definiert werden kann, weil bisher keine unerwünschten Wirkungen identifiziert wurden, trotz 100-fach über dem RDA liegender Zufuhr

3.3.2 Prinzipien zur Ableitung von Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln

Während der SCF oder andere wissenschaftliche Gremien einen Tolerable Upper Intake Level (UL) für die tolerierbare tägliche Gesamtaufnahme eines Nährstoffes definiert haben, hat das BfR eine tolerierbare Tageshöchstmenge (TL) eines Vitamins oder Mineralstoffs für Einzelprodukte abgeleitet.

3.3.2.1 Theoretische Grundlagen

Im Teil I "Mineralstoffe und Spurenelemente", der bereits im Internet veröffentlicht wurde, hatten wir für die Ableitung von Tageshöchstmengen für Einzelprodukte eine Vorgehensweise vorgeschlagen, die hier noch einmal ausführlich dargestellt wird (BgVV, 2002).

Mit der sequenziellen Vorgehensweise und der getrennten Ableitung von Tageshöchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel und für angereicherte Lebensmittel soll Mehrfachexpositionen Rechnung getragen werden, die aus dem täglichen parallelen Verzehr beider Produktkategorien (Nahrungsergänzungsmittel, angereicherte Lebensmittel) aber auch dem gleichzeitigen täglichen Verzehr mehrerer Produkte einer Kategorie (z.B. Verzehr mehrerer Nahrungsergänzungsmittel pro Tag) herrühren können. Zugleich soll die Vorgehensweise eine flexible Handhabung bei der Berücksichtigung von Mehrfachexpositionen ermöglichen und den Besonderheiten von Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln gerecht werden. Unterschiede zwischen beiden Kategorien ergeben sich aus der Tatsache, dass Nahrungsergänzungsmittel Nährstoffe in dosierter Form (z.B. Kapseln oder Tabletten) enthalten, eine Angabe zur empfohlenen Tagesverzehrsmenge tragen müssen und einen Warnhinweis, die angegebene Tagesdosis nicht zu überschreiten. Im Gegensatz dazu richtet sich die Verzehrsmenge bei angereicherten Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs nicht nach der Menge der darin enthaltenen Vitamine und Mineralstoffe, sondern wird überwiegend durch Faktoren wie Hunger, Durst, Appetit und Verfügbarkeit bestimmt. Verzehrsempfehlungen sind hier, anders als bei Nahrungsergänzungsmitteln, nicht üblich bzw. wären nicht einhaltbar. Zusätzlich muss angemessen berücksichtigt werden, dass Vitamine und/oder Mineralstoffe u.U. einer weiten Palette verarbeiteter Lebensmittel zugesetzt werden.

3.3.2.1.1 Ableitung der für eine zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel tolerierbaren Vitamin- und Mineralstoffmengen

Es gilt die Grundannahme, dass die vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU (SCF) als tolerierbar abgeleitete obere tägliche Aufnahmemenge eines Vitamins oder Mineralstoffs (UL) – die sich in der Regel auf die Zufuhr aus allen Quellen bezieht – durch den normalen Verzehr von festen und flüssigen Lebensmitteln bereits bis zu einem bestimmten Maß ausgeschöpft wird. Die daraus resultierende Differenz zum UL ergibt die jeweilige Restmenge (R) der Vitamin- bzw. Mineralstoffaufnahme, die insgesamt noch aus allen anderen Aufnahmequellen aufgenommen werden darf, wenn der UL nicht überschritten werden soll. Sie stellt damit die für eine zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel zur Verfügung stehende Menge dar. Dem Vorsorgegedanken

folgend, wird für ihre Berechnung als Wert für die Aufnahme mit der normalen Nahrung [Dietary Intake by Normal Food (DINF)] das aus entsprechenden Studien höchste verfügbare Perzentil verwendet. In aller Regel sind das Daten zum 95. oder 97,5. Perzentil. Es ergibt sich daraus folgende Formel:

Formel 1 → $R = UL - DINF$

UL	= Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	= Dietary Intake by Normal Food (upper percentile)	Normale alimentäre Exposition (oberes Perzentil; in aller Regel 95. oder 97,5. Perzentil)
R	= Residual or maximum amount for safe addition to foods including dietary supplements	Restmenge der Vitamin- bzw. Mineralstoffaufnahme, die für eine sichere zusätzliche Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel insgesamt zur Verfügung steht

3.3.2.1.2 Ableitung der tolerierbaren Gesamtzufuhrmenge eines Vitamins oder Mineralstoffs für Nahrungsergänzungsmittel bzw. der Gesamtzufuhrmenge für angereicherte Lebensmittel

Die nach Formel 1 berechnete Restmenge R stellt die Summe der tolerierbaren Gesamtzufuhr eines Vitamins oder Mineralstoffes über Nahrungsergänzungsmittel und über angereicherte Lebensmittel dar. Es gilt:

Formel 2 → Restmenge (R) = Gesamtzufuhrmenge NEM + Gesamtzufuhrmenge ang. LM

oder Gesamtzufuhrmenge NEM + Gesamtzufuhrmenge ang. LM = UL – DINF

Die Höhe des Anteils, der Nahrungsergänzungsmitteln oder angereicherten Lebensmitteln an dieser für eine zusätzliche Zufuhr zur Verfügung stehenden Restmenge zugebilligt wird, ist frei wählbar. Er kann jeweils zwischen 0 und 100% liegen, wobei die Summe beider Anteile jedoch 100% nicht überschreiten darf.

Für die einzelnen Vitamine und Mineralstoffe sollte die Aufteilung zwischen beiden Lebensmittelkategorien so gewählt werden, dass die abgeleiteten Tageshöchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Lebensmittel noch nennenswerte Größen erreichen. In Konfliktfällen sollte zu Gunsten des Zusatzes zu Nahrungsergänzungsmitteln entschieden werden. Demnach bietet sich bei Vitaminen und Mineralstoffen mit weiten Abständen zwischen Tolerable Upper Intake Level und 95. bzw. 97,5. Perzentile der Zufuhr an, die zur Verfügung stehende (große) Restmenge in gleiche Teile für Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel aufzuteilen. Hingegen ist bei Vitaminen und Mineralstoffen mit geringen Abständen, z.B. Zink, empfehlenswert, die zur Verfügung stehende (kleine) Restmenge allein der Kategorie Nahrungsergänzungsmittel zuzuteilen und auf eine Anreicherung herkömmlicher Lebensmittel zu verzichten.

3.3.2.1.3 Ableitung der Höchstmenge (TL_{NEM}) für Nahrungsergänzungsmittel

Auf der Grundlage der für Nahrungsergänzungsmittel festgelegten Gesamtzufuhrmenge (s. Formel 2) kann die Ableitung der tolerierbaren Tageshöchstmenge für Einzelprodukte erfolgen. Hierbei muss der Möglichkeit einer Mehrfachexposition über die Produktkategorie Nahrungsergänzungsmittel Rechnung getragen werden. Entsprechendes Zahlenmaterial zur Abschätzung der möglichen Mehrfachexposition liegt nicht vor. Obwohl ein wissenschaftlich begründeter Zahlenwert zur Zeit nicht ableitbar ist, ist unter dem Vorsorgegedanken die Annahme zu rechtfertigen, dass Vitamine und Mineralstoffe u.U. auch über zwei verschiedene Nahrungsergänzungsmittel zugeführt werden. Denkbar ist dies z.B. bei einer absichtlichen Zufuhr der Nährstoffe über ein Multivitamin- und Mineralstoffprodukt und dem zusätzlichen Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln, die Gehalte an anderen Stoffe (Kräutern, Extrakte usw.) in den Vordergrund stellen und durch Zusätze von Vitaminen oder Mineralstoffen eine

– vom Konsumenten unbeabsichtigte – weitere Zufuhr bewirken. In dieser Hinsicht ist von Bedeutung, dass Nahrungsergänzungsmittel zwar Hinweise tragen, die empfohlene Tagesdosis nicht zu überschreiten, jedoch keinen Hinweis, auf entsprechende Gehalte anderer verzehrter Nahrungsergänzungsmittel zu achten. Mit Verbesserung der Kenntnisse über den Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln kann der Faktor zur Berücksichtigung einer möglichen Mehrfachexposition realitätsnäher angegeben und bei der Ableitung von Tageshöchstmengen entsprechend angepasst werden. Unter Verwendung eines Mehrfachexpositions-faktors von 2 ergibt sich folgende tolerierbare Tageshöchstmenge pro Nahrungsergänzungsmittel:

$$TL_{NEM} = \frac{\text{Gesamtzufuhrmenge NEM}^{(*)}}{2}$$

^{*)} Gesamtzufuhrmenge NEM = UL - (DINF + Gesamtzufuhrmenge angereicherte Lebensmittel)

3.3.2.1.4 Ableitung der Höchstmenge ($TL_{ang. LM}$) für angereicherte Lebensmittel

Bei der Ableitung von Tageshöchstmengen für einzelne angereicherte Lebensmittel (Einzelprodukte) muss auch einer möglichen Mehrfachexposition, die sich durch den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen zu einer weiten Palette verarbeiteter Lebensmittel ergeben kann, Rechnung getragen werden. Jedoch liegt hierzu, wie bei Nahrungsergänzungsmitteln auch, kein entsprechendes Zahlenmaterial vor. Nicht zuletzt aufgrund dieser Tatsache sind zur Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte der angereicherten Lebensmittel verschiedene Vorgehensweisen denkbar:

- a) Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte auf der Basis von Lebensmittel-Portionen (numerischer Mehrfachexpositionsfaktor)

Hierbei wird die Anzahl der Portionen an Lebensmitteln, die mit einem spezifischen Vitamin oder Mineralstoff angereichert sind und täglich verzehrt werden, als Bezugsgröße zugrunde gelegt. Zur Ableitung der Höchstmenge pro Einzelprodukt wird die für angereicherte Lebensmittel zur Verfügung stehende Gesamtmenge durch die Anzahl täglich verzehrter Portionen angereicherter Lebensmittel dividiert. Die so ermittelte Menge darf in einer üblichen Portion des betreffenden Lebensmittels enthalten sein. Auch hier ist unter dem Vorsorgegedanken die Annahme eines Mehrfachexpositions-faktors von 2 (d.h. ein Verzehr von 2 Portionen mit dem gleichen Nährstoff angereicherter Lebensmittel pro Tag) zu rechtfertigen. Bei einer Ausweitung der Anreicherung von Lebensmitteln und/oder des Konsums angereicherter Lebensmittel können höhere Faktoren nötig werden bzw. kann die Notwendigkeit einer regelmäßigen Anpassung an das Marktgeschehen bestehen. Die tolerierbare Tageshöchstmenge pro Portion ließe sich wie folgt ableiten (Mehrfachexpositionsfaktor = 2):

$$TL_{ang. LM/Portion} = \frac{\text{Gesamtzufuhrmenge ang. LM}^{(**)}}{2}$$

^(**) Gesamtzufuhrmenge ang. LM = UL - (DINF + Gesamtzufuhrmenge NEM)

- b) Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte auf der Basis des Energiegehaltes, adaptiert nach dem Modell von Flynn und Mitarbeitern (2003)

Für die Ableitung wird analog zum Vorgehen von Flynn und Mitarbeitern, die 95. Perzentile der Energiezufuhr zugrunde gelegt, die für Verbraucher in der Europäischen Union auf 3600 kcal geschätzt wurde. Ebenso wird von einer maximalen Anreicherungsrate der herkömmlichen Lebensmittel von 50% ausgegangen, da Vitamin- und Mineralstoffzusätze nur zu verarbeiteten Lebensmitteln, nicht jedoch frischen Lebensmitteln

wie Obst, Gemüse oder Fleisch möglich sind und durch eine Reihe weiterer Faktoren limitiert werden (Flynn et al., 2003).

Demnach ergibt sich für die Ableitung der tolerierbaren Tageshöchstmenge – bezogen auf einen Energiegehalt von 100 kcal – folgende Formel:

$$TL_{\text{anq. LM}}/100 \text{ kcal} = \frac{\text{Gesamtzufuhrmenge ang. LM}^{(***)}}{36 * 0,5}$$

(***) Gesamtzufuhrmenge ang. LM = UL – (DINF + Gesamtzufuhrmenge NEM)

Obwohl ein anzuwendender Mehrfachexpositionsfaktor gegenwärtig nur geschätzt werden kann, favorisiert das BfR den portionsbezogenen Ansatz (Alternative a), da bei einem Bezug auf Energiedichte (Alternative b) für die Gruppen der energiereduzierten Lebensmittel und energiearmen Getränke eine besondere Regelung erforderlich würde. Darüber hinaus bietet die Alternative a) den Vorteil einer einheitlichen portionsbezogenen Vorgehensweise für sowohl Nahrungsergänzungsmittel als auch angereicherte Lebensmittel.

3.3.2.2 Praktische Umsetzung

Die oben dargestellte Vorgehensweise wurde entwickelt, um eine einheitliche Ableitung der Höchstmengen der verschiedenen Vitamine und Mineralstoffe zu gewährleisten. Sie war jedoch bei Betrachtung der einzelnen Vitamine und Mineralstoffe in der überwiegenden Mehrzahl nicht oder nicht in vollem Umfang zur Ableitung von Höchstmengen in Nahrungsergänzungsmitteln und/oder angereicherten Lebensmitteln anwendbar oder führte zu keinen sinnvollen Ergebnissen. Die verfügbaren Daten – oder besser die lückenhaften Daten – machten meist eine Einzelfallbetrachtung notwendig.

Gründe, die eine Anwendung der Vorgehensweise einschränkten, ausschlossen oder zu keinen sinnvollen Ergebnissen führten, sind die folgenden:

- vom SCF wurde kein UL abgeleitet (z.B. Vitamin B₁, B₂, Pantothensäure, Biotin) oder die Arbeiten zur Ableitung eines ULs durch SCF bzw. EFSA sind noch nicht abgeschlossen (z.B. Eisen);
- es sind keine ausreichenden Daten über die alimentäre Vitamin-/Mineralstoffaufnahme bzw. über den Versorgungsstatus vorhanden;
- die therapeutische Dosis würde überschritten (z.B. Vitamin K);
- von Seiten des BfR bestehen begründete Vorbehalte gegen bereits definierte ULs (z.B. Vitamin E).

3.4 Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Einordnung der Vitamine und Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente) in die Risiko- bzw. Versorgungskategorien, und in den Tabellen 4 und 5 sind die vorgeschlagenen Höchstmengen des BfR für die Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. angereicherten Lebensmitteln zusammengefasst.

Tabelle 3: Übersicht über die Einteilung der Vitamine und Mineralstoffe in Versorgungs- und Risikokategorien

Nährstoffe	Risikokategorie (Einteilung gemäß Tabelle 2)	Versorgungskategorie (Einteilung gemäß Tabelle 1)
Vitamine		
Vitamin A	hoch	2/3
β-Carotin	hoch *	3
Vitamin D	hoch	1
Vitamin E	mäßig	2/3
Vitamin K	mäßig	2
Vitamin B ₁	gering	3
Vitamin B ₂	gering	3
Vitamin C	mäßig *	3/4
Niacin		3/4
- Nicotinamid	gering	-
- Nicotinsäure	hoch	-
Vitamin B ₆	mäßig	4
Folsäure	mäßig *	1/2
Pantothensäure	gering	2
Biotin	gering	2
Vitamin B ₁₂	gering	4
Mineralstoffe		
Natrium	hoch * (bei zusätzlicher Gabe als NaCl)	4
Chlorid	-	4
Kalium	hoch (NEM)	2/3
Calcium	hoch	4 von 0-3 Jahren danach 1/3
Phosphor	mäßig	4
Magnesium	mäßig *	2/3
Eisen	hoch	1/2
Jod	hoch	1
Fluorid	mäßig-hoch *	2
Zink	hoch	2
Selen	mäßig-hoch *	2
Kupfer	hoch	3
Mangan	hoch *	2/3
Chrom	gering	2
Molybdän	mäßig	2

* Einteilung abweichend von Tabelle 2

Tabelle 4: Vorgeschlagene Höchstmengen für die Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln (NEM), bezogen auf die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis

Nährstoffe	Empfohlene Tageszufuhr für Erwachsene ¹	Vorschlag für Höchstmenge in NEM	Bemerkungen
Vitamine			
Vitamin A µg	800	400 (nur für Erwachsene)	für Kinder zwischen 4 und 10 Jahren: 200 µg
β-Carotin mg	2-4 ²	2	
Vitamin D µg	5	5	für Personen > 65 Jahre: 10 µg
Vitamin E (Äquivalente) mg	11-15 ²	15	
Vitamin K µg	80 ²	80	
Vitamin B ₁ mg	1,3	4	
Vitamin B ₂ mg	1,5	4,5	
Niacin mg	17	17	keine Verwendung von Nicotinsäure
Vitamin B ₆ mg	1,6	5,4	
Folat-Äquivalente µg	400	400 (als Folsäure)	
Pantothensäure mg	6 ²	18	
Biotin µg	60 ²	180	
Vitamin B ₁₂ µg	3	3-9	
Vitamin C mg	100	225	
Mineralstoffe			
Natrium mg	550 ³	0	
Chlorid mg	830 ³	0	
Kalium mg	2000 ³	500	
Calcium mg	1000-1200	500	
Phosphor mg	15 bis < 19 J.: 1250 ab 19 J.: 700	250 (als Phosphat)	
Magnesium mg	15 bis < 19 J.: 400/350 19 bis < 25 J.: 400/310 25 bis < 65 J.: 350/300 65 J. und älter: 350/300 (m/w)	250	ggf. auf 2 Einzeldosen aufteilen
Eisen mg	15 bis < 19 J.: 12/15 19 bis < 51 J.: 10/15 51 J. und älter: 10/10 (m/w)	0	
Jod µg	180-200	100	
Fluorid ⁴ mg	15 bis < 19 J.: 3.2/2.9 19 bis 65 J. und älter: 3.8/3.1 (m/w)	0	
Zink mg	7 (w) 10 (m)	2,25	keine Supplementierung bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr
Selen µg	30-70	25-30	
Kupfer µg	ab 15 J.: 1000-1500 ²	0	
Mangan mg	2-5 ²	0	
Chrom µg	30-100 ²	60	
Molybdän µg	50-100 ²	80	vorgeschlagene Höchstmenge nicht für Kinder bis einschließlich 10 Jahre

* (D-A-CH, 2000)

1 Empfohlene Zufuhr in Deutschland für Jugendliche und Erwachsene ab 15 Jahren (D-A-CH, 2000)

2 Schätzwerte für eine angemessene tägliche Zufuhr (D-A-CH, 2000)

3 Schätzwerte für eine minimale Zufuhr (D-A-CH, 2000)

4 Richtwerte für eine Gesamtaufuhr zur Kariesprävention (D-A-CH, 2000)

Tabelle 5: Vorgeschlagene Höchstmengen zur Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehr mit Vitaminen und Mineralstoffen bezogen auf die zu erwartende Tagesverzehrmenge eines Lebensmittels

Nährstoffe		Vorschlag für Höchstmengen in anreicherten Lebensmitteln	Bemerkungen
Vitamine			
Vitamin A	µg	keine Anreicherung	<u>Außer:</u> Margarine und Mischfetterzeugnisse (10 mg/kg)
β-Carotin	mg	keine Anreicherung	
Vitamin D	µg	keine Anreicherung	<u>Außer:</u> Margarine und Mischfetterzeugnisse (2,5 µg/100 g) Speiseöle (20 µg/L)
Vitamin E (Äquivalente)	mg	15	ggf. Koppelung der Vitamin-E-Anreicherung an den Polyenfettsäuregehalt des Lebensmittels
Vitamin K	µg	80	
Vitamin B ₁	mg	1,3	
Vitamin B ₂	mg	1,5	
Niacin	mg	17	keine Verwendung von Nicotinsäure
Vitamin B ₆	mg	1,2-1,6	
Folsäure	µg	200	ggf. Neubewertung bei einer Anreicherung von Mehl
Pantothensäure	mg	6	
Biotin	µg	60	
Vitamin B ₁₂	µg	3	ggf. Beschränkung des Vitaminzusatzes auf bestimmte Lebensmittelgruppen
Vitamin C	mg	100	
Mineralstoffe			
Natrium	mg	keine Anreicherung	<u>Ausnahme:</u> Getränke, die gezielt zum Ausgleich nennenswerter Verluste beim gesunden Verbraucher bestimmt sind (z.B. infolge erhöhter Schweißverluste)
Chlorid	mg	keine Anreicherung	
Kalium	mg	keine Anreicherung	Stattdessen Zusatz von Kalium nur zum Zwecke der Wiederherstellung ggf. bei gleichzeitiger Reduktion des Kochsalzgehaltes in verarbeiteten Lebensmitteln
Calcium	mg	nur Ersatzlebensmittel für Milchprodukte	Calciummengen wie in Milchprodukten
Phosphor	mg	keine Anreicherung	
Magnesium	mg	15-28 mg/100 kcal bzw. 22,5 mg/100 ml, bezogen auf das verzehrfertige Lebensmittel	
Eisen	mg	keine Anreicherung	
Jod	µg	keine Direktanreicherung von Lebensmitteln	Beschränkung auf Jodsalz als das geeignete Trägerlebensmittel
Fluorid	mg	nur Speisesalz	250 mg/kg
Zink	mg	keine Anreicherung	
Selen	µg	keine Anreicherung	
Kupfer	µg	keine Anreicherung	
Mangan	mg	keine Anreicherung	
Chrom	µg	keine Anreicherung	
Molybdän	µg	keine Anreicherung	

3.5 Literatur

AFSSA (2002) Expert Committee on Human Nutrition: Report from the AFSSA Expert Committee on Human Nutrition on food fortification by vitamin and mineral: meeting the nutritional and safety needs of the consumer. Case No. 2000-SA-0239, 8 November 2001, Transcribed version - 15 January 2002.

Anke M, Gleis M, Groppe B, Rother C, Gonzales D (1998) Mengen-, Spuren- und Ultraspurenelemente in der Nahrungskette. *Nova Acta Leopoldina* 79: 157-190.

BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente).

http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.

CAC (2003) Codex Alimentarius Commission. Working Principles for Risk Analysis for Application in the Framework of the Codex Alimentarius. Procedural Manual. Thirteenth edition. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization, Rome, p. 42-52.

CEC (2003) Commission of the European Communities. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the addition of vitamins, minerals and certain other substances to food. vom 10.11.2003. COM(2003)671 final; 2003/0262 (COD).

D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Braus, Frankfurt/Main.

Dybing E, Doe J, Groten J, Kleiner J, O'Brien J, Renwick AG, Schlatter J, Steinberg P, Tritscher A, Walker R, Younes M (2002) Hazard characterisation of chemicals in food and diet: dose response, mechanisms and extrapolation issues. *Food Chem. Toxicol.* 40: 237-282.

Flynn A, Moreias O, Stehle P, Fletcher RJ, Müller DJG, Rolland V (2003) Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur. J. Nutr.* 42: 118-130.

FNB (2001) Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment. Institute of Medicine. National Academy Press, Washington, DC.

Grossklaus R (2002) Nutzen und Gefahren der Nährstoffanreicherung. In: Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln. I Elmadfa, J König (Hrsg.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 85-103.

Hages M, Broenstrup A, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K (1999) Die neuen Dietary Reference Intakes - ein Beitrag zur internationalen Harmonisierung der Zufuhrempfehlungen? *Ernährungs-Umschau* 46: 130-135.

Layrisse M, Garcia-Casal MN, Solano L, Báron MA, Arguello F, Llovera D, Ramirez D, Leets I, Tropper E (1998) Vitamin A reduces the inhibition of iron absorption by phytates and polyphenols. *Food Nutr. Bull.* 19: 3-5.

Manz F, Anke M, Böhnet HG, Gärtner R, Großklaus R, Klett M, Schneider R (1998) Jod-Monitoring 1996. Repräsentative Studie zur Erfassung des Jodversorgungszustands der Bevölkerung Deutschlands. Schriftenreihe des BMG, Bd. 110. Nomos Verl.-Ges., Baden-Baden.

Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hintzpetter B (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI.

Nordic Council (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. Copenhagen, TemaNord 2001: 519.

NVS (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft L183/51 vom 12.07.2002.

SCF (2000) Scientific Committee on Food. Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals (adopted on 19 October 2000).

Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.

4 Risikobewertung von Natrium

4.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Natrium weisen darauf hin, dass die Schätzwerte für die minimale Zufuhr deutlich überschritten werden. Der überwiegende Anteil des mit der Nahrung aufgenommenen Natriums stammt aus Kochsalz bzw. wird in dieser Form zugeführt. Von Seiten verschiedener Gremien wird empfohlen, die Kochsalzzufuhr einzuschränken. Nach den Referenzwerten der DGE soll die tägliche Kochsalzzufuhr beim Erwachsenen 6 g oder weniger betragen, was einer maximalen Natriummenge von 2,3 g entsprechen würde. Es liegen Hinweise dafür vor, dass auch die von der DGE genannte Zielgröße für die Kochsalzzufuhr in der Praxis bereits überschritten wird. Auch die zur Abschätzung der Versorgung mit Natrium durchgeführten biochemischen Untersuchungen geben keine Hinweise für das Vorliegen von Mangelzuständen (Versorgungskategorie 4).

Aufgrund des besonderen Stellenwertes von Natriumchlorid bei der Natriumversorgung erscheint es angemessen, bei der Risikoklassifizierung entsprechend Tabelle 6, auf den Seiten 47-48, den Referenzwert für die Kochsalzzufuhr und weniger die Schätzwerte für eine minimale Natriumzufuhr als Maßstab zugrunde zu legen. Danach ist aus Sicht des BfR mit der zusätzlichen Verwendung von Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken ein hohes gesundheitliches Risiko verbunden.

Natrium wird in Form seiner Hauptquelle Natriumchlorid seit langem mit verschiedenen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Beispielsweise wird diskutiert, dass eine hohe Kochsalzzufuhr mit einem erhöhten Hypertonie-, Nephrolithiasis- oder Osteoporose-Risiko einhergeht und mit einer höheren kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität assoziiert sein könnte. Wenngleich ein endgültiger wissenschaftlicher Beweis für diese Zusammenhänge noch aussteht und noch wesentliche Wissenslücken bestehen, empfiehlt das BfR – auch unter Berücksichtigung der bereits reichlichen Natriumzufuhr aus Kochsalz – aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes auf den Zusatz von Natrium in Nahrungsergänzungsmitteln grundsätzlich zu verzichten.

Aus den gleichen Gründen bestehen auch bei herkömmlichen Lebensmitteln grundsätzliche Einwände gegen eine Anreicherung mit Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken. Allerdings kann ein Zusatz von Natrium zu solchen Produkten, die gezielt zum Ausgleich nennenswerter Natrium-Verluste beim gesunden Verbraucher bestimmt sind (z.B. durch erhöhte Schweißverluste nach intensiver körperlicher Betätigung), aus ernährungsphysiologischer Sicht sinnvoll sein. Damit erscheint es zweckmäßig, den Natriumzusatz auf bestimmte Lebensmittelgruppen zu beschränken. Aufgrund der engen Verknüpfung mit dem Flüssigkeitshaushalt sollte eine Anreicherung mit Natrium an solche Produkte gekoppelt werden, die nennenswert zur Flüssigkeitszufuhr beitragen. Eine Anreicherung von Produkten anderer Darreichungsformen sollte nicht zulässig sein, auch wenn sie für diesen Zweck angeboten werden sollen.

Schätzwerte für eine minimale Zufuhr	550 mg/Tag	
Referenzwert für die tägliche Kochsalz-zufuhr	≤ 6 g/Tag (= 2,3 g Natrium/Tag)	
Zufuhr [g/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	3,64	2,79
P 2,5	1,81	1,41
P 97,5	6,62	4,92
Tolerable Upper Intake Level	noch nicht definiert (EFSA)	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	kein Zusatz	
angereicherten Lebensmitteln	Beschränkung der Anreicherung auf bestimmte Lebensmittelgruppen	

4.2 Nährstoffbeschreibung

4.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Natürlich vorkommendes Natrium hat ein Atomgewicht von 23. Das Alkalimetall mit der Ordnungszahl 11 tritt überwiegend in der Wertigkeitsstufe +1 auf (Falbe und Regitz, 1998). Natrium ist für den Menschen essentiell und wird zu den Mineralstoffen gerechnet.

Natrium- und Natriumverbindungen dürfen Lebensmitteln in Deutschland aus verschiedenen *technologischen* Gründen zugesetzt werden (s. Zusatzstoff-Fundstellenliste, Zusatzstoff-Zulassungs-Verordnung, Zusatzstoff-Reinheitskriterien-Richtlinie 96/77/EG).

Ein Zusatz von Natriumsalzen zu *ernährungsphysiologischen* Zwecken war in Deutschland seit Jahren bei bestimmten diätetischen Lebensmitteln, nicht aber bei Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs, erlaubt. Mit Umsetzung der Richtlinie 2001/15/EG der Kommission vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen (Richtlinie 2001/15/EG, 2001), wurde der Zusatz von Natriumsalzen in diätetischen Lebensmitteln zu ernährungsphysiologischen und diätetischen Zwecken europaweit harmonisiert. Danach dürfen die folgenden 8 Natriumverbindungen verwendet werden (Anlage 2 der zwölften Verordnung zur Änderung der Diätverordnung vom 31. März 2003):

- Natriumbicarbonat
- Natriumcarbonat
- Natriumchlorid
- Natriumcitrate
- Natriumgluconat
- Natriumlactat
- Natriumhydroxid
- Natriumsalze der Orthophosphorsäure

Dieselben Natriumverbindungen sind nun in der Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates 2002/46/EG vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel (Richtlinie 2002/46/EG, 2002) aufgenommen und in dem "Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen und Mineralien sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln" vom 10.11.2003 vorgesehen. In Tabelle 6, auf den Seiten 47-48, sind wichtige Natriumverbindungen und natriumhaltige Nährstoffverbindungen, die entweder als Zusatzstoffe i.S. der Zusatzstoff-Zulassungs-Verordnung oder als Nährstoffe zu ernährungsphysio-

logischen Zwecken verwendet werden dürfen, zusammengestellt. Es zeigt sich, dass die Verbindungen Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Natriumgluconat, Natriumlactat, Natriumhydroxid, Natriumcitrate und Natriumorthophosphate sowohl zu technologischen als auch zu ernährungsphysiologischen Zwecken verwendet werden dürfen. Von den anderen natriumhaltigen Nährstoffverbindungen kann z.B. Natrium-L-ascorbat sowohl als Vitamin-C-Quelle als auch zu technologischen Zwecken eingesetzt werden. Im folgenden sollen nur die o.g. zu ernährungsphysiologischen Zwecken bestimmten Natriumverbindungen berücksichtigt werden.

4.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Stoffwechsel: Natrium ist das mengenmäßig wichtigste Kation des Extrazellulärraumes. Der Gesamtkörperrnatriumbestand beim gesunden Menschen beträgt etwa 100 g bzw. 60 mmol/kg Körpergewicht. Hiervon finden sich 95% im Extrazellulär- und 5% im Intrazellulärraum. Etwa ein Drittel ist in gebundener Form im Knochen als Reserve eingelagert, so dass nur etwa 70% des Körperrnatriums, entsprechend etwa 40 mmol/kg Körpergewicht, rasch austauschbar sind. Die Natriumkonzentration des Blutplasmas liegt normalerweise zwischen 135 und 145 mmol/L, entsprechend 3105-3335 mg Natrium/L (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Falbe und Regitz, 1998; Grunewald, 2003; Löffler und Petrides, 2003).

Das wichtigste Begleitende von Natrium ist Chlorid, mit dem es zusammen den Wasserhaushalt und das extrazelluläre Volumen beeinflusst (Preuss, 2001). Als wichtigster Gegenspieler des Natriums ist Kalium, überwiegend in Form von Bicarbonat, zu nennen (Zimmerli et al., 1992).

Natrium kann über die gesamte Länge des Darmes rasch resorbiert und im Extrazellulärraum verteilt werden. Neben einem passiven Mechanismus besteht auch die Möglichkeit einer aktiven Natriumresorption. Die Natrium-Kalium-Pumpe (Na^+/K^+ -ATPase) ist verantwortlich für den gekoppelten aktiven Transport von Natrium aus und Kalium in die Zellen (Martindale, 2002; SCF, 1992; Seeger, 1994).

Die Ausscheidung von Natrium erfolgt hauptsächlich über die Nieren, wo es vollständig glomerulär filtriert und in den Tubuli bis zu 99% rückresorbiert werden kann (Grunewald, 2003; Preuss, 2001; Seeger, 1994). In Abhängigkeit von der zugeführten Menge werden täglich durchschnittlich 100-150 mmol/24 h eliminiert, wobei die Ausscheidung einem 24-Stunden-Rhythmus unterliegt (Elmadfa und Leitzmann, 1990; Löffler und Petrides, 2003). Bei einer täglichen Natriumzufuhr von 120 mmol/Tag (etwa 2,8 g Natrium) und intakter Nierenfunktion mit normaler glomerulärer Filtrationsrate macht das im Urin ausgeschiedene Natrium 0,5% des glomerulär filtrierten Natriums aus. Wird die Natriumzufuhr verdoppelt, so verdoppelt sich die Ausscheidung auf 1% der glomerulär filtrierten Menge. Da diese Anpassung 3 bis 5 Tage dauert, wird Natrium während dieser Zeit vorübergehend retiniert, d.h. positiv bilanziert.

Über den Stuhl wird nur eine geringe Menge von etwa 5 mmol/24 h ausgeschieden. Die Verdauungssäfte enthalten zwar viel Natrium, da sie aber normalerweise im Darm reabsorbiert werden, geht dem Organismus kein Natrium verloren. Störungen der Reabsorption (z.B. Durchfälle) können dagegen zu Natriumverlusten führen. Schweiß enthält durchschnittlich 25 mmol Natrium/L. Bei starkem Schwitzen können mehr als 0,5 g Natrium pro Liter Schweiß verloren gehen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Elmadfa und Leitzmann, 1990; Greiling und Gressner, 1989; Löffler und Petrides, 2003; Stenger, 1987), wobei die Natriummenge mit steigendem Schweißvolumen zunehmen, bei erfolgter Akklimatisierung aber auch abnehmen kann (Preuss, 2001).

Regulation: Der Natrium- und, damit verbunden, auch der Wasserhaushalt wird durch das Zusammenspiel verschiedener Hormone kontrolliert. Die Natriumkonzentration des Intrazellulärraumes wird über die Na^+/K^+ -ATPase reguliert. Die Regulation der Natriumkonzentration

on des Extrazellulärtraumes erfolgt dagegen über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das atriale natriuretische Peptid (ANP) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Löffler und Petrides, 2003; Stenger, 1987).

Die Steuerung der Reninfreisetzung als Schlüsselregulator des RAAS erfolgt direkt durch die Größe des Extrazellulärvolumens und indirekt über Pressorsensoren des Hochdrucksystems und Volumensensoren des Niederdrucksystems. Das System wird über eine Reduktion des Extrazellulärvolumens (z.B. bei Natriummangel) oder bei starkem Druckabfall stimuliert. Das RAAS sorgt für eine Zunahme des Natriumbestandes, wobei das Angiotensin II eine zentrale Rolle einnimmt. Durch das Hormon werden Durstgefühl und Salzappetit ausgelöst und eine Freisetzung des Antidiuretischen Hormons (ADH) aus dem Hypophysenhinterlappen bewirkt.

Obwohl die Durstschwelle auch beim Gesunden variiert, wird bereits ein Anstieg der Osmolalität um 1% als Durst wahrgenommen und führt zur ADH-Ausschüttung. Des Weiteren wird durch das RAAS die Natriumresorption am proximalen Nierentubulus gesteigert und die Bildung des Mineralocorticoids Aldosteron in der Nebennierenrinde stimuliert. Neben einer gesteigerten Natriumretention bewirkt Aldosteron eine gesteigerte Kaliumausscheidung. Bei hohem Natriumangebot sinken die Aldosteronspiegel und überschüssiges Natrium wird renal ausgeschieden (Grunewald, 2003; Löffler und Petrides, 2003; Stenger, 1987).

Dagegen wird durch das atriale natriuretische Peptid (ANP), welches als Prohormon vor allem im rechten Herzvorhof gebildet wird, eine Senkung des Natriumbestandes des Körpers bewirkt. Auslösender Reiz für die Sekretion ist ein Anstieg des Vorhofdrucks z.B. durch eine Expansion des Plasmavolumens infolge einer vermehrten Kochsalzzufuhr (Löffler und Petrides, 2003).

Die Natriumkonzentration im Serum ist kein Maß für den Natriumbestand, sondern des Bestandes an freiem Wasser. Das heißt, dass eine Hyponatriämie nicht unbedingt auf einen Natriummangel hinweist, sondern lediglich aussagt, dass die Osmoregulation gestört bzw. das extrazelluläre Volumen erhöht ist (Greiling und Gressner, 1989).

Funktionen: In Verbindung mit anderen Elektrolyten wie Chlorid und Kalium spielt Natrium im menschlichen Körper bei einer Vielzahl von Vorgängen eine Rolle (Falbe und Regitz, 1998; Grunewald, 2003; Löffler und Petrides, 2003).

Die Hauptaufgaben liegen in der Aufrechterhaltung des Extrazellulären Volumens, der Einstellung des osmotischen Druckes, der Regulation des Säure-Basenhaushaltes, der Bildung von Magensäure, der Aktivierung von Enzymen (z.B. α -Amylasen) und der Ausbildung von Membranpotentialen, z.B. bei der Nervenleitung und Muskelregung. Über die Kalium-Natrium-Pumpe ist Natrium auch in den aktiven Transport von Glucose in die Zellen eingebunden.

Bei intakter Osmoregulation bewirkt jede Abweichung vom normalen Natriumbestand eine entsprechende Änderung des extrazellulären Volumens. Bei einem Überangebot an Natrium lagert der Organismus vermehrt Wasser ein (Ödeme, Erhöhung des Körpergewichtes), bei Natriumverarmung geht dagegen vermehrt Wasser verloren (Exsikkose, Abnahme des Körpergewichtes) (Greiling und Gressner, 1989). 1 Mol (58,5 g) Natriumchlorid hat einen osmotischen Effekt von etwa 2 osmol (Seeger, 1994). 3 g Natrium (etwa 8 g Natriumchlorid) können 1 L Wasser binden (Zimmerli et al., 1992).

Bedarf: Nach den Referenzwerten der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) wird die minimale Natriumzufuhr auf 550 mg (24 mmol) pro Tag geschätzt. Dieser Wert entspricht knapp 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 kcal bzw. einer Kochsalzzufuhr von 1,4 g pro Tag. Es wird ferner empfohlen, dass die tägliche Zufuhr für Kochsalz beim Erwachsenen 6 g (entsprechend 2,3 g Natrium) oder weniger betragen sollte.

Die Menge wird beim Verzehr einer ausgewogenen gemischten Kost durch den natürlichen Natriumgehalt der Lebensmittel sowie das den verarbeiteten Lebensmitteln zugesetzte Kochsalz (= Natriumchlorid (NaCl)) leicht erreicht (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Elmadfa und Leitzmann, 1990). Vom Food and Nutrition Board (FNB) (2004) wurden erst kürzlich neue Referenzwerte abgeleitet und für Natrium Werte für eine "adäquate Zufuhr" festgesetzt. In Tabelle 7 auf Seite 49 sind die Referenzwerte der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000), der National Academy of Sciences (NAS) (National Academy of Sciences, 1989), des SCF (SCF, 1992) und die neuesten Werte des Food and Nutrition Board (FNB) (FNB, 2004) zusammengestellt.

Für Nährwertkennzeichnungszwecke wurden vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss (SCF) der Europäischen Kommission (SCF, 2003) folgende Reference Labelling Values (RLV) für Natrium pro empfohlener Tagesdosis vorgeschlagen: 600 mg für Erwachsene und 400 mg für Kinder bis zum 4. Lebensjahr.

Interaktionen: Neben Wechselwirkungen mit anderen Mineralstoffen wie Kalium, Chlorid und Calcium (Frassetto et al., 2001; Preuss, 2001; Sellmeyer et al., 2002) bestehen diverse Interaktionen mit Arzneimitteln (Bennett, 1997). Beispielsweise ist bekannt, dass eine Natriumrestriktion die Wirkung verschiedener antihypertensiv wirkender Medikamente potenzieren kann. Eine Ausnahme bilden Calciumantagonisten (wie Verapamil), bei denen unter reduzierter Natriumaufnahme keine additiven Effekte festzustellen waren (Redón-Más et al., 1993). Diuretika vom Thiazidtyp in Kombination mit einer Natriumrestriktion können die renale Calciumausscheidung vermindern, was bei Neigung zur Bildung von calciumhaltigen Nierensteinen therapeutisch von Relevanz sein kann. Daneben liegen Informationen vor, dass eine Natriumrestriktion bei gleichzeitiger medikamentöser Therapie z.B. mit Acetylsalicylsäure, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder ACE-Hemmern (= Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren) die Nierenfunktion verschlechtern kann. Bei Patienten, die sich im Rahmen einer manischen Depression einer Lithiumtherapie unterziehen müssen, ist zu berücksichtigen, dass unter Kochsalzrestriktion infolge einer verstärkter tubulären Reabsorption von Lithium das Risiko einer Lithium-Intoxikation erhöht sein (Bennett, 1997; Mutschler, 1986).

4.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Der natürliche Natriumgehalt der Nahrung ist insgesamt relativ niedrig. Das meiste Natrium kommt erst bei der Lebensmittelverarbeitung und Zubereitung in Form von Natriumchlorid hinzu. Etwa 95% der Natriumzufuhr stammen aus Natriumchlorid (Luft et al., 1992). Natriumchlorid dient nicht nur der Geschmacksbeeinflussung, sondern auch der Erzielung einer bestimmten Konsistenz mancher Lebensmittel. Darüber hinaus ist Kochsalz eines der ältesten Konservierungsmittel. In der Lebensmittelindustrie werden diverse Natriumsalze zu technischen Zwecken als Hilfs- und Zusatzstoffe für die Be- und Verarbeitung von Lebensmitteln verwendet, so z.B. Natriumphosphate, Natriumcarbonate, Natriumnitrat, Natriumcyclamat oder Natriumalginat ((Wirths, 1981); s. auch Tabelle 6, Seiten 47-48).

Frische Gemüsesorten, Teigwaren, Reis, Kartoffeln und Obst tragen mit einem Natriumgehalt von weniger als 20 mg/100 g Produkt kaum zur Natriumzufuhr bei. Mittlere Natriummengen (<120 mg/100 g Na) enthalten Eier, frisches Fleisch, Milch und bestimmte Milchprodukte. Einen hohen Natriumgehalt (>400 mg/100 g Na) findet man in unter Verwendung von Kochsalz hergestellten Produkten wie z.B. Brot, verschiedenen Gebäcksorten, Gemüse- und Fischkonserven, Bücklingen und Makrelen. Zu den sehr salzreichen Lebensmitteln mit einem Natriumgehalt von >1000 mg/100g gehören Dauerwurstwaren und Räucherschinken, bestimmte Käsesorten oder Salzheringe (Muskat, 1985; Souci-Fachmann-Kraut, 2000; Wirths, 1981).

Gemäß den Ergebnissen des in Ergänzung zum Bundes-Gesundheitssurvey 1998 durchgeführten Ernährungssurveys (Mensink et al., 2002) wird das meiste Natrium mit knapp 30% über Gewürze (einschließlich anderer Lebensmittelzutaten wie Speisesalz, Gewürzsoßen und Brühwürfel), über Brot (> 20%), Wurstwaren und Milchprodukte (ca. 15%) sowie über Fleisch (knapp 10%) aufgenommen.

Daneben tragen auch Trink-, Mineral- und Tafelwasser zur Natriumaufnahme bei. Für den menschlichen Gebrauch bestimmtes Trinkwasser sieht die Trinkwasserverordnung 2001 einen Grenzwert für Natrium von 200 mg/L vor. In der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung muss bei der Angabe "natriumhaltig" der Natriumgehalt >200 mg/L betragen, bei Hinweis auf eine "Eignung für eine natriumarme Ernährung" muss der Natriumgehalt <20 mg/L liegen.

Lebensmittelanreicherung: Nach unserem Kenntnisstand wurde in Deutschland bisher keine gezielte Anreicherung von Lebensmitteln mit Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken für die breite Allgemeinbevölkerung praktiziert.

Eine Ausnahme hiervon sind Getränke, die speziell zur Rehydrierung nach sportlicher Erüchtigung angeboten werden, sog. "functional drinks", "isotone Getränke" oder Sportlergetränke. Nach Brouns und Kovacs (1997) sollte der Natriumgehalt auf jeden Fall >400 mg/L liegen. Unter Berücksichtigung der Natriumkonzentration im Schweiß von 413-1091 mg/L soll der maximale Natriumgehalt 1100 mg/L Getränk nicht überschreiten. Ähnliche Empfehlungen finden sich in einem 1993 publizierten Consensus Statement, nach dem der Natriumgehalt in hypo- und isotonischen Kohlenhydrat-/Elektrolytgetränken unter dem Gesichtspunkt einer möglichst schnellen Rehydratation mehr als 200 mg/L und maximal 1100 mg/L betragen sollte (Bauser et al., 1993). Bekannte Produktbeispiele sind *Gatorade®* und *Isostar®* Activator mit Natriumgehalten von 410 bzw. 700 mg/L (Schek, 2000).

Nahrungsergänzungsmittel: Das BgVV hat bisher die Auffassung vertreten, dass in Nahrungsergänzungsmitteln verwendete Mineralstoffe die einfache Dosis der jeweiligen DGE-Empfehlung pro Tagesportion nicht überschreiten sollten (BgVV, 1998). Diese Auffassung wurde in einer erneuten Bewertung aus dem Jahr 2002 (BgVV, 2002) dahingehend spezifiziert, dass eine zusätzliche Zufuhr von Stoffen wie Natrium, die ausreichend in der Ernährung vorhanden sind, nicht notwendig ist. Aus diesen Gründen wurde empfohlen, dass ein Zusatz von Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken in Nahrungsergänzungsmitteln nicht zulässig sein sollte.

Arzneimittel: Von den zu ernährungsphysiologischen Zwecken o.g. Natriumverbindungen liegt unseres Wissens nur für *Natriumhydrogencarbonat* eine Monographie aus dem Jahr 1993 vor (BGA, 1993). Die pharmakologische, orale Anwendung des Salzes ergibt sich aus den Bestandteilen des $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -Puffers. Für das Anwendungsgebiet "Alkalisierung des Harns" werden Dosierungen von 2 mal 2-4 g täglich empfohlen. Laut dem Arzneimittelverzeichnis "Rote Liste" (BPI, 2004) wird Natriumhydrogencarbonat in Form von Filmtabletten zu je 1 g (entsprechend 11,9 mmol Na^+ und 11,9 mmol HCO_3^-) auch zur oralen Therapie der metabolischen Acidose angeboten. Bei Bedingungen, die mit chronischen Salzverlusten einhergehen, werden in der Regel täglich Dosen zwischen 2,4 und 4,8 g NaCl peroral zuzüglich einer adäquaten Flüssigkeitsmenge verabreicht. Nach Martindale (2002) kann in schweren Fällen die Substitution von bis zu 12 g NaCl pro Tag erforderlich sein.

Versorgungszustand:

Messgrößen/Biomarker: Aufgrund diverser Natriumquellen und unterschiedlicher Zubereitungs- und Verarbeitungspraktiken ist die *Natriumaufnahme aus Lebensmitteln* großen Schwankungen unterworfen (Loria et al., 2001; Ovesen und Boeing, 2002). Hinzu kommt, dass sich die Natriumaufnahme aus der Summe des natürlichen Natriumgehaltes in Lebensmitteln, dem bei der Lebensmittelherstellung zugesetzten Natrium sowie der Salzver-

wendung in der Küche und bei Tisch ergibt. Andererseits können beim Kochen Natriumverluste von bis zu 75% auftreten, so dass die Natriumzufuhr schwierig abzuschätzen ist.

Zur Beurteilung der Natriumzufuhr stehen keine geeigneten klinisch-chemischen Parameter zur Verfügung. Es ist bekannt, dass sich die Natriumzufuhr nicht nachweisbar auf die *Natriumkonzentration im Blutserum* auswirkt und kein Maß für den Natriumbestand ist (Greiling und Gressner, 1989; VERA-Schriftenreihe, 1995a). Da mehr als 90% des zugeführten Natriums im Urin ausgeschieden werden, wird die *Natriumausscheidung im 24-h-Urin* derzeit als bester Marker für die Natriumzufuhr eingestuft (Loria et al., 2001; Ovesen und Boeing, 2002; Wirths, 1981). Allerdings erlaubt aber auch diese keine vollständige Beurteilungsbasis. Zwar ist bekannt, dass bei Gesunden die Natriumausscheidung bei zunehmender Natriumzufuhr zunimmt; allerdings sind bei der Beurteilung von in Sammelurin bestimmten Messgrößen neben einer korrekten Durchführung der Urinsammlung die Einbeziehung weiterer Kontrollgrößen (z.B. der Flüssigkeitszufuhr, des Kreatiningehaltes des Urins) von Bedeutung (VERA-Schriftenreihe, 1995a).

Zufuhr. Die *Nationale Verzehrsstudie (NVS)* hat in ihrer überarbeiteten Form (DGE, 1996) als mittlere tägliche Zufuhr bei Männern altersabhängig 3,2-3,4 g Natrium und bei Frauen 2,4-2,7 g Natrium/Tag ergeben. Die durchschnittliche mittlere Natriumzufuhr von 3,2 g bzw. 2,5 g Natrium für Männer bzw. Frauen entspricht einer Kochsalzzufuhr von 8 bzw. 6,3 g pro Tag, die damit über dem Referenzwert der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) für eine angemessene NaCl-Zufuhr liegt. Die höchsten Zufuhrwerte, gemessen an der 97,5. Perzentile, wurden bei den über 65-jährigen männlichen Personen mit 6,8 g ermittelt (VERA-Schriftenreihe, 1995b). In Tabelle 8 auf Seite 49 sind die Ergebnisse der NVS in Perzentilen getrennt nach Alter und Geschlecht zusammengestellt.

Der in Ergänzung zum *Bundes-Gesundheitssurvey 1998* durchgeführte Ernährungssurvey (Mensink et al., 2002) erbrachte folgende Resultate: Der Richtwert für Natrium wurde bei den Männern in allen Altersklassen deutlich überschritten. Bei den Frauen wurde generell eine geringere, nur knapp über dem Richtwert liegende Natriumzufuhr festgestellt. Grundsätzlich weisen die Autoren aber darauf hin, dass das Zu- oder Nachsalzen von Speisen nicht erfasst werden konnte, so dass der tatsächliche Natrium- bzw. Natriumchloridkonsum die hier dargestellte Zufuhr wahrscheinlich übersteigt. Abweichend von der NVS fanden sich die höchsten Zufuhrwerte, gemessen an der 90. Perzentile, bei den 18-24-jährigen männlichen Personen mit 6,0 g Natrium. Mit wenigen Ausnahmen lagen die Mediane aus der NVS (VERA-Schriftenreihe, 1995b) über den im Bundes-Gesundheitssurvey ermittelten Werten (Mensink et al., 2002). In Tabelle 9 auf Seite 50 sind die Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys in Perzentilen getrennt nach Alter und Geschlecht zusammengestellt.

Über den Anteil und die Höhe der Natriumzufuhr aus Nahrungsergänzungsmitteln liegen keine zuverlässigen Informationen vor. Allerdings wurde in dem in Ergänzung zum Bundes-Gesundheitssurvey 1998 durchgeführten Ernährungssurvey (Mensink und Ströbel, 1999) auch die Einnahme von Mineralstoffpräparaten abgeschätzt. Unter Berücksichtigung dieser Daten scheint in Deutschland eine Supplementierung mit Natrium keine Rolle zu spielen.

Natriumkonzentration im Serum/Natriumausscheidung im Urin: In der VERA-Studie wurde in einer repräsentativen Stichprobe der über 18-jährigen a) die Natriumkonzentration im Serum und b) die Natriumausscheidung im Urin untersucht (VERA-Schriftenreihe, 1995a).

- a) Als Grenzwert für die Natriumkonzentration im *Serum* wurde ein Wert von 144 mmol/L festgesetzt (Referenzbereich: 136-146 mmol/L). Als Median wurde sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ein Wert von 141 mmol/L ermittelt. In Tabelle 10 auf Seite 50 sind die Ergebnisse der NVS (VERA-Schriftenreihe, 1995a) in Perzentilen getrennt nach Alter und Geschlecht zusammengestellt.

- b) Als Grenzwerte wurden für Männer bzw. Frauen im *Urin* 283 bzw. 225 mmol/24h bei einem Referenzbereich von 40-300 mmol/24 h definiert. Die tägliche Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin betrug im Median bei den Männern 181 mmol und bei den Frauen 135 mmol. Bei etwa jedem 3. Mann und jeder 8. Frau wurden mehr als 200 mmol Natrium im 24-Stunden-Urin gemessen, was einer Kochsalzzufuhr von über 12 g/Tag entsprechen würde.

Die höchsten Prävalenzen "ungünstiger" Messwerte im *Serum* (unter Berücksichtigung der 10 und 90er Perzentile) wurde bei den Frauen in der Altersgruppe der 55-64-jährigen (11,6% der untersuchten 173 Frauen) und bei den Männern in der Altersgruppe der über 65-jährigen (12,6% der untersuchten 103 Männer) festgestellt. Ein Vergleich der Natriumausscheidung im *Urin* ergab folgendes Bild: während auch hier bei den Frauen die Mehrzahl ungünstiger Messwerte in der Altersgruppe der 55-64-jährigen festgestellt wurde (14% der 157 untersuchten Frauen) betraf es bei den Männern die jüngste Altersgruppe der 18-24-jährigen (13,2% der untersuchten 91 Männer) (VERA-Schriftenreihe, 1995a).

In Tabelle 11 auf Seite 50 sind die Ergebnisse der NVS (VERA-Schriftenreihe, 1995a) in Perzentilen getrennt nach Alter und Geschlecht zusammengestellt.

4.3 Risikocharakterisierung

4.3.1 Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)

Bedingt durch die große Ausscheidungskapazität ist eine Hypernatriämie auch bei exzessiver Natriumbelastung kaum zu befürchten. Jede exzessive Natriumzufuhr bedingt einen Anstieg der Natriumkonzentration der extrazellulären Flüssigkeit, die teilweise durch einen Anstieg des Flüssigkeitsvolumens ausgeglichen wird. Chronisch überhöhte Natriumzufuhren können zu Ödemen führen (Elmadfa und Leitzmann, 1990). Bei unvollkommen entwickelter renaler Ausscheidungsfunktion und fehlender hormoneller Regulation der renalen Natriumausscheidung kann eine erhöhte Natriumbelastung allerdings zu Intoxikationserscheinungen führen (z.B. bei Frühgeborenen).

Die verschiedenen Natriumverbindungen haben unterschiedliche Gefährdungspotentiale (Seeger, 1994). Bekannt sind Verätzungen durch Natronlauge (NaOH), z.B. durch das Trinken von Reinigungsmitteln. Akzidentelle Vergiftungen wurden sowohl bei Säuglingen (Saunders et al., 1976) als auch bei Erwachsenen (Johnston und Robertson, 1977) durch versehentliche Überdosierung von Kochsalz bzw. durch Verwechslung von Zucker mit Kochsalz beobachtet. Des Weiteren sind resorptive Vergiftungen durch Verschlucken von Meerwasser (NaCl-Konzentration etwa 450 mmol/L) bekannt.

Kochsalz an sich oder in hypertonischer Lösung wirkt lokal reizend und führt bei oraler Einnahme meist zu Erbrechen (Seeger, 1994). Während tödliche Zwischenfälle beim Einsatz von Natriumchlorid als Emetika beobachtet worden sind (Barer et al., 1973), drohen durch den natürlichen Natriumgehalt der Nahrungsmittel keine Vergiftungen (Seeger, 1994).

Für den gesunden Erwachsenen gelten 35-40 g NaCl pro Tag (entsprechen 14-16 g Natrium) als akut toxisch. Die akut tödliche Dosis für den Menschen wird mit 0,75 bis 3 g/kg angegeben. Bei Serum-Konzentrationen von >160 mmol/L drohen schwere klinische Folgen, Konzentrationen von >200 mmol/L wurden selten überlebt. Symptome sind schon kurz nach der Aufnahme akut toxischer Dosen festzustellen, die sich in starkem Durst, motorischer Unruhe, Somnolenz, Tremor, Muskelrigidität, Ataxie, Dyspnoe, Koma bis hin zum Herzversagen äußern können (Elmadfa und Leitzmann, 1990; Seeger, 1994; Zimmerli et al., 1992).

Vom FNB (2004) wurde kürzlich unter Zugrundelegung der Studien von Johnson et al. (2001), Mac Gregor et al. (1989) und Sacks et al. (2001) ein **LOAEL** (Lowest observed ad-

verse effect level) für "dietary sodium" von 2,3 g (100 mmol Natrium)/Tag festgesetzt. Als kritischer Endpunkt wurde der Blutdruck ausgewählt. Ein **NOAEL** (No observed adverse effect level) konnte nicht bestimmt werden (s. auch Kapitel 4.4).

4.3.2 Risiken, die langfristig mit hohen Natrium- bzw. Kochsalzzufuhren in Verbindung gebracht werden

4.3.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mortalität

- a) *Hypertonus*: Die Natrium- bzw. Kochsalzzufuhr wird seit langem im Zusammenhang mit der primären Hypertonie diskutiert. Dabei ist von Bedeutung, dass Natrium offensichtlich nur in Form von Natriumchlorid, nicht aber in Form anderer Natriumverbindungen einen Einfluss auf den Blutdruck hat. Da allerdings 95% des Natriums aus Natriumchlorid stammen, ist dieser Aspekt kaum von praktischer Relevanz (Luft et al., 1992).

Ein Schwellenwert, ab dem Natriumchlorid den Blutdruck beeinflusst, ist nicht bekannt, d.h. es liegt keine Dosis-Wirkungsbeziehung vor. Nach Fodor et al. (1999) ist bei Personen mit normalem Blutdruck eine deutliche Einschränkung der Natriumaufnahme um 100 mmol notwendig, um eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 1 mmHg zu erreichen. Bei Personen mit Hypertonus, die älter als 44 Jahre sind, werden größere Effekte beschrieben: systolische/diastolische Blutdruckänderung von 6,3/2,2 mmHg pro 100 mmol Natrium.

Einige Personen reagieren empfindlicher auf Salz als andere ("Salzsensitivität"). Offensichtlich ist diese Eigenschaft genetisch verankert; als weitere Einflussfaktoren werden u.a. Lebensalter, Rasse, Geschlecht, Körpergewicht und hormonelle Einflüsse diskutiert. Dabei scheint eine enge Beziehung zwischen Adipositas, Bluthochdruck, Insulinresistenz und Salzsensitivität zu bestehen. Allerdings gibt es bis heute weder eine allgemeine Definition der Salzempfindlichkeit noch eine Methode zur Identifizierung salzsensitiver Personen. Auch die pathophysiologischen Mechanismen für die unterschiedliche Natrium- bzw. Salzempfindlichkeit sind nicht bekannt. Der Anteil der salzsensitiven Personen unter den Normotonikern wird auf etwa 30% und unter den Hypertonikern auf ca. 50% geschätzt, ist in der schwarzen Bevölkerung größer als in der weißen und bei Frauen häufiger als bei Männern. Menschen im höheren Lebensalter (bei denen auch ein Hypertonus häufiger vorkommt) sind häufiger salzempfindlich als junge Personen. Da Kalium und Natrium als Gegenspieler bei der Blutdruckregulierung wirken, wird in letzter Zeit der Kaliumzufuhr bzw. dem Natrium-Kalium-Verhältnis in der Nahrung eine zunehmende Bedeutung beigemessen (Luft und Weinberger, 1997; Luft, 1993; Schorr-Neufing, 2000).

Ob eine Kochsalzrestriktion als präventive Maßnahme die Entwicklung einer Hypertonie verhindern kann, wird seit Jahren kontrovers diskutiert (BgVV, 2001). Von verschiedener Seite wird die Auffassung vertreten, dass es keine Belege dafür gibt, dass der Entwicklung der multifaktoriellen Erkrankung Hypertonie durch eine bevölkerungsweite Kochsalzrestriktion präventiv begegnet werden könnte. Hinzu kommt, dass bereits einschneidende Restriktionen in der Zufuhr nur einen geringen Einfluss auf den normalen Blutdruck ausüben (Alderman, 2000; BgVV, 2001; Fodor et al., 1999).

Aus einer umfassenden Meta-Analyse (Jürgens und Graudal, 2003) randomisiert und kontrolliert durchgeführter Studien, die zwischen 1966 und Dezember 2001 publiziert wurden, wurde der Schluss gezogen, dass der kaukasischen, normotonen Bevölkerung aufgrund der nur geringen Effekte auf den Blutdruck keine generelle Einschränkung der Natriumzufuhr empfohlen werden sollte; eine kurzfristige Einschränkung der Natriumzufuhr hatte nur eine Abnahme des Blutdrucks von 1% zur Folge. Die Autoren ver-

muten, dass der nur begrenzte Einfluss auf den Blutdruck auf gleichzeitige hormonelle Veränderungen (Ansteigen der Renin-, Aldosteron und Noradrenalin-Spiegel im Plasma) zurückgeführt werden könnte. Des Weiteren wurden unter extremeren Einschränkungen der Natriumzufuhr um 200 mmol signifikante Erhöhungen des Plasma-Cholesterols, LDL-Cholesterols und der Plasma-Triglyceride beschrieben.

- b) *Linksventrikuläre Hypertrophie*: Ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor, der mit einer hohen Natrium- bzw. Kochsalzaufnahme assoziiert zu sein scheint, ist die Linksherzhypertrophie (Perry, 2000).

Die Beobachtung einer Studiengruppe des National Health and Nutrition Examination Survey's ergab, dass eine hohe Natriumzufuhr ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei übergewichtigen, jedoch nicht bei normalgewichtigen Personen darstellte (He et al., 2002).

- c) *Mortalität*: Zu der Beziehung Salzzufuhr und Mortalität liegen unterschiedliche Ergebnisse vor:

In einer prospektiven, finnischen Studie wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren der Einfluss der Kochsalzzufuhr auf die kardiovaskuläre Mortalität bei mehr als 2000 Teilnehmern untersucht. Unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wurde mit zunehmender Natriumausscheidung ein Ansteigen der Mortalität und Morbidität bei Männern, nicht jedoch bei Frauen festgestellt (Tuomilehto et al., 2001). He et al. (1999) stellten fest, dass bei übergewichtigen, nicht aber bei normalgewichtigen Personen eine signifikante Beziehung zwischen hoher Natriumzufuhr sowie kardiovaskulärem Erkrankungsrisiko und Gesamtmortalität besteht. Danach war eine um 100 mmol höhere Natriumzufuhr mit einer 32% höheren Schlaganfall-Inzidenz, einer 89% höheren Schlaganfall-Mortalität, einer 44% höheren Mortalität an KHK, einer 61% bzw. 39% höheren kardiovaskulären bzw. Gesamt-Mortalität assoziiert.

Nach Auffassung der WHO (FAO/WHO, 2003) liegen überzeugende Hinweise dafür vor, dass eine hohe Natriumzufuhr als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen einzustufen ist. Es wird geschätzt, dass eine Reduktion der Natriumzufuhr um 50 mmol/Tag zu einer 50% Einsparung der antihypertensiver Therapeutika führen und die Zahl der Todesfälle infolge von Schlaganfall bzw. kardiovaskulären Erkrankungen um 22 bzw. 16% reduzieren könnte.

Andere Veröffentlichungen weisen dagegen auf eine inverse Korrelation zwischen der Natriumzufuhr bzw. -ausscheidung und der kardiovaskulären Mortalität hin (Alderman et al., 1995; 1998; Alderman, 2000). Diese Zusammenhänge werden auf die Beobachtung einer inversen Assoziation zwischen Kochsalzzufuhr und Plasma-Renin-Aktivität und dem Vorliegen hoher Reninspiegel bei erhöhtem Herzinfarkt-Risiko zurückgeführt.

Gemäß einer umfassenden, systematischen Auswertung der bis Juli 2000 publizierten Studien, die randomisiert und kontrolliert über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchgeführt wurden, ist noch unklar, wie sich eine veränderte Kochsalz- bzw. Natriumzufuhr langfristig auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität auswirkt bzw. welcher Zusammenhang zwischen Kochsalzzufuhr und Mortalität besteht (Hooper et al., 2002; 2003). Auch aus Sicht des BgVV ist bisher nicht bewiesen, dass durch eine Kochsalzrestriktion in der gesunden Allgemeinbevölkerung eine Senkung der Mortalität bzw. langfristig eine Abnahme der Hypertoniehäufigkeit im Sinne einer Primärprävention erreicht werden könnte (BgVV, 2001).

4.3.2.2 Karzinom-Risiko

Ältere Studien aus dem asiatischen Raum haben den Konsum gesalzener Lebensmittel mit der Entstehung von Magenkarzinomen in Verbindung gebracht. Es wird vermutet, dass hohe Salzkonzentrationen die schützende Magenschleimhaut schädigen und so zur Tumorpromotion beitragen können (Hirohata und Kono, 1997; Sugimura, 2000). Andere epidemiologische Untersuchungen deuten auf einen Zusammenhang zwischen hohem Kochsalzkonsum und der Entstehung von nasopharyngealen sowie Kolonkarzinomen hin (FSA, 2003; Seeger, 1994).

Aus japanischen Studien wurde geschätzt, dass eine Abnahme der Salzzufuhr von 13,4 auf etwa 8 g/Tag die Inzidenz an Magenkrebs um etwa 65% reduzieren könnte. Cohen und Roe (1997) kommen in ihrem Review dagegen zu dem Schluss, dass es keine Hinweise für eine Assoziation zwischen der Kochsalzzufuhr und dem gastrointestinalen Karzinomrisiko gibt und daher kein Grund zur Annahme bestehe, dass sich eine Senkung der Natriumchloridzufuhr günstig auf die Karzinominzidenz auswirken könnte. Eine niederländische Kohortenstudie, die über einen Beobachtungszeitraum von 6,3 Jahren durchgeführt wurde, ergab ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko zwischen Kochsalzzufuhr (sowohl dem natürlich in Lebensmitteln enthaltenen als auch dem während der Lebensmittelverarbeitung zugesetzten Salz) und der Magenkarzinominzidenz (Van den Brandt et al., 2003). Eine prospektive Studie aus Japan über 11 Jahre zeigte eine signifikante, dosisabhängige Assoziation zwischen Salzzufuhr und Magenkrebs nur bei Männern, nicht jedoch bei Frauen auf (Tsugane et al., 2004).

Die kontroversen Ausführungen zeigen, dass auch in diesem Bereich noch wesentliche Wissenslücken bestehen.

4.3.2.3 Nephrolithiasis-Risiko

Eine hohe Natriumchloridzufuhr wird über eine Zunahme der Calciumausscheidung als Risikofaktor für die Bildung von Nierensteinen angesehen. Pro 100 mmol (2300 mg) NaCl werden etwa 1 mmol Ca (40 mg) vermehrt ausgeschieden. Es wird angenommen, dass Personen, bei denen ohnehin eine Neigung zur Bildung von calciumhaltigen Nierensteinen besteht, infolge einer natriumreichen Ernährung einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, Calciumoxalat-haltige Konkreme zu bilden (Massey und Whiting, 1995).

4.3.2.4 Osteoporose-Risiko

Des Weiteren wird eine höhere Kochsalzzufuhr über die damit verbundene höhere Calciumausscheidung mit einer Erhöhung des Osteoporoserisikos in Verbindung gebracht. Allerdings ist bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen reduzierter Knochendichte und erhöhter Natriumchloridaufnahme belegt worden (Burger et al., 2000; FSA, 2003). Cohen und Roe (2000) kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass eine hohe Natrium- bzw. Kochsalzzufuhr kein wichtiger Risikofaktor für die Osteoporose ist und dass eine Reduktion der Salzzufuhr von 9 auf 6 g/Tag keine effektive Maßnahme im Hinblick auf die Osteoporoseprävention darstellt. Offensichtlich unterliegt auch die Calciumurie nach Natriumzufuhr einer erheblichen individuellen Schwankungsbreite und ist von der jeweiligen Natrium- bzw. Salzsensitivität abhängig. Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass der "knochenresorptive" Effekt einer hohen Salzzufuhr durch die Verabreichung von Kaliumcitrat oder Kaliumbicarbonat abgeschwächt werden konnte (Frassetto et al., 2001; Harrington und Cashman, 2003; Sellmeyer et al., 2002).

4.3.2.5 Risiko der Nierenschädigung

Eine hohe Salzzufuhr wird mit nachteiligen Effekten für die Nierenfunktion in Verbindung gebracht, speziell wenn bereits eine Nierenfunktionsstörung vorliegt (Boero et al., 2002).

4.3.2.6 Belastung des Wasserhaushaltes

Die zusätzliche Zufuhr von 100 mmol NaCl beispielsweise belastet den Wasserhaushalt durch eine Erhöhung der obligaten Urinausscheidungsmenge um etwa 240 ml bei einer maximalen Urinosmolalität von 830 mosm/kg (Manz und Wentz, 2003). Eine milde Dehydratation stellt wahrscheinlich einen Risikofaktor für verschiedene Krankheiten dar, wie z.B. der Urolithiasis (Siener und Hesse, 2003) oder der Obstipation (Arnaud, 2003).

4.3.3 Mangel, mögliche Risikogruppen

4.3.3.1 Mangel

Die natriumkonservierenden Mechanismen des menschlichen Organismus sind sehr effektiv, so dass es unter physiologischen Bedingungen und bei normaler Kost in der Regel nicht zu einem Natriummangel kommen kann (Löffler und Petrides, 2003).

Es werden verschiedene Formen der Hyponatriämie (laborchemisch: Serumnatriumgehalt von <130 mmol/L) unterschieden, die durch folgende Ursachen bedingt sein können (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Elmadfa und Leitzmann, 1990; Greiling und Gressner, 1989; Grunewald, 2003; Löffler und Petrides, 2003):

Verlusthyponatriämie: Natriumdefizit durch Verluste über

- den *Gastrointestinaltrakt* (z.B. durch anhaltendes Erbrechen oder starken Durchfall);
- die *Niere* (z.B. Reabsorptionsstörungen der Niere "Salzverlust-Niere", Polyurie oder Diuretika-Missbrauch, Hypoaldosteronismus (z.B. M. Addison)), die *Haut* (z.B. bei starker Schweißproduktion >3 L/Tag, Verluste bei ausgedehnten Hautläsionen, Verluste bei Mukoviszidose durch abnorm hohe Natriumkonzentrationen im Schweiß).

Verteilungshyponatriämie: Innere Natriumverluste bei Third-space-Situationen, bei denen es zu einer Sequestration extrazellulärer Flüssigkeit in den Darm (Ileus), in große Körperhöhlen (z.B. Transsudate) oder in das subkutane Gewebe (Ödeme) kommt. Eine Hyponatriämie infolge einer gestörten Flüssigkeitshomöostase ("*Wasserüberschuss*" z.B. beim Schwartz-Bartter-Syndrom mit pathologisch erhöhter ADH-Sekretion) spricht nicht für entleerte Natriumspeicher und erlaubt keine Rückschlüsse auf das Gesamtkörperrnatrium.

Das klinische Bild der Hyponatriämie hängt wesentlich von der Geschwindigkeit ab, mit der die Flüssigkeitsverschiebungen ablaufen. Bei der echten "Mangelhyponatriämie" werden je nach Ausmaß der Verluste unterschiedliche Symptome beschrieben. Bei einem leichten Mangel (NaCl-Verluste von etwa 20 g) kann es zum Auftreten von Apathie, Inaktivität, Kopfschmerzen, Appetitmangel und Wadenkrämpfen kommen. Ein mittelschwerer Mangel (NaCl-Verluste von ca. 35 g) kann mit Durst, allgemeiner Schwäche, Anorexie, Erbrechen, Hypotonie und Tachykardie einhergehen. Ein schwerer Mangel mit NaCl-Verlusten von bis zu 50 g NaCl kann zum Koma führen (Bolte und Lüderitz, 1971; Elmadfa und Leitzmann, 1990).

In der Literatur werden infolge einer Kochsalzrestriktion verschiedene Veränderungen beschrieben, die selbst mit einer Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden (Chrysant et al., 1999; Chrysant, 2000; Egan und Lackland, 2000; Graudal et al., 1998; Iwaoka et al., 1988; Luft et al., 1992; Mensink et al., 2002; Weder und Egan, 1991), z.B.:

- Veränderungen im *Hormonstatus* im Sinne einer Gegenregulation (erhöhte Renin-, Aldosteron-, Noradrenalin- und Insulin-Spiegel);

- nachteilige Auswirkungen auf den *Cholesterinstoffwechsel* (Zunahme des LDL- und Gesamt-Cholesterins, Abnahme des HDL-Cholesterins);
- Erhöhung der *Blutviskosität* und der Thrombozytenaggregation;
- Auftreten einer *Hyperuricämie*.

4.3.4 Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung

Risikogruppen für eine rein ernährungsbedingte Unterversorgung mit Natrium sind aus der gesunden Bevölkerung unter den üblichen Lebensgewohnheiten bisher nicht identifiziert worden. In der Schwangerschaft wird wegen der Zunahme der mütterlichen extrazellulären Flüssigkeit und in der Stillzeit wegen des Natriumgehaltes in der Frauenmilch von einem Mehrbedarf ausgegangen, der durch die Nahrung jedoch leicht gedeckt werden kann (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Bei Gesunden können allenfalls größere Natriumverluste durch den Schweiß aufgrund intensiver körperliche Belastung oder den Aufenthalt in großer Hitze entstehen und so zu einer kritischen Versorgungslage beitragen.

Eine Unterversorgung mit Natrium tritt in der Regel nur im Zusammenhang mit angeborenen (z.B. Mukoviszidose) oder erworbenen Erkrankungen infolge erhöhter Verluste auf, wenn keine entsprechende Substitution erfolgt (vgl. Kapitel 4.3.3).

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Natrium weisen darauf hin, dass die Referenzwerte (sowohl die Schätzwerte für eine minimale Zufuhr von 550 mg/Tag für Jugendliche und Erwachsene als auch die als akzeptabel betrachtete Zufuhrmenge von maximal 6 g NaCl/Tag) im Durchschnitt überschritten werden. Die zur Abschätzung der Versorgung mit Natrium durchgeführten biochemischen Untersuchungen geben keine Hinweise für das Vorliegen von Mangelzuständen (Versorgungskategorie 4).

4.3.5 Relativer Überschuss, mögliche Risikogruppen

4.3.5.1 Relativer Überschuss bzw. pathologische Natriumregulation

- Durch Nahrung, d.h. selbst durch Verzehr einer sehr kochsalzreichen Kost, lässt sich normalerweise keine Hypernatriämie erzeugen. Ein erhöhter Natriumbestand ist überwiegend im Rahmen von Erkrankungen durch eine gestörte Ausscheidung über die Niere, seltener durch ein Überangebot durch die Nahrung bedingt. Eine Hypernatriämie ist üblicherweise mit einer unzureichenden Wasserzufuhr oder exzessiven Wasserverlusten assoziiert. Laborchemisch wird von einer Hypernatriämie bei Serumnatriumgehalten >150 mmol/L gesprochen. Folgende Ursachen kommen in Betracht (Bolte und Lüderitz, 1971; Greiling und Gressner, 1989; Herold, 1987; Löffler und Petrides, 2003; Martindale, 2002):
- *Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)*: Das Krankheitsbild wird durch Adenome oder Karzinome von Mineralocorticoid-bildenden Zellen der Nebennierenrinde verursacht. Infolge einer pathologisch erhöhten, autonomen Aldosteron-Sekretion ist die Natriumretention erhöht und die Kaliumausscheidung gesteigert.
- *Sekundärer Hyperaldosteronismus*: Bei diesem Krankheitsbild steht eine gesteigerte Aldosteronproduktion und Sekretion durch die Nebennierenrinde als Folge einer Überaktivität im Renin-Angiotensin-System im Vordergrund. Derartige Zustände liegen beispielsweise bei ausgedehnten Ödemen (z.B. bei Herzinsuffizienz) oder bei ausgeprägtem Aszites (z.B. bei Leberzirrhose) vor.
- *Reninhypersekretion*: Eine klassische Situation stellt die Nierenarterienstenose dar.

- *Diabetes insipidus*: Bei diesem Krankheitsbild kommt es durch einen Mangel an antidiuretischem Hormon (ADH) zu einer Polyurie bei gleichzeitigem Unvermögen zur Harnkonzentrierung.
- *Wassermangel*: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind in der Geriatrie relativ oft anzutreffen. Beim älteren Menschen liegt häufig eine Hypernatriämie bei Flüssigkeitsmangel vor, was differentialdiagnostisch oft schwierig festzustellen ist (Adrogué und Madias, 2000; McGee et al, 1999; Palevsky et al, 1996; Thomas et al., 2003; Weinberg und Minaker, 1995).

Die Symptome können über eine Verminderung des Hautturgors, Schwäche, Müdigkeit, Durst, Fieber, Somnolenz, Verwirrheitszuständen, Krämpfen, Tachykardie, Hypertonie bis hin zum Tod reichen.

4.3.6 Mögliche Risikogruppen bei zunehmender Supplementierung mit Natrium/Kochsalz

Als mögliche Risikogruppen für eine Supplementierung mit Natrium bzw. Steigerung der Kochsalzzufuhr sind grundsätzlich alle Patienten zu nennen, bei denen bereits ein Überschuss vorliegt bzw. alle pathologischen Zustände, die mit einer Natrium-Retention vergesellschaftet sind (vgl. Kapitel 4.3.5). In diesem Kontext sind auch Patienten mit salzsensitivem Hypertonus zu nennen, da umgekehrt bekannt ist, dass bestimmte Patienten mit arterieller Hypertonie von einer Reduktion der Kochsalzzufuhr profitieren können. Da eine hohe Kochsalzzufuhr zu einer gesteigerten Calciumausscheidung führen kann, können Risiken im Hinblick auf die Entwicklung einer Nephrolithiasis und Osteoporose nicht ausgeschlossen werden.

Gemäß den Empfehlungen der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) sind von Zufuhren über 6 g Speisesalz/Tag, was einer Menge von 2,3 g Natrium entsprechen würde, keine Vorteile, wohl aber Nachteile zu erwarten. Unter Berücksichtigung der Zufuhrmengen, die in den Verzehrstudien (Mensink et al., 2002; VERA-Schriftenreihe, 1995b) ermittelt würden, wäre der überwiegende Teil der deutschen Bevölkerung bereits ohne Supplementierung Nachteilen ausgesetzt.

4.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Natrium

Von Seiten der Expertengremien der EU wurde noch keine Risikobewertung für Natrium vorgenommen. Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (SCF) der EU (1992) äußerte sich 1992 dahingehend, dass eine exzessive Zufuhr von 200 mmol (= 4,6 g) Natrium mit einem signifikanten Hypertonie-Risiko einhergehen würde. Aus diesen Gründen wurde vorgeschlagen, dass Erwachsene zum Zwecke der Hypertonieprävention und der damit verbundenen Risiken die maximale Natriumaufnahme auf 150 mmol/Tag, entsprechend **3,5 g/Tag** begrenzen sollten (SCF, 1992). Es ist festzustellen, dass diese Empfehlung einer täglichen Menge von maximal 9 g Kochsalz entsprechen würde und damit 50% über der aktuellen DGE-Empfehlung (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) vom maximal **6 g Kochsalz/Tag (entsprechend 2,3 g Natrium)** liegt.

Von Seiten des Nordic Council (2001) wurde bisher kein *Upper safe intake level* für Natrium abgeleitet. Das Expertenkomitee des Vereinigten Königreiches über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) (FSA, 2003) entschied aufgrund der unzureichenden Datenlage hinsichtlich der Toxizität von Chlorid eine Risikobewertung für die Verbindung Natriumchlorid vorzunehmen. Das Komitee sah sich nicht in der Lage, einen *safe upper level* festzulegen und folgerte, dass Natriumchlorid im allgemeinen nicht als geeignet für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln angesehen werden kann.

Vom FNB (2004) wurde kürzlich für Heranwachsende (ab dem 14. Lebensjahr), Erwachsene jeder Altersgruppe sowie Frauen in Schwangerschaft und Stillzeit ein gemeinsamer "**Tolerable Upper Intake Level (UL)**"* von **2,3 g (100 mmol) Natrium pro Tag** (entsprechend 5,8 g Natriumchlorid) festgesetzt. Von diesem Wert wurden unter Berücksichtigung der jeweiligen, mittleren Energiezufuhren folgende ULs für Kinder abgeleitet: 1,5 g (65 mmol)/Tag (1-3 Jahre), 1,9 g (3 mmol)/Tag (4-8 Jahre), 2,2 g (95 mmol)/Tag (9-13 Jahre). Aufgrund eines als erwiesen angesehenen direkten Effektes des zugeführten Natriums auf den Blutdruck sowohl bei hypertensiven als auch bei normotensiven Personen wurde der Blutdruck als kritischer Endpunkt ausgewählt. Es ist festzustellen, dass der vom FNB definierte LOAEL (2,3 g Natrium) bezogen auf Kochsalz der Menge entspricht, die von Erwachsenen nach Auffassung der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) täglich nicht überschritten werden sollte. Da ein Unsicherheitsfaktor (UF) von etwa 1,6 zu einem UL unterhalb des Referenzwertes für eine adäquate Zufuhr (s. Tabelle 7) führen würde, wurde ein UF von 1 festgesetzt. Es wurde eingeräumt, dass ein Schwellenwert für Natrium nicht bekannt ist und der Blutdruck von zahlreichen anderen Faktoren abhängig ist, wie z.B. dem Lebensalter, der Rasse, dem Körpergewicht, dem Geschlecht, der genetischen Veranlagung oder anderen Nahrungsfaktoren. Ferner wurde auf methodische Probleme bei der Studiendurchführung hingewiesen.

Die unterschiedlichen Ausführungen und Empfehlungen spiegeln nicht zuletzt die unsichere Datenlage und die langwierige kontroverse Debatte um den Themenkreis Kochsalz bzw. Natrium und Blutdruck wieder. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Salzsensitivität und der strittigen Effekte einer Natriumrestriktion bei Vorliegen eines normalen Blutdrucks stellt sich auch die Frage, ob der gewählte Endpunkt als überzeugend angesehen werden kann. Nach Auffassung des BfR sind bei der Risikobewertung von Natrium folgende Aspekte von besonderer Relevanz, die bei der Ableitung von Höchstmengen berücksichtigt werden sollten:

- Der Natriumhaushalt ist eng mit dem Wasserhaushalt verbunden und in Abhängigkeit von diesem und anderen Elektrolyten großen Schwankungen unterworfen.
- Die Natriumkonzentration im Serum ist kein Maß für den Natriumbestand. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Serum-Natrium und dem Nahrungs-Natrium.
- Die natriumkonservierenden Mechanismen des menschlichen Organismus sind sehr effektiv, so dass es unter physiologischen Bedingungen und bei normaler Kost nicht zu einem signifikanten Natriummangel kommen kann. Die Natrium-retinierende Fähigkeit des Körpers scheint entwicklungsgeschichtlich bedingt wesentlich besser ausgeprägt zu sein als diejenige, einen Überschuss auszuscheiden.
- Bei gesunden Personen wird der Natriumhaushalt durch Änderungen in der Ausscheidungsrate kontrolliert und kann nicht durch die Höhe der Zufuhr mit der Nahrung bestimmt werden.
- Bisher konnten keine konkreten Bedarfszahlen für Natrium formuliert werden. Während sich bei den Schätzwerten für die minimale Natriumzufuhr zwischen verschiedenen Gremien (z.B. DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) und National Academy of Sciences (1989)) eine relativ gute Übereinstimmung abzeichnet, sind hinsichtlich der als akzeptabel bezeichneten Zufuhrwerte für Kochsalz größere Abweichungen festzustellen (z.B. zwischen DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) und SCF (1992)). Diese Einschätzung wird durch die erst kürzlich vom FNB (2004) festgesetzten Referenzwerten für eine adäquate Natriumzufuhr unterstützt.

* The Tolerable Upper Intake Level (UL) is the highest level of daily nutrient intake that is likely to pose no risk of adverse health effects in almost all individuals (FNB, 2004).

- Nach derzeitigem Erkenntnisstand liegen keine Hinweise dafür vor, dass die Natriumzufuhr in der deutschen Bevölkerung suboptimal ist. Ein Erfordernis zum gezielten Zusatz von Natrium im ernährungsphysiologischen Sinne zur Verbesserung der Versorgung mit Natrium bzw. zum Schutz vor einer Unterversorgung besteht nicht.
- Dagegen kann aufgrund der vorliegenden Daten davon ausgegangen werden, dass für die deutsche Bevölkerung eine hohe Natriumzufuhr ein größeres Problem darstellt als eine niedrige. Es liegen Hinweise dafür vor, dass die von der DGE genannte wünschenswerte Zielgröße für die Kochsalzzufuhr in der Praxis bereits überschritten wird. Der überwiegende Anteil des mit der Nahrung aufgenommenen Natriums stammt aus Kochsalz bzw. wird in dieser Form zugeführt. Daher erscheint es angemessen, bei der Risikoklassifizierung in erster Linie die derzeit als akzeptabel bezeichneten Zufuhrwerte für Kochsalz und weniger die Schätzwerte für eine minimale Natriumzufuhr zu berücksichtigen.
- Derzeit gibt es keine Hinweise dafür, dass eine hohe Natriumzufuhr für die gesunde Bevölkerung unter hiesigen Lebensbedingungen mit einem gesundheitlichen Nutzen verbunden oder von Vorteil sein könnte. Stattdessen wird eine hohe Natriumzufuhr mit gesundheitlichen Risiken in Verbindung gebracht.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist aus Sicht des BfR mit der zusätzlichen Verwendung von Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken ein hohes gesundheitliches Risiko verbunden; Natrium sollte daher den Nährstoffen der höchsten Risikogruppe zugeordnet werden.

4.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Natrium in Nahrungsergänzungsmitteln

In anderen Kapiteln unseres Berichtes wurden Höchstmengen für einige Mikronährstoffe zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$TL = \frac{UL - DINF}{MEF}$$

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5. percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97,5. Perzentile)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	Geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel

Aufgrund der vorliegenden Datenlage ist es nicht möglich, die Formel zur Ableitung einer sicheren und tolerierbaren Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln zu verwenden. Es wurde bereits erwähnt, dass vom zuständigen Expertengremium der EU noch keine Risikobewertung zu Natrium vorgenommen wurde. Das Expertenkomitee des Vereinigten Königreiches (FSA, 2003) nahm zwar eine Risikobewertung für die Verbindung Natriumchlorid vor, sah sich allerdings nicht in der Lage, einen UL abzuleiten.

Der vom US-amerikanischen FNB (2004) kürzlich abgeleitete UL von 2,3 g Natrium/Tag für Erwachsene, der der von der DGE genannten wünschenswerten Zielgröße für die Kochsalzzufuhr entspricht, wird gemäß der für die Bundesrepublik zur Verfügung stehenden Ver-

zehrstudien (Mensink et al., 2002; VERA-Schriftenreihe, 1995b) im Mittel bereits erreicht bzw. sogar überschritten.

Eine Reihe epidemiologischer Untersuchungen liefert Hinweise dafür, dass zwischen hoher Natriumzufuhr und bestimmten Erkrankungsrisiken eine Assoziation bestehen könnte. Beispielsweise kann aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass infolge einer längerfristigen, über den Empfehlungen liegende Zufuhr mit Natrium – speziell in Form von Natriumchlorid – das kardiovaskuläre, das Karzinom- oder das Osteoporose-Risiko erhöht sein könnte.

Aus Sicht des BfR sollten diese Erfahrungen im Sinne des Vorsorgeprinzips bei der Festlegung von Natriumhöchstmengen berücksichtigt werden, auch wenn eine wissenschaftliche Absicherung dieser Befunde noch aussteht. Das BfR unterstützt die vom BgVV (2002) zuletzt vertretene Auffassung, dass ein Zusatz von Stoffen wie Natrium, die in Lebensmitteln bereits ausreichend vorhanden sind, nicht notwendig ist und nicht vorgenommen werden sollte. Diese Einschätzung deckt sich mit der Folgerung des EVM (FSA, 2003), nach der Natriumchlorid im allgemeinen nicht als geeignet für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln anzusehen ist.

4.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Datenlage und der o.g. Ausführungen bietet sich nur 1 Handlungsoption an:

- a) Beibehaltung der bestehenden Auffassung, auf den Zusatz von Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken in Nahrungsergänzungsmitteln zu verzichten.

Unter Berücksichtigung der Versorgungslage der deutschen Bevölkerung, der Maßgabe der DGE, den Richtwert von 6 g NaCl/Tag nicht zu überschreiten und der potentiellen Risiken, die in Verbindung mit einer hohen NaCl-Zufuhr diskutiert werden, sind keine Gründe erkennbar, die für eine Verwendung von Natrium in Nahrungsergänzungsmitteln zu ernährungsphysiologischen Zwecken sprechen würden. Daher sollte im Rahmen des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes grundsätzlich auf eine Nahrungsergänzung mit Natrium verzichtet werden.

4.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Natrium in angereicherten Lebensmitteln

Das BfR unterstützt auch in diesem Fall die vom BgVV (2002) zuletzt vertretene Auffassung, dass ein zusätzlicher Zusatz von Stoffen wie Natrium, die in Lebensmitteln bzw. in der Ernährung bereits ausreichend vorhanden sind, nicht notwendig ist und nicht vorgenommen werden sollte.

Aufgrund der bestehenden Wissenslücken, der Versorgungslage der deutschen Bevölkerung, der potentiellen Risiken, die mit einer hohen Natriumzufuhr (speziell als NaCl) in Verbindung gebracht werden und zwecks Vorbeugung einer Kumulierung hoher Natriumdosen aus verschiedenen Produkten sieht das BfR keinen Anlass für eine grundsätzliche Ausweitung der gegenwärtigen Praxis. Ausnahmen könnten allenfalls für bestimmte Produkte gerechtfertigt sein, die zum Ersatz größerer Natrium- und Flüssigkeitsverluste bestimmt sein sollen.

4.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

Unter Berücksichtigung dieser Ausführungen bietet sich folgende Handlungsoption an:

- a) Beibehaltung der grundsätzlichen, bestehenden Praxis mit Verzicht auf den Zusatz von Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken bei herkömmlichen Lebensmitteln.

Da die Versorgungslage der deutschen Durchschnittsbevölkerung mit Natrium als gesichert angesehen werden und die durchschnittliche tägliche NaCl-Zufuhr sogar über dem empfohlenen Richtwert liegt, ergibt sich keine Notwendigkeit für eine Fortifizierung aus ernährungsphysiologischen Gründen. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Versorgungslage in Deutschland und der diskutierten potentiellen Gefahren können im Hinblick auf den vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutz gesundheitliche Risiken nicht ausgeschlossen werden.

b) Beschränkung der Anreicherung auf bestimmte Lebensmittelgruppen.

Eine gezielte Anreicherung mit Natrium von solchen Lebensmitteln, die zum Ausgleich von nennenswerten Verlusten beim gesunden Verbraucher bestimmt sind (z.B. durch erhöhte Schweißverluste nach intensiver körperlicher Betätigung) kann aus ernährungsphysiologischer Sicht sinnvoll sein. Aufgrund der engen Verknüpfung mit dem Flüssigkeitshaushalt sollte eine Anreicherung mit Natrium an solche Produkte gekoppelt werden, die nennenswert zur Flüssigkeitszufuhr beitragen. Eine Anreicherung von Produkten anderer Darreichungsformen sollte nicht zulässig sein, auch wenn sie für diesen Zweck angeboten werden sollen.

Aus Sicht des BfR ist mit der zusätzlichen Verwendung von Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken ein hohes gesundheitliches Risiko verbunden. Daher besteht kein gerechtfertigter Anlass die gegenwärtige Praxis der Verwendung von Natrium in Nahrungsergänzungsmitteln und zum Zwecke der Anreicherung herkömmlicher Lebensmittel auszuweiten.

Das ubiquitäre Vorkommen und die weite Verbreitung von Natrium, die über den Empfehlungen liegende Zufuhr von Natrium und neuere, wenn auch noch kontrovers diskutierte Erkenntnisse über potentielle Risiken, die mit einer hohen Natrium-, speziell Natriumchloridzufuhr verbunden sein können, sprechen dafür, im Sinne der Option a) auf den Zusatz von Natrium zu Nahrungsergänzungsmitteln zu verzichten. Das BfR empfiehlt daher, dass Natrium in Nahrungsergänzungsmitteln grundsätzlich nicht verwendet werden sollte.

Auch bei herkömmlichen Lebensmitteln sollte bis auf wenige konkrete Ausnahmen im Sinne der Option b) auf eine Anreicherung mit Natrium zu ernährungsphysiologischen Zwecken verzichtet werden (Option a).

Tabelle 6: Übersicht über wichtige zulässige Natriumverbindungen und andere natriumhaltige Nährstoffverbindungen

Natriumverbindung	Richtlinien (2003/46/EG und 2001/15/EG)	E-Nr. (Fundstellen- liste 1998, ZZuV)	Verwendungszweck als Zusatzstoff	Molekülformel	CAS-Nummer	EINECS (RL 96/77/EG; 95/31/EG)
Natriumacetet (Rotsalz), Natriumdiacetat		E 262 (i) E 262 (ii)	Allgemein zugelassen	NaC ₂ H ₃ O ₂ NaC ₄ H ₇ O ₄ x nH ₂ O	127-09-3	204-823-8 204-814-9
Natriumcarbonate Natriumcarbonat ("Soda") Natriumbicarbonat (=Natriumhydrogencarbonat) Natriumsesquicarbonat (=Natriummonohydrogencarbonat)	+ +	E 500 (i) (ii) (iii)	Allgemein zugelassen	Na ₂ CO ₃ NaHCO ₃ Na ₂ (CO ₃) x NaHCO ₃ x 2 H ₂ O	497-19-8 144-55-8	207-838-8 205-633-8 208-580-9
Natriumcitrate Mononatriumcitrat Dinatriumcitrat Trinatriumcitrat	+	E 331 (i) (ii) (iii)	Allgemein zugelassen	C ₆ H ₇ O ₇ Na C ₆ H ₆ O ₇ Na ₂ C ₆ H ₅ O ₇ Na ₃	6132-04-03 68-04-2	? 205-623-3 200-675-3
Natriumgluconat	+	E 576	Allgemein zugelassen	NaC ₆ H ₁₁ O ₇	527-07-1	208-407-7
Natriumlactat	+	E 325	Allgemein zugelassen	C ₃ H ₅ O ₃ Na	72-17-3	200-772-0
<i>Natriumchlorid</i>	+			NaCl	7647-14-5	
Natriummalate Natriummalat Natriumhydrogenmalat		E 350 (i) (ii)	Allgemein zugelassen	C ₄ H ₄ Na ₂ O ₅ x 1/2 H ₂ O C ₄ H ₅ NaO ₅		? ?
Natriumsulfate Natriumsulfat Natriumhydrogensulfat		E 514 (i) (ii)	Allgemein zugelassen	Na ₂ SO ₄ NaHSO ₄	7757-82-6 7681-38-1	? ?
Natriumtartrate Mononatriumtartrat Dinatriumtartrat		E 335 (i) (ii)	Allgemein zugelassen	C ₄ H ₅ O ₆ Na C ₄ H ₄ O ₆ Na ₂	6106-24-7	? 212-773-3
Natriumhydroxid	+	E 524	Alkalisch wirkender Stoff	NaOH	1310-73-2	215-185-5
Natriumhypochlorit			Bleichmittel	NaOCl	7681-52-9	
Natriumalginat		E 401	Dickungsmittel, Lö- sungsmittel und Träger- stoff für Farbstoffe	(C ₆ H ₇ NaO ₆) _n	9005-38-3	?
Natriumsalze von Speisefettsäuren		E 470	Emulgator, Trennmittel		141-01-5	205-447-7
Natriumverbindungen ver- schiedener Aminosäuren Natriumglutamat		E 621	Geschmacksbeeinflus- sende Stoffe	NaC ₅ H ₈ NO ₄ x H ₂ O	6106-04-3	205-538-1
Natriumhexacanoferat (II)		E 535	Rieselmittel	Na ₄ [Fe(CN) ₆]	13601-19-9	237-081-9

Fortsetzung von Tabelle 6						
Natriumnitrit		E 250	Verschieden wirkende Stoffe	NaNO ₂	7632-00-0	231-555-9
Natriumnitrat		E 251	Verschieden wirkende Stoffe	NaNO ₃	7631-99-4	231-554-3
Natriumorthophosphate Mononatriumorthophosphat Dinatriumorthophosphat Trinatriumorthophosphat	+	E 339 (i) (ii) (iii)	Verschieden wirkende Stoffe	NaH ₂ PO ₄ Na ₂ HPO ₄ Na ₃ PO ₄	7558-80-7 7558-79-4 7601-54-9	231-449-2 231-448-7 231-509-8
Natriumdiphosphate Dinatriumdiphosphat Trinatriumdiphosphat Tetranatriumdiphosphat		E 450 (i) (ii) (iii)	Verschieden wirkende Stoffe	Na ₂ H ₂ P ₂ O ₇ Na ₃ HP ₂ O ₇ Na ₄ P ₂ O ₇	7782-85-6 10101-89-0 13472-36-1	231-835-0 238-735-6 231-767-1
Natriumsorbat		E 201	Konservierungsstoff	NaC ₆ H ₇ O ₂		?
Natriumbenzoat		E 211	Konservierungsstoff	NaC ₇ H ₅ O ₂	532-32-1	208-534-8
Natriumverbindungen der para-Hydroxibenzoessäure ("PHB-Ester")		E 215 E 217 E 219	Konservierungsstoff	NaC ₉ H ₉ O ₃ NaC ₁₀ H ₁₁ O ₃ NaC ₈ H ₇ O ₃		252-487-6 252-488-1 ?
Natriumformiat		E 237	Konservierungsstoff	NaCHO ₂	141-53-7	
Natrium-orthophenylphenolat		E 232	Konservierungsstoff	NaC ₁₂ H ₉ O x 4 H ₂ O		205-055-6
Natriumsulfit, Natriumhydrogensulfit, Natriumdisulfit		E 221 E 222 E 223	Schwefeldioxid entwickelnde Stoffe	Na ₂ SO ₃ NaHSO ₃ Na ₂ S ₂ O ₅	7757-83-7 7631-90-5 7681-57-4	231-821-4 231-921-4 231-673-0
Benzoessäuresulfimid-Natrium ("Saccharin")		E 954	Süßstoff	NaC ₇ H ₄ NO ₃ S x 2 H ₂ O		204-886-1
Natriumcyclamat		E 952	Süßstoff	NaC ₆ H ₁₂ NO ₃ S	139-05-9	205-348-9
Natriumhaltige Spurenelementverbindungen						
Eisennatriumdiphosphat	+					
Natriumjodid	+			NaJ	7681-82-5	
Natriumjodat	+		Zur Herstellung von jodiertem Speisesalz	NaJO ₃	7681-55-2	
Natriumselenat	+					
Natriumhydrogenselenit	+					
Natriumselenit	+			Na ₂ SeO ₃	10102-18-8	
Natriummolybdat	+			Na ₂ MoO ₄	7631-95-0	
Natriumfluorid	+			NaF	7681-49-4	
Natriumhaltige Vitaminverbindungen						
Riboflavin-5'-phosphat, Natrium (Vitamin B ₂)	+					
Natrium-D-pantothenat (Pantothensäure)	+					
Natrium-L-ascorbat (Vitamin C)	+	E 301	Allgemein zugelassen	C ₆ H ₇ O ₆ Na	134-03-2	205-126-1

Tabelle 7: Referenzwerte für Natrium seitens der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000), der National Academy of Sciences (NAS (1989)), des SCF (1992) und des FNB (2004)[†]

Alter (Jahre)	Schätzwerte für eine minimale Zufuhr der DGE (mg/Tag)		Schätzwerte für einen minimalen Bedarf (NAS/USA) (mg/Tag)		Akzeptable Zufuhrbereiche des SCF mg/Tag	Referenzwerte für eine adäquate Zufuhr (FNB/USA) (mg/Tag)	
Kinder	1 bis unter 4	300	1 Jahr	225		1 bis 3 Jahre	1000
	4 bis unter 7	410	2-5 Jahre	300		4 bis 8 Jahre	1200
	7 bis unter 10	460	6-9 Jahre	400		9 bis 13 Jahre	1500
	10 bis unter 13	510	10-18 Jahre	500		14 bis 18 Jahre	1500
	13 bis unter 15	550					
Jugendliche		550				19 bis 50 Jahre	1500
und			Über 18 Jahre	500	Erwachsene	51 bis 70 Jahre	1300
Erwachsene						> 70 Jahre	1200
Schwangere	+ 69		+ 69				1500
Stillende	+ 138		+ 135				1500

Tabelle 8: Tägliche Natriumzufuhr (in g) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter (aus: Nationale Verzehrsstudie Band XI, VERA-Schriftenreihe 1995b)

Alter (Jahre)		4-6	7-9	10-12	13-14	15-18	19-24	25-50	51-64	>= 65
Schätzwerte für eine minimale Zufuhr (mg) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000)		410	460	510	550	550	550	550	550	550
P 2,5	W	0,94	1,22	1,34	1,43	1,25	1,22	1,32	1,42	1,40
	M	1,08	1,30	1,43	1,50	1,70	1,78	1,83	1,84	1,65
P 25	W	1,43	1,85	2,05	2,12	2,03	2,10	2,23	2,29	2,17
	M	1,62	1,95	2,25	2,56	2,81	2,93	2,97	2,96	2,70
Median	W	1,77	2,27	2,46	2,68	2,52	2,66	2,77	2,82	2,73
	M	1,99	2,40	2,81	3,19	3,52	3,58	3,65	3,64	3,41
P 75	W	2,17	2,79	3,05	3,28	3,19	3,20	3,39	3,49	3,41
	M	2,46	3,01	3,43	3,93	4,33	4,36	4,47	4,42	4,24
P 97,5	W	3,29	4,15	4,50	4,72	5,04	4,69	5,07	5,36	5,11
	M	3,64	4,23	5,16	6,31	6,64	6,53	6,61	6,56	6,80

[†] Umrechnungsfaktoren:
 1 mmol Natrium = 23 mg Natrium;
 100 mmol Natrium = 2300 mg Natrium = 6 g NaCl
 1 g Natrium = 2,5 g NaCl

Tabelle 9: Tägliche Natriumzufuhr (in g) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter

Altersgruppen (Jahre)		18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-79
Schätzwerte für eine minimale Zufuhr (mg) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000)		550	550	550	550	550	550
Mittelwert	W	2,6	2,6	2,7	2,6	2,5	2,4
	M	4,1	3,7	3,7	3,4	3,2	3,0
Standardabweichung	W	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	0,8
	M	1,4	1,2	1,7	1,4	0,9	0,9
P 10	W	1,7	1,7	1,9	1,7	1,5	1,6
	M	2,6	2,4	2,4	2,2	2,1	1,9
Median	W	2,5	2,5	2,6	2,5	2,4	2,3
	M	3,8	3,6	3,4	3,2	3,0	2,9
P 90	W	3,5	3,7	3,7	3,6	3,3	3,2
	M	6,0	4,9	4,9	4,9	4,2	4,1

(aus: Mensink et al.: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin 2002)

Tabelle 10: Natriumkonzentrationen im Serum (in mmol/L) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter

Altersgruppen (Jahre)		18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	>65
Referenzbereiche (mmol/L)	W	136-146					
	M	136-146					
P 2,5	W	137,0	136,0	135,0	136,0	136,0	137,0
	M	135,0	137,0	137,0	137,0	137,0	137,0
Median	W	140,0	140,0	140,0	140,0	142,0	142,0
	M	141,0	141,0	141,0	141,0	141,0	142,0
P 97,5	W	145,0	145,0	144,0	145,0	147,0	147,0
	M	144,0	146,0	145,0	147,0	145,0	147,0

(aus: VERA-Schriftenreihe, Band V: Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland, 1995a)

Tabelle 11: Natriumausscheidung im Urin (in mmol/24h) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter

Altersgruppen (Jahre)		18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	>65
Referenzbereiche (mmol/24h)	W	40-300					
	M	40-300					
P 2,5	W	49,1	47,1	42,1	64,3	61,7	51,5
	M	46,7	56,0	56,7	59,5	88,2	94,6
Median	W	114,9	128,9	126,0	146,7	142,1	133,2
	M	167,7	160,5	169,6	182,7	200,3	187,9
P 97,5	W	274,3	288,8	291,7	301,2	327,5	305,5

(aus: VERA-Schriftenreihe, Band V: Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland, 1995a)

4.5 Literatur

- Adrogué HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 342: 1493-1499.
- Alderman M (2000) Salt, blood pressure, and human health. *Hypertension* 36: 890-893.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S (1998) Dietary sodium intake and mortality: the national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Lancet* 351: 781-785.
- Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH (1995) Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 25: 1144-1152.
- Arnaud MJ (2003) Mild dehydration: a risk factor of constipation? *Eur. J. Clin. Nutr.* 57: S88-S95.
- Barer J., Leighton Hill L, Hill RM, Martinez WM (1973) Fatal poisoning from salt used as an emetic. *Am. J. Dis. Child* 125: 889-890.
- Bauser S, Beckers EJ, Beuker F, Böhmer D, Bruer R, Brouns F, van Dam B, Hamm M, Jung K, Maughan RJ, Moch K-J, Reuss F, Smasal V, Wagner G, Wodick R (1993) Consensus Statement. Flüssigkeitsersatz während sportlicher Belastung. *Ernährungs-Umschau* 40: B48.
- Bennett WM (1997) Drug interactions and consequences of sodium restriction. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 678S-681S.
- BGA (1993) Monographie: Natriumhydrogencarbonat. BAnz Nr. 200 vom 22.10.1993, S. 9650-9651.
- BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.
- BgVV (2001) Gesundheitliche Bewertung des Salzgehalts industriell vorgefertigter Gerichte. Stellungnahme des BgVV von August 2001. http://www.bfr.bund.de/cm/208/gesundheitsbewertung_des_salzgehalts_industriell_vorgefertigter_gerichte.pdf.
- BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente). Vorschläge für Regelungen und Höchstmengen zum Schutz des Verbrauchers vor Überdosierungen beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und angereicherten Lebensmitteln. Stellungnahme des BgVV vom 18. Januar 2002. http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.
- Boero R, Pignataro A, Quarello F (2002) Salt intake and kidney disease. *J. Nephrol.* 15: 225-229.
- Bolte H-D, Lüderitz B (1971) Störungen des Wasser- und Elektrolyt-Haushaltes (Natrium, Kalium). *Forsch. Med.* 89: 877-882.
- BPI (2004) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Rote Liste 2004, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. ECV, Aulendorf.
- Brouns F, Kovacs E (1997) Functional drinks for athletes. *Trends Food Sci. Technol.* 8: 414-422.
- Burger H, Grobbee DE, Drüeke T (2000) Osteoporosis and salt intake. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 10: 46-53.
- Chrysant GS (2000) High salt intake and cardiovascular disease: is there a connection? *Nutrition* 16: 662-663.
- Chrysant GS, Bakir S, Oparil S (1999) Dietary salt reduction in hypertension - what is the evidence and why is it still controversial? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 42: 23-28.

- Cohen AJ, Roe FJC (1997) Evaluation of the aetiological role of dietary salt exposure in gastric and other cancers in humans. *Food Chem. Toxicol.* 35: 271-293.
- Cohen AJ, Roe FJC (2000) Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem. Toxicol.* 38: 237-253.
- DGE (Hrsg.) (1996) Ernährungsbericht 1996. Frankfurt/Main.
- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau-Braus-Verlag, Frankfurt/Main.
- Egan BM, Lackland DT (2000) Biochemical and metabolic effects of very-low-salt diets. *Am. J. Med. Sci.* 320: 233-239.
- Elmadfa I, Leitzmann C (1990) Ernährung des Menschen. UTB Grosse Reihe. 2. Überarbeitete Auflage. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart.
- Falbe J, Regitz M (Hrsg.) (1998) Römpf Lexikon, Chemie. Band 4 M-Pk. 10. Völlig überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- FAO/WHO Expert Consultation (2003) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916. WHO, Geneva.
- FNB (2004) Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride and Sulfate. Chapter 6: Sodium and Chloride. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington, DC, p. 247-392. <http://books.nap.edu/books/0309091691/html>.
- Fodor JG, Whitmore B, Leenen F, Larochelle P (1999) Recommendations of dietary salt. *CMAJ* 160: S29-S34.
- Frassetto L, Morris RC, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A (2001) Diet, evolution and aging. The pathophysiologic effects of the post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur. J. Nutr.* 40: 200-213.
- FSA (2003) Food Standards Agency. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. May 2003, p. 313-319. http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm_sodiumchloride.pdf.
- Graudal NA, Galløe AM, Garred P (1998) Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. A Meta-analysis. *JAMA* 279: 1383-1391.
- Greiling H, Gressner AM (Hrsg.) (1989) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 2. überarbeitete Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Grunewald RW (2003) Wasser und Mengenelemente. 4.2 Natrium. In: Ernährungsmedizin, Prävention und Therapie. P Schauder, G Ollenschläger (Hrsg.) 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München.
- Harrington M, Cashman KD (2003) High salt intake appears to increase bone resorption in postmenopausal women but high potassium intake ameliorates this adverse effect. *Nutr. Rev.* 61: 179-183.
- He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK (2002) Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight US men and women. *Arch. Intern. Med.* 162: 1619-1624.
- He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK (1999) Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 282: 2027-2034.

- Herold G (1987) Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln.
- Hirohata T, Kono S (1997) Diet/Nutrition and stomach cancer in Japan. *Int. J. Cancer: Supplement* 10: 34-36.
- Hooper L, Barlett C, Davey Smith G, Ebrahim S (2002) Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *Br. Med. J.* 325: 628ff.
- Hooper L, Barlett C, Davey Smith G, Ebrahim S (2003) Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3*. Oxford: Update Software.
- Iwaoka T, Umeda T, Ohno M, Inoue J, Naomi S, Sato T, Kawakami I (1988) The effect of low and high NaCl diets on oral glucose tolerance. *Klin. Wochenschr.* 66: 724-728.
- Johnson AG, Nguyen TV, Davis D (2001) Blood pressure is linked to salt intake and modulated by the angiotensinogen gene in normotensive and hypertensive elderly subjects. *J. Hypertens.* 19: 1053-1060.
- Johnston JG, Robertson WO (1977) Fatal ingestion of table salt by an adult. *West. J. Med.* 126: 141-143.
- Jürgens G, Graudal NA (2003) Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3*. Oxford: Update Software.
- Löffler G, Petrides PE (Hrsg.) (2003) *Biochemie und Pathobiochemie*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage. S. 934 ff. Springer Verlag, Heidelberg.
- Loria CM, Obarzanek E, Ernst ND (2001) Choose and prepare foods with less salt: dietary advice for all Americans. *J. Nutr.* 131: 536S-551S.
- Luft FC (1993) Salzempfindlichkeit beim Gesunden und beim Hypertoniker. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 22: 448-454.
- Luft FC, Weber M, Mann J (1992) Kochsalzkonsum und arterielle Hypertonie. *Dt. Ärzteblatt* 89: B898-B903.
- Luft FC, Weinberger MH (1997) Heterogenous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 612S-617S.
- MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DRJ, Cappuccio FP (1989) Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 2: 1244-1247.
- Manz F, Wentz A (2003) 24-h hydration status: parameters, epidemiology and recommendations. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57: S10-S18.
- Martindale (2002) *The complete drug reference*. Thirty-third edition. SC Sweetman (Ed.) Pharmaceutical Press, London-Chicago.
- Massey LK, Whiting SJ (1995) Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. *Nutr. Rev.* 53: 131-134.
- MecGee S, Abernethy WB, Simel DL (1999) Is this patient hypovolemic? *JAMA* 281: 1022-1029.
- Mensink G et al. (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut (Hrsg.) Berlin.
- Mensink GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 61: S132-S137.
- Muskat E (1985) Der Natriumgehalt in unseren Lebensmitteln. *Akt. Ernähr.* 10: 80-81.

Mutschler E (1986) Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

NAS (1989) National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances. Chapter 11: Water and Electrolytes. 10th edition, p. 247-261. <http://www.nap.edu/openbook/0309046335/html/>.

Nordic Council of Ministers (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. TemaNord 5001.

Ovesen L, Boeing H, for the EFCOSUM Group (2002) The use of biomarkers in multicentric studies with particular consideration of iodine, sodium, iron, folate, and vitamin D. Eur. J. Clin. Nutr. 56: S12-S17.

Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A (1996) Hyponatremia in hospitalized patients. Ann. Intern. Med. 124: 197-203.

Perry IJ (2000) Dietary salt intake and cerebrovascular damage. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 10: 229-235.

Preuss HG (2001) Sodium, chloride, and potassium. Chapter 29. In: Present Knowledge in Nutrition. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, Washington, DC, p. 302-310.

Redón-Más J, Abellán-Alemán J, Aranda-Lara P, de la Figuera-von Wichmann M, Luque-Otero M, Rodicio-Díaz JL, Ruilope-Urioste LM, Veralsco-Quintana J, for the VERSAL Study Group (1993) Anithypertensive activity of verapamil: impact of dietary sodium. J. Hypertens. 11: 665-671.

Richtlinie 2001/15/EG der Kommission vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmittel, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 22.02.2001. L 52: 19-25 (2001). http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2001/l_052/l_05220010222de00190025.pdf.

Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 12.07.2002. L 183: 51-57 (2002). http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2002/l_183/l_18320020712de00510057.pdf.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin P-H, for the DASH-Sodium Collaborative Research Group (2001) Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N. Engl. J. Med. 344: 3-10.

Saunders N, Balfe JW, Laski B (1976) Severe salt poisoning in an infant. J. Pediatr. 88: 258-261.

SCF (1992) Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food: Nutrient and Energy intakes for the European community. Thirty-first series.

SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the revision of reference values for nutrition labelling (expressed on 5 March 2003). SCF/SC/NUT/GEN/18 Final, 6 March 2003. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out171_en.pdf.

Schek A (2000) Sportlergetränke - Anspruch und Realität. Ernährungs-Umschau 47: 228-234.

Schorr-Neufing U (2000) Ursachen der Salzsensitivität - Stand der Forschung. Ernährungs-Umschau 47: 109-111.

Seeger R (1994) Giftlexikon Natrium (Na). DAZ 134: 29-41.

- Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A (2002) Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 2008-2012.
- Siener R, Hesse A (2003) Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57: S47-S51.
- Souci-Fachmann-Kraut (2000) Die Zusammensetzung der Lebensmittel Nährwert-Tabellen. 6. revidierte, ergänzte Auflage. medpharm, Scientific Publishers, CRC Press, Stuttgart.
- Stenger K-O (1987) Indikationen für eine natriumarme Ernährung. *Ernährungs-Umschau* 34: 132-136.
- Sugimura T (2000) Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 21: 387-395.
- Thomas DR, Tariq SH, Makhdomm S, Haddad R, Moinuddin A (2003) Physician misdiagnosis of dehydration in older adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 4: 251-254.
- Toumilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Niessinen A (2001) Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 357: 848-851.
- Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S, for the JPHC Study Group (2004) Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br. J. Cancer* 90: 128-134.
- Van den Brandt PA, Botterweck AAM, Goldbohm RA (2003) Salt intake, cured meat consumption, refrigerator use and stomach cancer incidence: a prospective cohort study (Netherlands). *Cancer Causes Control* 14: 427-438.
- VERA-Schriftenreihe (1995a) Band V: Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen (1995).
- VERA-Schriftenreihe (1995b) Band XI: Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen und Mineralien sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln vom 10.11.2003 (KOM(2003) 671 endgültig).
- Weder AB, Egan BM (1991) Potential deleterious impact of dietary salt restriction on cardiovascular risk factors. *Klin. Wochenschr.* 69: 45-50.
- Weinberg AD, Minaker KL (1995) Dehydration. Evaluation and management in older adults. Council of Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 274: 1552-1556.
- Wirths W (1981) "Verborgenes" Natrium in Lebensmitteln - Erhebungen über die Zufuhr. *Akt. Ernähr.* 118-122.
- Zimmerli B, Sieber R, Tobler L, Bajo S, Scheffeldt P, Stransky M, Wytttenbach A (1992) Untersuchungen von Tagesrationen aus schweizerischen Verpflegungsbetrieben. V. Mineralstoffe: Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, Phosphor und Magnesium. *Mitt. Gebiet. Lebensm. Hyg.* 83: 677-710.

5 Risikobewertung von Chlorid

5.1 Zusammenfassung

Die in Deutschland durchgeführten Verzehrerhebungen deuten darauf hin, dass die Chloridzufuhr der Bevölkerung bei weitem über den Schätzwerten für eine Mindestzufuhr liegt. Die Werte der 24h-Urinausscheidung, die direkt mit der Chloridaufnahme korrelieren, bestätigen diese Untersuchungsergebnisse. Es gibt keine Bevölkerungsgruppe, die nicht ausreichend mit diesem Nährstoff versorgt wäre (Versorgungskategorie 4).

Das Risiko für unerwünschte gesundheitliche Wirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Chlorid in Lebensmitteln kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden und eine Einordnung des Nährstoffes in eine der vom BfR definierten Risikokategorien ist nicht möglich.

Da die deutsche Bevölkerung insbesondere durch den Verzehr von verarbeiteten Lebensmitteln ausreichende bzw. hohe Mengen an Chlorid (als NaCl) pro Tag aufnimmt, wird aus Vorsorgegründen von der expliziten Verwendung von Chlorid zu ernährungsphysiologischen Zwecken in Nahrungsergänzungsmitteln oder angereicherten Lebensmitteln abgeraten. Das BfR empfiehlt, Chlorid nur dann für den Zusatz zu Nahrungsergänzungsmitteln oder zur Anreicherung von Lebensmitteln zu akzeptieren, wenn es in Verbindung mit einem anderen ernährungsphysiologisch relevanten Nährstoff (z.B. Calciumchlorid, Magnesiumchlorid) zugesetzt werden soll.

Schätzwert für eine minimale Zufuhr	830 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	5,5	4,1
P 2,5	2,7	2,1
P 97,5	9,6	7,1
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	Zusatz nur in Verbindung mit ernährungsphysiologisch relevanten Kationen (CaCl, MgCl, ZnCl etc.)	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung, außer in Verbindung mit ernährungsphysiologisch relevanten Kationen	

5.2 Nährstoffbeschreibung

5.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Chlorid ist ein anorganischer Nährstoff, dessen Essentialität für den Menschen nachgewiesen ist. Es ist das häufigste Anion der extrazellulären Flüssigkeit; in der Natur ist es in Verbindung mit Natrium (NaCl = CAS-Nr. 7647-14-5), Kalium (KCl = CAS-Nr. 7447-40-7) oder Calcium (CaCl₂ = CAS-Nr. 10043-52-4) weit verbreitet.

In der Europäischen Richtlinie über Nahrungsergänzungsmittel ist Chlor als Mineralstoff zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln aufgeführt, und es darf laut Anhang II dieser Richtlinie in Form von Calcium-, Magnesium-, Natrium-, Mangan-, Kalium-, Chrom- und Zinkchlorid verwendet werden. Gleiches gilt für die Anreicherung von Lebensmitteln laut Anhang des Entwurfs für eine *Verordnung über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie anderen Stoffen zu Lebensmitteln* (COM(2003) 671 final vom 10.11.2003).

Außerdem sind die Chloridverbindungen Zinn-II-chlorid (E 512), Kaliumchlorid (E 508), Calciumchlorid (E 509) und Magnesiumchlorid (E 511) in der EU als Zusatzstoffe zugelassen. Ammoniumchlorid ist nicht mehr explizit als Zusatzstoff gelistet, darf aber als Aromakomponente in Lakritzwaren (inkl. Kaugummi) verwendet werden.

5.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Chlorid wird in Abhängigkeit von der Stoffwechselsituation des Organismus aktiv oder passiv aufgenommen: Im proximalen Dünndarmbereich findet eine passive Resorption statt, bei der Chlorid dem beim Kationentransport erzeugten elektrochemischen Gradienten folgt. Dagegen erfolgt die Chloridresorption im distalen Dünndarm und im Kolon aktiv im Austausch gegen Bicarbonatanionen. Die Aufnahmerate von Chlorid aus der Nahrung beträgt über 90%. Im Interzellulärraum liegt die Chloridionenkonzentration bei 110 mmol/L (1 mmol Chlorid = 35,5 mg), während die Konzentration im Intrazellulärraum mit 5 mmol/L relativ gering ist. Zum Vergleich: im Interzellulärraum liegt die Natriumkonzentration bei 145 mmol/L und im Intrazellulärraum bei 10 mmol/L (1 mmol Natrium = 23 mg) (Greger, 1994). Die Verteilung der Elektrolyte zwischen Extra- und Intrazellulärraum wird durch die Na^+ , K^+ -ATPase reguliert, die Na^+ im Austausch für K^+ aus den Zellen herauspumpt. Da Chlorid für den Erhalt des elektrochemischen Gleichgewichts der Bewegung von Natrium folgt, führt der aktive Natriumtransport dazu, dass Chlorid ebenfalls in den Extrazellulärraum übergeht. Der Transport durch die Zellmembranen verläuft durch Chloridkanäle.

Chlorid findet sich in hohen Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis sowie in den Verdauungsekreten, insbesondere in Form von Salzsäure im Magen. Die Gesamtkörpermenge an Chlorid beträgt etwa 33 mmol/kg Körpergewicht; Bei einem 70 kg schweren Erwachsenen sind dies ca. 2.310 mmol (~100 g). Chlorid wird üblicherweise zu 90-95% über die Nieren ausgeschieden (Preuss, 2001). Bei normaler Nierenfunktion werden pro Tag 170 Liter Extrazellulärflüssigkeit mit insgesamt 1,5 kg NaCl gefiltert, wovon über 99% über die Nephronen rückresorbiert wird. Die renale Ausscheidungsrate liegt bei ungefähr 10 g NaCl (= 6 g Cl^-) pro Tag; sie wird bei exzessiver Ausscheidung über den Schweiß reduziert (Greger, 1994). Die normale Schweißabsonderung variiert zwischen 0,11 und 3 L pro Tag und ist mit einer NaCl-Ausscheidung von bis zu 0,25 g/Tag (= 0,15 g Cl^-) verbunden. Über die Faeces werden ebenfalls ca. 0,25 g NaCl (= 0,15 g Cl^-) pro Tag ausgeschieden (Preuss, 2001). Bei Durchfallerkrankungen, wenn die Ausscheidung besonders angeregt ist, kann der Verlust über den Stuhl sehr hoch sein (Greger, 1994). Da Chlorid normalerweise zusammen mit Natrium ausgeschieden wird, ist in Situationen/Krankheiten, die mit einem hohen Natriumverlust einhergehen, im allgemeinen auch mit einem hohen Chloridverlust zu rechnen.

Wichtige Funktionen bei der Regulation der (Natrium- und) Chloridausscheidung erfüllen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das sympathische Nervensystem, das atriale natriuretische Peptid (NAP), das Kallikrein-Kinin-System und verschiedene intrarenale Mechanismen.

Funktion: Chlorid spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts. Es bildet mit Wasserstoffionen Magensalzsäure (HCl) und ist von Bedeutung für den Eiweißstoffwechsel, die Resorption von anderen Mineralstoffen und für die Aktivierung des Intrinsic Factors zur Vitamin-B₁₂-Aufnahme. Gemeinsam mit Natrium und Kalium ist Chlorid außerdem unerlässlich für die Nerven- und Muskelzellfunktionen. Der kontinuierliche Austausch zwischen Chlorid- und Bicarbonat-Ionen unterstützt den Erhalt eines ausgeglichenen pH-Wertes und dient der Regulierung der CO₂-Ausscheidung.

Bedarf: Über den Chloridbedarf liegen keine exakten Untersuchungen vor. Basierend auf der pro Tag ausgeschiedenen Menge an Chlorid in Höhe von ca. 530 mg wird eine Zufuhr von 750 bis 900 mg/Tag empfohlen. Der Chloridbedarf eines 5,8 kg schweren Säuglings wurde in den 80-er Jahren auf 3,6 mmol/Tag geschätzt (Manz, 1985). Das Food and Nutriti-

on Board hat in Ermangelung von Dosis-Wirkungs-Studien keinen (EAR und) RDA für Chlorid festlegen können, sondern einen Adequate Intake (AI) vorgeschlagen, der äquimolar zu dem für Natrium ist, weil Chlorid aus der Nahrung fast ausschließlich in Verbindung mit Natrium aufgenommen wird. In der folgenden Tabelle sind die D-A-CH-Schätzwerte für eine minimale Zufuhr an Chlorid (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) den amerikanischen AI-Werten (IOM, 2004) für die verschiedenen Altersgruppen gegenübergestellt:

Tabelle 12: Referenzwerte für Chlorid

Alter	Schätzwerte für eine minimale Zufuhr ¹ (mg/d)	Adequate Intake ² (mg/d)
Säuglinge		
0-4 Monate	200	180*
4-12 Monate	270	570**
Kinder		
1-3	450	1500
4-6	620	1900
7-9	690	
10-12	770	
13-14	830	
Jugendliche und Erwachsene		
51-70	830	2300***
>70		2000
		1800

(DGE, ÖGE, SGE, SVE, 2000) und des FNB (IOM, 2004)

* 0-6 Monate

** 7-12 Monate

*** Erwachsene <50 J., inklusive Schwangere und Stillende

¹ DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000

² IOM, 2004

Es fällt auf, dass die amerikanischen Werte ab einem Alter von 6 Monaten ca. doppelt oder dreifach über den D-A-CH-Schätzwerten liegen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei der amerikanischen Ableitung die Natriumzufuhrmenge aus üblichem Lebensmittelverzehr (westlicher Ernährung) zugrundegelegt und daraus die äquimolaren Chloridzufuhrmengen berechnet wurden (IOM, 2004). Hingegen wird in den D-A-CH-Schätzwerten eine minimale Natriumzufuhr auf der Basis der obligatorischen Verluste über Stuhl, Haut und Schweiß definiert und daraus ebenfalls äquimolar die notwendige Chloridzufuhr pro Tag abgeleitet (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

5.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Chlorid wird fast ausschließlich in Verbindung mit Natrium als Natriumchlorid aufgenommen. Der natürliche Chloridgehalt liegt in Lebensmitteln unter 0,36 mg/g. Darüber hinaus ist das Kochsalz die bedeutendste Quelle für die Aufnahme von Chlorid (und Natrium). Auch Getränke können viel Natriumchlorid enthalten. Dies gilt insbesondere für Tomaten- und Gemüsesäfte, aber auch für manche Mineralwässer. Eine nicht zu unterschätzende Chloridquelle sind Lakritzerzeugnisse, denen Ammoniumchlorid (NH₄Cl) als Aromastoff zugesetzt wird, um den für Lakritze typischen Geschmack zu erzeugen. Für die Verwendung von Ammoniumchlorid in Lebensmitteln ist laut AromenVO eine Höchstmenge von 20 g/kg Lebensmittel festgelegt (AromenVO, Anlage 5, 1998), was bei einem Verzehr von 50-100 g Lakritze und unter der Voraussetzung, dass die maximal zulässige Höchstmenge an Ammoniumchlorid zugesetzt wurde, zu einer Ammoniumchloridaufnahme in Höhe von 1-2 g (= 0,66-1,3 g Cl⁻) führt. Insofern kann der Konsum von Lakritzerzeugnissen für Menschen, die davon große Mengen verzehren, zu einer außerordentlich hohen Chloridzufuhr beitragen.

Frauenmilch enthält pro Liter 11,3 mmol Chlorid; das Verhältnis der Kationen (Na^+ (6 mmol/L) und K^+ (12 mmol/L)) zu den Chloridanionen beträgt dabei 1,6.

Nahrungsergänzungsmittel: Es ist nicht bekannt, ob zielgerichtet NEM mit Chloridzusatz hergestellt werden. Chlorid ist aber begleitender Inhaltsstoff in NEM, wenn z.B. Magnesium oder Zink in Form von Chloridverbindungen zugesetzt werden.

Arzneimittel: Zur gezielten Korrektur von Störungen des Natrium- und Chlorid-Status (bei Hypochlorämie und Hyponatriämie) werden NaCl-Konzentrate, die Infusionslösungen zuzusetzen sind, intravenös verabreicht.

Versorgungszustand:

Zufuhr: Bei der üblichen Ernährung werden ca. 2-8 g Chlorid pro Tag aufgenommen. Bei salzfreier Kost liegt die Zufuhr von natürlicherweise in der Nahrung vorkommendem Chlorid bei ungefähr 600 mg pro Tag. Da Chlorid in Verbindung mit Natrium als Speisesalz aufgenommen wird, liegt die tatsächliche Zufuhr in Abhängigkeit von der Verarbeitung oder der Zubereitung von Lebensmitteln und der individuellen Ernährungsgewohnheiten weit höher. Der durchschnittliche Salzkonsum in Deutschland beträgt etwa 8 g pro Tag und Person (Männer = 8 g/Tag; Frauen = 7 g/Tag) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Die Chloridaufnahme durch den Verzehr von Kochsalz liegt folglich bei 4,85 (Männer) bzw. 4,2 g (Frauen) pro Tag. Dies wird auch durch die Zahlen der Nationalen Verzehrsstudie (NVS) bestätigt. Demnach lag die mittlere Kochsalzaufnahme erwachsener Männer bei 9,3 und die der Frauen bei 7,2 g pro Tag (Heseker et al., 1994), was einer Chloridzufuhr von 5,6 g (Männer) bzw. 4,3 g (Frauen) pro Tag entspricht.

Plasmakonzentrationen: In der VERA-Studie wurden die Serumkonzentrationen von Chlorid gemessen. Aufgrund der vielfältig endokrin abgesicherten Regulierung der Elektrolytserumwerte werden diese beim Gesunden weitgehend konstant gehalten und sind daher eigentlich ungeeignet, um Rückschlüsse auf die Elektrolytzufuhr zu ziehen. Die Chloridkonzentrationen im Serum sind denen von Natrium ähnlich. Unabhängig von der Zufuhr gibt es jedoch bei Chlorid, wie bei allen anderen Elektrolyten auch, einen deutlichen Altersgang der Serumwerte, der bei Frauen etwas abweicht von dem der Natriumkonzentration: Das Maximum liegt bei Frauen schon im Alter von 25-44 Jahren.

Als Referenzbereich für Chlorid im Serum wird 98-108 mmol/L angegeben; für die Ausscheidung von Chlorid über den Urin wird als Referenzbereich 100-250 mmol/24h angegeben (Greiling und Gressner, 1995 in: Kohlmeier et al., 1995). Der Median der Serumwerte liegt sowohl bei den Männern (n=835) als auch bei den Frauen (n=1097) bei 106 mmol/L; bei beiden Geschlechtern liegt die 2,5. Perzentile bei 101 und die 97,5. Perzentile bei 111 mmol/L (Kohlmeier et al., 1995). Im Gegensatz zu den Serumwerten korrelieren die Ausscheidungswerte von Chlorid eindeutig mit den Zufuhren, und es ist ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen zu erkennen: Bei den Männern (n=698) liegt der Median bei 172,4 mmol/24h; die 2,5. Perzentile liegt bei 60,92 und die 97,5. Perzentile bei 334,8 mmol/24h. Bei den Frauen (n=954) wurde ein Median von 126 mmol/24h ermittelt; die 2,5. Perzentile liegt bei 46,92 und die 97,5. Perzentile bei 277,16 mmol/24h (Kohlmeier et al., 1995).

5.3 Risikocharakterisierung

5.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Die Toxizität von chloridhaltigen Salzen ist hauptsächlich auf die entsprechenden Kationen zurückzuführen; eine Chloridtoxizität ist beim Menschen nicht bekannt. Allerdings gibt es wenig Informationen darüber, welche Wirkungen von einer langanhaltend hohen Chloridzufuhr über die Nahrung zu erwarten sind. Ammoniumchlorid, welches als Aromastoff in Lak-

ritzerzeugnissen verwendet wird, kann bei Zufuhr in Mengen von 100 mg/kg/Tag zu unerwünschten Wirkungen beim Menschen führen, die insbesondere das Säure-Basen-Gleichgewicht betreffen. Die Ammoniumchloridzufuhr erhöht die renale Säurebelastung und senkt den pH-Wert des Urins. Säuglinge, alte Menschen und Menschen mit Nierenkrankheiten (renale tubuläre Azidose, tubuläre Disorder, chronische renale Insuffizienz, Aldosteronmangel), aber auch Menschen mit einer erhöhten endogenen Säureproduktion können bei Zufuhr von großen Mengen an Ammoniumchlorid eine ausgeprägte und langwierige Retentionsazidose erleiden.

Es ist bekannt, dass bei kochsalzsensitivem Bluthochdruck eine Reduktion des Salzverzehrs kurzfristig zur Senkung des Blutdrucks führt. Für diesen Zusammenhang scheinen sowohl Natrium- als auch Chloridionen verantwortlich zu sein, denn eine selektive diätetische Natriumzufuhr ohne gleichzeitige Chloridbelastung vermindert den Blutdruckanstieg oder verhindert ihn sogar ganz (Boegehold und Kotchen, 1989; Kurtz et al., 1987; Reusch und Luft, 1991). Es ist jedoch umstritten, ob durch eine solche diätetische Maßnahme auch auf lange Sicht (Mortalität, Erkrankungsrate, Blutdruck) positive Effekte zu erwarten sind, und es ist weiterhin unklar, über welche Mechanismen NaCl auf den Blutdruck wirken kann, insbesondere da der Blutdruck durch das Zusammenspiel einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird, wie z.B. die genetische Disposition, den BMI und Regulationsmechanismen des Nervensystems, des Hormonsystems und der Nieren (Stipanuk, 2000), aber auch die Höhe der Kalium- und wahrscheinlich auch der Calciumzufuhr über die Nahrung. Im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 wurde eine Hypertonieprävalenz von knapp 30% bei Männern und etwa 27% bei Frauen ermittelt (Thamm, 1999).

Das FNB hat auf der Basis von Dosis-Wirkungs-Studien über den Zusammenhang zwischen der Natrium- bzw. Kochsalzzufuhr und Bluthochdruck einen LOAEL von 2300 mg Natrium pro Tag abgeleitet. Es wurde festgestellt, dass eine Natriumzufuhr, die unterhalb des AI liegt, günstiger für einen normalen Blutdruck ist, als eine höhere Zufuhr. Da neben der Natriumzufuhr auch eine Reihe weiterer Faktoren einen Einfluss auf den Blutdruck haben, konnte kein NOAEL abgeleitet werden.

5.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Bei normaler Ernährung werden immer ausreichende Mengen an Chlorid (in Verbindung mit Natrium) aufgenommen, so dass ein Mangel an Chlorid bei Gesunden praktisch nicht vorkommt. Chloridmangel kann jedoch z.B. bei Durchfallerkrankungen und/oder starkem Erbrechen entstehen. Die damit einhergehende hohe Chloridausscheidung führt zu einer erhöhten Bicarbonationenkonzentration und zu einer Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes (hypochlorämische metabolische Alkalose), das normalerweise bei pH-Werten zwischen 7,37-7,43 konstant gehalten wird. Auch das Bartter Syndrom, eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit chronischen Durchfällen und mangelnder Chloridrückresorption, führt zu Hypochlorämie, ähnlich wie Störungen im renalen Tubulus und eine cystische Fibrose, die mit hohen Chloridverlusten über den Schweiß einhergeht (Bartter et al., 1962 in: IOM, 2004). In all diesen Fällen ist der Verlust an Chlorid höher als der an Natrium, so dass es zu einer Hypochlorämie ohne Hyponaträmie kommt. Eine metabolische Alkalose ist mit einer Hypokaliämie (erhöhte Kaliumausscheidung aufgrund von stimulierter Aldosteronsekretion) gekoppelt; sie führt zu einer verstärkten Bindung von Calciumionen an Albumin, was auch die Calciumkonzentration im Serum verringert. Symptome der metabolischen Alkalose sind Muskelschwäche, Polyurie, Hypoventilation, Appetitlosigkeit und Lethargie.

Bei Säuglingen und Kleinkindern können Chloridverluste - meist infolge von Durchfällen, Erbrechen oder im Zusammenhang mit einer Infektion - sehr hoch sein. Metabolische Alkalose wurde in den 80-er Jahren bei Säuglingen beobachtet, die versehentlich Säuglingsnahrung mit zu niedrigen Mengen an Chlorid erhalten hatten. Typische Folgen einer Chloridunterversorgung im Säuglingsalter sind Gedeihstörungen, Lethargie, gastrointestinale Störungen

gen, Anorexie und Muskelschwäche (Manz, 1985). Als Spätfolgen wurden bei diesen Kindern Störungen in der Sprachentwicklung beobachtet (Malloy et al., 1991 in: IOM, 2004).

5.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Bei Verzehr von großen Mengen Kochsalz und Kaliumchlorid kommt es zu einer hohen Chloridzufuhr, die normalerweise durch eine erhöhte Ausscheidung über Urin, Schweiß und Faeces ausgeglichen wird. Dagegen kann es bei Störungen des Natrium-Chlorid-Stoffwechsels, z.B. bei Herzinsuffizienz, oder bei Nierenkrankheiten, wenn die Ausscheidung gestört ist, zu Komplikationen kommen, wenn hohe Mengen Chlorid aufgenommen werden.

Darüber hinaus erhöht sich die Chloridkonzentration im Organismus (= Hyperchlorämie) bei:

- mangelnder Wasseraufnahme
- längerer Dehydratation
- Flüssigkeitsverlusten über Nieren oder Darm bzw. Durchfällen (durch HCO_3^- -Verluste steigt der Chloridspiegel)
- Infusion von Lösungen mit hohem Chloridgehalt
- chronischer Hyperventilation (respiratorische Alkalose)
- Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen mit mineralkortikoider Wirkung/ Kortikoidtherapie

Die in Deutschland durchgeführten Verzehrerhebungen deuten darauf hin, dass die Chloridzufuhr der Bevölkerung bei weitem über den Schätzwerten für eine minimale Zufuhr liegt. Die Werte der 24h-Urinausscheidung, die direkt mit der Chloridaufnahme korrelieren, bestätigen diese Untersuchungsergebnisse. Es gibt keine Bevölkerungsgruppe, die nicht ausreichend mit diesem Nährstoff versorgt wäre (Versorgungskategorie 4).

5.4 Sichere Gesamttageszufuhr

Von der DGE wird für Erwachsene eine Kochsalzzufuhr von 6 g pro Tag als ausreichend betrachtet. Es wird betont, dass bei einer höheren Zufuhr keine Vorteile zu erwarten sind, nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit aber nicht ausgeschlossen werden können (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Der Salzverzehr in Deutschland entspricht ungefähr dieser Empfehlung bzw. werden im Durchschnitt 1 g (Frauen) bis 2 g (Männer) mehr aufgenommen.

Das FNB hat auf der Basis des von ihm für Natrium abgeleiteten LOAEL einen UL für Natrium und auch für Chlorid abgeleitet: Aus der Überlegung heraus, dass ein Unsicherheitsfaktor >1 zu einem UL führen würde, der unter dem AI läge, wurde der Unsicherheitsfaktor 1 gesetzt und ein UL für Natrium in Höhe von 2300 mg/Tag für Erwachsene abgeleitet. Wie auch bei der Festlegung der AI-Werte wurde davon ausgegangen, dass Chlorid in Lebensmitteln äquimolar zu Natrium vorkommt, so dass aus dem UL von Natrium ein UL für Chlorid in Höhe von 3600 mg/Tag für Erwachsene berechnet werden konnte. Dieser UL gilt auch für Schwangere und Stillende, während für Kinder ULs von dem für Erwachsene extrapoliert wurden (IOM, 2004):

Altersgruppe (Jahre)	UL [mg/d]
1 - 3	2300
4 - 8	2900
9 - 13	3400
14 - 18	3600
Erwachsene	3600

Eine Kochsalzzufuhr von 6 g, die in Deutschland als erstrebenswerte maximale Tageszufuhr erklärt wurde, entspricht einer Chloridzufuhr von 3,5 g/Tag. Insofern wird der von den D-A-CH-Gesellschaften empfohlene Tageshöchstwert durch die vom FNB abgeleiteten ULs gestützt.

Da jedoch sowohl für die in Deutschland empfohlene Tageshöchstmenge (Kochsalz) als auch für die Ableitung des UL vom FNB davon ausgegangen wurde, dass Natrium (in Verbindung mit Chlorid) der Stoff ist, der in hohen Mengen die schädigenden Wirkungen verursacht, kann der für Chlorid auf dieser Basis abgeleitete UL eigentlich nur in Verbindung mit Natrium, also für den Verzehr von Kochsalz herangezogen werden. Auch bei hohen Chloridzufuhren in Verbindung mit anderen Kationen scheint die Toxizität eher auf die entsprechenden Kationen, als auf die Chloridzufuhr selbst zurückzugehen. Allerdings gibt es wenig Informationen darüber, welche Wirkungen von einer langanhaltend hohen Chloridzufuhr über die Nahrung zu erwarten sind.

5.4.1 Ableitung der Höchstmenge von Chlorid in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln

Bei gesunden Menschen und üblicher westlicher Ernährungsweise besteht kein Risiko für eine unzureichende Chloridversorgung. Die Daten der Bundesrepublik Deutschland belegen, dass die Bevölkerung (mehr als) ausreichend mit diesem Nährstoff versorgt ist. Da für den gesunden Menschen keine Vorteile einer zusätzlichen Chloridzufuhr bekannt sind und Unsicherheiten darüber bestehen, ob eine chronisch hohe Chloridzufuhr toxische Wirkungen auf den Menschen haben kann, empfiehlt das BfR, Chlorid in Nahrungsergänzungsmitteln und in angereicherten Lebensmitteln nur bis zu der Höhe zu akzeptieren, die durch den bewussten Zusatz von essentiellen Mineralstoffen, wie Zink, Magnesium oder Calcium, resultiert, wenn diese in Form von Chloridverbindungen verwendet werden.

Das Risiko für unerwünschte gesundheitliche Wirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Chlorid in Lebensmitteln kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden und eine Einordnung des Nährstoffes in eine der vom BfR definierten Risikokategorien ist nicht möglich.

Da die deutsche Bevölkerung insbesondere durch den Verzehr von verarbeiteten Lebensmitteln ausreichende bzw. hohe Mengen an Chlorid (als NaCl) pro Tag aufnimmt, wird aus Vorsorgegründen von der expliziten Verwendung von Chlorid zu ernährungsphysiologischen Zwecken in Nahrungsergänzungsmitteln oder angereicherten Lebensmitteln abgeraten. Das BfR empfiehlt, Chlorid nur dann für den Zusatz zu Nahrungsergänzungsmitteln oder zur Anreicherung von Lebensmitteln zu akzeptieren, wenn es in Verbindung mit einem anderen ernährungsphysiologisch relevanten Nährstoff (z.B. Calciumchlorid, Magnesiumchlorid) zugesetzt werden soll.

5.5 Wissenslücken

Es bestehen Unsicherheiten über die Toxizität von Chlorid bei Zufuhr hoher Mengen über einen langen Zeitraum.

5.6 Literatur

Boegehold MA, Kotchen TA (1989) Relative contributions of dietary Na⁺ and Cl⁻ to salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 14: 579-583.

DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische

Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.

Greger R (1994) Physiology of Na⁺ and Cl⁻ metabolism. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 23: 5-9.

Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

IOM (2004) Institute of Medicine. Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. National Academy Press. Washington, DC.

Kohlmeier M, Thefeld W, Stelte W, Grimm R, Häußler A, Hünchen K, Reuter U, Saupe J, Schek A, Kübler W (1995) Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band V. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC Jr (1987) "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? N. Engl. J. Med. 317: 1043-1048.

Manz F (1985) Dietary chloride deficiency in premature infants? Klin. Pädiatr. 197: 259-262.

Preuss HG (2001) Sodium, chloride, and potassium. In: Present Knowledge in Nutrition. 8th ed. BA Bowman, RM Russel (Eds.) ILSI, Washington, DC.

Reusch HP, Luft FC (1991) Die Rolle des Chlorids in der Natrium-induzierten "salzsensitiven" Hypertonie. Klin. Wochenschr. 69: 90-96.

Stipanuk MH (2000) Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto, p. 686-710.

Thamm M (1999) Blutdruck in Deutschland. Zustandsbeschreibung und Trends. Gesundheitswesen 61: S90-S93.

Wesson LG (1969) Physiology of the Human Kidney. Grune and Stratton, New York, NY, p. 591.

6 Risikobewertung von Kalium

6.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten über den Versorgungszustand an Kalium geben keinen Hinweis auf eine unzureichende Kaliumaufnahme bei gesunden Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Versorgungskategorie 2/3). Eine Risikogruppe stellen insbesondere ältere Menschen bei unzureichender Nahrungsaufnahme und häufiger Einnahme bestimmter Medikamente dar.

Für Kalium besteht nach Einschätzung des BfR bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln ein hohes gesundheitliches Risiko für unerwünschte Effekte. Bei einer Anreicherung von Lebensmitteln mit Kalium besteht unter Umständen ein hohes Risiko nur für Personen mit gestörter Kaliumausscheidung. Das BfR hat einen UL von 1000 mg für die zusätzliche Zufuhr abgeleitet und empfiehlt aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes, die tolerierbare Tageshöchstmenge für Nahrungsergänzungsmittel auf 500 mg festzulegen und auf eine gezielte Anreicherung von Lebensmitteln zu verzichten. Stattdessen sollte in verarbeiteten Lebensmitteln die Möglichkeit der Wiederherstellung verstärkt genutzt werden, da beim Verarbeitungsprozess erhebliche Mengen wasserlöslicher Kaliumverbindungen verloren gehen können. Aus präventiven Aspekten sollte nach Möglichkeit eine gleichzeitige Reduktion des Kochsalzgehaltes vorgenommen werden.

Schätzwerte für eine minimale Zufuhr 2000 mg/Tag		
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	3300	2860
P 2,5	1930	1440
P 97,5	5640	4640
Tolerable Upper Intake Level	1000 mg/Tag (gilt nur für Supplemente)	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	500 mg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

6.2 Nährstoffbeschreibung

6.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Kalium (K^+) steht in der 1. Hauptgruppe im Periodensystem und gehört somit zur Gruppe der Alkalimetalle (CAS-Nr. 7440-09-07). Seine Atommasse beträgt 39.098. Es ist das siebenthäufigste Element der Erdkruste. Kalium ist aufgrund seiner Eigenschaften ein sehr reaktives Element und kommt deshalb in der Natur nicht als Reinsubstanz vor, sondern geht als Kation Verbindungen zu Mineralien wie Kaliumfeldspäte, Kaliglimmer oder anderen Kalisalzen ein. In dieser Arbeit wird ausschließlich ionisches Kalium bewertet, außer es wird dezidiert auf eine Kaliumverbindung hingewiesen.

Nach der Richtlinie der Kommission 2001/15/EG (vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen) und der des Europäischen Parlamentes und des Rates 2002/46/EG (vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel), dürfen nur die dort angeführten Kaliumverbindungen wie Kaliumbicarbonat ($KHCO_3$) (CAS-Nr. 298-14-6), Kaliumcarbonat (K_2CO_3) (CAS-Nr. 584-08-7), Kaliumhydroxid (KOH) (CAS Nr. 1310-58-3), Kaliumchlorid (KCl) (CAS-Nr. 7447-40-7), Kaliumjodid (KI) (CAS-Nr. 7681-11-0), Kaliumjodat (KIO_3) (CAS-Nr. 7758-05-6) u.a.m., zu

Ernährungszwecken verwendet werden. Ebenso dürfen diese Verbindungen nach dem Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) Lebensmitteln zugesetzt werden.

Bestimmte Kaliumverbindungen wie z.B. Kaliumcitrate (E 332), Kaliumlactat (E 326), Kaliumorthophosphate (E 340) u.a.m. dürfen Lebensmitteln zu technologischen Zwecken zugesetzt werden (s. Zusatzstoff-Fundstellenliste, Zusatzstoff-Zulassungsverordnung, Zusatzstoff-Reinheitskriterien-Richtlinie 96/77/EG).

6.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Stoffwechsel: Der Gesamtkaliumbestand des Körpers beträgt 40-50 mmol^{*)}/kg Körpergewicht (KG), was ungefähr bei erwachsenen Männern und Frauen 140 g (3600 mmol) bzw. 105 g (2700 mmol) ausmacht. Allerdings sind nur etwa 75% des Kaliumbestandes rasch austauschbar und stehen im dynamischen Gleichgewicht mit den verschiedenen Körperkompartimenten. An der Verteilung zwischen Intrazellulärraum (IZR) und Extrazellulärraum (EZR) sind Insulin, Katecholamine, Aldosteron, Magnesium und der Säure-Basen-Haushalt beteiligt. Der Gesamtbestand ist Ausdruck des stoffwechselaktiven Anteils der Körpermasse (Lean body mass) und ist damit von dem Körperbau, dem Alter und Geschlecht abhängig (Aizman et al., 1998; Bia und DeFronzo, 1981; Burmeister und Bingert, 1967; He et al., 2003; Leggett und Williams, 1986; Sterns et al., 1981).

Im Gegensatz zum Natrium ist Kalium weitgehend (ca. 98%) im IZR lokalisiert. Viel Kalium enthalten die Muskelzellen (etwa 60%) gefolgt von 8% in den Erythrozyten, 6% in den Leberzellen und etwa 4% des Körperkaliumbestandes in anderen Organen. Nur 50-60 mmol befinden sich im EZR, die Kaliumkonzentration im Serum variiert normalerweise zwischen 3,5 und 5,5 mmol/L. Das "klinisch messbare" extrazelluläre Kalium im Serum macht weniger als 2% des Gesamtbestandes aus. Die geringe Kaliumkonzentration im EZR ist aber trotzdem sehr empfindlich gegenüber Schwankungen. Bereits bei geringen Abweichungen kann es zu schweren neuromuskulären und muskulären Störungen kommen (Allison, 1984; D-ACH, 2000; Ensminger et al., 1995; Hartig, 1994; Preuss, 2001; Sterns et al., 1981).

Kalium aus der Nahrung wird zu etwa 90% im oberen Dünndarm durch passive Diffusion resorbiert. Im Dickdarm kann Kalium im Austausch gegen Natrium sowohl aktiv sezerniert als auch wieder absorbiert werden (Agarwal et al., 1994; Allison, 1984; Halm und Frizzell, 1986; Powell, 1987). Im Körper wird Kalium rasch intrazellulär in Leber und Muskulatur aufgenommen, wobei vor allem Insulin und Katecholamine an der extrarenalen Regulation beteiligt sind (Bia und De Fronzo, 1981). Bei ausgeglichener Kaliumbilanz werden etwa 90% des oral aufgenommenen Kaliums innerhalb von 8 Stunden und mehr als 98% innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden. Höhere oder niedrigere Zufuhrmengen spiegeln sich nicht in Veränderungen der Plasmakonzentration wider, da die Regulation des Kaliumhaushaltes über die Nieren in engen Grenzen erfolgt. Voraussetzung ist eine normale Nierenfunktion, so dass bei einem Anstieg der extrazellulären $[K^+]$ die Aldosteronsekretion stimuliert wird, welche im distalen Tubulus die Reabsorption von Natrium durch den Einbau eines luminalen Natriumkanals (NaCl-Kotransport) und Aktivierung der Na^+/K^+ -ATPase fördert. Im Austausch steigt die Kaliumsekretion ins Lumen durch ROMK (apikale Kaliumkanäle). Bei Kaliummangel kommt es zur Abnahme des ROMK Proteingehalts (Downregulation) und Abnahme der Reabsorption von NaCl (Bauer und Gauntner, 1979; Mennitt et al., 2000; Stanton und Giebisch, 1982; Young, 1988). Die Kaliumsekretion der Niere ist in hohem Maße anpassungsfähig (Bhandari und Hunter, 1998; Giebisch, 2002; 1998; Ornt et al., 1987; Rabelink et al., 1990; Skoutakis et al., 1984; Stühlinger, 2003; Witzgall und Behr, 1986). Die Kaliumkonzentration des Harns kann bei Kaliummangel auf 10 mmol/L abgesenkt werden, bei Überschuss aber bis über 200 mmol/L angehoben werden (Hene et al., 1986; Rabino-

*) 1 mmol Kalium entspricht 39,1 mg.

witz, 1989). Insgesamt werden bei ausgeglichener Kaliumbilanz etwa 85% renal und 12% über die Faeces ausgeschieden. Minimale Verluste (3%) entstehen durch Schweißverluste über die Haut (Agarwal et al., 1994; Anke et al., 2003; BGA, 1991; Leggett und Williams, 1986; NRC, 1989; Preuss, 2001; SCF, 1993).

Funktionen: Kalium ist lebensnotwendig für normales Wachstum und zur Erhaltung des Lebens. Als wichtigstes intrazelluläres Kation ist Kalium an der Tätigkeit von jeder Zelle beteiligt:

- Bioelektrizität der Zellmembranen, d.h. normale neuromuskuläre Reizbarkeit, Reizbildung und Reizleitung des Herzens. Dabei ermöglichen Ionenkanäle die rasche Bewegung von Ionen durch die hydrophobe Barriere der Membran. Charakteristische Beispiele für Ionenkanäle sind der K^+ -Kanal oder Na^+ -Kanal, die Nervensignale übertragen (Shieh et al., 2000; Tamargo et al., 2004);
- Regulation des Zellwachstums (Niemeyer et al., 2001; Shen et al., 2001);
- transepitheliale Transportprozesse in Niere und Darm, z.B. für Glucose, Aminosäuren u.a. (Preuss, 2001);
- Beeinflussung von protektiven endothelialen Gefäßfunktionen (Ma et al., 2000; Young et al., 1995; Young und Ma, 1999);
- Aufrechterhaltung eines normalen Blutdrucks (Krishna, 1990; Suter, 1998; Young et al., 1995; Tannen, 1987a);
- Regulation des Säuren-Basen-Gleichgewichtes durch Beeinflussung der renalen Netto-Säureausscheidung (Frassetto et al., 2001; 1997; 1998; Manz, 2001; Remer et al., 2003; Remer, 2000; 2001; Sebastian et al., 2002; Tannen, 1987b);
- Beeinflussung der Freisetzung von Hormonen (z.B. Insulin aus den Beta-Zellen) sowie
- Kohlenhydratverwertung und Eiweißsynthese.

Darüber hinaus wird Kalium im Intermediärstoffwechsel zur Synthese und zum Abbau von energiereichen Phosphatverbindungen benötigt. Zudem sind einige Enzyme der Glykolyse (die Aufnahme von Glucose in Leber- und Muskelzelle zur Glycogensynthese ist an Kaliumaufnahme gekoppelt), oxidativen Phosphorylierung und des Proteinstoffwechsels kaliumabhängig (Ensminger et al., 1995; Hartig, 1994; Preuss, 2001; Shieh et al., 2000).

Bedarf: Für die Erhaltung der Kaliumhomöostase wird der Bedarf anhand der Gesamtenergieaufnahme geschätzt, die für das Wachstum bzw. Erhalt der Zellmasse (1 kg Zellmasse enthält 92,5 mmol Kalium) notwendig ist und somit dem Kaliumbestand des Organismus proportional ist. Beim Säugling werden für 100 kcal, entsprechend dem Energie- und Kaliumgehalt der Frauenmilch, nahezu 2 mmol Kalium angesetzt. Wegen des raschen Wachstums beträgt bei Säuglingen in den ersten 4 Monaten die erforderliche Kaliummenge 0,9 mmol/kg Körpergewicht/Tag und später bei Jungen und Mädchen bis zu 12 Jahren 0,4-0,5 mmol/kg Körpergewicht/Tag. Während des Wachstumsschubs in der Pubertät liegt er bei 0,9 mmol/kg Körpergewicht/Tag (Fomon, 1993). Um normale Körperspeicher und normale Konzentrationen im Plasma und der Interstitialflüssigkeit aufrechtzuerhalten, ist bei Jugendlichen und Erwachsenen eine Mindestzufuhr von etwa 1600-2000 mg/Tag notwendig (NRC, 1989).

In der Schwangerschaft oder Stillzeit fällt kein nennenswerter Mehrbedarf an Kalium an, der nicht durch die übliche Ernährung gedeckt werden könnte. Diskutiert wird ein erhöhter Bedarf

für Sportler und Schwerstarbeiter, da nach mehrstündiger Dauerbelastung über den Schweiß ca. 300 mg Kalium/L verloren gehen (Breuer et al., 1991). Auf eine ausreichende Zufuhr ist bei schweren Durchfällen oder Erbrechen zu achten. Auch Abführmittel und Diuretika können zu erhöhten Verlusten führen (D-A-CH, 2000).

Als Schätzwert für eine minimale Zufuhr wird für den gesunden Erwachsenen ein Wert von 2000 mg/Tag angegeben (D-A-CH, 2000). Aufgrund von Bilanzmessungen berechneten Anke und Mitarbeiter (2003) einen normativen Bedarf an Kalium von 15 mg/kg KG oder 900 mg/Tag für Frauen (60 kg KG) und 1200 mg/Tag für Männer (80 kg KG). Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (SCF) der EU-Kommission gibt als Lowest Threshold Intake (LTI) für Erwachsene einen Wert von 40 mmol/Tag (1600 mg/Tag) an, um einen Abfall der Kaliumkonzentrationen im Plasma und den Verlust des gesamten Körperkaliums zu vermeiden. Es wurde kein durchschnittlicher Bedarf festgesetzt. Als Population Reference Intake (PRI) wurde ein Wert von 80 mmol/Tag (3100 mg/Tag) vorgeschlagen (SCF, 1993). Zum Vergleich sind Schätzwerte für eine minimale Zufuhr an Kalium und die PRI in der Tabelle 13 gegenübergestellt.

Zum Zwecke der Nährwertkennzeichnung wurde vom SCF für Kalium ein so genannter Reference Labelling Value (RLV) von 2000 mg für Erwachsene und von 1000 mg für Kinder bis 4 Jahre vorgeschlagen (SCF, 2003).

Tabelle 13: Schätzwerte für eine minimale Zufuhr für Kalium (D-A-CH, 2000) im Vergleich zu den PRI-Werten

Alter	D-A-CH, 2000 Kalium (mg/Tag)	SCF, 1993 Population Reference Intakes (PRI) (mg/Tag)
Säuglinge		
4 bis unter 12 Monate	650	800
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	1000	800
4 bis unter 7 Jahre	1400	1100
7 bis unter 10 Jahre	1600	2000
10 bis unter 13 Jahre	1700	3100
13 bis unter 15 Jahre	1900	3100
Jugendliche und Erwachsene	2000	3100
Schwangere und Stillende	-	3100

(SCF, 1993)

Der Food and Nutrition Board der USA und Kanada erachtet unter präventiven Aspekten für alle Erwachsene einen Adequate Intake (AI) von 4,7 g/Tag (120 mmol/Tag) als angemessen. Diese Kaliummenge (aus der Nahrung) ist aufgrund neuer Erkenntnisse erforderlich, um solchen chronischen Erkrankungen oder Bedingungen wie erhöhter Blutdruck, Kochsalzsensitivität, Nierensteine, Verlust an Knochenmasse oder Schlaganfälle vorzubeugen, zu vermindern oder zu verzögern (Curhan et al., 1997; Hirvonen et al., 1999; Keßler und Hesse, 2000; Macdonald et al., 2004; Morimoto et al., 1997; Morris et al., 1999a; 2001; New et al., 2004; Schmidlin et al., 1999; Sebastian et al., 2002; Sellmeyer et al., 2002; Suter, 1999; Young et al., 1995). Allerdings konnte von diesem Gremium aufgrund unzureichender Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung kein Estimated Average Requirement (EAR) festgelegt bzw. Recommended Dietary Allowances (RDA) abgeleitet werden, so dass derzeit ein AI als angemessen betrachtet wird (FNB, 2004).

Interaktionen: Von klinischer Relevanz sind Interaktionen von Kalium mit Natrium, Magnesium, und Calcium (Marktl, 2003; Ensminger et al., 1995) sowie diverse Wechselwirkungen mit Arzneimitteln (Bjerrum et al., 2003; Fachinformation AstraZeneca, 2002; Fachinformation Novartis Pharma, 2002; Greenberg, 2000; Schwartz, 1975).

Kalium und Natrium: Eine ausgeglichene Bilanz zwischen Natrium und Kalium ist wichtig. Eine exzessive Natriumzufuhr kann zur Kaliumverarmung führen. Umgekehrt hat Kalium einen natriuretischen Effekt. Insofern ist das Na:K-Verhältnis in der Nahrung entscheidender als die Konzentration der einzelnen Kationen für sich allein. Außer Natrium hat Kalium die größte Bedeutung für die nichtpharmakologische Regulation des Blutdrucks (Suter et al., 2002; Tobian, 1997). In epidemiologischen Studien wurde ein inverses Verhältnis zwischen der Kaliumaufnahme und dem Blutdruck bzw. erhöhtem Risiko für Schlaganfälle beobachtet, so wie auch die blutdrucksenkende Wirkung von Kalium in Supplementierungsversuchen nachgewiesen werden konnte (Ascherio et al., 1998; Barri und Wingo, 1997; Bazzano et al., 2001; Geleijnse et al., 1997; Khaw und Barrett-Connor, 1984; 1987; 1998; Siani et al., 1987; Svetkey et al., 1987; Suter, 1999). Die erste klinisch-kontrollierte Studie von Sinai und Mitarbeitern (1991) über den Einfluss der Umstellung auf eine kaliumreiche Kost bei Hypertonikern (n=27) zeigte nach 1 Jahr eine signifikante Reduktion der antihypertensiven Medikation (Siani et al., 1991). Eine andere größere klinische Interventionsstudie, welche ebenfalls bei hypertonen Männern (n=287) mit einer antihypertensiven Medikation den Einfluss einer Kaliumsupplementierung (96 mmol bzw. 3754 mg/Tag) in Kombination mit einer Natriumreduktion auf den Blutdruck untersuchte, konnte diesen Effekt nicht bestätigen (Grimm et al., 1988; 1990). In einer Meta-Analyse verglichen Whelton und Mitarbeiter die Daten von 33 klinisch kontrollierten Interventionsstudien über den Einfluss von Kaliumsupplementen auf den Blutdruck. Unter den Probanden gab es hypertensive Patienten und normotensive Personen als Kontrollgruppe, die, je nach Studie, unterschiedliche Dosen an Kaliumsupplementen erhielten. Das Ergebnis der Meta-analyse war, dass die Kaliumsupplementierung den Blutdruck (systolisch im Durchschnitt um 3,11 mm Hg und diastolisch im Durchschnitt um 1,97 mm Hg) eindeutig senkt, allerdings war der Effekt bei normotensiven Personen geringer als bei hypertensiven. Der Behandlungserfolg war größer in den Studien, bei denen die Probanden gleichzeitig eine hohe Natriumaufnahme hatten. Insgesamt war die Behandlungsdauer kurz und die Dosis lag zwischen 60 bis 200 mmol/Tag, d.h. einer Menge von 2346-7820 mg. Die höhere Dosis wird üblicherweise nicht allein mit der Nahrung aufgenommen. Viele der bewerteten Studien zeigten auch nicht überzeugende oder widersprüchliche Ergebnisse (Whelton et al., 1997). In einer neueren kontrollierten klinischen Studie an 59 gesunden Probanden konnte auch bei einer niedrig dosierten Supplementierung von 24 mmol Kalium/Tag über 6 Wochen eine Abnahme des durchschnittlichen arteriellen Blutdrucks um 7,01 mm Hg, des systolischen Blutdrucks um 7,60 mm Hg und des diastolischen Blutdrucks um 6,46 mm Hg erreicht werden. Diese Menge an Kalium (938 mg) entspricht ungefähr dem Gehalt in 5 Portionen frischem Obst und Gemüse (Naismith und Braschi, 2003). In einer Metaregressionsanalyse von insgesamt 67 klinisch kontrollierten Studien über den Einfluss einer Natriumreduktion oder Kaliumsupplementierung auf den Blutdruck wurde festgestellt, dass eine Natriumreduktion und vermehrte Aufnahme an Kalium einen wichtigen Beitrag zur Prävention der Hypertonie, insbesondere in Populationen mit einem erhöhten Blutdruck leisten kann (Geleijnse et al., 2003).

Eine blutdrucksenkende Wirkung konnte auch allein durch die so genannte DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diät (reich an Vollkorn-Getreideprodukten, Obst, Gemüse, Geflügel, Fisch und Nüssen) erreicht werden. Diese Diät enthält vergleichsweise zur üblichen Kost weniger Kochsalz und gesättigte Fette, relativ viel Kalium, aber auch mehr an anderen Nährstoffen, wie Magnesium und Calcium, welche auch für eine blutdrucksenkende Wirkung mit verantwortlich gemacht werden (Sacks et al., 2001; Vollmer et al., 2001; Zemel, 1997). Aus diesem Grunde sollte eine obst- und gemüsereiche Kost (reich an Kalium) in Kombination mit einer moderaten Senkung der Natriumzufuhr empfohlen werden, da sich ein Verhältnis Natrium zu Kalium von 1 oder weniger günstig auf den Blutdruck auswirkt. Eine

Angleichung der Kaliumzufuhr an eine hohe Natriumaufnahme ist nicht sinnvoll. Auch führt eine Kaliumsupplementierung nicht zu einer klinisch relevanten Reduktion des Blutdruckes bei Personen, die bereits eine "healthy diet" einhalten (Campbell et al., 1999; Kübler, 1995; Obarzanek et al., 2003; Suter et al., 2002). Die Kaliumaufnahme hat offensichtlich einen Einfluss auf die Kochsalzsensitivität. So steigt diese an, wenn die Kaliumaufnahme marginal ist und wird dosisabhängig unterdrückt, wenn die Kaliumzufuhr über die Nahrung erhöht wird. Dadurch wird möglicherweise das Auftreten von Bluthochdruck verhindert oder verzögert, insbesondere bei Personen, deren Kaliumaufnahme defizitär ist (Coruzzi et al., 2001; Morris et al., 1999a; Schmidlin et al., 1999).

Kalium und Magnesium: Die Kaliumhomöostase steht auch in engem Zusammenhang mit dem Magnesiumhaushalt. Magnesium ist bekanntlich das zweithäufigste intrazelluläre Kation und spielt eine Schlüsselrolle in der intrazellulären Kaliumregulation. Kalium- und Magnesiumverluste sind in vielen Fällen koexistent, hervorgerufen durch massive gastrointestinale Kationenverluste, durch Diuretika, Alkohol und Antibiotika (Ryan, 1993). Eine Hypomagnesiämie führt zu renalen Kaliumverlusten deren Mechanismus noch nicht geklärt ist (Stühlinger, 2003). Die Interaktionen von Kalium und Magnesium spielen sich auf verschiedenen Ebenen ab. Sie betreffen nicht nur die gastrointestinale Resorption und renale Ausscheidung, sondern auch die endogene Verteilung zwischen den extra- und intrazellulären Kompartimenten und vor allem verschiedene zelluläre Vorgänge. So wird z.B. durch einen Magnesiummangel die Durchlässigkeit von K^+ durch die K^+ -Kanäle erhöht, was wiederum Auswirkungen auf das Herzmuskelaktionspotential hat (Marktl, 2003).

Kalium und Calcium: Kalium hat ferner einen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, da eine höhere Kaliumzufuhr eine erhöhte Calciumausscheidung verhindert, die durch eine hohe Kochsalzzufuhr induziert wird. Kalium fördert somit die renale Calciumretention in der Niere und verhindert möglicherweise den Calciumabbau aus den Knochen (Harrington und Cashman, 2003; Lemann et al., 1991; 1993; New et al., 2004). In diesem Zusammenhang sind jedoch auch der Einfluss des Begleitaniens, der Zusammensetzung der Nahrung und des Lebensalters auf den Säuren-Basen-Status zu beachten (Barzel, 1995; Frassetto et al., 1996; Lemann, 1999; Massey, 2003; Morris et al., 1999b; Remer und Manz, 2001; Remer, 2000). So lässt sich die renale Nettosäureausscheidung durch Gabe eines alkalisierenden Kaliumsalzes (z.B. Kaliumbikarbonat oder Trikaliumcitrat) verringern, wodurch insbesondere bei postmenopausalen Frauen die Calcium- und Phosphor-Bilanz erhöht und die Knochenresorption vermindert wurde (Bushinsky, 2001; Frassetto et al., 2001; Morris et al., 1999b; Sebastian et al., 1994; Sellmeyer et al., 2002). In einer neueren Untersuchung wurde bestätigt, dass unabhängig von der Kaliumaufnahme die Neutralisation der nach einer sog. Western diet (hoher Anteil an tierischem Eiweiß und Kochsalz, weniger Obst und Gemüse) ausgelösten milden metabolischen Azidose von entscheidender Bedeutung ist, um langfristig die ansonsten nachteiligen Effekte auf den Knochenstoffwechsel zu verhindern (Maurer et al., 2003).

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln: Kaliumsparende Diuretika, Aldosteronantagonisten, ACE(Angiotensin-Converting Enzyme)-Hemmer, nicht-steroidale Antiphlogistika und periphere Analgetika vermindern die renale Ausscheidung von Kalium. Eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration vermindert die Wirkung von Herzglykosiden. Die Gefahr einer Hyperkaliämie besteht bei gleichzeitiger Verabreichung von kaliumhaltigen Arzneimitteln, Kochsalzersatzmitteln oder Supplementen. Andererseits besteht die Gefahr einer Hypokaliämie bei Diuretika vom Thiazidtyp sowie Schleifendiuretika, welche die Kaliumausscheidung erhöhen, wodurch die arrhythmogene Wirkung von Herzglykosiden verstärkt wird. Auch in Kombination mit Betablockern zur Behandlung der Hypertonie haben ein Drittel der Patienten eine Hypokaliämie mit Serumkaliumkonzentrationen zwischen 3,0 und 3,3 mmol/L; 19% hatten sogar Werte <3,0 mmol/L. Dadurch treten bei diesen Patienten gehäuft ventrikuläre Extrasystolen auf (Allison, 1984; Bjerrum et al., 2003; Fachinformation AstraZeneca, 2002;

Fachinformation Novartis Pharma, 2002; Gross und Pistrosch, 2003; Kamel et al., 1990; Lawson, 1975; Mandal, 1997; Ray et al., 1999; Schwartz, 1975).

6.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Trinkwasser: Der Kaliumgehalt des Trinkwassers beträgt in den EG-Ländern im Durchschnitt 5,7 (0,5-18) mg/L. Tafelwässer enthalten in Deutschland durchschnittlich 21,2 (0,9-322) mg/L (Großklaus, 1991).

Lebensmittel: Aufgrund seiner Häufigkeit in der Erdkruste, ist Kalium in fast allen tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln enthalten, die Hauptquellen sind vor allem pflanzliche Lebensmittel wie Gemüse und Obst (890-6700 mg/kg) (21,3%), Kartoffeln (2700-5700 mg/kg), Reis (780-2890 mg/kg) und Nudeln (530-2700 mg/kg) (19%) und Brot und Getreideprodukte (940-3000 mg/kg) (8,2%). Über Milchprodukte (800-1300 mg/kg) werden ca. 10%, über Fleisch, Geflügel (1030-4100 mg/kg) und Fisch (1310-5000 mg/kg) etwa 17% aufgenommen. Aus Getränken stammen 13,5%, wobei vor allem Fruchtsäfte (1570 mg/kg), Milch (1570 mg/kg), alkoholische Getränke (320-920 mg/kg), Kaffee (880 mg/kg) und Tee (170 mg/kg) einen Beitrag liefern. Kalium kommt in Obst und Gemüse meistens in Form von Kaliumcitrat, Kaliumphosphat und anderen Salzen vor, aber nur zu einem geringen Anteil als Kaliumchlorid. Infolge der Zubereitung der Lebensmittel (Garen, Kochen, Zerkleinern) können Kaliumverluste von 20 bis 50% auftreten (Egan et al., 2002; Food Standards Agency, 2001; Grossklaus, 1991; 1992; Helmke und Ney, 1992; Irmscher et al., 1988; Kersting et al., 2001; Kimura und Itokawa, 1990; Kopyt et al., 1985; Manthey, 1989; Souci et al., 2000).

Reife Frauenmilch (n=133) enthält 480 ± 11 mg Kalium pro Liter, wobei die Konzentration zwischen dem 6. und 12. Monat postpartum relativ stabil ist (Wack et al., 1997).

Nahrungsergänzungsmittel: Es ist nicht bekannt, ob Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln diese zielgerichtet mit Kalium herstellen. Kalium ist aber begleitendes Kation von Verbindungen wie z.B. Kaliumjodat oder Kalium-L-ascorbat. Dafür spricht auch, dass der Unterschied der Mittelwerte der Kaliumaufnahmen zwischen Männern und Frauen, die nie oder mehr als einmal pro Woche Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, nur 210 bzw. 120 mg betrug, zumal diese Personen generell gesundheitsbewusster sind und eine nährstoffreichere Ernährung hatten (Mensink und Ströbel, 1999).

Arzneimittel: Als apothekenpflichtige Arzneimittel sind kaliumhaltige Dragees, Tabletten oder Brausetabletten in einer Dosierung von 50-100 mmol (1955-3910 mg) pro Tag zur Therapie der Hypokaliämie (Kaliummangel-Syndrom) zugelassen. Allerdings sollte die Tagesdosis in orale Einzeldosen von nicht mehr als 20 mmol (782 mg) aufgeteilt und zu den Mahlzeiten in aufrechter Position mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden (BGA, 1991; Fachinformation Abbott, 2001; Fachinformation AstraZeneca, 2002). Im klinischen Bereich werden bei Kaliummangelzuständen kaliumreiche Infusionslösungen meistens als Elektrolytkonzentrate parenteral verabreicht, wobei die Dosierung entsprechend den Analysenwerten des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Status erfolgt (Fachinformation Braun, 2002; Hartig, 1994).

Versorgungszustand:

Messgrößen/Biomarker: Es gibt bislang keine validierten Biomarker zur Beurteilung einer ausreichenden Kaliumversorgung. Störungen des Kaliumhaushaltes sind in den seltensten Fällen ernährungsbedingt und werden von der Niere, dem Hauptregulationsorgan des Wasser- und Elektrolythaushaltes, weitgehend ausgeglichen. Die normale Serumkonzentration

(Referenzbereich) beträgt 3,5-5,5 mmol/L^{*)}, Konzentrationen unter 3,5 mmol/L weisen auf Hypokaliämie hin, während bei >5,5 mmol/L eine Hyperkaliämie vorliegt (Tietze, 1995). Die Konzentration im Serum ist jedoch wenig aussagekräftig für die Kaliumversorgung und den Gesamtkörperkaliumstatus, da die Serumkaliumkonzentration von vielen Faktoren (pH-Wert der EZF, Energiestoffwechsel der Zelle, Natriumhaushalt, Nierenfunktion) beeinflusst wird und bei Kaliummangel sogar erhöht sein kann. So können schnelle Veränderungen der Serumkaliumkonzentration z.B. aufgrund von Verschiebungen im pH-Wert das Plasma bei respiratorischen Störungen infolge Hyper- oder Hypoventilation auftreten. Ein Abfall des Plasmas pH um 0,1 verursacht einen Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum um ca. 1 mmol/L. Derartige rasche Veränderungen erfolgen durch einen Austausch zwischen dem IZR und dem EZR ohne eine Veränderung der Gesamtkörperkaliumreserven (Allison, 1984; Hartig, 1991; Singhal et al., 1991).

Die Messung der Kaliumausscheidung im 24-Stunden-Urin ist ein Indikator der Kaliumhomöostase. Beträgt die Kaliumausscheidung <25 mmol/24h ist ein Mangel wahrscheinlich, bei <10mmol/24h ist ein Mangel sicher. 50 mmol/24h weisen auf einen normalen Kaliumhaushalt hin. Die Niere ist sehr anpassungsfähig für niedrige oder hohe Kaliumdosen über bis zu 2-3 Wochen, allerdings beträgt die minimale Exkretion 5 mmol/24 h; Aufnahmen <10-20 mmol/Tag können nicht mehr überbrückt werden (Preuss, 2001; Singhal et al., 1991).

Auch Parameter des Säure-Basen Haushaltes geben lediglich Hinweise auf die Kaliumhomöostase. Der Gesamtkörperbestand und das sog. austauschbare Kalium können nur durch Kaliumisotopenmessung bestimmt werden. Die intrazelluläre Kaliumbestimmung ist schwierig, zur Ermittlung bieten sich z.B. Muskelzellen mit ca. 160 mmol Kalium/L an, jedoch repräsentieren sie nicht in jedem Fall gleichsinnige Veränderungen aller übrigen Zellen (Hartig, 1991; Sjogren et al., 1988).

Zufuhr: Laut Nationaler Verzehrsstudie (1985-1988) lagen die Mediane (2,5-97,5 Perzentile) der Kaliumaufnahme von Frauen (n=1134) und Männern (n=854) bei 2860 (1440-4640) bzw. 3300 (1930-5640) mg/Tag (Heseker et al., 1994). Bezogen auf Alter und Geschlecht wurden für die tägliche Kaliumzufuhr Medianwerte (2,5-97,5 Perzentile) von 2680 (1410-4520) mg bei den >65-jährigen Frauen ermittelt, während die Zufuhrmengen bei 3260 (1730-5870) mg bei den 19-24-jährigen bzw. 3210 (1730-5040) mg bei den >65-jährigen Männern lagen (Adolf et al., 1995). Entsprechende aktuellere Daten aus dem Ernährungssurvey 1998 von insgesamt 4030 Personen ergaben eine mittlere Aufnahme (95%-Konfidenzintervall) von 3240 (3210-3270) mg/Tag (Mensink und Ströbel, 1999). In der EPIC-Studie wurde bei Männern (n=20045) in 2 deutschen Kohorten anhand eines 24 h Ernährungsprotokoll ein Median (10.-90. Perzentile) 3200 (2000-4800) mg/Tag ermittelt (Schulze et al., 2001). Ovo-lacto-Vegetarier (Frauen/Männer 3196/4577 mg/Tag) nahmen durchschnittlich 50-90% mehr Kalium auf als Mischköstler (Frauen/Männer 2130/2709 mg/Tag) (Anke et al., 2003). Laut Ernährungsbericht 2000 liegen sowohl Frauen als auch Männer in allen Altersgruppen über den Schätzwerten für eine minimale Zufuhr (DGE, 2000). Bei Erwachsenen liegt bei mitteleuropäischer Kost die tägliche Zufuhr bei 2-3g entsprechend 50-75 mmol pro Tag. Diese Menge ist unter üblichen Lebensbedingungen ausreichend (D-A-CH, 2000).

In der DONALD-Studie wurde auch bei Kindern und Jugendlichen eine ausreichende Kaliumzufuhr festgestellt. So lag z.B. der Median (10.-90. Perzentile) der Kaliumaufnahme bei den 15-18-jährigen männlichen und weiblichen Jugendlichen bei 3159 (2423-6096) bzw. 2657 (1810-3770) mg/Tag (Kersting et al., 2001).

Ähnliche Daten liegen aus Großbritannien vor, wo anhand von Verzehrserhebungen eine durchschnittliche Kaliumaufnahme von 2434-3187 mg/Tag in der Bevölkerung ermittelt wur-

^{*)} Kaliumwerte sind im Serum im Mittel um 0,3 mmol/L höher als im Plasma, da bei der im Gelröhrchen (Serum) stattfindenden Gerinnung Kalium aus Thrombozyten freigesetzt wird. Referenzwerte im Plasma: 3,6-4,5 mmol/L.

de (Food Standards Agency, 2001). Auch in den USA ist die Kaliumversorgung ausreichend, das ergab die Total Diet Study der FDA (Egan et al., 2002).

Kaliumkonzentration im Serum/Kaliumausscheidung im Urin: In einer repräsentativen Stichprobe der mit der Nationalen Verzehrsstudie verbundenen VERA-Studie lagen die Mediane (2,5-97,5 Perzentile) der Kaliumkonzentrationen im Serum der über 18-jährigen Männer (n=836) und Frauen (n=1097) bei 4,199 (3,599-5,099) bzw. 4,199 (3,499-5,099) mmol/L. Mit zunehmendem Alter ließ sich ein geringfügiger, statistisch gesicherter Anstieg der Kaliumkonzentration im Blutserum feststellen (Erdinger et al., 1995).

Als Mediane (2,5-97,5 Perzentile) der Kaliumausscheidung im 24-Stunden-Urin wurden bei diesen Männern und Frauen 76,45 (31,02-135,5) bzw. 64,73 (27,1-113,8) mmol/24 h gemessen. Die Werte der Männer lagen über denen der Frauen in allen Altersgruppen. Die Kaliumausscheidung nahm bis zum 5. Lebensjahrzehnt (nur bei Frauen signifikant) zu, um dann wieder leicht abzufallen. Der Anteil ungünstiger Ausscheidungswerte (Grenzwert für Männer <47 mmol/24 h und Frauen <39 mmol/24 h) sank, nur bei Männern statistisch gesichert, mit zunehmenden Lebensalter von 16,5% bei den 18-24-jährigen auf 4,8% bei den über 65-jährigen. Die von den Grenzwerten abgeleiteten Prävalenzen sagen jedoch nichts über die Häufigkeiten des Risikos einer Unterversorgung aus. Diese Frage muss im Zusammenhang mit der gesamten Versorgungssituation geprüft werden. Insgesamt zeigte sich, dass die Kaliumzufuhr deutlich die tägliche Ausscheidung bei Männern und Frauen bestimmte. Mit steigender Zufuhr von Kartoffeln, Gemüse, Obst und Milch war eine deutliche Zunahme der Kaliumausscheidung zu erkennen (Erdinger et al., 1995).

6.3 Risikocharakterisierung

6.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Kalium, welches als natürlicher Inhaltsstoff der Nahrung aufgenommen wird, besitzt bei Gesunden (ohne medizinisch oder medikamentös bedingte Störungen der Kaliumausscheidung im Urin) kein Gefährdungspotential. Jedoch wurden unerwünschte Wirkungen bei einer exzessiven Kaliumaufnahme aus anderen Quellen (Arzneimitteln, Supplemente oder kaliumhaltige Kochsalzersatzmittel) beobachtet, bei denen verschiedene Kaliumsalze zu therapeutischen Zwecken verwendet werden. Aus diesem Grunde kann auch ein **Tolerable Upper Intake Level (UL)** nicht auf der Grundlage von Kalium, das aus der Nahrung stammt, abgeleitet werden.

Aus diesem Grunde sind bei dem Gefährdungspotential zu unterscheiden:

1. Akute Kaliumvergiftungen infolge beabsichtigter oder unbeabsichtigter Aufnahme von großen Mengen an Kaliumsalzen
2. Gastrointestinale Nebenwirkungen nach Supplementierung
3. Störungen der Kaliumhomöostase

ad 1: Die Kaliumaufnahme über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs hat bisher bei gesunden Verbrauchern zu keinen negativen Auswirkungen geführt, zumal eine gesunde Niere überschüssiges Kalium ausscheidet. Kommt es zu plötzlicher enteraler oder parenteraler Aufnahme von übermäßigen Mengen an Kaliumsalzen, kann dies zu einer Verschiebung des Na und K-Ionen Gleichgewichts mit schweren Vergiftungserscheinungen führen. Es gibt Fallberichte, in denen in suizidaler Absicht oder unbeabsichtigt meistens Kaliumchlorid in Tabletten oder kaliumhaltige Kochsalzersatzmittel in Mengen von 6 bis 94 g aufgenommen wurden. Dabei kam es bei den Betroffenen zunächst zu Übelkeit, Erbrechen, heftigen Bauchschmerzen und Durchfällen (Kallen et al., 1976; Restuccio, 1992; Riccardella und Dwyer, 1985; Su et al., 2001; Wetli und Davis, 1978).

Als Obergrenze für akute Toxizität wird vom SCF eine Zufuhr von 450 mmol/Tag (17,5 g/Tag) gesehen, die bei gesunden Erwachsenen zu einer **Hyperkaliämie**, d.h. einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration (über 5,5 mmol/L) führt (SCF, 1993). Werte ab 6,5 mmol/L sind lebensbedrohlich, über 8 mmol/L meist tödlich infolge ventrikulärer Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern und diastolischem Herzstillstand (s. auch 6.3.4.1 Überversorgung). Allerdings kann schon eine Zufuhr von 150 mmol/Tag (5,9 g/Tag) bei Menschen, die ohne es zu wissen, an Nierenfunktionsstörungen und anormaler Kaliumretention leiden, gefährlich sein (Swales, 1991). Säuglinge reagieren empfindlicher schon bei einer Dosis von 1,5 g/Tag (Wetli und Davis, 1978). Bei tödlich verlaufenden Fällen infolge Hyperkaliämie wurden bei der Obduktion aufgrund von hohen lokalen Konzentrationen Schleimhautschäden (Ulzerationen) und Stenosen im Magen-Darm-Trakt festgestellt (Peeters und Van Der Werf, 1998).

ad 2: Kaliumsalze können in höheren lokalen Konzentrationen Reizungen und Schädigungen des Gewebes hervorrufen. Bei der medikamentösen Anwendung von kaliumchloridhaltigen Tabletten sind häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfälle angegeben worden. Selten wurden Ulzeration (Geschwüre), Perforation und Striktur/Stenose (Verengung) der Speiseröhre oder des Dünndarms, Magen-Darm-Blutungen sowie Hautausschläge beobachtet (Fachinformation AstraZeneca, 2002; Lambert und Newman, 1980; Lawson, 1975; Leijonmarck und Räf, 1985; Skoutakis et al., 1984). Verantwortlich dafür sind die leichte Löslichkeit der Tabletten und hohe lokale Konzentrationen nach der Einnahme. Von McMahon und Mitarbeitern wurden in einer kontrollierten klinischen Studie an gesunden Probanden (n=48) die Effekte von Kaliumchlorid (KCl) in Wachskapseln, im Vergleich zu KCl in Mikrokapseln, an der gastrointestinalen Mukosa getestet. Über einen Zeitraum von 7 Tagen und 3x täglich bekam jeweils die Hälfte der Probanden 1,248 g (32 mmol) Kalium als Kaliumchlorid eingebettet in Wachssubstanz, während die andere Hälfte dieselbe Dosis KCl in Mikrokapseln erhielt. Die Mehrheit der Wachssubstanz-Probanden (18 von 24 Probanden) wiesen in dieser Studie endoskopisch nachweisbare eindeutige Schäden der gastrointestinalen Mukosa auf, in einigen Fällen kam es sogar zu Geschwüren und Läsionen. Die Entwicklung solcher gastrointestinalen Schäden korrelierte eng mit der pharmazeutischen Aufbereitung der Präparate und der Transitzeit des Medikaments. In Wachs gekapseltes Kalium wird schnell freigesetzt und kann in lokalen hohen Dosen die Mukosa schädigen. Dem entgegen lassen Mikrokapseln ihren Inhalt nur langsam frei, das Kalium wird verteilt und der physische Kontakt mit der sensiblen Mukosa wird minimiert (McMahon et al., 1982). Diese Studie wurde 2 Jahre später an 225 Probanden wiederholt und es wurde bestätigt, dass in Wachs gekapseltes Kalium vermehrt Schädigungen im oberen Gastrointestinaltrakt verursacht (McMahon et al., 1984).

In einer kontrollierten klinischen Studie an 36 gesunden Erwachsenen über 8 Tage wurden bei einer Dosis von 70 mmol Kalium/Tag (verteilt auf 5 Einzeldosen) in Form von Kalium-Magnesiumcitrat im Vergleich zu Kaliumcitrat und Placebo keine Unterschiede im Auftreten von Erosionen und Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt gefunden (Gonzalez et al., 1998). Moderne Präparate mit verzögerter Freisetzung sind zwar ungefährlicher, es wird aber trotzdem empfohlen, die Tagesdosis, verteilt auf mehrere Gaben (maximal 20 mmol (782 mg) K⁺/Einzeldosis) zu den Mahlzeiten unzerkaut und in aufrecht sitzender Körperposition mit genügend Flüssigkeit einzunehmen (Arnold et al., 1980; Fachinformation Novartis Pharma, 2002; Lowance et al., 1982; Senel et al., 1991; Skoutakis et al., 1984).

ad 3: Störungen der Kaliumhomöostase sind lebensbedrohlich durch die auftretende Hyperkaliämie und den damit verbundenen Komplikationen. Es bestehen jedoch Schwierigkeiten bei der Festlegung der Dosis, die bei gesunden Probanden zur Hyperkaliämie

führt, da diese nicht nur abhängig ist von der aufgenommenen Menge, sondern auch von den Kaliumreserven und der Clearancezeit. Demzufolge können Studien, in denen hohe Dosen an Kalium intravenös oder zur Behandlung einer Hypokaliämie oder anderen klinischen Bedingungen verwendet wurden, nicht zur Ableitung eines UL herangezogen werden. Die Kaliumkonzentration im Serum spiegelt nur eine sehr kleine Fraktion des Gesamtkörperkaliumbestandes wieder. Bei normalen Kaliumgehalt im Körper ist viel weniger aufgenommenes Kalium erforderlich, um einen Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum zu erzielen als bei entleerten Speichern, da dann diese erst wieder aufgefüllt werden müssen, bevor ein entsprechender Anstieg im Serum beobachtet werden kann. Bei der Verabreichung von Kalium in konzentrierter Form als Lösung oder Supplement kommt es zu einem rascheren Anstieg der Kaliumkonzentrationen im Serum als bei Aufnahme größerer Kaliummengen mit der Nahrung (Hene et al., 1986; Rabelink et al., 1990).

Zur Identifizierung des **LOAEL** (Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level) bzw. **NOAEL** (No Adverse Effect Level) sollte nach Auffassung des BfR als kritischer Endpunkt der Anstieg der Serumkaliumkonzentration nach einer oralen Belastung mit Kaliumsalzen bei gesunden Probanden dienen, bei der gesundheitliche Störungen auftreten. Nach Aufnahme einer hohen Dosis von durchschnittlich 6,65 g (170 mmol) Kalium in Form von KCl oder KHCO_3 bzw. 60-100 mg Kalium (1,5-2,5 mmol) pro kg Körpergewicht kam es bei 7 normalen erwachsenen Probanden nach 2-3 Stunden zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentrationen von 4,5 auf 6,7-8,7 mmol/L. Gleichzeitig traten während dieser Zeit, ausgenommen bei einem Probanden mit dem niedrigsten Anstieg des Serumwertes auf 6,7 mmol/L, Parästhesien an Händen und Füßen auf. Bei 3 von diesen Probanden wurden anhaltende typische EKG-Veränderungen (spitze T-Welle) als Ausdruck des Einflusses des Kaliumüberschusses auf die Herzaktivität gefunden. Bis auf einen Probanden hielten die beobachteten Symptome einschließlich der EKG-Veränderungen über 3 Stunden an und verschwanden mit der Normalisierung der Serumkaliumkonzentrationen (Keith et al., 1942). Von denselben Autoren wurden 5 weiteren gesunden Probanden im Alter von 16-59 Jahren nüchtern 1,94 g (50 mmol) in Form von KHCO_3 bzw. 27 bis 43 mg Kalium (0,7-1,1 mmol) pro kg Körpergewicht als Bolus verabreicht. Bei 4 Probanden kam es zu einem geringen Anstieg der Serumkaliumkonzentrationen von 4,3 bis 4,8 im Nüchternzustand auf 5,0 bis 5,4 mmol/L nach 30 bis 90 Minuten. Nach 3 Stunden fielen diese Werte ab, um nach 8 Stunden wieder Nüchternwerte zwischen 4,2 und 4,7 mmol/L zu erreichen. Im Vergleich zu der höheren Dosis wurde nur eine diskrete Erhöhung der Serumkaliumkonzentrationen und die typischen spitzen T-Wellen im EKG, jedoch keine toxischen Nebenwirkungen wie Parästhesien an Händen und Füßen festgestellt (Keith und Osterberg, 1946). In einer anderen älteren Untersuchung an 12 normalen Probanden wurde bei einer Dosierung von 22 mg Kalium (0,56 mmol) pro kg Körpergewicht kein Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum beobachtet, während es bei einer Dosierung von 44 mg (1,12 mmol) pro kg Körpergewicht ebenfalls zu einem leichten Anstieg kam (Zwemer und Truszkowski, 1936). Geringfügige Anstiege im Serum von 4,75 auf 5,75 mmol/L wurden auch nach einer einmaligen oralen Belastung (67 mmol bzw. 1 mmol/kg Körpergewicht) bei Probanden (n=2) ohne Störung der Nierenfunktion gefunden. Die gleiche Dosis führte allerdings bei Patienten mit einer akuten bzw. chronischen Nephritis (n=5) zu einer ausgeprägten und anhaltenden Hyperkaliämie (>6,5 mmol/L) (Winkler et al., 1941). Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird schon bei einer Belastung von 0,5 mmol/kg Körpergewicht eine Hyperkaliämie erzeugt (Perez et al., 1984).

Als Normalwerte werden 3,5-5,5 mmol/L erachtet (Tietze, 1995). Eine einmalige orale Belastung von 0,5 mmol K^+ /kg KG erzeugte bei gesunden Probanden keinen Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum, während Dosen von 1 mmol/kg KG zwar eine leichte Hyperkaliämie und schon typische EKG-Veränderungen ohne weitere Nebenwirkungen hervorrufen können, kommt es erst bei Dosen von mehr als 1,5 mmol/kg KG zu einer deutlichen Hyperkaliämie mit typischen EKG-Veränderungen (spitze und hohe T-Wellen) und klinisch relevanten Nebenwirkungen (Keith et al., 1942; Perez et al., 1984; Schwartz, 1955). Eine vorü-

bergehende Hyperkaliämie wird postprandial bei gesunden Probanden beobachtet, denen große Mengen an Kalium (5 mmol/kg KG) mit einer flüssigen Formuladiät 5 Tage lang verabreicht wurden. Dabei lagen die Kaliumkonzentrationen im Serum nach der Mahlzeit vorübergehend zwischen 5 und 6 mmol/L, ohne dass irgendwelche anderen Symptome beobachtet wurden (Gennari und Segal, 2003).

Basierend auf den Untersuchungen Keith et al. (1942), beträgt der LOAEL bei Erwachsenen anhand der Störungen der Kaliumhomöostase 4200 mg (107 mmol) bzw. 1,5 mmol/kg Körpergewicht pro Tag für Kalium aus einer zusätzlichen Aufnahme aus Supplementen. Der NOAEL ist 1400 mg (36 mmol) bzw. 0,5 mmol/kg Körpergewicht und Tag (Perez et al., 1984; Schwartz, 1955; Zwemer und Truszkowski, 1936).

Kritisch zu vermerken ist, dass die Daten aus verschiedenen Untersuchungen und teilweise auch von Patienten stammen. Auch wurden die gemessenen Serumkaliumkonzentrationen mit verschiedenen älteren Methoden ermittelt und können daher nicht unbedingt direkt mit den heutigen Referenzwerten verglichen werden. Die gemessenen tendenziellen Veränderungen der Werte nach oraler Belastung sind aber meist mit anderen Methoden vergleichbar (Tietze, 1995). Insofern besteht eine gewisse Unsicherheit bei der quantitativen Risikoabschätzung, was bei der Ableitung des UL berücksichtigt werden sollte.

6.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

6.3.2.1 Mangel

Kaliummangel ist in den seltensten Fällen nahrungsbedingt. Ein Kaliummangel ist charakterisiert durch eine Verminderung des Gesamtkaliumbestandes des Körpers, wobei eine Hypokaliämie, d.h. eine Kaliumkonzentration im Serum $< 3,5$ mmol/L, nicht obligat ist und meist in Kombination mit einer Alkalose (als Ursache oder Folge) auftritt. Extrazellulär kann die Kaliumkonzentration entweder vermindert, normal aber auch erhöht sein (Hartig, 1994; Kamel et al., 1990; Sjogren et al., 1988).

Zu einem **Kaliummangel** kann es kommen durch

- unzureichende Zufuhr
- gesteigerte renale Ausscheidung (Diuretika, Niereninsuffizienz, osmotische Diurese bei Diabetes mellitus)
- erhöhte gastrointestinale Verluste (Erbrechen, Diarrhöe, Fisteln) oder
- vermehrte intrazelluläre Kaliumaufnahme (Acidosebehandlung, Glucose-Insulin-Therapie)

Bei einer milden Hypokaliämie (Serumkalium 3,0-3,5 mmol/L) treten kaum Symptome auf. Allerdings können schon Herzrhythmusstörungen auftreten. Im EKG kommt es zu QT-Verlängerungen und TU-Verschmelzungswellen, die aber eher als unspezifisch anzusehen sind. Im Unterschied zu den typischen EKG-Veränderungen bei Hyperkaliämie sind diese deshalb bei der Detektion einer Hypokaliämie wenig hilfreich. Eine schwere Hypokaliämie ($< 2,5$ mmol/L) geht mit allgemeiner Muskelschwäche und häufig auch einer Atonie der gastrointestinalen glatten Muskulatur (Obstipation bis zum paralytischen Ileus) einher (Agarwal et al., 1994; Allison, 1984; Hartig, 1994; Mandal, 1997; Preuss, 2001; Riggs, 1989; Stühlinger, 2003). Ferner kann infolge der verminderten Insulinsekretion bzw. Insulinresistenz eine Störung der Glucosetoleranz auftreten, die durch Kaliumsupplementierung reversibel ist (Helderman et al., 1983; Moldan et al., 1987; Norbiato et al., 1984; Plavinik et al., 1992).

6.3.3 Mögliche Risikogruppen

Hypokaliämie gehört zu den häufigsten Elektrolytstörungen in der Klinik. Zu den Risikogruppen gehören vor allem ältere Menschen, gewöhnlich durch eine unzureichende Nahrungsaufnahme und häufige Medikamenteneinnahme (Diuretika, Laxantien) mit bedingt (Allison, 1984; Bjerrum et al., 2003; Greenberg, 2000; Mandal, 1997; Paice et al., 1986; Riggs, 1989; Schwartz, 1975; Stühlinger, 2003; Touitou et al., 1987).

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten über den Versorgungszustand an Kalium geben keinen Hinweis auf eine unzureichende Kaliumaufnahme bei gesunden Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Versorgungskategorie 2/3). Es gibt bislang keine validierten Biomarker zur Beurteilung einer ausreichenden Kaliumversorgung. Eine Risikogruppe stellen insbesondere ältere Menschen bei unzureichender Nahrungsaufnahme und häufiger Einnahme bestimmter Medikamente dar.

6.3.4 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

6.3.4.1 Überversorgung

Unter normalen Umständen kann die Niere überschüssiges Kalium aus der Nahrung ausscheiden. Bei einer akuten Belastung kommt allerdings der extrarenalen Regulation eine größere Bedeutung zu. In den ersten 4-6 Stunden nach einer akuten Kaliumbelastung werden ca. 50% des Kaliums über die Nieren ausgeschieden. Die übrigen 50% werden retiniert, wobei davon über 80% in die Zellen transportiert werden. Diese Aufnahme in die Zellen schützt primär vor einer Hyperkaliämie (Bia und DeFronzo, 1981). Bei chronischer Belastung dauert es mehrere Tage bis 3 Wochen, bis sich die Nierenfunktion an einen Kaliumüberschuss angepasst hat (Hené et al., 1986; Silva et al., 1977; Witzgall und Behr, 1986). Bei chronischer Überladung und gestörter Nierenfunktion wird Kalium verstärkt über den Dickdarm sezerniert (bis zu 30-40% der täglich aufgenommenen Menge) (Brown, 1986; Hayslett und Binder, 1982; Mathialahan und Sandle, 2003; Powell, 1987; Silva et al., 1977). Zu einem Anstieg des Gesamtkaliumbestandes und der Serumkonzentration an Kalium (Hyperkaliämie) kommt es vor allem bei plötzlicher extrem hoher enteraler oder parenteraler Kaliumbelastung oder gleichzeitigem Nierenschaden. Paradoxe Weise lassen sich bei urämischen Patienten verminderte intrazelluläre Kaliumkonzentrationen als Folge eines Defektes der Na^+/K^+ -ATPase messen. Häufig findet sich ursächlich eine gestörte Glucosetoleranz als Ausdruck einer zunehmenden Insulinresistenz und damit einer verminderten intrazellulären Kaliumaufnahme bei diesen Patienten (Bia und DeFronzo, 1981; Mathialahan und Sandle, 2003; Salem et al., 1991; van Ypersele de Strihou, 1977).

Ursachen der **Hyperkaliämie** (> 5,5 mmol/L) sind:

- erhöhte Zufuhr
(z.B. übermäßige orale oder parenterale Zufuhr, kaliumhaltige Kochsalzersatzmittel (Restuccio, 1992; Rimmer et al., 1987; Stühlinger, 2003));
- verminderte renale Kaliumausscheidung
(z.B. bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz, Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison), Medikamenteninduziert (Heparin, ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika, Spironolacton, nichtsteroidale Antiphlogistika, Cyclosporin A) (Gennari und Segal, 2002; Greenberg, 2000; Hay et al., 2002; Jarman und Mather, 2003; Perazella und Mahnensmith, 1997; Perazella, 2000));
- Verteilungsstörungen vom IZR zum EZR
(z.B. bei respiratorischer und metabolischer Azidose, Trauma, Verbrennung, Rhabdomyolyse, akuter Hämolyse kommt es zur Freisetzung von Kalium aus dem Gewebe (Allison, 1984; Clark und Brown, 1995)).

Eine akut aufgetretene Hyperkaliämie verläuft deutlich symptomreicher und zeigt einen klinisch schwereren Verlauf als eine chronische Hyperkaliämie (Gewöhnungseffekt) vergleichbaren Ausmaßes. Bei akutem Nierenversagen findet man fast immer eine Hyperkaliämie, vor allem wenn ausgeprägter Katabolismus (Operation, Stress, Steroidtherapie) oder Gewebszerfall (Hämolyse, Infektion, Verbrennung) vorliegen. Durch gleichzeitige Azidose besteht außerdem eine Verteilungsstörung.

Bei den Beschwerden stehen neuromuskuläre Veränderungen im Vordergrund. Die Patienten klagen über allgemeine Muskelschwäche (z.B. "schwere Beine") und in Extremfällen kommt es zu Lähmungen. Weitere Symptome sind Parästhesien an Händen und Füßen, Atemstörungen durch Muskelschwäche und vor allem Störungen der Herzfähigkeit (Verminderung der Kontraktilität infolge Überleitungsstörungen, Arrhythmie). Symptome können schon bei Serumkonzentrationen $> 5,5$ mmol/L auftreten. Im Unterschied zur Hypokaliämie sind die EKG-Veränderungen bei Hyperkaliämie recht typisch. Das Ausmaß dieser Veränderungen ist abhängig vom Kaliumspiegel im Serum: Bei einem Kaliumspiegel von 5,5-6,5 mmol/L treten die typischen spitzen und hohen T-Wellen über der Brustwand auf (30% aller Fälle). Bei Fortschreiten der Hyperkaliämie (6,5-7,5 mmol/L) kommt es außerdem zur Verlängerung des PQ-Intervalls und zur Verbreiterung der QRS-Komplexe. Bei schweren Hyperkaliämien ($> 7,5$ mmol/L) ist in der Regel mit lebensbedrohlichen Situationen (präfinal ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und schließlich diastolischer Herzstillstand) zu rechnen. Eine zusätzlich bestehende Hypokalzämie, Azidose und Hyponatriämie wirken additiv (BGA, 1991; Clark und Brown, 1995; Gross und Pistrosch, 2003; Mandal, 1997; Stühlinger, 2003).

Bei gesunden Erwachsenen (70 kg KG) liegt die maximale Ausscheidungsfähigkeit der Niere bei akuter Belastung um 200 mmol (7,8 g) bzw. 2,85 mmol/kg KG, bei chronischer Belastung über 350 mmol (13,7 g) bzw. 5 mmol Kalium/kg KG, bevor eine Hyperkaliämie mit schweren Vergiftungserscheinungen auftreten kann. Die akute letale Dosis von Kaliumsalzen beträgt 10-20 g (Hartig, 1994; Mutschler, 1972; NRC, 1989; Preuss, 2001). Jedoch kann es insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, aber auch Nebenniereninsuffizienz oder Leberzirrhose, schon bei viel kleineren Mengen von 30-50 mmol (1,173-1,954 g) bzw. 0,5 mmol Kalium/kg KG zu einer Gleichgewichtsstörung mit Kaliumretention und -intoxikation kommen. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen in bis zu 55% eine Hyperkaliämie (Gennari und Segal, 2002; Mathialahan und Sandle, 2003; Perez et al., 1984). Bei derartigen Patienten mit Störungen des Kaliumhaushaltes sind ständige Kontrollen des Serumkaliumspiegels und der Kaliumzufuhr aus der Nahrung notwendig. Aus diesem Grunde ist es erforderlich, die Kaliumzufuhr bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bzw. bei Dialysepatienten auf 1,5-2,8 g/Tag zu begrenzen (Alpers et al., 1983; Clark und Brown, 1995; Großklaus, 1991).

Falsch hohe Kaliumwerte, eine so genannte Pseudohyperkaliämie, findet man durch zu lange Stauung bei der Blutabnahme, bei hämolytischen Proben (Zerstörung der roten Blutkörperchen) oder zu langer Lagerung des Blutes. Sehr stark lipämische Proben können bei der Bestimmung falsch niedrige Kaliumwerte vortäuschen (Clark und Brown, 1995; Preuss, 2001; Tietze, 1995).

6.3.5 Mögliche Risikogruppen

Säuglinge reagieren aufgrund der Unreife ihrer Nieren auf eine übermäßige Kaliumaufnahme empfindlicher. Zur Risikogruppe für eine Kaliumübersorgung gehören Personen mit unerkannter Nierenfunktionsstörung, insbesondere ältere Menschen, Diabetiker mit Störungen der autonomen kardiovaskulären Funktion, Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz und Hypoaldosteronismus, sowie Personen mit Neigung zu Azidose und Alkoholkrankheit

(Clark und Brown, 1995; Gennari und Segal, 2002; Jarman und Mather, 2003; Perazella und Mahnensmith, 1997; Perez et al., 1984; Swales, 1991).

6.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Kalium

Der SCF hat für Kalium noch keine Risikobewertung abgegeben bzw. Tolerable Upper Intake Level (UL) festgelegt (EU-Kommission, 2003). Da chronische Aufnahmen von mehr als 150 mmol (5,9 g)/Tag für Personen mit einer unerkannten Nierenfunktionsstörung gefährlich werden können (Swales, 1991), wurde diese Menge vom SCF bislang als Upper Safe Level of Intake vorgeschlagen (SCF, 1993). Das Expertengremium des Vereinigten Königreichs für Vitamine und Mineralstoffe (EVM) konnte aufgrund der unzureichenden Daten keinen Safe Upper Level (UL) für Kalium festlegen. Die beobachteten Nebenwirkungen sind offensichtlich von der Dosis und der Zusammensetzung der Supplemente abhängig. Für Erwachsene wurde, basierend auf der in der Interventionsstudie von Grimm und Mitarbeitern (1988; 1990) über 2 Jahre lang verwendeten Dosis (8 mmol pro Kapsel bzw. insgesamt 96 mmol pro Tag), vom EVM ein so genannter Guidance Level von 3700 mg Kalium pro Tag zum Zwecke der Supplementierung als angemessen gesehen (Food Standards Agency, 2002; 2003). In dieser Studie wurden nach 12 Wochen Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und sichtbares Blut im Stuhl bei beiden Gruppen (Kaliumsupplemente und Placebo) gleichermaßen beobachtet, wobei jedoch "Bauchschmerzen" signifikant häufiger ($p < 0,05$) nach Kaliumchloridsupplementen auftraten. Auch ist vermerkt, dass bei etwa 10% der Probanden eine Änderung des Dosierungsschemas während der Studie wegen der aufgetretenen Nebenwirkungen erforderlich war, ohne dass hierzu nähere Angaben gemacht wurden (Grimm et al., 1990). Allerdings schließt auch das EVM nicht aus, dass bei dieser Menge (3700 mg pro Tag) endoskopisch feststellbare gastrointestinale Schädigungen auftreten könnten (Food Standards Agency, 2003).

Das BfR vertritt die Auffassung, dass die zitierte Interventionsstudie von Grimm und Mitarbeitern (1988; 1990) nicht geeignet ist, um einen derartig hohen so genannten Guidance level für die Supplementierung festzulegen, da bei dieser hohen Kaliummenge in konzentrierter Form keinesfalls unerwünschte Wirkungen ausgeschlossen werden konnten. Als Gefährdungspotential müssen sowohl die möglichen Schleimhautschäden im Magen-Darm-Trakt als auch eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie bei der Ableitung eines **Tolerable Upper Intake Level (UL)** in Betracht gezogen werden. Das BfR hat deshalb, basierend auf einem NOAEL von 1400 mg und einem Unsicherheitsfaktor (UF) von 1,4 einen **UL** von 1000 mg (26 mmol) für die **zusätzliche** Zufuhr abgeleitet. Die Ableitung gilt nicht für das normalerweise (natürlicherweise) in Lebensmitteln enthaltene Kalium. Ein UL für die Kaliumaufnahme aus allen Quellen (Lebensmittel + Trinkwasser) konnte deshalb nicht genannt werden. Die Verwendung eines UF von 1,4 berücksichtigt die Unsicherheit bei der Datenerhebung (Altersverteilung, Gesundheitszustand der Probanden). In Ermangelung entsprechender Daten für Kinder im Alter von 1-3 Jahren gilt der UL pauschal für Kinder ab 4 Jahre, Jugendliche und Erwachsene. Aus Vorsichtsgründen empfiehlt das BfR, eine Verteilung der Gesamtdosis auf zwei oder mehr Dosen pro Tag vorzunehmen, weil ansonsten mögliche Schäden an der Magen-Darmschleimhaut nicht ausgeschlossen werden können. Auch sollten aus diesem Grunde kaliumhaltige Verbindungen nur in mikroverkapselter Form verwendet werden (Arnold et al., 1980; Fachinformation Novartis Pharma, 2002; Lowance et al., 1982; Senel et al., 1991).

Im Gegensatz zu kaliumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder Arzneimitteln ist durch den Verdünnungseffekt bei der Verwendung in Lebensmitteln nicht mit hohen lokalen Konzentrationen und damit keinen Schleimhautschäden zu rechnen. Auch wurden bei gesunden Personen ohne Störungen der Kaliumausscheidung keine Hyperkaliämien nach akuter oder chronischer Belastung durch Kalium aus natürlichen Lebensmitteln berichtet. Die maximale Ausscheidungsrate nach Gewöhnung auf hohe Kaliumzufuhr mit der Nahrung wurde bei Erwachsenen auf 31,3 g (800 mmol) pro Tag geschätzt, eine Menge, die nicht über die alleini-

ge Nahrung erreicht werden kann. Aus diesem Grunde hat der Food and Nutrition Board für Erwachsene einen UL für die Aufnahme von Kalium aus der Nahrung nicht festgelegt. Allerdings vertritt der FNB wegen der bei gesunden Personen bestehenden akuten Toxizität die Auffassung, dass kaliumhaltige Supplemente nur unter ärztlicher Kontrolle verabreicht werden sollten (FNB, 2004).

6.4.1 Ableitung der Höchstmenge (TL_{NEM}) für Kalium in Nahrungsergänzungsmitteln

6.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung der bestehenden Auffassung, auf den Zusatz von Kalium zu ernährungsphysiologischen Zwecken in Nahrungsergänzungsmitteln zu verzichten, da zahlreiche übliche und leicht verfügbare Lebensmittel nennenswerte Mengen Kalium enthalten und daher das Erfordernis einer zusätzlichen Aufnahme über Nahrungsergänzungsmittel als fraglich anzusehen ist (BgVV, 2001) und der Großteil der Bevölkerung mehr als ausreichend mit Kalium versorgt ist. Unabhängig davon besteht die Möglichkeit, kaliumhaltige Arzneimittel unter ärztlicher Kontrolle zu verabreichen (FNB, 2004).

Vorteile: Es besteht für empfindliche Personengruppen, z.B. ältere Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion kein Risiko für eine Hyperkaliämie bei der unkontrollierten Einnahme von kaliumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln.

Nachteile: Es lässt sich nicht ausschließen, dass bestimmte Verbraucher eine unzureichende Kaliumaufnahme haben.

- b) Übernahme des so genannten Guidance levels von 3700 mg für Supplemente wie in Großbritannien (Food Standards Agency, 2003).

Vorteile: Eine gezielte Supplementierung über Nahrungsergänzungsmittel wäre möglich.

Nachteile: Die Menge liegt im therapeutischen Dosisbereich von apothekenpflichtigen Arzneimitteln (50-100 mmol (1955-3910 mg) pro Tag) zur Behandlung von Kaliummangelzuständen. Bei Ausschöpfung dieses Guidance levels lassen sich gastrointestinale Nebenwirkungen insbesondere Schleimhautschäden und Blutungen nicht ausschließen, da diese Menge über der bei kaliumhaltigen Arzneimitteln maximal tolerierbaren Einzeldosis von 20 mmol K^+ (782 mg) liegt (Fachinformation Novartis Pharma, 2002; Skoutakis et al., 1984). Wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie bei Personen mit Störungen des Kaliumhaushalts, insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz, müsste ein entsprechender Warnhinweis (vgl. § 23 der DiätVO) gefordert werden. Die U.S. Food and Drug Administration fordert bei kaliumhaltigen OTC (over-the-counter) Arzneimitteln einen Warnhinweis. Danach sollen Personen mit einer Nierenerkrankung und Personen unter einer kaliumarmen Diät erst ihren Arzt fragen, bevor sie ein Produkt einnehmen, das mehr als 975 mg Kalium in der maximalen täglichen Dosis enthält (FDA, 2004).

- c) Festlegung der zulässigen Höchstmenge (TL_{NEM}) auf 500 mg basierend auf dem UL des BfR für **Kinder (> 4 Jahre), Jugendliche und Erwachsene**

Wird für die Ermittlung der tolerierbaren Aufnahmemenge (TL_{NEM}) von Kalium mit einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln die im Kapitel 3.3.2 vorgeschlagene Vorgehensweise angewandt, so ergibt sich bei einem angenommenen Mehrfachexpositionsfaktor (MEF) von 2 folgender Wert:

$$\frac{1000 \text{ mg}^* [\text{UL}] - 0 \text{ mg}^{**} [\text{DINF}]}{2 [\text{MEF}]} = 500 \text{ mg} [\text{TL}_{\text{NEM}}]$$

* UL des BfR

** Der Wert Null ist hier einzusetzen, weil der UL nicht für die Aufnahme aus allen Quellen, sondern nur für die gezielte zusätzliche Zufuhr gilt.

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97.5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM

Vorteile: Für Verbraucher besteht die Möglichkeit, ggf. bei unzureichender Nahrungszufuhr ihren Bedarf an Kalium mit einer signifikanten Menge (25% des zum Zwecke der Nährwertkennzeichnung vorgeschlagenen so genannten Reference Labelling Value (RLV) zu ergänzen (SCF, 2003). Es ist nicht zu erwarten, dass bei dieser Dosierung bei besonders empfindlichen Verbrauchern gastrointestinale Beschwerden auftreten können. Auch besteht nicht die Gefahr der Hyperkaliämie, so dass für Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz keine Warnhinweise erforderlich sind. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sollte allerdings Kaliumchlorid in Nahrungsergänzungsmitteln in mikroverkapselter Form verwendet werden, um eine verzögerte Freisetzung zu ermöglichen (Arnold et al., 1980; Lowance et al., 1982; Senel et al., 1991).

Nachteile: keine

6.4.2 Ableitung der Höchstmenge ($\text{TL}_{\text{ang,LM}}$) für Kalium in angereicherten Lebensmitteln

Kaliumverbindungen sind in Deutschland bisher nur als Lebensmittelzusatzstoffe zu technologischen Zwecken Lebensmitteln allgemein oder beschränkt für bestimmte Lebensmittel unter Festlegung von Höchstmengen zugelassen. Bei der Verwendung von Kaliumverbindungen zu ernährungsphysiologischen Zwecken wurden Mindest- und Höchstmengen nur für bestimmte diätetische Lebensmittel festgelegt. Nach der Diätverordnung dürfen Säuglingsanfangsnahrung mindestens 60 und höchstens 145 mg Kalium/100 kcal und Beikost höchstens 160 mg Kalium/100 kcal zugesetzt werden. Gemäß den Anforderungen an Lebensmittel für die kalorienarme Ernährung zur Gewichtsverminderung muss eine Tagesration 3100 mg Kalium enthalten. Für vollständig bilanzierte Diäten, die für Säuglinge bzw. andere als Säuglinge bestimmt sind, gelten mindestens 60 bzw. 80 und maximal 145 bzw. 295 mg Kalium/100 kcal. Nach dem Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) dürfen künftig Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs aber auch Kaliumverbindungen zu Ernährungszwecken zugesetzt werden. Dies gilt sowohl zum Zwecke der Wiederherstellung als auch Anreicherung.

- a) Beibehaltung der bestehenden Praxis
d.h., dass eine Anreicherung von Lebensmitteln nicht notwendig ist, da zahlreiche übliche und leicht verfügbare Lebensmittel nennenswerte Mengen Kalium enthalten und daher das Erfordernis einer Anreicherung von Lebensmitteln als fraglich anzusehen ist (BgVV, 2001) und der Großteil der Bevölkerung mehr als ausreichend mit Kalium versorgt ist.

Vorteile: Es besteht für empfindliche Personengruppen, z.B. ältere Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion kein Risiko für eine Hyperkaliämie.

Nachteile: Neue wissenschaftliche Erkenntnisse über gesundheitsfördernde Eigenschaften einer kaliumreichen Ernährung zu Gunsten einer Reduktion von Kochsalz werden nicht berücksichtigt, insbesondere für Personengruppen, die sich nicht ausreichend mit Obst und Gemüse ernähren. Allerdings wird eine Angleichung der Kaliumzufuhr an eine hohe Natriumzufuhr als nicht sinnvoll erachtet, da verarbeitete Lebensmittel oft zu viel Natrium enthalten.

- b) Festlegung der tolerierbaren Höchstmenge pro Portion auf 15-30% des zum Zwecke der Nährwertkennzeichnung vorgeschlagenen so genannten Reference Labelling Value (RLV) von 2000 mg (SCF, 2003).

Eine Beschränkung der Höchstmenge auf 15-30% des RLV geht davon aus, dass derzeit nicht absehbar ist, wie hoch der Anteil mit Kalium angereicherter Produkte am Markt sein wird. Sollten nur wenige Produkte angereichert werden, wird empfohlen, die tolerierbare Tageshöchstmenge pro Portion auf 30% des RLV festzulegen, während man bei steigendem Marktanteil aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes restriktiver sein sollte und diese Höchstmenge auf 15% des RLV festlegen. Bei Dosierungen von mehr als 30 bis zu 100% des RLV, d.h. mehr als 600-2000 mg pro Portion wären in jedem Falle Warnhinweise für empfindliche Personengruppen zu fordern.

Vorteile: Eine gezielte Anreicherung von verarbeiteten Lebensmitteln wäre möglich, um ein optimales Natrium/Kaliumverhältnis in verarbeiteten Lebensmitteln zu erreichen. Es ist nicht zu erwarten, dass bei dieser Menge (300-600 mg) bei besonders empfindlichen Verbrauchern gastrointestinale Beschwerden auftreten können. Auch besteht nicht die Gefahr der Hyperkaliämie, so dass für Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz keine Warnhinweise erforderlich sind.

Nachteile: Eine Reduktion des Kochsalzgehaltes in verarbeiteten Lebensmitteln sollte die Voraussetzung für einen Zusatz von bestimmten Kaliumverbindungen sein. Inwiefern dadurch sensorische oder gar hygienische Nachteile auftreten können, bedarf der vorhergehenden Prüfung und Testung solcher im Nährstoffprofil angepasster Lebensmittel.

- c) Zusatz von Kaliumverbindungen zum Zwecke der Wiederherstellung

In verarbeiteten Lebensmitteln sollte die Möglichkeit der Wiederherstellung verstärkt genutzt werden, da beim Verarbeitungsprozess erhebliche Mengen wasserlöslicher Kaliumverbindungen verloren gehen können (Irmscher et al., 1988; Kimura und Itokawa, 1990).

Vorteile: Ein Ausgleich von Kaliumverlusten dient der Verbesserung der ernährungsphysiologischen Qualität von verarbeiteten Lebensmitteln. Der Zusatz richtet sich nach der Höhe der Verluste bzw. dem durchschnittlichen natürlichen Kaliumgehalt eines unverarbeiteten Lebensmittel. Die Festlegung von Höchstmengen erübrigt sich. Eine Gefahr der Hyperkaliämie besteht nicht für mögliche Risikogruppen.

Nachteile: keine

Für Kalium besteht nach Einschätzung des BfR bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln ein hohes gesundheitliches Risiko für unerwünschte Effekte. Bei einer Anreicherung von Lebensmitteln mit Kalium besteht unter Umständen ein hohes Risiko nur für Personen mit gestörter Kaliumausscheidung. Das BfR empfiehlt aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes, die tolerierbare Höchstmenge für Nahrungsergänzungsmittel auf 500 mg (Option c) festzulegen und auf eine gezielte Anreicherung von Lebensmitteln zu verzichten (Option a). Stattdessen sollte in verarbeiteten Lebensmitteln die Möglichkeit der Wiederherstellung verstärkt genutzt werden, da beim Verarbeitungsprozess erhebliche Mengen wasserlöslicher Kaliumverbindungen verloren gehen können (Option c). Aus präventiven Aspekten sollten nach Möglichkeit eine gleichzeitige Reduktion des Kochsalzgehaltes vorgenommen werden.

6.5 Wissenslücken

- Es fehlen zuverlässige Daten über den tatsächlichen Bedarf an Kalium, insbesondere unter Berücksichtigung eines optimalen Natrium/Kaliumverhältnisses in der Nahrung.
- Es fehlen validierte Biomarker zur Erfassung des Kaliumversorgungsstatus über längere Zeiträume.
- Es besteht eine gewisse Unsicherheit über die gastrointestinale Verträglichkeit von Kaliumsalzen in konzentrierter Form in Nahrungsergänzungsmitteln.

6.6 Literatur

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, S. 96-97.

Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS (1994) Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 107: 548-571.

Allison SP (1984) Fluid and electrolyte disorders. Potassium. *Br. J. Hosp. Med.* July: 19-22.

Alpers DH, Clouse RE, Stenson WF (1983) *Manual of Nutritional Therapeutics*. Little Brown and Company, Boston/Toronto.

Anke M, Bergmann K, Lösch E, Müller R (2003) Potassium intake, balance and requirement of adults. 9th Symposium Vitamins and Additives in Nutrition of Man and Animal. September, 24th and 25th, 2003, Jena/Thuringia, Germany, Abstracts, p. 28.

Arnold J, Jacob JT, Riley B (1980) Bioavailability and pharmacokinetics of a new, slow-release potassium chloride capsule. *J. Pharmaceut. Sci.* 69: 1416-1418.

Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC (1998) Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 98: 1198-1204.

Barri YM, Wingo CS (1997) Effects of potassium depletion and supplementation on blood pressure: A clinical review. *Am. J. Med. Sci.* 314: 37-40.

Barzel US (1995) The skeleton as an ion exchange system: implications for the role of acid-base imbalance in the genesis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 10: 1431-1436.

Bauer JH, Gauntner WC (1979) Effect of potassium chloride on plasma renin activity and plasma aldosterone during sodium restriction in normal man. *Kidney Int.* 15: 286-293.

- Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK (2001) Dietary potassium intake and risk of stroke in US men and women. National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Stroke* 32: 1473-1480.
- BGA (1991) Monographie: Kaliumchlorid. *BAnz.* 43, Nr. 103 vom 08.06.1991, S. 3793.
- BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente). Vorschläge für Regelungen und Höchstmengen zum Schutz des Verbrauchers vor Überdosierungen beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und angereicherten Lebensmitteln. Stellungnahme des BgVV vom 18. Januar 2002. http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.
- Bhandari S, Hunter M (1998) Inward rectifier renal potassium channel (ROMK), the low-conductance channels for potassium secretion. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13: 3019-3023.
- Bia MJ, DeFronzo RA (1981) Extrarenal potassium homeostasis. *Am. J. Physiol.* 240: F257-F268.
- Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J (2003) Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand. J. Prim. Health Care* 21:153-158.
- Breuer H-WM, Haeuser W, Moser B (1991) Sport und Verdauungstrakt. *Dtsch. med. Wschr.* 116: 38-39.
- Brown RS (1986) Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int.* 30: 116-127.
- Bushinsky DA (2001) Acid-base imbalance and the skeleton. *Eur. J. Nutr.* 40: 238-244.
- Campbell NRC, Burgess E, Choi BCK, Taylor G, Wilson E, Cl  roux J, Fodor JG, Leiter LA, Spence D (1999) Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 1. Methods and overview of the Canadian recommendations. *Can. Med. Assoc. J.* 160: S1-S50.
- Clark BA, Brown RS (1995) Potassium homeostasis and hyperkalemic syndromes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 24: 573-591.
- Corruzzi P, Brambilla L, Brambilla V, Gualerzi M, Rossi M, Parati G, DiRenzo M, Tadonio J, Novarini A (2001) Potassium depletion and salt sensitivity in essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 2857-2862.
- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ (1997) Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk of kidney stones in women. *Ann. Intern. Med.* 126: 497-504.
- D-A-CH (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE),   sterreichische Gesellschaft für Ernährung (  GE), Schweizer Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizer Vereinigung für Ernährung (SVE). Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 1. Auflage, S. 154-157.
- DGE (2000) Ernährungsbericht 2000. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Druckerei Henrich GmbH. Frankfurt am Main, S.168-176.
- Dustan HP (1983) Is potassium deficiency a factor in the pathogenesis and maintenance of hypertension? *Arteriosclerosis* 3: 307-309.
- Egan SK, Tao SS-H, Pennington JAT, Bolger PM (2002) US Food and Drug Administration's Total Diet Study: intake of nutritional and toxic elements, 1991-96. *Food Addit. Contam.* 19: 103-125.
- Ensminger AH, Ensminger ME, Konlande JE, Robson JRK (1995) Potassium. In: *The Concise Encyclopedia of Foods and Nutrition*. CRC Press, London, p. 865-866.

- EU-Kommission (2003) Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals (updated in April 2003). http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.html.
- Fachinformation Abbott (2001) Kalinor[®]-Brausetabletten, Stand November 2001.
- Fachinformation AstraZeneca (2002) Kalium-Duriles[®], Stand November 2002.
- Fachinformation Braun (2002) Kaliumchlorid 7,45% Braun. Stand Oktober 2002.
- Fachinformation Novartis Pharma (2002) KCl-retard Zyma[®], Stand März 2002.
- FDA (2004) Drug labelling; Orally ingested over-the-counter drug products containing calcium, magnesium, and potassium. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 21 CFR Parts 201 and 331 [Docket No. 1995N-0254] Final rule. Federal Register: March 24, Volume 69, Number 57, p. 13725-13735. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04-6480.htm>.
- FNB (2004) Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Food Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academic Press, p. 5-1-5-74, <http://www.nap.edu/openbook/0309091691/html/>.
- Fomon SJ (1993) Nutrition of Normal Infants. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, p. 219-232.
- Food Standards Agency (2001) Expert Group on Vitamins and Minerals. Covering Note for EVM/01/04 - Review of Potassium.
- Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. London, May 2003. http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm_potassium.pdf
- Frassetto L, Morris RC Jr, Sebastian A (1996) Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am. J. Physiol.* 271: F1114-F1122.
- Frassetto L, Morris RC Jr, Sebastian A (1997) Potassium bicarbonate reduces urinary nitrogen excretion in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 254-259.
- Frassetto L, Morris RC Jr, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A (2001) Diet, evolution and aging: The pathophysiologic effects of the post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur. J. Nutr.* 40: 200-213.
- Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A (1998) Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 576-583.
- Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE (2003) Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metregression analysis of randomised trials. *J. Hum. Hypertens.* 17: 471-480.
- Geleijnse JM, Witteman JCM, Hofman A, Grobbee DE (1997) Electrolytes are associated with blood pressure at old age: The Rotterdam Study. *J. Hypertens.* 11: 421-423.
- Gennari FJ, Segal AS (2002) Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 62: 1-9.
- Giebisch G (1998) Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am. J. Physiol.* 274: F817-F833.
- Giebisch GH (2002) A trail of research on potassium. *Kidney Int.* 62: 1498-1512.
- Gonzalez GB, Pak CYC, Adams-Huet B, Taylor R, Bilhartz LE (1998) Effect of potassium-magnesium citrate on upper gastrointestinal mucosa. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 12: 105-110.
- Greenberg A (2000) Diuretic complications. *Am. J. Med. Sci.* 319: 10-24.

- Grimm RH Jr, Neaton JD, Elmer PJ, Svendsen KH, Levin J, Segal M, Holland L, Witte LJ, Clearman DR, Kofron P, LaBounty RK, Crow R, Prineas RJ (1990) The influence of oral potassium chloride on blood pressure in hypertensive men on a low-sodium diet. *N. Engl. J. Med.* 322: 569-574.
- Grimm RH, Kofron PM, Neaton JD, Svendsen KH, Elmer PJ, Holland L, Witte L, Clearman D, Prineas RJ (1988) Effect of potassium supplementation combined with dietary sodium reduction on blood pressure in men taking antihypertensive medication. *J. Hypertens.* 6: S591-S593.
- Gross P, Pistrosch F (2003) Keine Seltenheit unter gängiger Medikamentenkombination. Wie klinisch relevante Hyperkaliämien erkennen und behandeln. *CARDIOVASC* 6: 32-36.
- Grossklaus R (1991) Vorkommen, Bedeutung und Bestimmung von Kalium. In: Die Trinkwasserverordnung. Einführung und Erläuterungen für Wasserversorgungsunternehmen und Überwachungsbehörden. K Aurand, U Hässelbarth, H Lange-Asschenfeldt, W Steuer (Hrsg.) 3., neubearbeitete Auflage, Erich Schmidt Verlag, S. 387-392.
- Grossklaus R (1992) Potassium concentration in beverages as a guidance for potassium-threshold levels in drinking water. In: Potassium in Ecosystems. Biogeochemical Fluxes of Cations in Agro- and Forest-Systems. Proceedings of the 23rd Colloquium of the International Potash Institute held at Prague, Czechoslovakia, p. 251-262.
- Halm DR, Frizzell RA (1986) Active K transport across rabbit distal colon: relation to Na absorption and Cl secretion. *Am. J. Physiol.* 251: C252-C267.
- Harrington M, Cashman KD (2003) High salt intake appears to increase bone resorption in postmenopausal women but high potassium intake ameliorates this adverse effect. *Nutr. Rev.* 61: 179-183.
- Hartig W (1994) Moderne Infusionstherapie. Künstliche Ernährung. 7. Auflage. W. Zuckerschwerdt Verlag, S. 15-17, 85-95.
- Hay E, Derazon H, Bukish N, Katz L, Kruglyakov I, Armoni M (2002) Fatal hyperkalemia related to combined therapy with a COX-2 inhibitor, ACE inhibitor and potassium rich diet. *J. Emerg. Med.* 22: 349-352.
- Hayslett J, Binder H (1982) Mechanism of potassium adaptation. *Am. J. Physiol.* 243: F103-F112.
- He Q, Heo M, Heshka S, Wang J, Pierson RN Jr, Albu J, Wang Z, Heymsfield SB, Gallagher D (2003) Total body potassium differs by sex and race across adult age span. *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 72-77.
- Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R (1983) Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 32: 106-111.
- Helmke PA, Ney DM (1992) Relationship between concentrations of sodium, potassium, and chlorine in unsalted foods. *J. Agric. Food Chem.* 40: 1547-1552.
- Hené RJ, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ (1986) Adaptation to chronic potassium loading in normal man. *Miner. Electrolyte Metab.* 12: 165-172.
- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, Albanes D, Virtamo J (1999) Nutrient intake and use of beverages and the risk of kidney stones among male smokers. *Am. J. Epidemiol.* 150: 187-194.

- Irmscher K, Haase J, Prüstel D (1988) Abschätzung des Kaliumverlustes infolge unterschiedlicher Zubereitung von Lebensmitteln - Quantitative Bestimmung von relevanten Kaliummengen im eßbaren Anteil. *Akt. Ernähr.* 13: 88-91.
- Jarman PR, Mather HM (2003) Diabetes may be independent risk factor for hyperkalemia. *Br. Med. J.* 327: 812.
- Kallen RJ, Rieger CH, Cohen HS, Sutter MA, Ong RT (1976) Near-fatal hyperkalemia due to ingestion of salt substitute by an infant. *JAMA* 235: 2125-2126.
- Kamel KS, Ethier J, Levin A, Halperin ML (1990) Hypokalemia in the "beautiful people". *Am. J. Med.* 88: 534-536.
- Keith NM, Osterberg AE (1946) The human tolerance for potassium. *Mayo Clin. Proc.* 21: 385-392.
- Keith NM, Osterberg AE, Burchell HB (1942) Some effects of potassium salts in man. *Ann. Intern. Med.* 16: 879-892.
- Kersting M, Alexy U, Sichert-Hellert W (2001) Dietary intake and food sources of minerals in 1 to 18 year old German children and adolescents. *Nutr. Res.* 21: 607-616.
- Keßler T, Hesse A (2000) Cross-over study of the influence of bicarbonate-rich mineral water on urinary composition in comparison with sodium potassium citrate in healthy male subjects. *Br. J. Nutr.* 84: 865-871.
- Kesteloot H (1991) Relationship between dietary cations and blood pressure. *Ann. Nutr. Metab.* 35: 109-118.
- Khaw K-T, Barrett-Connor E (1984) Dietary potassium and blood pressure in a population. *Am. J. Clin. Nutr.* 39: 963-968.
- Khaw K-T, Barrett-Connor E (1987) Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N. Engl. J. Med.* 316: 235-240.
- Kimura M, Itokawa Y (1990) Cooking losses of minerals in foods and its nutritional significance. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 36: S25-S33.
- Kohlmeier M, Thefeld W, Stelte W, Grimm R, Häußler A, Hünchen K, Reuter U, Saupe J, Schek A, Kübler W (1995) Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band V. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, A15-A19.
- Kopyt N, Dalal F, Narins RG (1985) Renal retention of potassium in fruit. *N. Engl. J. Med.* 313: 582-583.
- Lambert JR, Newman A (1980) Ulceration and stricture of the esophagus due to oral potassium chloride (slow release tablet) therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 73: 508-511.
- Lawson DH (1975) Clinical use of potassium supplements. *Am. J. Hosp. Pharm.* 32: 708-711.
- Leggett RW, Williams LR (1986) A model for the kinetics of potassium in healthy humans. *Phys. Med. Biol.* 31: 23-42.
- Leijonmarck C-E, Räf L (1985) Ulceration of the small intestine due to slow-release potassium chloride tablets. *Acta Chi. Scand.* 151: 273-278.
- Lemann J (1999) Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. *Nephron* 81: 18-25.
- Lemann J, Pleuss JA, Gray RW (1993) Potassium causes calcium retention in healthy adults. *J. Nutr.* 123: 1623-1626.

- Lemann J, Pleuss JA, Gray RW, Hoffmann RG (1991) Potassium administration reduces and potassium deprivation increases urinary calcium excretion in healthy adults [corrected]. *Kidney Int.* 39: 973-983.
- Lowance DC, Murad F, Darrow WR, Bonus L (1982) Bioequivalence of a slow-release potassium tablet and a liquid potassium supplement. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 20: 204-208.
- Ma G, Mason DP, Young DB (2000) Inhibition of vascular smooth muscle cell migration by elevation of extracellular potassium concentration. *Hypertension* 35: 948-951.
- Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM (2004) Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: Evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 155-165.
- Mandal AK (1997) Hypokalemia and hyperkalemia. *Med. Clin. North Am.* 81: 611-639.
- Manthey M (1989) Gehalte an Natrium, Kalium, Jod und Fluorid in Fischerzeugnissen. *Dtsch. Lebensm.-Rdsch.* 85: 318-321.
- Manz F (2001) History of nutrition and acid-base physiology. *Eur. J. Nutr.* 40: 189-199.
- Marktl W (2003) Physiologie der Interaktion zwischen Kalium und Magnesium. *J. Miner. Stoffwechs.* 10: 5-7.
- Massey LK (2003) Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. *J. Nutr.* 133: 862S-865S.
- Mathialahan T, Sandle GI (2003) Dietary potassium and laxatives as regulators of colonic secretion in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 341-347.
- Maurer M, Riesen W, Muser J, Hulter HN, Krapf R (2003) Neutralization of Western diet inhibits bone resorption independently of K intake and reduces cortisol secretion in humans. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 284: F32-F40.
- McMahon FG, Ryan JR, Akdamar K, Ertan A (1982) Upper gastrointestinal lesions after potassium chloride supplements: a controlled clinical trial. *Lancet* ii: 1059-1061.
- McMahon FG, Ryan JR, Akdamar K, Ertan A (1984) Effect of potassium chloride supplements on upper gastrointestinal mucosa. *Clin. Pharmacol. Ther.* 35: 852-855.
- Mennitt PA, Frindt G, Silver RB, Palmer LG (2000) Potassium restriction downregulates ROMK expression in rat kidney. *Am. Physiol. Renal Physiol.* 278: F916-F924.
- Mensink GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 61: S132-S137.
- Modan M, Halkin H, Fuchs Z, Lusky A, Chetrit A, Segal P, Eshkol A, Almog S, Shefi M (1987) Hyperinsulinemia - a link between glucose intolerance, obesity, hypertension, dyslipoproteinemia, elevated serum uric acid and internal cation imbalance. *Diabete Metab.* 13: 375-380.
- Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G (1997) Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with hypertension. *Lancet* 350: 1734-1737.
- Morris RC Jr, Frassetto LA, Schmidlin O, Forman A, Sebastian A (2001) Expression of osteoporosis as determined by diet-disordered electrolyte and acid-base metabolism. In: *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. PB Burckhardt, B Dawson-Hughes, RB Heaney (Eds.) Academic Press, San Diego, CA, p. 357-378.

- Morris RC Jr, Schmidlin O, Tanaka M, Forman A, Frassetto L, Sebastian A (1999b) Differing effects of supplemental KCl and KHCO₃: pathophysiological and clinical implications. *Semin. Nephrol.* 19: 487-493.
- Morris RC Jr, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O (1999a). Normotensive salt-sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 33: 18-23.
- Naismith DJ, Braschi A (2003) The effect of low-dose potassium supplementation on blood pressure in apparently healthy volunteers. *Br. J. Nutr.* 90: 53-60.
- New SA, MacDonald HM, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Robins SP, Reid DM (2004) Lower estimates of net endogenous noncarbonic acid production are positively associated with indexes of bone health in premenopausal and perimenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 131-138.
- Niemeyer MI, Cid LP, Barros F, Sepulveda FV (2001) Modulation of the two-pore domain acid-sensitive K⁺ channel TASK-2 (KCNK5) by changes in cell volume. *J. Biol. Chem.* 276: 43166-43174.
- Norbiato G, Bevilacqua M, Meroni R, Raggi U, Dagani R, Scorza D, Frigeni G, Vago T (1984) Effects of potassium supplementation on insulin binding and insulin action in human obesity: protein-modified fast and refeeding. *Eur. J. Clin. Invest.* 14: 414-419.
- NRC (1989) National Research Council. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition, National Academy Press, Washington, DC, p. 247-261.
- Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WA, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ, Svetkey LP, Most-Windhauser MM, Cutler JA (2003) Individual blood pressure responses to changes in salt intake. Results from the DASH-sodium trial. *Hypertension* 42: 459.
- Ornt DB, Scandling JD, Tannen RL (1987) Adaptation for potassium conservation during dietary potassium deprivation. *Semin. Nephrol.* 7: 193-205.
- Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JM, Lawson DH (1986) Record linkage study of hypokalemia in hospitalized patients. *Postgrad. Med. J.* 62: 187-191.
- Peeters JWPM, Van Der Werf SDJ (1998) Gastric stenosis after potassium ingestion. *Endoscopy* 30: S110-S111.
- Perazella MA (2000) Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offender. *Am. J. Med.* 109: 307-314.
- Perazella MA, Mahnensmith RL (1997) Hyperkalemia in the elderly. Drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J. Gen. Intern. Med.* 12: 646-656.
- Perez GO, Oster JR, Pelleya R, Caralis PV, Kem DC (1984) Hyperkalemia from single small oral doses of potassium chloride. *Nephron* 36: 270-271.
- Plavinik FL, Rodrigues CIS, Zanella MT, Ribeiro AB (1992) Hypokalemia, glucose intolerance, and hyperinsulinemia during diuretic therapy. *Hypertension* 19, II26S-II29S.
- Preuss HG (2001) Sodium, Chloride, and Potassium. In: Present Knowledge in Nutrition. BA Bowman, RM Russell (Eds.) Eighth Edition, ILSI Press, Washington, DC, p. 306-310.
- Rabelink TJ, Koomans HA, Hene RJ, Dorhout Mees EJ (1990) Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int.* 38: 942-947.
- Rabinowitz L (1989) Homeostatic regulation of potassium excretion. *J. Hypertens.* 7: 433-442.
- Ray KK, Dorman S, Watson RDS (1999) Severe hyperkalaemia due to concomitant use of salt substitutes and ACE inhibitors in hypertension: A potentially life threatening interaction. *J. Hum. Hypertens.* 13: 717-720.
- Remer T (2000) Influence of diet on acid-base balance. *Semin. Dial.* 13: 221-226.

- Remer T (2001) Influence of nutrition on acid-base balance - metabolic aspects. *Eur. J. Nutr.* 40: 214-220.
- Remer T, Dimitriou T, Manz F (2003) Dietary potential renal acid load and renal net acid excretion in healthy, free-living children and adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1255-1260.
- Restuccia A (1992) Fatal Hyperkalemia from a salt substitute. *Am. J. Emerg. Med.* 10: 171-173.
- Riccardella D, Dwyer J (1985) Salt substitutes and medicinal potassium sources: Risk and benefits. *J. Am. Diet. Assoc.* 85: 471-474.
- Riggs JE (1989) Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances. *Neurol. Clin.* 7: 509-523.
- Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ (1987) Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch. Intern. Med.* 147: 867-869.
- Ryan MP (1993) Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner. Electrolyte Metab.* 19: 290-295.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH (2001) Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 344: 3-10.
- Salem MM, Rosa RM, Battle DC (1991) Extrarenal potassium tolerance in chronic renal failure: implications for the treatment of acute hyperkalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 18: 421-440.
- SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the revision of reference values for nutrition labelling (expressed on 5 March 2003). SCF/CS/NUT/GEN/18 Final 6 March 2003.
- SCF (Scientific Committee on Food), 1993. Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty First Series. European Commission, Luxembourg, p. 170-174.
- Schmidlin O, Forman A, Tanaka M, Sebastian A, Morris RC (1999) NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African-Americans: Antipressor and hemodynamic effects of potassium bicarbonate. *Hypertension* 33: 633-639.
- Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, Vitamin, and Mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.
- Schwartz AB (1975) Diuretic-induced hypokalemia. *Am. Family Phys.* 11: 101-104.
- Schwartz WB (1955) Potassium and the kidney. *N. Engl. J. Med.* 253: 601-608.
- Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, Merriam RL, Morris RC Jr (2002) Estimation of the net acid load of the diet ancestral preagricultural Homo sapiens and their hominid ancestors. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 1308-1316.
- Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, Merriam RL, Morris RC Jr (2002) Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural Homo sapiens and their hominid ancestors. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 1308-1316.
- Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC Jr (1994) Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N. Engl. J. Med.* 330: 1776-1781.
- Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A (2002) Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 2008-2012.

- Senel S, Capan Y, Dalkara T, Inanc N, Hincal AA (1991) Formulation, bioavailability, and pharmacokinetics of sustained-release potassium chloride tablets. *Pharm. Res.* 8: 1313-1317.
- Shen M-R, Chou C-Y, Hsu K-F, Liu H-S, Dunham PB, Holtzman EJ, Ellory JC (2001) The KCL cotransporter isoform KCC3 can play an important role in cell growth regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 14714-14719.
- Shieh CC, Coghlan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M (2000) Potassium channels: Molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol. Rev.* 52: 557-594.
- Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M (1991) Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann. Intern. Med.* 115: 753-759.
- Siani A, Strazzullo P, Russo L, Guglielmi S, Iacoviello L, Ferrara LA, Mancini M (1987) Controlled trial of long term oral potassium supplements in patients with mild hypertension. *Br. Med. J.* 294: 1453-1456.
- Silva P, Brown RS, Epstein FH (1977) Adaptation to potassium. *Kidney Int.* 11: 466-475.
- Singhal PC, Abramovici M, Venkatesan J, Mattana J (1991) Hypokalemia and rhabdomyolysis. *Miner. Electrolyte Metab.* 17: 335-339.
- Sjogren A, Floren CH, Nilsson A (1988) Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 224: 461-466.
- Skoutakis VA, Acchiardo SR, Wojciechowski NJ, Carter CA (1984) Liquid and solid potassium chloride: Bioavailability and safety. *Pharmacotherapy* 4: 392-397.
- Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000) Die Zusammensetzung der Lebensmittel Nährwert-Tabellen. 6, revidierte und ergänzte Auflage. Bearbeitet von H Scherz und F Senger, medpharm, Scientific Publishers Stuttgart, CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington, DC.
- Stanton BA, Giebisch GH (1982) Potassium transport by the renal distal tube: effects of potassium loading. *Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 12: F487-F493.
- Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I (1981) Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine (Baltimore)* 60: 339-354.
- Stühlinger H-G (2003) Magnesium und Kalium in der Notfallmedizin. *J. Miner. Stoffwechs.* 10: 8-17.
- Su M, Stork C, Ravuri S, Lavoie T, Anguish D, Nelson LS, Hoffman RS (2001) Sustained-release potassium chloride overdose. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 39: 641-648.
- Suter PM (1998) Potassium and hypertension. *Nutr. Rev.* 56, 151-153.
- Suter PM (1999) The effects of potassium, magnesium, calcium, and fiber on risk of stroke. *Nutr. Rev.* 57: 84-88.
- Suter PM, Siero C, Vetter W (2002) Nutritional factors in the control of blood pressure and hypertension. *Nutr. Clin. Care* 5: 9-19.
- Svetkey LP, Yarger WE, Feussner JR, DeLong E, Klotman PE (1987) Double-blind, placebo-controlled trial of potassium chloride in the treatment of mild hypertension. *Hypertension* 9: 444-450.
- Swales JD (1991) Salt substitutes and potassium intake. *Br. Med. J.* 303: 1084-1085.
- Tamargo J, Caballero R, Gomez R, Valenzuela C, Delpon E (2004) Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc. Res.* 62: 9-33.

- Tannen RL (1987a) The influence of potassium on blood pressure. *Kidney Int. Suppl.* 22: S242-S248.
- Tannen RL (1987b) Effect of potassium on renal acidification and acid-base homeostasis. *Semin. Nephrol.* 7: 263-273.
- Tobian L (1997) Dietary sodium chloride and potassium have effects on the pathophysiology of hypertension in humans and animals. *J. Am. Clin. Nutr.* 65: 606S-611S.
- Touitou Y, Godard J-P, Ferment O, Chastang C, Proust J, Bogdan A, Auzéby A, Touitou C (1987) Prevalence of magnesium and potassium deficiencies in the elderly. *Clin. Chem.* 33: 518-523.
- van Ypersele de Strihou C (1977) Potassium homeostasis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 11: 491-504.
- Vollmer WM, Sacks FM, Svetkey LP (2001) New insights into the effects on blood pressure of diets low in salt and high in fruits and vegetables and low-fat dairy products. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.* 2: 71-74.
- Wack RP, Lien EL, Taft D, Roscelli JD (1997) Electrolyte composition of human breast milk beyond the early postpartum period. *Nutrition* 13: 774-777.
- Wetli CV, Davis JH (1978) Fatal hyperkalaemia from accidental overdose of potassium chloride. *JAMA* 240: 1339.
- Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D Klag MJ (1997). Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JA-MA* 277: 1624-1632.
- Witzgall H, Behr J (1986) Effects of potassium loading in normal man on dopaminergic control of mineralocorticoids and renin release. *J. Hypertens.* 4: 201-205.
- Young DB (1988) Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am. J. Physiol.* 255: F811-F822.
- Young DB, Lin H, McCabe RD (1995) Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am. J. Physiol.* 268: R825-R837.
- Young DB, Ma G (1999) Vascular protective effects of potassium. *Semin. Nephrol.* 19: 477-486.
- Zemel MB (1997) Dietary pattern and hypertension: The DASH Study. *Nutr. Rev.* 55: 303-305.
- Zwemer RL, Truszkowski R (1936) Factors affecting human potassium tolerance. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 35: 424-426.

7 Risikobewertung von Calcium

7.1 Zusammenfassung

Die Daten über die Calciumaufnahme der deutschen Bevölkerung lassen einen Trend zu einer durchschnittlich höheren Aufnahme erkennen als vor zwanzig Jahren. Neue Erhebungen, die diesen Trend bestätigen könnten, liegen nicht vor. Ebenso ist nicht bekannt, welche Anteile der Bevölkerung ihre Calciumaufnahme durch Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Lebensmittel erhöhen.

Neben mindestens 10% der Bevölkerung mit sehr niedriger Calciumzufuhr ($\leq 60\%$ der Zufuhrempfehlung) gibt es einen ebenso großen Anteil mit Calciumzufuhren weit oberhalb der Zufuhrempfehlung oder sogar oberhalb des UL. Beide Versorgungszustände bergen langfristige gesundheitliche Risiken.

Zur gezielten Verbesserung einer unzureichenden Calciumzufuhr ist die Einnahme von Calciumsupplementen mit einer Tageshöchstmenge von 500 mg nach Meinung des BfR die am besten geeignete Möglichkeit, wenn eine Ernährungsumstellung nicht möglich oder nicht gewollt ist. Die Anreicherung von Lebensmitteln mit Calcium sollte auf wenige Lebensmittel beschränkt werden. Allerdings gibt es kein geeignetes Trägerlebensmittel, das mit vorhersehbarer Sicherheit das Problem der Unterversorgung mit Calcium lösen kann. Ersatzlebensmittel für Milchprodukte, die Calcium in gleicher Konzentration wie diese enthalten, oder eindeutig gekennzeichnete und mit Verzehrhinweisen versehene Getränke sind nach Auffassung des BfR die bevorzugten Handlungsoptionen.

Zufuhrempfehlung	1000-1200 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (Mensink et al., 2002)	m	w
Median	950-1400	970-1120
P 10	590-790	580-690
P 90	1560-2550	1670-1790
Tolerable Upper Intake Level (SCF, 2003)	Erwachsene 2500 mg/Tag gilt nicht für Kinder und Jugendliche	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	500 mg	
angereicherten Lebensmitteln	Ersatzlebensmittel für Milchprodukte oder besonders gekennzeichnete Getränke (30% NRV/100 g/ml)	

7.2 Nährstoffbeschreibung

7.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Calcium gehört in Gruppe II der dritten Periode des Periodischen Systems mit der Ordnungszahl 20 und hat ein Atomgewicht von 40.08 und eine Wertigkeit von zwei. Es steht an fünfter Stelle in der Reihenfolge der Elemente, die im menschlichen Körper vorkommen und ist für den Menschen unverzichtbar.

Eine Vielzahl von Calciumverbindungen darf Lebensmitteln zu technologischen und ernährungsbezogenen Zwecken zugesetzt werden.

Zu technologischen Zwecken sind erlaubt: Calciumcarbonat und Calciumhydrogencarbonat (E 170; CAS-Nr. 471-34-1), die Calciumsalze von Cyclohexansulfamidsäure (E 952) und von Saccharin (E 954), Calciumazetat (E 263; CAS-Nr. 62-54-4), Calciumascorbat (E 302; CAS-Nr. 5743-27-1), Calciumlactat (E 327; CAS-Nr. 814-80-2), Calciumcitrate (Mono-, Di- und

Tri-) (E 333; CAS-Nr. 813-94-5), Calciummalat und Calciumhydrogenmalat (E 352; CAS-Nr. 17482-42-7), Calciumtartrat (E 354; CAS-Nr. 3164-34-9), Calciumalginat (E 404; CAS-Nr. 9005-35-0), Calciumsalze von Speisefettsäuren (E 470a), Calciumchlorid (E 509; CAS-Nr. 10043-52-4), Calciumsulfat (E 516; CAS-Nr. 7778-18-9), Calciumhydroxid (E 526; CAS-Nr. 1305-62-0), Calciumoxid (E 529; CAS-Nr. 1305-78-8), Calciumgluconat (E 578; CAS-Nr. 299-28-5), Calciumphosphate (Mono-, Di- und Tri-) (E 341, CAS-Nr. 7758-23-8, CAS-Nr. 7757-93-9, CAS-Nr. 7758-87-4), Dicalciumdiphosphat (E 450), Calciumdihydrogendiphosphat (E 450), Calciumpolyphosphat (E 452), Calciumdinatriummethylen-diamintetraacetat (E 385; CAS-Nr. 62-33-9), Calciumstearoyl-2-lactylat (E 482; CAS-Nr. 5793-94-2), Calciumferrocyanid (E 538; CAS-Nr. 13821-08-4), Calciumsilicat (E 552; CAS-Nr. 1344-95-2), Calciumaluminiumsilicat (E 556; CAS-Nr. 1327-39-5), Calciumdiglutamat (E 623; CAS-Nr. 5996-22-5), Calciumguanylat (E 629), Calciuminosinat (E 633), Calcium-5-ribonukleotid (E 634), Calciumsorbat (E 203; CAS-Nr. 7492-55-9), Calciumbenzoat (E 213; CAS-Nr. 2090-05-3), Calciumsulfid (E 226; CAS-Nr. 10257-55-3), Calciumbisulfid (E 227; CAS-Nr. 13780-03-5), Calciumpropionat (E 282; CAS-Nr. 4075-81-4), wobei für einzelne Zusatzstoffe Anwendungsbeschränkungen bzw. Höchstmengen festgelegt sind (Zusatzstoff-Zulassungsverordnung vom 29.01.1998, zuletzt geändert 20.12.2002).

Zu ernährungsphysiologischen Zwecken dürfen als Calciumquelle nur Carbonat, Chlorid, Citrate, Gluconat, Laktat, Orthophosphat, Hydroxid, Oxid sowie Glycerophosphat (CAS-Nr. 27214-00-2) Lebensmitteln zugesetzt werden, und als Quelle für einige Vitamine (Pantothensäure, Vitamin C) können deren Calciumsalze verwandt werden (Diätverordnung, Richtlinie 2002/46/EG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel).

7.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Der Calciumgehalt des menschlichen Körpers beträgt bei Geburt 25-30 g (0,8% des Körpergewichts) und 900-1300 g bei erwachsenen Männern (bis 1,7% des Körpergewichts). 99% des Calciums befinden sich im Knochen, überwiegend in der Form von Hydroxyapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) und machen 39% des Gesamtmineralstoffgehaltes des Knochens aus (Weaver, 2001). Ein geringer Anteil findet sich in den Zähnen, weniger als 1% des Gesamtcalcium befinden sich in anderen Körpergeweben (~ 7 g) und Körperflüssigkeiten (~ 1 g). Calcium verleiht dem Knochen, zusammen mit anderen Mineralstoffen, Kraft zur Aufrechterhaltung der Körperform. Darüber hinaus stellt Calcium im Skelett ein Reservoir für die Aufrechterhaltung einer konstanten Calciumkonzentration im Blut, von 2,5 mmol/L (10 mg/dL) (Bereich 2,25-2,75 mmol/L) dar.

Blutcalcium ist, in Abhängigkeit vom pH-Wert, etwa zur Hälfte ionisiert, zu 45% an Bluteiweiße gebunden, und etwa 10% liegt in Komplexen mit Citrat, Phosphat, Sulfat und Carbonat vor. Die Spiegel an ionisiertem Calcium werden homöostatisch kontrolliert durch drei Hormone, Parathormon, 1,25-Dihydroxycholecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}$) und Calcitonin. Calciumsensible Rezeptoren an der Zelloberfläche verschiedener Organe lösen Stimuli aus, die über eine Veränderung des intrazellulären Calciumgehaltes, der zehntausendfach niedriger ist als der extrazelluläre Calciumgehalt, zellspezifische Antworten auslösen, in der Regel Aktivierung von Kinasen, die ein oder mehrere Eiweiße phosphorylieren. Auf diese Weise ist Calcium beteiligt an der Muskelkontraktion, der Hormonsekretion, der Neurotransmitterabgabe, dem Sehvorgang, dem Glykogenstoffwechsel, der Zelldifferenzierung und -proliferation.

Darüber hinaus stabilisiert oder aktiviert Calcium bestimmte Enzyme, ohne dass dieses über Veränderungen des intrazellulären Calciumgehaltes vermittelt wird (Blutgerinnung, interzelluläre Adhäsion etc.).

Calcium muss in ausreichender Menge mit der Nahrung zugeführt werden, um für die Ablagerung im Knochen während des Wachstums und während der lebenslangen Remodellie-

rung des Knochens und zum Ersetzen von Calciumverlusten über den Darm, die Nieren und den Schweiß zur Verfügung zu stehen.

Knochenmodellierung durch die kombinierte Wirkung von Osteoklasten und Osteoblasten erlaubt Knochenwachstum und Veränderungen der Knochenform. Im Wachstumsalter überwiegt die Osteoblastentätigkeit, und die maximale Knochenmineralstoffmasse (peak bone mass) wird überwiegend in der Adoleszenz und dem jungen Erwachsenenalter erworben: 90% des Gesamtmineralstoffgehaltes des Skeletts bei Mädchen bis zum Alter von $16,9 \pm 1,3$ Jahren, 99% bis zum Alter von $26,2 \pm 3,7$ Jahren (Teegarden et al., 1995). Die maximale Knochendichte wird bei jungen Frauen im Trochanter major ($14,2 \pm 2,0$ Jahre) und Oberschenkelhals ($18,5 \pm 1,6$ Jahre) eher erreicht als in der Wirbelsäule ($23 \pm 1,4$ Jahre) (Lin et al., 2003). Bei Männern wird eine Verzögerung um etwa 1,5 Jahre beobachtet (Martin et al., 1997). Die eigentliche Knochenstärke wird durch den Knochenmineralstoffgehalt individuell nur unzureichend charakterisiert, vielmehr sind körperliche Aktivität, Muskelmasse, Körperbau und -größe hierfür entscheidend mitbestimmende Faktoren (Schönau, 2004). Mit zunehmendem Alter überwiegt die Knochenresorption die Knochenbildung und es kommt zu Verlust an Knochen- und Mineralstoffsubstanz. Bei Frauen wurde ein Beginn des Verlustes am Oberschenkelhals ab dem Alter von 37 und an der Wirbelsäule ab dem Alter von 48 Jahren beobachtet (Hui et al., 1999).

Wegen der Regulation des Blutcalciumgehaltes ist der Serumcalciumspiegel kein Maß für den Calciumversorgungszustand des Menschen. Der Knochenmineralstoffgehalt und die Knochen(mineralstoff)dichte und ihre Veränderung über die Zeit können als Indikatoren für den Calciumstatus von Erwachsenen dienen, während Veränderungen des Knochenmineralstoffgehaltes bei Kindern Auskunft über die Calciumretention geben können.

Absorption: Bereits ein geringer Abfall der Serumcalciumspiegel führt zu gegenregulatorischer Zunahme der Calciumabsorption, Zunahme der renalen tubulären Reabsorption und Freisetzung von Calcium aus dem Knochen durch die kombinierte Wirkung von Parathormon und $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$. Eine Zunahme des extrazellulären ionisierten Calciums dagegen hemmt die Sekretion von Parathormon, die davon gesteuerte Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ und stimuliert die Sekretion von Calcitonin durch die Schilddrüse. Das Ergebnis ist eine verminderte Calciumabsorption im Darm, eine erhöhte renale Calciumausscheidung und eine verminderte Freisetzung aus dem Knochen.

Bei niedriger Calciumzufuhr mit der Nahrung nimmt die Calciumabsorption im Darm zu, allerdings kann die vermehrte Absorption eine chronisch zu niedrige Calciumzufuhr nicht kompensieren und eine vermehrte Freisetzung aus dem Knochen ist erforderlich, um den Calciumspiegel im Blut aufrecht zu erhalten.

Die Calciumabsorption im Darm erfolgt durch zwei Mechanismen. Die transzelluläre Aufnahme ist Parathormon- und $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ -abhängig und reagiert auf erniedrigte Spiegel an ionisiertem Calcium. $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ reagiert mit dem Vitaminrezeptor der Enterozyten und stimuliert so die Synthese eines Calciumtransporters Calbindin 9K (Fleet und Wood, 1999). Dieser Transportmechanismus ist bei hoher Calciumzufuhr gesättigt. Daneben gibt es eine von Parathormon und Vitamin D unabhängige passive parazelluläre Diffusion, die einem elektrochemischen Gradienten folgt und von der Calciumkonzentration des Darminhaltes bestimmt wird.

Welche Faktoren genau die Absorption bestimmen, ist unbekannt: die gleichzeitige Aufnahme von Calcium mit Lebensmitteln, von Caseinphosphopeptiden, Fruktooligosacchariden und möglicherweise von Laktose, sowie die Verteilung auf mehrere Einzeldosen am Tag scheint die Calciumabsorption zu fördern. Nahrungsbestandteile wie Oxalat und vor allem Phytat hemmen die Calciumaufnahme durch Bildung schwerlöslicher Komplexe (Weaver, 2001).

Die fraktionierte Calciumabsorption aus Nahrung ist mit 60% bei gestillten Kindern am höchsten (Abrams et al., 1997). Ähnlich hohe Werte wurden nur für die Calciumabsorption aus Brokkoli und Grünkohl gemessen (Weaver, 2001). Die Calciumabsorption ändert sich mit dem Alter und zeigt nach der Säuglingszeit die höchste Effektivität in der Pubertät, um danach auf 15-20% bei Erwachsenen abzunehmen (Matkovic, 1991; Miller et al, 1988; Peacock, 1991). Die Calciumbilanz bei gesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist positiv, vorausgesetzt, die Calciumzufuhr ist ausreichend.

Calciumverluste: Absorbiertes Calcium, das nicht im Knochen abgelagert wird, wird im Urin, dem Stuhl und dem Schweiß ausgeschieden.

Die Calciumausscheidung im Urin beträgt normalerweise weniger als 4 mg/kg/Tag bzw. weniger als 300 mg/Tag bei Männern und weniger als 250 mg/Tag bei Frauen. Sie ist das Resultat glomerulärer Filtration und tubulärer Reabsorption (mehr als 98% der filtrierten Menge), die passiv im proximalen und aktiv, kontrolliert durch Parathormon, Calcitonin und $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$, im distalen Tubulus erfolgt (Hoenderop et al., 2002).

Die Calciumausscheidung im Urin nimmt zu mit zunehmender Calciumaufnahme mit der Nahrung (Matkovic et al., 1995), durch Koffein (Massey und Whiting, 1993), durch hohe Eiweißzufuhr (Whiting et al., 1998) und bei chronischer Azidose (Bushinsky, 2001). Die renale Calciumausscheidung ist der Mechanismus, über den der Calciumgehalt in der extrazellulären Flüssigkeit reguliert wird.

Personen mit idiopathischer (hypocalcämischer) Hypercalciurie, die den größten Risikofaktor für eine Nierensteinbildung darstellt, zeigen eine höhere Empfindlichkeit für Kochsalz in Bezug auf die renale Calciumausscheidung als normocalciurische Nierensteinträger (Burtis et al., 1994; Massey und Whiting, 1995) und reagieren auf Kochsalz- und Eiweißrestriktion durch Normalisierung der renalen Calciumausscheidung (Borghi et al., 2002). Die idiopathische Hypercalciurie ist eine genetische Abnormalität mit unterschiedlichen Ursachen und unterschiedlicher Ausprägung (absorptiv, renal oder ernährungsabhängig), die 2,3 bis 6,4% aller Kinder und Erwachsenen betreffen soll (Kruse et al., 1984; Moore et al., 1978).

Calciumverluste über den Schweiß variierten bei Gesunden zwischen 4 und 96 mg/Tag und der so eintretende obligatorische Verlust wird mit 3-40 mg/Tag angegeben (Charles et al., 1991).

Calcium wird im Magen-Darm-Trakt sezerniert. Von der sezernierten Menge stehen 85% zur Reabsorption zur Verfügung mit derselben Effizienz wie der von Nahrungscalcium. Der Verlust an sezerniertem Calcium über den Stuhl wird bei Gesunden auf 80-224 mg/Tag geschätzt.

Calcium wird in die Milch transferiert. Unabhängig von der Calciumzufuhr in der Nahrung der laktierenden Frau beträgt die Calciumkonzentration in der Milch zwischen 275 und 315 mg/L (Oliveri et al., 2004).

Bedarf: Der Calciumbedarf ergibt sich aus der Menge, die obligat täglich über Urin, Stuhl und Schweiß verloren geht und der Menge, die für das Erreichen einer maximalen Retention von Calcium im Knochen erforderlich ist, korrigiert durch die Calciumabsorptionsrate (Matkovic und Heaney, 1992). Diese Berechnungen wurden durch Studien über die Entwicklung der Knochendichte und des Knochenmineralstoffgehaltes während des Lebens ergänzt (Heaney, 2002).

Die Bevölkerungsreferenzwerte des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses (SCF, 1993) basieren auf einem faktoriellen Ansatz zur Kompensation von Verlusten korrigiert für den Absorptionsprozentsatz. Sowohl das Institute of Medicine (FNB, 1997), als auch die deutsch-österreichisch-schweizerischen Ernährungsgesellschaften (DGE/ÖGE/SGE/SVE,

2000) errechnen ihre Zufuhrempfehlungen auf der Basis der für die Erreichung der peak bone mass in Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter notwendigen Calciumaufnahme. Die D-A-CH-Empfehlungen sind in Tabelle 14 zusammengefasst:

Tabelle 14: Empfohlene Zufuhr von Calcium

Alter	mg/Tag
Säuglinge	
0 - <4 Monate*	220
4 - <12 Monate*	400
Kinder	
1 - <4 Jahre	600
4 - <7 Jahre	700
7 - <10 Jahre	900
10 - <13 Jahre	1100
13 - <19 Jahre	1200
Erwachsene	
19 - >65 Jahre	1000
Schwangere**	
	1000
Stillende***	
	1000

* Schätzwert

** Schwangere <19 Jahre 1200 mg

*** Stillende <19 Jahre 1200 mg

Der Calciumbedarf des ungeborenen Kindes bis zur Geburt beträgt etwa 30 g, 5g im zweiten Trimester, 25 g im dritten Trimester, d.h., dass im dritten Trimester durchschnittliche 250 mg Calcium täglich über die Plazenta zum Kind transferiert werden. Diesem Mehrbedarf der Schwangeren wird, vermittelt durch hormonelle Veränderungen, durch eine höhere Calciumabsorption im Darm Rechnung getragen sowie durch eine vermehrte Calciumfreisetzung aus dem Knochen nach dem ersten Trimester. Im dritten Trimester folgt zusätzlich eine Zunahme des Knochenumsatzes mit einer Umverteilung der Knochenmineralmasse von trabekulärem zu kortikalem Knochen. Bei ausreichender Calciumzufuhr entsprechend den altersgerechten Empfehlungen ist die Calciumbilanz Null, nicht jedoch bei niedriger Calciumzufuhr bzw. bei adoleszenten Schwangeren.

Während der Laktation werden täglich 250 bis 350 mg Calcium über die Milch abgegeben. Sechs Monate Stillen bedeuten eine Calciumabgabe von 50-60 g Calcium, etwa 6% des Gesamtkörpercalciumbestandes der Stillenden. Im Gegensatz zur Schwangerschaft findet keine kompensatorische Zunahme der Calciumabsorption im Darm statt, während der Knochenumsatz erhöht bleibt. Eine sechsmonatige Stillzeit führt zu etwa 5% Verlust der Knochenmasse, hauptsächlich des spongiösen Knochens. Dessen Wiederherstellung tritt jedoch innerhalb von 6-12 Monaten nach dem Abstillen ein, unabhängig von der Gabe von Calciumsupplementen. Nur bei stillenden Frauen mit regelmäßig niedriger Calciumzufuhr (<800 mg/Tag) scheint eine Calciumsupplementierung die Zunahme der Knochendichte der Wirbelsäule zu fördern (Oliveri et al., 2004).

7.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Der Calciumgehalt von Lebensmitteln ist sehr unterschiedlich. Die wichtigsten Calciumquellen sind Milch (120 mg/100 g) und Milchprodukte (bis 1100 mg/100 g), aus denen durchschnittlich 32% des Calciums absorbierbar ist (Weaver, 2001). Einige Pflanzen sind ebenfalls gute Calciumlieferanten, z.B. Kohlarten, Mandeln, getrocknete Aprikosen, aber

die Absorption aus anderen calciumreichen Pflanzen, wie Rhabarber oder Spinat, wird durch den hohen Oxalatgehalt behindert (Absorption 5-8%). Trink- und Mineralwasser enthalten zum Teil gut resorbierbares Calcium. Calcium aus calciumangereicherten Fruchtsäften ist ebenso gut absorbierbar wie Calcium aus Milch (32%) und sogar höher, wenn Calciumcitratmalat verwendet wurde (52%) (Weaver, 2001).

Nahrungsergänzungsmittel: Calciumhaltige Nahrungsergänzungsmittel sind vielfältig erhältlich, wobei die Calciummengen in der Tagesmenge zwischen 100 mg in Kombinationsprodukten und zwischen 500 und 1000 mg in Monoprodukten variieren (Kersting und Alexy, 2000). Genaue Angaben darüber, welcher Prozentsatz der deutschen Bevölkerung calciumhaltige Nahrungsergänzungsmittel verzehrt, fehlen.

Angereicherte Lebensmittel: Calcium zu ernährungsphysiologischen Zwecken wird überwiegend Fruchtsaftgetränken und Getränkepulvern, Milcherzeugnissen, Süßwaren und Fertiggerichten zugesetzt (Kersting et al., 1995). Trotzdem betrug der Beitrag zur täglichen Calciumgesamtaufuhr aus angereicherten Lebensmitteln in der DONALD-Studie höchstens 5% (Sichert-Hellert und Kersting, 2001).

Arzneimittel: Calciumhaltige Arzneimittel sind mit Dosierungen zwischen 100 und 1000 mg pro Portion erhältlich.

Versorgungszustand: Die Zufuhr von Calcium in der Bevölkerung ist in Abhängigkeit der Ernährungsweise sehr unterschiedlich.

In der Nationalen Verzehrsstudie und deren Teilstudie VERA von 1985 bis 1988 wurde unter anderem die Calciumzufuhr von über 18 Jahre alten Männern und Frauen bestimmt:

Der Medianwert der Zufuhr betrug bei Frauen (n=1134) 683 mg/Tag, bei Männern (n=854) 753 mg/Tag.

- Die 2,5-Perzentile lag bei Frauen bei 273, bei Männern bei 340 mg/Tag
- Die 25-Perzentile lag bei Frauen bei 516, bei Männern bei 577 mg/Tag
- Die 75-Perzentile lag bei Frauen bei 888, bei Männern bei 1009 mg/Tag
- Die 97,5-Perzentile lag bei Frauen bei 1421, bei Männern bei 1731 mg/Tag

Demnach erreichten drei Viertel der Frauen und über die Hälfte der Männer nicht die Zufuhrempfehlung für Calcium (Heseker et al., 1994).

Im Ernährungssurvey von 1997/1999 mit 4030 Probanden, die älter als 18 Jahre waren, fand sich eine niedrigere durchschnittliche Calciumzufuhr der 1268 Männer und 1540 Frauen, die keine Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, 1216 bzw. 1099 mg/Tag, als bei denen, die selten (255 Männer, 380 Frauen) bzw. regelmäßig (240 Männer, 347 Frauen) Nahrungsergänzungsmittel zu sich nahmen: 1303 (Männer) und 1148 (Frauen) mg/Tag bzw. 1334 (Männer) und 1184 (Frauen) mg/Tag. 50% und mehr der Bevölkerung erreichten eine Calciumzufuhr in Höhe der Empfehlungen, wobei Nahrungsergänzungsmittel maximal 10% zur Zufuhr beitrugen (Mensink und Ströbel, 1999). Die Hauptquelle für Calcium waren Milchprodukte (45-50% der Zufuhr) und Trinkwasser (10-20% der Zufuhr).

Die Calciumzufuhr in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Calciumzufuhr (mg/Tag) deutscher Frauen und Männer (n=4030)

Alter	Anzahl	Mittelwert	Median	10. Perzentile	90. Perzentile
Frauen					
18-24	253	1206	1128	691	1789
25-34	471	1190	1118	647	1733
35-44	504	1175	1116	723	1667
45-54	381	1169	1114	672	1709
55-64	391	1122	1065	657	1770
65-79	267	1072	972	586	1722
Männer					
18-24	205	1565	1395	790	2548
25-34	340	1370	1318	746	2105
35-44	382	1335	1189	766	2079
45-54	277	1274	1211	702	1871
55-64	346	1153	1117	636	1641
65-79	213	1020	948	590	1567

in Abhängigkeit vom Alter (18-79) nach den Daten des Ernährungssurvey (1997/1999) (Mensink et al., 2002)

Bei Männern nimmt die Calciumzufuhr mit zunehmendem Alter deutlicher ab als bei Frauen. Mehr als 10% jeder Altersgruppe von Frauen und Männern hat eine niedrigere Calciumzufuhr als empfohlen. Bei jungen Frauen ist dieses Defizit mit 500 mg besonders groß. Andererseits führen sich in jeder Altersgruppe mehr als 10% mehr Calcium zu als empfohlen wird. Bei jungen Männern beträgt die 90. Perzentile der Calciumzufuhr 2500 mg/Tag (Mensink et al., 2002).

Die Calciumzufuhr von Kindern und Jugendlichen in Deutschland ergibt sich aus Daten der Dortmunder Nutritional and Anthropometrical Longitudinally Designed (DONALD)-Studie, die seit 1985 longitudinal bei einer Kohorte von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen zwischen dem Alter von drei Monaten und 18 Jahren regelmäßig Daten zum Ernährungsverhalten erhebt.

Danach liegt die Zufuhr im 1. Lebensjahr im Durchschnitt und in der 10. Perzentile im Bereich oder über der Zufuhrempfehlung. Im 2. bis 3. Lebensjahr erreicht und überschreitet die durchschnittliche Calciumzufuhr die Zufuhrempfehlung, die der Mädchen liegt knapp darunter. Ab dem Alter von 4 Jahren liegt die durchschnittliche Calciumzufuhr bei Jungen wie bei Mädchen unterhalb der empfohlenen Mengen. Die 10. Perzentil-Zufuhren von Jungen liegen ab dem Alter von 7 Jahren 400 bis 600 mg unterhalb der empfohlenen Zufuhr, bei den Mädchen ebenso, nur dass der Abstand bis zu 800 mg/Tag beträgt.

Andererseits ist die Calciumzufuhr in der 90. Perzentile bei 13-18 Jahre alten männlichen Jugendlichen 500 bis 900 mg höher als die Empfehlung (Alexy und Kersting, 1999). Die hauptsächlichsten Calciumlieferanten waren Milchprodukte, mehr als 50% in allen Altersgruppen. Mit Calcium angereicherte Lebensmittel trugen weniger als 5% zur Gesamtcalciumaufnahme bei (Sichert-Hellert et al., 2001).

Die vorliegenden Daten zur Calciumversorgung der deutschen Bevölkerung zeigen, dass, mit Ausnahme des 1-3. Lebensjahres (Versorgungskategorie 4), kein einheitliches Bild vorliegt und teilweise 10% und mehr einer Altersgruppe eine sehr niedrige bzw. eine weit oberhalb der Zufuhrempfehlung liegende Calciumzufuhr aufweisen. Ersteres ist angesichts der Bedeutung von Calcium für die Knochengesundheit schwerwiegender als eine hohe Zufuhr (Versorgungskategorie 1/3).

7.3 Risikocharakterisierung

7.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Unerwünschte Wirkungen einer hohen oder überhöhten Calciumzufuhr sollten bei Gesunden aufgrund der dosisproportionalen Verminderung der Absorption sowie der Kontrolle der Calciumspiegel durch genetische und hormonelle Faktoren theoretisch nicht vorkommen. Bei krankhaft erhöhtem Knochenabbau, wie bei Knochenkrebs, Hyperthyreoidismus und Hyperparathyreoidismus und überhöhter Aufnahme von Vitamin D kann es dagegen zu Hypercalcämie (und Hypercalciurie) kommen. Unerwünschte Effekte durch exzessive Calciumzufuhr sind im Rahmen des in seiner Pathogenese nicht geklärten sogenannten Milch-Alkali-Syndroms beschrieben. Eine Förderung der Nierensteinbildung bei disponierten Personen mit Hypercalciurie und/oder Hyperabsorption von Calcium und eine Hemmung der Absorption von anderen Mineralstoffen werden als unerwünschte Effekte von Calcium diskutiert (Whiting und Wood, 1997).

- a) Hypercalcämie (>11 mg/dL, $>2,75$ mmol/L) geht klinisch einher mit Lethargie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Verstopfung, Durst, Polyurie, Verwirrung und Bewusstseinsverlust (>14 mg/dL).

Die Ursachen können sehr unterschiedlich sein. Eine exzessive Zufuhr von Calcium allein scheidet bei Gesunden als Ursache jedoch wahrscheinlich aus.

Die häufigsten Ursachen sind ein primärer Hyperparathyreoidismus, durch Hyperplasie oder Adenom oder auch im Rahmen von genetischen endokrinologischen Störungen (Multiple endokrine Neoplasien), ein sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus (z.B. als Folge von Niereninsuffizienz oder persistierend nach erfolgter Nierentransplantation), maligne Erkrankungen der Nebenschilddrüse, der Lunge und der Brust und malignes Myelom, wobei ektopisch Parathormon produziert wird oder aber Knochenmetastasen vorliegen. Übermäßige Zufuhr von Vitamin D und Vergiftungen mit Vitamin A sind mit Hypercalcämie assoziiert. Genetische Ursachen mit gestörter Calciumhomöostase durch Mutationen des Calcium-sensiblen Rezeptors (hypocalciurische Hypercalcämie, Neugeborenenhyperparathyreoidismus) und des Elastin-Gens (Williams-Beuren-Syndrom) sind beschrieben.

Milch-Alkali-Syndrom wurde das Krankheitsbild genannt, das als Folge einer gleichzeitigen Behandlung von Magenulkuspatienten mit calciumreichen Milchprodukten und resorbierbaren Antazida (meist Natriumbikarbonat oder Calciumcarbonat) auftrat (McMillan und Freeman, 1965; Sippy, 1915). Das therapeutische Regime sah ursprünglich eine Zufuhr von 20 g Calcium/Tag sowohl als Milch wie als Carbonat vor. Mit Änderungen der Therapie von peptischen Magengeschwüren hat die Häufigkeit des Milch-Alkali-Syndroms abgenommen. Neben den typischen klinischen Zeichen der Hypercalcämie kam es bei den Patienten entweder protahiert oder innerhalb von wenigen Tagen nach Therapiebeginn zu Dehydration, Nierenversagen, Nierenverkalkungen und Nierensteinen. Eine chronische Niereninsuffizienz blieb bei einigen Patienten bestehen.

Eine Zusammenstellung der zwischen 1965 und 2001 publizierten 82 Fallbeschreibungen zeigt, dass das Alter zwischen 24 und 95 Jahren lag, dass die Calciumzufuhr durch Milchverzehr zwischen 0,9 und 6,8 g Calcium pro Tag und durch Calciumsupplemente zwischen 1 und 23 g/Tag betrug, wobei 45 Patienten beides nahmen. Alle Calciumsupplemente bestanden aus Calciumcarbonat. Viele Patienten nahmen zusätzlich Natriumbikarbonat ein. Bei vielen der beschriebenen Patienten kann eine bereits bestehende Nierenerkrankung nicht ausgeschlossen werden. Einige nahmen zusätzlich Thiazide ein, die die renale Reabsorption von Calcium fördern (SCF, 2003).

Während das Krankheitsbild Milch-Alkali-Syndrom als klinische Einheit besteht, scheint Calcium allein für seine Entstehung nicht ursächlich zu sein.

Im Gegensatz zum FNB des IOM (1997), das den Medianwert der Calciumzufuhr der Patienten von 4,8 g/Tag als LOAEL betrachtete und für die Ableitung eines UL für die Calciumzufuhr aus allen Quellen verwendete, befand der SCF (2003), dass die Liste der publizierten 82 Fallbeschreibungen elf Fälle enthielt, bei denen die Calciumzufuhr weniger als 2,5 g/Tag betrug (dem UL des FNB) und die unterschiedliche Qualität der vorhandenen Daten eine Identifizierung eines LOAEL für Calcium als Auslöser eines Milch-Alkali-Syndroms nicht zulasse.

- b) Nierensteine. Obwohl Calcium Bestandteil von 80% aller Nierensteine ist, entweder als Oxalat und/oder Phosphat, ist eine übermäßige Calciumzufuhr mit der Nahrung nicht die Ursache von Nierensteinen (Goldfarb, 1994).

Im Gegenteil zeigen die Ergebnisse zweier großer prospektiver beobachtender Studien mit 45 619 Männern zwischen 40 und 75 Jahren, die über fünf Jahre verfolgt wurden (The Health Professionals Follow-up Study) und mit 91 731 Frauen zwischen 34 und 59 Jahren, die zwölf Jahre verfolgt wurden (Nurses' Health Study), und die keine Nierensteine zu Beginn der Studie aufwiesen, dass eine Calciumzufuhr von mehr als 1050 mg/Tag bei Männern und von mehr als 1100 mg/Tag bei Frauen das Risiko für eine Nierensteinbildung um 35% verringerte. Die Calciumzufuhr von Steinbildern war in beiden Gruppen signifikant niedriger als von den Personen, die keine Steine bildeten, auch nach Korrektur für Alter, Body Mass Index, Zufuhr von tierischem Eiweiß, von Alkohol, Natrium, Saccharose, Flüssigkeit und Calciumsupplementen. In beiden Gruppen wurde ein verringertes Risiko der Nierensteinbildung mit zunehmender Zufuhr von Milchprodukten und eine Zunahme des Risikos mit zunehmender Zufuhr von Natrium und Saccharose beobachtet (Curhan et al., 1993; 1997).

In einer Studie mit 1309 Frauen zwischen 20 und 92 Jahren ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von oxalatreichen Lebensmitteln, Vitamin C, Eiweiß, Ballaststoffen, Alkohol, Calcium und Fluoridgehalt des Trinkwassers bei den 44 Frauen, die Nierensteine hatten. Diese Frauen hatten im Durchschnitt eine um 250 mg/Tag geringere Calciumzufuhr (840 mg/Tag) als die Frauen ohne Nierensteine (1070 mg Calcium/Tag). Die Einnahme von Calciumsupplementen hatte aber keine schützende Wirkung gegen eine Nierensteinbildung (Sowers et al., 1998). Die schützende Wirkung einer Calciumzufuhr mit der Nahrung in Höhe der Zufuhrempfehlungen wird der geringeren Calciumabsorption im Dünndarm zugeschrieben, wobei das nicht absorbierte Calcium mit Nahrungsaxalat schlecht absorbierbares Calciumoxalat bildet. Als Folge wird weniger Oxalat resorbiert und über die Niere ausgeschieden. Die Einnahme von Calciumsupplementen unabhängig von Mahlzeiten führt dagegen nicht zur Calciumoxalatbildung im Darm und die vermehrte Absorption von Calcium könnte die Calciumausscheidung im Urin erhöhen und so zur Nierensteinbildung beitragen.

Die meisten Patienten mit Nierensteinen weisen eine Hypercalciurie (>4 mg Calcium/kg Körpergewicht/Tag) auf, die in 50% "idiopathisch" ist, entweder auf renaler Basis oder durch Hyperabsorption im Darm, oder aber die Folge von primären Hyperparathyreoidismus, malignen Erkrankungen, Vitamin-D-Intoxikation, renaler tubulärer Acidose, Immobilisierung oder Knochenerkrankungen (Pak et al., 1975; 1998).

Die Calciumausscheidung im Urin nimmt mit steigender Natriumzufuhr zu (30-40 mg Calcium pro zwei Gramm Nahrungsnatrium) (Matkovic et al., 1995). Bei 120 Männern mit rezidivierenden Calciumoxalatsteinen und idiopathischer Hypercalciurie führte eine Ernährung über fünf Jahre mit normalem Calciumgehalt (1200 mg/Tag), niedrigem Natriumgehalt (1150 mg/Tag bzw. 2,9 g Kochsalz/Tag) und einem normalen Eiweißgehalt

(15% der Energiezufuhr) zu einer 50% Verminderung des Risikos für neue Nierensteine im Vergleich zu derselben Ernährung mit einem reduzierten Calciumgehalt (400 mg/Tag) (Borghi et al., 2002).

Die Hypercalciurie-fördernde Wirkung von Calcium- bzw. Natriumzufuhr wurde an 124 hypercalciurischen Nierensteinpatienten getestet: bei einer Natriumzufuhr von 2,3 g/Tag (entsprechend 5,8 g Kochsalz/Tag) wurde eine Hypercalciurie (>300 mg/Tag bei Männern, >250 mg bei Frauen) vorhergesagt, wenn die Calciumzufuhr bei Männern 2240 und bei Frauen 1420 mg/Tag überstieg (Burtis et al., 1994). Es ist nicht bekannt, ob diese Beziehungen auch für Gesunde bzw. für Personen mit Hypercalciurie ohne Steinbildung gelten.

In einer therapeutischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde bei 44 von 119 Probandinnen, die über vier Jahre Calciumsupplemente (1600 mg/Tag) eingenommen hatten, eine Hypercalciurie (>350 mg Calcium/Tag) beobachtet und bei sieben von 117 Frauen ohne Calciumsupplement. Eine der supplementierten Frauen entwickelte eine milde Hypercalcämie (Riggs et al., 1996). Drei von 50 Säuglingen, die vom 3. Lebensmonat an eine calciumreiche Formula erhalten hatten (1700-1560 mg Calcium/Tag) entwickelten eine Hypercalcurie (Dalton et al., 1997).

Zusammenfassend lässt sich auf Grund der vorhandenen Daten keine Calciumdosis identifizieren, die eine Nierensteinbildung fördert. Eine Calciumzufuhr in Höhe der Zufuhrempfehlung führt weder bei Gesunden, noch bei Nierensteinpatienten mit Hypercalciurie zu einem erhöhten Risiko für eine Nierensteinbildung, wenn die Kochsalzzufuhr im Bereich von 6 g/Tag liegt, die von den deutschsprachigen ernährungswissenschaftlichen Gesellschaften als "ausreichend" angesehen werden.

- c) Interaktionen mit der Absorption anderer Mineralstoffe
Hohe Calciumdosen können mit der Absorption anderer essentieller Mineralstoffe, Eisen, Zink, Magnesium Phosphor interferieren.

Eisen: Die Absorption von Eisensalzen und Hämeisen wird dosisabhängig von gleichzeitiger Calciumzufuhr mit der Nahrung gehemmt (Hallberg et al., 1991; Minihane und Fairweather-Tait, 1998; Whiting und Wood, 1997). Dieses Phänomen wird bei einmaliger oder kurzzeitiger zusätzlicher Calciumzufuhr beobachtet.

Elf Kinder zwischen 3 und 5 Jahren, die während jeweils fünf Wochen eine calciumarme (502 mg Calcium/Tag) bzw. eine calciumreiche (1180 mg Calcium/Tag) Ernährung erhielten, die 9-9,7 mg Eisen/Tag lieferte, wurden mit Hilfe der stabilen Isotopen ⁴⁴Ca, ⁵⁸Fe und ⁴⁶Ca in Bezug auf die Eiseneinlagerung in Erythrocyten und die Calciumabsorption und -retention untersucht. Während die absolut resorbierte und retinierte Menge an Calcium während der calciumreichen Ernährung signifikant größer war als während der calciumarmen Ernährung, war kein Unterschied im Eiseneinbau in Erythrocyten nachweisbar (Ames et al., 1999).

In Langzeitstudien mit Calciumsupplementen wurde bei stillenden Frauen, adoleszenten Mädchen und erwachsenen Männern und Frauen kein negativer Effekt auf die Eisenversorgung beobachtet, außer bei vorheriger chronisch niedriger Calciumzufuhr (Lynch, 2000).

Drei Monate alte Säuglinge (n=103), die ab dem 4. Monat entweder eine calcium- und phosphorreiche (Calciumzufuhr nach 4 Monaten 1700 mg, nach 9 Monaten 1560 mg/Tag) oder eine nicht angereicherte Säuglingsnahrung (Calciumzufuhr nach 4 bzw. 9 Monaten 400 mg bzw. 350 mg/Tag) erhielten, zeigten keine Unterschiede im Serumferritin, in der Eisenbindungskapazität, im Erythrocytenprotoporphyrin und im Häma-

tokrit bis zum Ende des ersten Lebensjahres. Beide Säuglingsnahrungen enthielten die gleiche Menge Eisen (12,8 mg/L) (Dalton et al., 1997).

Mehrere placebo-kontrollierte Studien mit Calciumsupplementen (500-1200 mg/Tag) über 5 Monate bis 4 Jahre an Mädchen (8-13 Jahren) und erwachsenen Frauen konnten ebenfalls keinen negativen Effekt der Calciumsupplemente auf Serum-Ferritin, Hämatokrit, Hämoglobinspiegel, Serum-Eisen, Eisenbindungskapazität, Transferrinsättigung, Protoporphyringehalt der Erythrozyten nachweisen (Ilich-Ernst et al., 1998; Kalkwarf und Harrast, 1998; Minihane und Fairweather-Tait, 1998; Sokoll und Dawson-Hughes, 1992; Yan et al., 1996).

Sieben von neun Querschnittsstudien über den Einfluss des Verzehrs von Milchprodukten auf den Eisenstatus von Erwachsenen und Säuglingen zeigten eine geringe negative Korrelation, mit einer Abnahme des Serumferritingehaltes um 1,6 bzw. 3,3% bei Mädchen und Frauen pro Zunahme der Calciumzufuhr um 100 mg/Tag, ohne dass eine Schwellendosis für Calcium identifiziert werden konnte (van der Vijver, 1999).

Zusammenfassend scheint eine Calciumzufuhr in Höhe der Zufuhrempfehlungen keinen negativen Einfluss auf den Eisenstatus zu haben, vorausgesetzt, dass die Eisenzufuhr mit der Nahrung nicht niedrig ist.

Zink: Calcium kann unter Umständen die Zinkabsorption verringern. In einer Studie mit 18 postmenopausalen gesunden Frauen führte die Zufuhr von 468 mg Calcium sowohl in Form von Milch wie in Form von Calciumphosphat zusätzlich zu einer basalen Ernährung, die 890 mg Calcium und 17,6 mg Zink enthielt, zu einer Abnahme der Zinkabsorption und verminderte die Zinkbilanz um 2 mg, insbesondere, wenn Calcium gleichzeitig mit einer Mahlzeit eingenommen wurde (Wood und Zheng, 1997). Andererseits zeigte sich in weiteren Studien mit postmenopausalen Frauen keine Beeinflussung der Absorption und Retention von ⁶⁵Zn durch zusätzliche Gabe von Milch oder Calciumphosphat (Wood und Zheng, 1990).

Trotz einer Abnahme der fraktionierten Zinkabsorption von 24% auf 12% und auf minus 3% durch die stufenweise Erhöhung der Calciumzufuhr von 230 mg über 860 mg auf 2000 mg/Tag bei älteren Männern resultierte keine Veränderung der Zinkausscheidung und der Zinkbilanz (Spencer et al., 1984), ebenso wenig wie die einjährige Gabe von Calciumsupplementen (1000 mg/Tag) an laktierende Frauen (Yan et al., 1996) und an weibliche Jugendliche (McKenna et al., 1997) und von 600 und 1200 mg Calcium/Tag an junge Männer (Raschke und Jahreis, 2002).

In Anbetracht des Befundes, dass eine hohe Zinkzufuhr ihrerseits die Calciumabsorption im Darm verringern kann, wenn die Calciumzufuhr niedrig ist (Spencer et al., 1987), kann geschlossen werden, dass bei empfehlungsgerechter Zufuhr von sowohl Calcium als auch von Zink eine negative Interaktion unwahrscheinlich ist, dass aber eine selektive hohe Zufuhr von z.B. Calcium die Absorption von Zink negativ verändern kann und dass dieser Effekt durch Erhöhung der Zinkabsorption langfristig kompensierbar ist.

Magnesium: Sowohl die Magnesiumabsorption und die renale Magnesiumausscheidung können durch eine Calciumzufuhr von 2000 mg/Tag abnehmen, so dass ein Magnesiumverlust unwahrscheinlich ist (Whiting und Wood, 1997). Abrams et al. (1997) fanden keine Abnahme der Magnesiumbilanz bei 25 Kindern (9-14 Jahre alt) in Abhängigkeit von der Calciumzufuhr (Durchschnitt 1310 mg/Tag). Ebenso wenig wurde der Magnesiumstatus von stillenden Frauen durch Calciumsupplemente (1000 mg/Tag) über ein Jahr beeinträchtigt (Yan et al., 1996).

Phosphor: Calciumacetat und Calciumcarbonat werden Patienten mit Niereninsuffizienz verabreicht (bis zu 2000 mg Calcium/Tag), um im Darmlumen Phosphat zu binden und die Phosphatresorption zu vermindern. Dieser Effekt kann auch bei Gesunden beobachtet werden, ist allerdings angesichts der üblichen hohen Phosphatzufuhr mit der Nahrung ohne klinische Bedeutung (Whiting und Wood, 1997).

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Untersuchungen, dass die in Einzelstudien von kurzer Dauer beobachtete Beeinträchtigung der Absorption verschiedener Mineralstoffe durch hohe Calciumdosen sich in Langzeitstudien mit Calciumzufuhren in Höhe der Zufuhrempfehlungen und unter Supplementierung bis zu 2000 mg/Tag nicht nachweisen lassen und nur von Bedeutung sind, wenn die Zufuhr dieser anderen Mineralstoffe niedrig ist. Ein NOAEL und LOAEL für Calcium in Bezug auf den negativen Einfluss auf die Absorption anderer Mineralstoffe kann nicht identifiziert werden.

7.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Eine unzureichende Versorgung mit Calcium kann durch eine niedrige Zufuhr, eine geringe Absorption und hohe Verluste hervorgerufen werden. Sie führt in der Regel nicht zu einer Hypocalcämie, wenn die physiologischen Regelmechanismen, die den Gehalt des ionisierten Calciums im Extrazellulärraum konstant halten, intakt sind.

Eine Hypocalcämie (<2,2 mmol/L; <8,8 mg/dL) geht bei chronischem Verlauf mit neurologischen Störungen, Enzephalopathie und Katarakt einher. Bei schwerer Hypocalcämie (<1,8 mmol/L; <7,2 mg/dL) oder bei Verminderung des ionisierten Calciums ohne Hypocalcämie durch respiratorische oder metabolische Alkalose kommt es zu Laryngospasmus und Muskelkrämpfen (Tetanie).

Parathormonmangel, genetisch bedingt oder erworben, z.B. nach Operationen, führt in der Niere zu einer verminderten Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$, zu vermehrter Ausscheidung von Calcium und verminderter Ausscheidung von Phosphat, wodurch die Calciumabsorption im Darm vermindert wird und Calcium über die Niere verloren geht. Ein Nichtansprechen der Zielorgane auf Parathormon (Pseudohypoparathyreoidismus) führt zu denselben Veränderungen des Calcium- und Phosphatspiegels bei normalen $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ - und erhöhten Parathormonspiegeln. Ein Vitamin-D-Mangel kann, aber muss nicht, mit einer Hypocalcämie einhergehen, ebenso wenig wie andere Rachitisformen, die nicht durch Vitamin-D-Mangel bedingt sind.

Neugeborene weisen in den ersten 2 Tagen eine physiologische Hypocalcämie auf, bedingt durch den abrupten Wegfall der Calciumversorgung über das Nabelschnurblut bei gleichzeitig hohem Knochenumsatz und unzureichender Zufuhr mit der Nahrung.

Bei Niereninsuffizienz ist die $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ -Synthese direkt und durch die Hyperphosphatämie verringert, wodurch die intestinale Calciumabsorption sinkt und eine Hypocalcämie auftreten kann. Magnesiummangel jeglicher Ursache hemmt die Parathormonsekretion und kann auf diesem Wege zu Hypocalcämie führen.

Ein seltener genetischer Defekt des calcium-sensiblen Rezeptors mit einer Verschiebung der Schwelle für ionisiertes Calcium nach unten (autosomal dominante Hypocalcämie) erzeugt einen funktionellen Hypoparathyreoidismus und kann ebenfalls Hypocalcämie zur Folge haben (Allgrove, 2003).

Eine langfristige Unterversorgung mit Calcium, insbesondere während der Lebensphase, in der Calcium bis zur genetisch determinierten peak-bone-mass im Knochen eingelagert wird, ist eine der Voraussetzungen, die die Entstehung einer Osteoporose begünstigen, ist aber

auch nach dieser Phase mitentscheidend für die Geschwindigkeit, mit der Knochenmasse verloren geht.

Da Calcium nur unvollständig im Darm resorbiert wird, trotz adaptiver Steigerung der Absorptionsrate bei niedriger Zufuhr, verbleiben je nach Höhe der Zufuhr größere oder kleinere Calciummengen im Darm und werden im Stuhl ausgeschieden. Nicht-absorbiertes Calcium bindet Oxalat, freie Fettsäuren und Gallensäuren. Das erstere hat sich als günstig in Bezug auf die Bildung von Oxalatnierensteinen erwiesen. Die Bindung von Fettsäuren und Gallensäuren vermindert deren cancerogenes Potential im Dickdarm (Holt, 1998; 1999). Die Zugabe von 1200 mg Calcium/Tag an Patienten mit einer Vorgeschichte von Dickdarmadenomen verhinderte in einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie nicht Proliferationen der Rektumschleimhaut, wohl aber die Rate des Wiederauftretens von Adenomen (Baron et al., 1999).

Eine Unterversorgung mit Calcium führt kompensatorisch zu vermehrter Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ über eine vermehrte Parathormonsekretion. $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ bindet an Rezeptoren auf der Membran von verschiedenen Zelltypen und führt zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciumgehaltes. Diese Erhöhung des intrazellulären Calciumgehaltes führt in glatten Muskelzellen zu einer Tonuserhöhung und in Fettzellen zu einer Stimulation der Fettsynthese. Die Folgen wurden von Fujita und Palmieri (2000) als "Calcium-Paradox-Krankheit" charakterisiert und fördern die Entstehung von Bluthochdruck, Arteriosklerose, Alzheimer Krankheit, Insulinresistenz, malignen Tumoren (auch außerhalb des Dickdarms) und von Adipositas, wenn andere prädisponierende Faktoren gleichzeitig vorliegen. Für diesen Mechanismus sprechen epidemiologische Beobachtungen, Interventionsstudien und Befunde aus Tiermodellen (Übersichten: Fujita und Palmieri, 2000; Heaney, 2003; Heaney et al., 2002; Teegarden, 2003). Welche Calciummengen zugeführt werden müssten – ob diese höher sind als die bisher für die Knochengesundheit abgeleiteten – um diesen Mechanismus zu unterbinden, ist zurzeit noch nicht definiert. Diese Überlegungen unterstreichen aber die Bedeutung einer Calciumzufuhr zumindest in Höhe der Empfehlungen für die Gesundheit.

7.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Bei Tieren sind toxische Effekte hoher Calciumdosen gefunden worden: Osteochondrose, Nierenversagen und Tod (Whiting und Wood, 1997). Eine hohe Calciumzufuhr, sei es durch calciumreiche Lebensmittel oder Calciumsupplemente, wird bei Menschen überwiegend durch verminderte Absorption im Darm und in geringem Maße durch vermehrte Ausscheidung im Urin "korrigiert" und führt nicht zu einer Überladung des Körpers. Allerdings liegen keine systematischen Studien darüber vor, welche Calciummengen von Gesunden vertragen werden. Interventionsstudien und therapeutische Studien, an gesunden Kindern, Erwachsenen, Schwangeren und Patienten mit Dickdarmadenomen mit Gesamtcalciummengen bis zu 3000 mg/Tag über Zeiträume von drei Wochen bis zu vier Jahren, die mit der Frage nach der Knochengesundheit, nach dem Risiko für Frühgeburtlichkeit, nach dem Risiko für Schwangerschaftshochdruck, nach Rezidiven von Dickdarntumoren und nach Interaktionen mit dem Stoffwechsel anderer Mineralstoffe durchgeführt wurden, können Hinweise für tolerierte Mengen geben, erlauben auf Grund des Studiendesigns aber nur beschränkt Aussagen über das Auftreten von unerwünschten Effekten (SCF, 2003).

Personen, die neben hohen Calciumdosen alkalisierende Substanzen zu sich nehmen und/oder eine Niereninsuffizienz haben und/oder Thiazide einnehmen, haben ein quantitativ nicht bezifferbares Risiko, ein Milch-Alkali-Syndrom zu entwickeln.

Eine Calciumzufuhr in Höhe der Zufuhrempfehlungen erhöht auch bei Personen mit Hypercalcämie nicht das Risiko der Nierensteinbildung, wenn keine weiteren disponierenden Faktoren vorliegen, wie geringe Flüssigkeitszufuhr, hohe Kochsalzzufuhr, hohe Oxalatausscheidung.

Aus den wenigen Daten der Nationalen Verzehrsstudie und des Ernährungssurveys sowie der DONALD-Studie ergibt sich, dass in jeder Altersgruppe mindestens 10% der Probanden eine Calciumzufuhr haben, die teilweise weit oberhalb der Zufuhrempfehlungen (bis zu 1500 mg darüber) liegt. Seit der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) bis zum Ernährungssurvey (1997/1998) ist ein Anstieg der mittleren Calciumzufuhr bei Männern und Frauen zu beobachten.

Milchprodukte sind in beiden Studien für mehr als die Hälfte der Calciumzufuhr verantwortlich. Obwohl Nahrungsergänzungsmittel nur 10% zur Gesamtcalciumzufuhr beitragen und der Beitrag von angereicherten Lebensmitteln nicht bekannt ist, ist in worst-case-scenario-Berechnungen durchaus eine Calciumzufuhr in Höhe von >4 g/Tag möglich. Allein durch Austausch von Fruchtsaft, Wasser, Frühstückscerealien durch calciumangereicherte Ersatzlebensmittel bzw. calciumhaltiges Mineralwasser ließ sich in einer Modellrechnung die mögliche Calciumzufuhr aus naturbelassenen Lebensmitteln einschließlich 600 ml Milch, eines Jugendlichen von 1980 mg auf 3850 mg/Tag verdoppeln (Whiting und Wood, 1997). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine finnische Studie, in der der schrittweise Ersatz von nicht-angereicherten Fruchtsäften, fettreduzierter Milch, Frühstücksflocken und Brot der 1992 ermittelten Verzehrsmengen eines repräsentativen Teils der finnischen Bevölkerung durch calciumangereicherte Varianten in Bezug auf die resultierende Gesamtcalciumzufuhr berechnet wurde. Die 90. Perzentile der Calciumzufuhr von Männern und Frauen (Median 2150 bzw. 1715 mg/Tag) würde bei 100%igem Verzehr calciumangereicherter Lebensmittel auf 3280 bzw. 2600 mg für Männer bzw. Frauen zunehmen (Suojanen et al., 2002).

Diese Modellrechnungen sind nicht unrealistisch für deutsche Verhältnisse.

7.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Calcium

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU-Kommission hat für Calcium eine tolerierbare Gesamttageszufuhr (UL) von 2500 mg abgeleitet. Diese Calciummenge wurde in placebo-kontrollierten Interventionsstudien mit vielen erwachsenen Probanden ohne unerwünschte Effekte vertragen und wird als NOAEL angesehen. Ein Unsicherheitsfaktor wird nicht verwandt. Da viele der Studienprobanden Schwangere waren, gilt derselbe UL für Schwangere und Stillende.

Die Ableitung eines UL für Kinder und Jugendliche war auf Grund der ungenügenden Daten nicht möglich, während eine Herleitung vom Erwachsenen-UL unter Berücksichtigung der Körperoberfläche nicht für gerechtfertigt erachtet wurde, da die Knochenmineralstoffeinlagerung während des Wachstums nicht proportional zur fettfreien Körpermasse verläuft (SCF, 2003).

Das Food and Nutrition Board des Institute of Medicine hat dagegen einen UL in gleicher Höhe wie der SCF definiert, ausgehend vom Medianwert (5 g/Tag) der Calciummenge, die von Patienten mit Milch-Alkali-Syndrom eingenommen worden war, als LOAEL und unter Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von 2. Dieser UL gilt für alle Altersgruppen oberhalb von einem Jahr und für Schwangere und Stillende (FNB, 1997).

Die verfügbaren Verzehrsdaten für Deutschland (Tabelle 15) zeigen, dass die Calciumzufuhr von 10% der Männer zwischen 18 und 24 Jahren den UL übertreffen. Im Ernährungssurvey wurden Nahrungsergänzungsmittel berücksichtigt, nicht jedoch angereicherte Lebensmittel, die aber in Deutschland zunehmend verfügbar sind. Über ihren Beitrag zur Calciumversorgung der erwachsenen Bevölkerung ist nichts bekannt. Bei Kindern und Jugendlichen (2-15 Jahre) der DONALD-Studie trugen angereicherte Lebensmittel über die Jahre zwischen 1986 und 2000 höchstens 5% zur Calciumaufnahme bei.

7.4.1 Ableitung der Höchstmenge von Calcium in Nahrungsergänzungsmitteln

Die Anwendung der Formel, die in der Einleitung zu diesem Bericht erläutert wird, zur Berechnung der Calciummenge, die als Differenz zwischen UL und oberster verfügbarer Verzehrperzentile für Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel zur Verfügung steht, ergäbe eine Calciummenge von Null, d.h., Calcium dürfte weder Nahrungsergänzungsmitteln noch Lebensmitteln zugesetzt werden.

Dieses Vorgehen erscheint wegen der mehr als 10% der Bevölkerung, die deutlich weniger Calcium zu sich nehmen als empfohlen wird und der sich daraus ergebenden gesundheitlichen Risiken jedoch nicht sachgerecht und wird deshalb nicht angewandt. Für die Personen, die keine Milchprodukte als hauptsächliche Calciumquelle verzehren, sollten calciumhaltige Ersatzlebensmittel verfügbar sein ebenso wie für Personen mit niedriger Gesamtcalciumzufuhr Nahrungsergänzungsmittel mit Calcium.

7.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Bisher war auf Vorschlag des BgVV von 1998 in Nahrungsergänzungsmitteln eine Tagesmenge in Höhe der einfachen Verzehrempfehlung akzeptiert worden, d.h. 1000 mg. Diese Praxis könnte beibehalten werden.

Vorteile: Ein Nahrungsergänzungsmittel würde zielgerecht die gesamte empfohlene tägliche Calciumdosis liefern und wäre geeignet, die Calciumaufnahme der Personen, die wenig oder kaum Calcium mit der Nahrung zu sich nehmen, entscheidend zu verbessern und die Folgen einer langdauernden Unterversorgung zu kompensieren, bis eine Ernährungsumstellung wirksam werden kann.

Nachteile: Die zusätzliche Zufuhr von 1000 mg aus einem Nahrungsergänzungsmittel würde die Calciumzufuhr von mehr als 90% aller Altersgruppen der Bevölkerung über die Zufuhrempfehlung anheben. Für mehr als 10% der erwachsenen Bevölkerung würde die zusätzliche Calciumzufuhr von 1000 mg/Tag eine Überschreitung des UL von 2500 mg bedeuten. Für alle Kinder unter 10 Jahren läge die Calciumzufuhr aus einem Nahrungsergänzungsmittel bereits oberhalb der altersgerechten Zufuhrempfehlungen. Dem könnte mit einem Hinweis auf die nicht gegebene Eignung für Kinder unter 10 Jahren Rechnung getragen werden.

- b) Verringerung der bisher akzeptierten Tageshöchstmenge für Calcium in einem Nahrungsergänzungsmittel auf die Hälfte (500 mg).

Vorteile: Die zusätzliche Zufuhr von 500 mg Calcium würde die Calciumzufuhr der Bevölkerungsgruppen mit einer Calciumaufnahme unterhalb der Zufuhrempfehlung entscheidend verbessern. Wenn man die möglicherweise überholten Verzehrdaten der Nationalen Verzehrsstudie zugrundelegt, würde sich die Calciumzufuhr in der 25. Perzentile verdoppeln und die empfohlene Zufuhr erreichen, während die Calciumzufuhr der Personen im Bereich der 2,5-Perzentile sich zwar deutlich bessern, aber weiter unterhalb der empfohlenen Zufuhr liegen würde. Geht man von den Verzehrdaten des Ernährungssurveys aus, würde die Calciumzufuhr von 40% der Bevölkerung (50. bis 90% Perzentile) durch die zusätzliche Aufnahme von 500 mg Calcium zwar oberhalb der Zufuhrempfehlungen liegen, aber mit Ausnahme der 10% der Männer zwischen 18 und 44 Jahren den UL von 2500 mg nicht überschreiten. Alle Altersgruppen, deren Calciumzufuhr auf der 10. Perzentile liegt, würden mit einer zusätzlichen Zufuhr von 500 mg Calcium die Zufuhrempfehlungen erreichen. Nahrungsergänzungsmittel mit 500 mg Calcium wären auch für Kinder ab vier Jahren geeignet.

Nachteile: 10% der Männer zwischen 18 und 44 Jahren würde durch die zusätzliche Einnahme von 500 mg Calcium den UL überschreiten, ebenso ein gewisser Prozentsatz der männlichen Jugendlichen.

- c) Weitere Verringerung der bisher akzeptierten Tageshöchstmenge für Calcium in einem Nahrungsergänzungsmittel auf ein Viertel (250 mg).

Vorteile: Personen, deren Calciumzufuhr wenigstens 75% der Zufuhrempfehlung beträgt, würden durch die Einnahme von 250 mg Calcium zusätzlich die Verzehrempfehlung erreichen. Personen, deren Calciumzufuhr bereits hoch ist (90. Perzentile) würden mit Ausnahme der jungen Männer zwischen 18 und 24 Jahren den UL nicht überschreiten. Nahrungsergänzungsmittel mit 250 mg Calcium wären auch für Kinder ab einem Jahr geeignet.

Nachteile: Eine zusätzliche Zufuhr von 250 mg Calcium würde die niedrige Calciumzufuhr von etwa 10% der erwachsenen Bevölkerung nicht auf die empfohlene Zufuhr anheben, ebenso wenig die Zufuhr von mindestens 10% der Jungen und Mädchen ab sieben Jahren.

Bei 10% der Männer zwischen 18 und 24 Jahren würde auch ein Supplement von nur 250 mg Calcium zu einer Überschreitung des UL führen.

7.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Calcium in angereicherten Lebensmitteln

Mit Calcium angereicherte Lebensmittel können die Calciumversorgung von mindestens 10% der erwachsenen Bevölkerung und der Kinder ab 7 Jahren, deren Calciumzufuhr weit unterhalb der Zufuhrempfehlungen liegt, und die keine Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, verbessern. Problematisch ist jedoch die Wahl des/der geeigneten Trägerlebensmittel(s). Das geht aus einer Modellrechnung für Kanada deutlich hervor: ausgehend von der Calciumaufnahme durch nicht-angereicherte Lebensmittel mit oder ohne Berücksichtigung von Calciumsupplementen wurden verschiedene Anreicherungszenarien und deren Effekt auf die Gesamtcalciumzufuhr berechnet: Brot, Getreideflocken, Reis angereichert auf 55 oder 165 mg Calcium pro Portion; Nudeln angereichert auf 130 oder 275 mg Calcium pro Portion; Obst- und Gemüsesäfte angereichert auf 55, 165 oder 300 mg/Portion; andere Getränke einschließlich Soja"milch" angereichert auf 300 mg/Portion. Es zeigte sich, dass das Ergebnis, insbesondere der Prozentsatz der Bevölkerung, dessen Calciumzufuhr den UL überschreiten würde, abhängig war von der Energiezufuhr, d.h., UL-Überschreitungen traten bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Keines der durchgerechneten Szenarien war befriedigend in Bezug auf das Erreichen einer Calciumzufuhr in Höhe der "adäquaten Zufuhr" (AI) unter gleichzeitiger Vermeidung eines hohen Prozentsatzes der Männer, deren Calciumzufuhr den UL überschreiten würde. Das beste Ergebnis wurde erzielt, wenn der Calciumzufuhr aller Probanden eine Calciummenge von 300 oder 600 mg hinzugerechnet wurde. Da Milchprodukte die hauptsächliche Calciumquelle darstellten und eine geringe Calciumzufuhr regelmäßig mit einem geringen Verzehr von Milchprodukten einherging, erscheint den Autoren die Calciumanreicherung von Lebensmitteln, die Milchprodukte ersetzen können, als eine der besten Alternativen, während die schlechteste Alternative in einer Calciumanreicherung von Lebensmitteln gesehen wird, die von Personen mit hohem Energiebedarf gegessen werden (Johnson-Down et al., 2003).

Ein Vergleich der Schlussfolgerungen dieser Studie mit der in Deutschland gängigen Praxis der Anreicherung von Lebensmitteln zeigt klar, dass diese nicht sachgerecht ist, um das Ziel der Verbesserung der Calciumzufuhr eines beträchtlichen Teils der Bevölkerung, insbesondere von älteren Frauen und Männern und von Kindern zwischen 7 und 12 Jahren zu erreichen, da Calcium überwiegend Getränken, Süßwaren, Milcherzeugnissen, Getränkepulvern und Fertiggerichten zugesetzt wird (Kersting et al., 1995). Die Calciummenge pro Portion

betrug im Median weniger als 10% des Referenzwertes der Nährwertkennzeichnungsverordnung (800 mg). Das ist viel, wenn es Süßigkeiten betrifft und wenig, wenn es sich um ein Fertiggericht handelt, da die Anzahl der Portionen unterschiedlich sein dürfte.

7.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Keine Änderung der jetzigen unregelmäßigen Praxis mit Anreicherung unterschiedlicher Lebensmittel

Vorteile: Der Verbraucher, der eine höhere Calciumzufuhr anstrebt, hat eine große Auswahl an angereicherten Lebensmitteln.

Nachteile: Das Ziel einer vorhersehbaren Verbesserung der Calciumversorgung von unterversorgten Verbrauchern wird nicht erreicht. Mögliche Irreführung der Verbraucher durch Bewerbung von nicht empfohlenen Lebensmitteln als "angereichert".

- b) Beschränkung der Anreicherung mit Calcium auf Lebensmittel, die Milchprodukte ersetzen können. Der Calciumgehalt sollte dem der ersetzten Produkte entsprechen: 120 mg/100 g für Getränke)

Vorteile: Da eine niedrige Calciumzufuhr in der Regel mit einem geringen oder fehlenden Verzehr von Milchprodukten einhergeht, sollten Ersatzlebensmittel dieselbe Calciummenge liefern.

Nachteile: Keine Sicherheit, dass Verbraucher, die Milchprodukte meiden, Ersatzlebensmittel verzehren.
Weitreichender Eingriff in die bestehende Anreicherungspraxis.

- c) Anreicherung von Getränken aller Art mit Calcium in gleicher Höhe wie Milch

Vorteile: Es können gut resorbierbare Calciumverbindungen verwandt werden. Eine eindeutige Nährwertkennzeichnung und Verzehrempfehlung kann dem Verbraucher bei der Auswahl behilflich sein.

Nachteile: Keine Sicherheit, dass die Verbraucher, deren Calciumversorgung mangelhaft ist, diese Getränke wählen.

- d) Keine Beschränkung der Calciumanreicherung auf eine Lebensmittelkategorie, stattdessen eine Höchstmenge von 30% des Referenzwertes der Nährwertkennzeichnungsverordnung (was zurzeit 240 mg, in Zukunft 300 mg entsprechen würde) pro 100 g oder 100 ml (entspricht der zukünftigen Werbeaussage "reich an")

Vorteile: Der Verzehr von zwei 100 g/ml-Mengen eines Lebensmittels führt zu einer signifikant höheren Calciumzufuhr (s. 7.4.1.1, Option b).

Nachteile: Lebensmittel mit dieser Anreicherung sollten nicht nach Appetit/Durst verzehrt und müssten entsprechend gekennzeichnet werden. Süßigkeiten müssten von der Möglichkeit der Anreicherung ausgeschlossen werden. Keine Sicherheit, dass die Verbraucher, deren Calciumversorgung mangelhaft ist, diese Lebensmittel wählen würden.

Calcium wird von einem etwa gleich großen Anteil der Bevölkerung in Mengen verzehrt, die unter- bzw. oberhalb der empfohlenen Zufuhr liegen. Eine mangelhafte Calciumversorgung birgt langfristige Risiken für die Gesundheit. Eine Calciumzufuhr oberhalb der tolerierbaren täglichen Zufuhr geht mit einem schlecht quantifizierbaren Risiko unerwünschter Effekte einher, wobei Personen mit Niereninsuffizienz und mit gleichzeitiger Einnahme von resorbierbaren Antazida und bestimmten Diuretika sowie Personen mit unzureichender Aufnahme anderer Mineralstoffe eine Risikogruppe darstellen. Zur gezielten Verbesserung einer unzureichenden Calciumzufuhr ist die Einnahme von Calciumsupplementen mit einer Tageshöchstmenge von 500 mg nach Meinung des BfR die am besten geeignete Möglichkeit, wenn eine Ernährungsumstellung nicht möglich oder nicht gewollt ist. Die Anreicherung von Lebensmitteln mit Calcium sollte auf wenige Lebensmittel beschränkt werden. Allerdings gibt es kein geeignetes Trägerlebensmittel, das mit vorhersehbarer Sicherheit das Problem der Unterversorgung mit Calcium lösen kann. Ersatzlebensmittel für Milchprodukte, die Calcium in gleicher Konzentration wie diese enthalten, oder eindeutig gekennzeichnete und mit Verzehrhinweisen versehene Getränke sind nach Auffassung des BfR die bevorzugten Handlungsoptionen.

7.5 Wissenslücken

- Es fehlen genaue und aktuelle Daten über die Höhe der Calciumzufuhr aus Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln in Deutschland.
- Es fehlen aktuelle Daten über die Verzehrhäufigkeit von Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln und deren Beitrag zur individuellen Calciumzufuhr.

7.6 Literatur

Abrams SA, Grusak MA, Stuff J, O'Brien KO (1997) Calcium and magnesium balance in 9-14-y old children. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 1172-1177.

Abrams SA, Wen J, Stuff J (1996) Absorption of calcium, zinc, and iron from breast milk by five- to seven-month-old infants. *Pediatr. Res.* 41: 384-390.

Alexy U, Kersting M (1999) Was Kinder essen - und was sie essen sollten. Hans Marseille Verlag, München.

Allgrove J (2003) Disorders of calcium metabolism. *Curr. Paediatr.* 13: 529-535.

Ames SK, Gorham BM, Abrams SA (1999) Effects of high compared with low calcium intake on calcium absorption and incorporation of iron by red blood cells in small children. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 44-48.

Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, Rothstein R, Summers RW, Snover DC, Beck GJ, Bond JH, Greenberg ER (2000) Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 340: 101-107.

Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A (2002) Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 346: 77-84.

Burtis WJ, Gay L, Insogna KL, Allison A, Broadus AE (1994) Dietary hypercalciuria in patients with calcium oxalate kidney stones. *Am. J. Clin. Nutr.* 60: 424-429.

Bushinsky DA (2001) Acid-base imbalance and the skeleton. *Eur. J. Nutr.* 40: 238-244.

Charles P, Eriksen EF, Hasling C, Sondergard K, Mosekilde L (1991) Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 266S-273S.

- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ (1993) A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Engl. J. Med.* 328: 833-838.
- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ (1997) Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann. Int. Med.* 126: 497-504.
- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- Dalton MA, Sargent JD, O'Connor GT, Olmstead EM, Klein RZ (1997) Calcium and phosphorus supplementation of iron-fortified infant formula: no effect on iron status of healthy full-term infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 921-926.
- Fleet JC, Wood RJ (1999) Specific 1,25(OH)₂-D₃ mediated regulation of transcellular calcium transport in Caco-2 cells. *Am. J. Physiol.* 276: G958-G964.
- FNB (1997) Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press, Washington, DC.
- Fujita T, Palmieri GMA (2000) Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. *J. Bone Miner. Metab.* 18: 109-125.
- Goldfarb S (1994) Diet and nephrolithiasis. *Ann. Rev. Med.* 45: 235-243.
- Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hulten L (1991) Calcium: effect on different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 112-119.
- Heaney RP (2002) Ethnicity, bone status, and the calcium requirement. *Nutr. Res.* 22: 153-178.
- Heaney RP (2003) Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 912-919.
- Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ (2002) Calcium and weight: clinical studies. *J. Am. Coll. Nutr.* 21: 152S-155S.
- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM (2002) Molecular mechanism of active Ca²⁺ reabsorption in the distal nephron. *Annu. Rev. Physiol.* 64: 529-549.
- Holt PR (1999) Dairy foods and prevention of colon cancer: human studies. *J. Am. Coll. Nutr.* 18: 379S-391S.
- Holt PR, Atilasoy EO, Gilman J, Guss J, Moss SF, Newmark H, Fan K, Yang K, Lipkin M (1998) Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods. A randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1074-1079.
- Hui SL, Zhou L, Evans R, Slemenda CW, Peacock M, Weaver CM, McClintock C, Johnston CC (1999) Rates of growth and loss of bone mineral in the spine and femoral neck in white females. *Osteoporosis Int.* 9: 200-205.

- Ilich-Ernst JZ, McKenna AA, Badenhop NE, Clairmont A, Andon MB, Nahhas RW, Goel P, Matkovic V (1998) Iron status, menarche and calcium supplementation in adolescent girls. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 880-887.
- Johnson-Down L, L'Abbé MR, Lee NS, Gray-Donald K (2003) Appropriate calcium fortification of the food supply presents a challenge. *J. Nutr.* 133: 2232-2238.
- Kalkwarf HJ, Harrast SD (1998) Effects of calcium supplementation and lactation on iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 67: 1244-1249.
- Kersting M, Alexy U (2000) Vitamin and mineral supplements for the use of children on the German market: products, nutrients, dosages. *Ann. Nutr. Metab.* 44: 125-128.
- Kersting M, Hansen C, Schöch G (1995) Übersicht der derzeitigen Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln in Deutschland. *Z. Ernährungswiss.* 34: 253-260.
- Kruse K, Kracht U, Kruse U (1984) Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 143: 25-31.
- Lin YC, Lyle RM, Weaver CM, McCabe LD, McCabe GP, Johnston CC, Teegarden D (2003) Peak spine and femoral neck bone mass in young women. *Bone* 32: 546-553.
- Lynch SR (2000) The effect of calcium on iron absorption. *Nutr. Res. Rev.* 13: 141-158.
- Martin AD, Baily DA, McKay HA, Whiting S (1997) Bone mineral and calcium accretion during puberty. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 611-615.
- Massey L, Whiting S (1995) Dietary salt, urinary calcium and kidney stone risk. *Nutr. Rev.* 53: 131-139.
- Massey LK, Whiting SJ (1993) Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J. Nutr.* 123: 1611-1614.
- Matkovic V (1991) Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 245S-260S.
- Matkovic V, Heaney RP (1992) Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am. J. Clin. Nutr.* 55: 992-996.
- Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzagournis MA, Lagger BJ, Goel PK (1995) Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am. J. Clin. Nutr.* 62: 417-425.
- McKenna AA, Ilich JZ, Andon MB, Wang C, Matkovic V (1997) Zinc balance in adolescent females consuming a low-or high-calcium diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 1460-1464
- McMillan DE, Freeman RB (1965) The milk alkali syndrome: a study of the acute disorder with comments on the development of the chronic condition. *Medicine* 44: 485-501.
- Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hintzpeter B (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin.
- Mensink GBM, Stroebel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 61: S132-S137.
- Miller JZ, Smith DL, Flora L, Slemenda C, Jiang X, Johnston CC (1988) Calcium absorption from calcium carbonate and a new form of calcium (CCM) in healthy male and female adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 48: 1291-1294.
- Minihane AM, Fairweather-Tait SJ (1998) Effect of calcium supplementation on daily non-heme-iron absorption and long-term iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 96-102.
- Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ (1978) Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J. Pediatr.* 92: 906-910.

- Oliveri B, Parisi MS, Zeni S, Mautalen C (2004) Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. *Nutrition* 20: 235-240.
- Pak CYC (1998) Kidney stones. *Lancet* 351: 1797-1781.
- Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Towsen J, Waters O (1975) A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 292: 497-501.
- Peacock M (1991) Calcium absorption efficiency and calcium requirements in children and adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 261S-265S.
- Raschke M, Jahreis G (2002) Der Einfluss von Calciumsupplementen auf den Stoffwechsel von Calcium und weiteren Mineralstoffen. *Ernährung im Fokus* 2/05: 110-113.
- Riggs BL, O'Fallon WM, Muse J, O'Conner MK, Melton LJ (1996) Long-term effects of calcium supplementation on serum PTH, bone turnover, and bone loss in elderly women (Abstr.). *J. Bone Miner. Res.* 11: S118.
- SCF (1993) Reports of the Scientific Committee for Food for the European Community. 31st series. Nutrient and energy intakes for the European Community. Kommission der EG, Luxemburg.
- SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Calcium. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out194_en.pdf.
- Schönau E (2004) The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr. Nephrol.* 19: 825-831.
- Sichert-Hellert W, Kersting M (2001) Trendwende im Beitrag angereicherter Lebensmittel zur Nährstoffzufuhr? Ergebnisse der DONALD Studie. *Ernährung im Fokus* 1: 203-206.
- Sichert-Hellert W, Kersting M, Manz F (2001) Changes in time-trends of nutrient intake from fortified and non-fortified food in German children and adolescents - 15 year results of the DONALD Study. *Eur. J. Nutr.* 40: 49-55.
- Sippy B (1915) Gastric and duodenal ulcer: medical cure by an efficient removal of gastric juice corrosion. *J. Am. Med.* 64: 1625-1630.
- Sokoll LJ, Dawson-Hughes B (1992) Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 1045-1048.
- Sowers MFR, Jannausch M, Wood C, Pope SK, Lachance LL, Peterson B (1998) Prevalence of renal stones in a population-based study with dietary calcium, oxalate, and medication exposures. *Am. J. Epidemiol.* 147: 914-920.
- Spencer H, Kramer L, Norris C, Osis D (1984) Effect of calcium and phosphorus on zinc metabolism in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 40: 1213-1218.
- Spencer H, Rubio N, Kramer L, Norris C, Osis D (1987) Effect of zinc supplementation on the intestinal absorption of calcium. *J. Am. Coll. Nutr.* 6: 47-51
- Suojanen A, Raulio S, Ovaskainen M-L (2002) Liberal fortification of foods: the risks. A study relating to Finland. *J. Epidemiol. Commun. Health* 56: 259-264.
- Teegarden D (2003) Calcium intake and reduction in weight or fat mass. *J. Nutr.* 133: 249S-251S.
- Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, Zhao J, McCabe GP, Lyle RM, Peacock M, Slemenda C, Johnston CC, Weaver CM (1995) Peak bone mass in young women. *J. Bone Miner. Res.* 10: 711-715.
- van de Vijver LPL, Kardinaal AFM, Charzewska J, Rotily M, Charles P, Maggiolini M, Ando S, Vaananen K, Wajszczyk B, Heikkinen J, Deloraine A, Schaafsma G (1999) Calcium intake is weakly but consistently negatively associated with iron status in girls and women in six European countries. *J. Nutr.* 129: 963-968.

Weaver CM (2001) Calcium. In: Present Knowledge and Nutrition. 8th Edition. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, Washington, DC, p. 273-280.

Whiting SJ, Green TJ, MacKenzie EP, Weeks SJ (1998) Effects of excess protein, sodium and potassium on acute and chronic urinary calcium excretion in young women. *Nutr. Res.* 18: (1998) 475-487.

Whiting SJ, Wood RJ (1997) Adverse effects of high-calcium diets in humans. *Nutr. Rev.* 55: 1-9.

Wood R, Zheng J (1997) High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 1803-1809.

Wood RJ, Zheng JJ (1990) Milk consumption and zinc retention in postmenopausal women. *J. Nutr.* 120: 398-403.

Yan L, Prentice A, Dibba B, Jarjou LMA, Stirling DM (1996) The effect of long-term calcium supplementation on indices of iron, zinc, and magnesium status in lactating Gambian women. *Br. J. Nutr.* 76: 821-831.

8 Risikobewertung von Phosphor

8.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Phosphor weisen darauf hin, dass bei sonst gesunden Personen nicht mit einer unzureichenden Versorgung mit dem Mineralstoff Phosphor zu rechnen ist, teilweise liegt die Zufuhr oberhalb der diesbezüglichen Empfehlungen (Versorgungskategorie 4).

Phosphor ist entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen nicht sachgerecht klassifizierbar. Nach Einschätzung des BfR ist für diesen Stoff unter Berücksichtigung der bekannten Datenlage insgesamt ein mäßiges Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen anzunehmen.

Aus Sicht des BfR ist festzustellen, dass angesichts der weiten Verbreitung von Phosphor in Lebensmitteln, der darüber hinaus häufigen Verwendung von Phosphaten als Zusatzstoff zu technologischen Zwecken und der insgesamt ausreichenden, teilweise über den Bedarfswerten liegenden Zufuhr eine Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln mit Phosphor zu ernährungsphysiologischen Zwecken nicht als sinnvoll erachtet wird und nicht erfolgen sollte.

Die Risikobetrachtung zeigt keine Hinweise dafür, dass bei einer Supplementierung mit pro Tag maximal 250 mg Phosphor als Phosphat bei sonst gesunden Erwachsenen zusätzlich zur üblichen Ernährung mit offenkundigen unerwünschten Wirkungen zu rechnen wäre. Hinweise, die für den Nutzen oder die Eignung einer Phosphat-Supplementierung zu ernährungsphysiologischen Zwecken sprechen würden, liegen nicht vor.

Zufuhrempfehlung	ab 15 bis unter 19 Lebensjahre:	1250 mg/Tag
	ab 19 Lebensjahre:	700 mg/Tag
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	1488	1188
P 2,5	839	592
P 97,5	2517	1988
Tolerable Upper Intake Level	noch nicht definiert (EFSA)	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	250 mg/Tagesdosis (Erwachsene)	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

8.2 Nährstoffbeschreibung

8.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Phosphor, chemisches Symbol P, CAS-Nr.: 7723-14-0, ist ein für den Menschen essentieller Mineralstoff, ein Nichtmetall aus der fünften Hauptgruppe des Periodensystems mit der Ordnungszahl/Atomzahl 15 und einer relativen Atommasse von 30,97. Die Häufigkeit dieses Elements in der Erdkruste wird mit 0,09% angegeben. Aufgrund seiner Reaktionsfähigkeit kommt Phosphor in der Natur nur gebunden vor, vor allem in Form von Salzen der Phosphorsäure (Phosphaten) und in verschiedenen Apatitmineralien. Phosphor liegt in seinen Verbindungen v.a. in den Wertigkeitsstufen -3, +3 und +5 vor, es sind aber auch alle anderen Wertigkeitsstufen zwischen -3 und +5 möglich (Garg und Anderson, 2003).

Nach Richtlinie 2002/46/EG vom 10.06.2002 darf Phosphor Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden. Als Begleitung ist ein derartiger Zusatz ebenfalls zu Ernährungszwecken

möglich in Riboflavin-5'-phosphat, Pyridoxin-5'-phosphat, Calciumglycerophosphat, Calciumsalze der Orthophosphorsäure, Magnesiumglycerophosphat, Magnesiumsalze der Orthophosphorsäure, Eisennatriumdiphosphat, Eisendiphosphat (Eisenpyrophosphat), Natriumsalze der Orthophosphorsäure, Kaliumglycerophosphat sowie Kaliumsalze der Orthophosphorsäure. Verbindliche Obergrenzen wurden in diesem Zusammenhang bisher nicht festgelegt. Vergleichbares gilt bezüglich Richtlinie 2001/15/EG vom 15.02.2001.

Phosphate, z.B. bestimmte Orthophosphate, Di-, Tri- und Polyphosphate, sind seit langem als Lebensmittelzusatzstoffe in Gebrauch und in der EU als solche zugelassen, z.B. Orthophosphorsäure (E 338) als Säuerungsmittel bei Cola-Getränken. Derartige phosphathaltige Zusatzstoffe dienen z.B. als Säureregulatoren, Emulgatoren, Säurestabilisatoren, Antioxidationsmittel, Konservierungsstoffe, zur Erhaltung der Rieselfähigkeit pulverförmiger Lebensmittel, Schmelzsalze, Trennmittel, modifizierte Stärken.

8.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Im Körper des Neugeborenen finden sich ca. 17 g Phosphor, in dem des Erwachsenen ca. 600-700 g. Mehr als 85% des Phosphors sind im Skelett und im Zahnapparat enthalten, ca. 65-80 g in den übrigen Geweben und nur etwa 2 g im Blut (D-A-CH, 2000). Der Körper des Neugeborenen besteht zu ca. 0,5% aus Phosphor, der des Erwachsenen zu 0,65-1,1% (FNB, 1997).

Organische Phosphat-Verbindungen (Proteine, Nukleinsäuren, Phospholipide, Vitamine) werden durch Phosphatasen hydrolysiert und im Dünndarm als anorganisches Phosphat resorbiert. Hohe Konzentration von Eisen, Calcium oder Aluminium reduzieren die Bioverfügbarkeit, während 1,25-Hydroxycholecalciferol diese erhöht. Vitamin D erhöht die gastrointestinale Aufnahme von Phosphat (Marcus, 1995; Martindale, 1999).

Beim Säugling, Kleinkind und Kind beträgt die Phosphorabsorption zwischen 65 und 90% und es besteht eine positive Phosphat-Balance. Der Erwachsene absorbiert aus einer gemischten Kost anorganisches Phosphat zwischen 55 und 70% (FNB, 1997). Bei hohen Calciumzufuhren kann es zur Komplexbildung kommen, was die Resorption von Phosphor hemmen kann. Aus Getreidekörnern ist die Bioverfügbarkeit gering, da Phosphor hierin vorwiegend in Form von Phytinsäure (Hexaphosphatester des Inositols) gebunden vorliegt. So ist Getreide wegen des Fehlens der Phytathydrolase im menschlichen Verdauungstrakt eine relativ schlechte Phosphatquelle, allerdings kann Phytin durch mikrobielle Phytase (z.B. bei der Brotherstellung durch Sauerteig oder spezielle Teigführung) abgebaut werden (D-A-CH, 2000; Löffler und Petrides, 2003).

Wichtigstes Organsystem zur Phosphor-Homöostase ist die Niere. Phosphor wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus durch einen Natrium-Cotransport zu etwa 80% rückresorbiert. Bei sinkender glomerulärer Filtrationsrate sinkt die Calciumkonzentration im Plasma, während die Phosphatkonzentration steigt, da in diesem Fall die Niere weder Phosphat ausreichend ausscheiden, noch Calcium genügend rückresorbieren kann. Sinkende Plasmakonzentration von Calcium bewirkt eine Erhöhung der Parathormonausschüttung, u.a. mit der Folge der erhöhten Calcium- und Phosphatfreisetzung aus den Knochen. Daher ist bei bestehender Niereninsuffizienz eine Reduktion der Phosphataufnahme auf 800-1000 mg/Tag indiziert, je nach Schweregrad der Niereninsuffizienz unter zusätzlicher Verwendung von Phosphatbindern (Bowman und Russel, 2001; Lexikon der Ernährung, 2002). Bei quantitativer Erfassung der Phosphatausscheidung muss diese wegen ausgeprägtem Tag-Nacht-Rhythmus über den 24-Stunden-Urin erfolgen. Die renale Phosphatausscheidung wird durch Parathormon, Calcitonin, Calciumzufuhr, Östrogene, Thyroxin, und eine Acidose erhöht, durch Wachstumshormon, Insulin und Cortisol erniedrigt (Löffler und Petrides, 2003). Der Stoffwechsel anorganischen Phosphats ist eng mit dem des Calciums verknüpft.

Funktion: Im Hydroxylapatit trägt Phosphor zur Verfestigung der Knochenstruktur bei. In den Hydroxyapatit-Verbindungen sind Calcium und Phosphor im konstanten Verhältnis von etwa 2:1 enthalten (Bowman und Russel, 2001). Phosphat ist zusammen mit Calcium der Hauptbestandteil des anorganischen Anteils des Skeletts. Organische Phosphorverbindungen sind wichtige Bausteine von Nukleinsäuren, die in allen lebenden Zellen vorkommen. Phospholipide, wie z.B. Lecithine, sind wichtige Strukturelemente von Zellmembranen. Zahlreiche Stoffwechselprozesse der Zelle werden durch Phosphorylierungsreaktionen reguliert. Als Bestandteil von Adenosintriphosphat (ATP) spielt Phosphor eine Schlüsselrolle bei der zellulären Energiebereitstellung und -umsetzung. Im Muskelgewebe ist vor allem Kreatinphosphat, die phosphorylierte Form des Kreatins, neben ATP wichtiger Energielieferant. Als Dihydrogenphosphat-Hydrogenphosphat-System wirkt Phosphat als Puffer im Intrazellularraum und Blutplasma im Rahmen des Säure-Basen-Haushalts (D-A-CH, 2000; Garg und Anderson, 2003; Grimm und Jahreis, 2000; Löffler und Petrides, 2003).

Bedarf: Der durchschnittliche Bedarf für Erwachsene wird mit 580 mg/Tag angegeben (FNB, 1997). Auf dieser Basis wurde von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung bei einem Variationskoeffizienten von 10% und einem Zuschlag von 20% eine empfohlene Zufuhr für Erwachsene von 700 mg/Tag abgeleitet. In Pubertät und Adoleszenz ist der Phosphorbedarf aufgrund der Gewebsnettoneubildung sowie insbesondere wegen des Knochenwachstums erhöht, weshalb für diese Personengruppen die empfohlene Zufuhr mit 1250 mg/Tag angegeben wird. Während der Schwangerschaft und Stillzeit ergeben sich ebenfalls im Vergleich zu normalen Erwachsenen erhöhte Zufuhrempfehlungen (D-A-CH, 2000).

Tabelle 16: Empfohlene tägliche Zufuhr von Phosphor

Alter	Zufuhrempfehlung (mg/d)
Säuglinge	
0 bis unter 4 Monate (Schätzwert)	120 mg
4 bis unter 12 Monate	300 mg
Kinder	
1 bis unter 4 Lebensjahre	500 mg
4 bis unter 7 Lebensjahre	600 mg
7 bis unter 10 Lebensjahre	800 mg
10 bis unter 15 Lebensjahre	1250 mg
Jugendliche und Erwachsene	
15 bis unter 19 Lebensjahre	1250 mg
19 bis 65 Lebensjahre und älter	700 mg
Schwangere	800 mg (< 19 Lebensjahre 1250 mg)
Stillende	900 mg (< 19 Lebensjahre 1250 mg)

(nach D-A-CH, 2000)

Diese genannten Empfehlungen stehen von der Größenordnung her im Einklang mit den in den Ländern USA und Kanada ausgesprochenen Empfehlungen zur Phosphatversorgung, welche sich für Säuglinge auf AI (Adequate Intake) bzw. für Kinder, Jugendliche und Erwachsene auf RDA (Recommended Dietary Allowance) beziehen. Hiernach lautet die empfohlene tägliche Zufuhr: Säuglinge (0-6 Lebensmonate: 100 mg; 6-12 Lebensmonate: 275 mg), Kinder und Jugendliche (1-3 Lebensjahre: 460 mg; 4-8 Lebensjahre: 500 mg; 9-18 Lebensjahre: 1250 mg), Erwachsene (19->70 Lebensjahre: 700 mg), Schwangere und Stillende abhängig vom Lebensalter (FNB, 1997).

Wechselwirkungen: Mit Aluminium geht Phosphat unlösliche, nicht resorbierbare Verbindungen ein, so dass die Phosphatresorption therapeutisch durch Aluminiumhydroxidgel gehemmt werden kann (D-A-CH, 2000; Löffler und Petrides, 2003). Calcium- und Phosphatsalze können im Falle der Vermischung unlösliche Calcium-Phosphat-Präzipitationen bilden (Martindale, 1999).

8.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Phosphor ist einer der am weitesten verbreiteten Nährstoffe. Reich an Phosphor sind v.a. proteinreiche Lebensmittel wie Milch, Fleisch, Fisch und Eier. Wesentliche Mengen werden mit Fleisch und Wurstwaren (24%), Brot (14%) und Käse (9%) sowie mit Milchprodukten aufgenommen (Grimm und Jahreis, 2000; Kasper, 1996). Auch Nüsse, Hülsenfrüchte, Obst und Gemüse enthalten größere Mengen Phosphor. Relativ wenig Phosphor liefern dagegen Obst und frisches Gemüse. Vielen industriell hergestellten Lebensmitteln wird Phosphat zugesetzt, wie z.B. Colagetränken.

Tabelle 17: Phosphorgehalt verschiedener Lebensmittel

Lebensmittel (pro 100 g verzehrbare Anteil)	Phosphor (mg)
Kakaopulver	656
Sonnenblumenkerne	618
Gouda (30% Fett i. Tr.)	600
Camembert (30% Fett i. Tr.)	540
Geflügelmortadella	458
Roggenknäckebrötchen	433
Ölsardinen	430
Linsen	411
Vollkornkekse	294
Hühnerei	216
Kasseler	214
Mischbrot	203
Eiernudeln	191
Schweinebraten	180
Quark (20% Fett i.Tr.)	165
Bananen	28
Äpfel	12

(nach Brockhaus Ernährung, 2001)

Zusatzstoffe: Phosphate, z.B. bestimmte Orthophosphate, Di-, Tri- und Polyphosphate, sind seit langem als Lebensmittelzusatzstoffe in Gebrauch und in der EU als solche in Hinblick auf ihren technologischen Zweck zugelassen, z.B. als Säureregulatoren, Emulgatoren, Säurestabilisatoren, Antioxidationsmittel, Konservierungsstoffe, Schmelzsalze, Trennmittel, modifizierte Stärken.

Über die zu erwartende Höhe der Aufnahme von Zusatzstoffen liegen aus der Europäischen Union nur vorläufige Schätzungen vor. Danach kann angenommen werden, dass bei Erwachsenen die geschätzte Aufnahme der phosphathaltigen Zusatzstoffe E 338, E 339, E 340, E 341, E 343, E 450, E 451 und E 452 die MTDI-Werte (Maximum Tolerable Daily Intake) von 70 mg Gesamtaufnahme Phosphor pro kg Körpergewicht nicht überschreitet. Bei Kleinkindern wird die Spannweite der geschätzten Aufnahme mit 53-172% angegeben, danach wäre also bei dieser Personengruppe eine Überschreitung der genannten Obergrenze für diese Zusatzstoffe bereits möglich. Im Bericht wird einschränkend darauf verwiesen, dass es sich bei der erfolgten Berechnung um eine konservative Schätzung der Aufnahme unter der Annahme handelt, dass diese Zusatzstoffe im größtmöglichen Spektrum von Lebensmitteln und in der zulässigen Höchstmenge verwendet werden. Weitere Untersuchungen sind nötig (KOM EU, 2001).

Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel: Phosphor kann als Begleitung verschiedener Vitamine/Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln enthalten sein. Eine eigentliche Nahrungsergänzung mit Phosphor über den Weg von Nahrungsergänzungsmitteln dürfte eher selten sein.

Versorgungszustand:

Zufuhr: Während der Verzehr an Phosphor in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1973/74 im Mittel 1440 mg pro Tag und Person aufwies, wurden 1978/79 täglich 1570 mg Phosphor aufgenommen. 1980/1981 lagen die Werte im Mittel bei 1236 mg für Frauen und 1598 für Männer (DGE, 1980; 1996; Grimm und Jahreis, 2000).

Nach der Nationalen Verzehrsstudie der Bundesrepublik Deutschland betrug 1985-1989 die Phosphoraufnahme im Mittel bei Frauen 1040 mg/Tag und bei Männern 1326 mg/Tag (DGE, 1996; Grimm und Jahreis, 2000). Dabei lag der Median der Phosphorzufuhr altersabhängig bei männlichen Personen ab 7 Lebensjahren zwischen 1208 und 1553 mg/Tag, wobei die 97,5 Perzentilen je nach Altersgruppe zwischen 1946 und 2916 mg/Tag lagen. Für weibliche Personen ab 7 Lebensjahren lag der Median der Phosphorzufuhr altersabhängig zwischen 1123 und 1232 mg/Tag, die 97,5 Perzentilen lagen je nach Altersgruppe zwischen 1813 und 2075 mg/Tag (Adolf et al., 1995). In der diesbezüglichen Unterstichprobe mit Erwachsenen und Einsatz spezieller klinisch-chemischer Methoden (VERA-Studie) lag der Median der Phosphoraufnahme für Frauen bei 1188 mg/Tag (97,5 Perzentile: 1988 mg/Tag) und für Männer 1488 mg/Tag (97,5 Perzentile: 2517 mg/Tag) (Heseker et al., 1994).

Im Rahmen des Ernährungssurveys 1998, eines der Module des von 1997 bis 1999 durchgeführten Bundes-Gesundheitssurveys, lagen in einer zufällig gewählten Unterstichprobe die Werte der täglichen Phosphor-Aufnahme bezüglich Personen ohne Verzehr von Vitamin-/Mineralstoffpräparaten bei Männern im Mittel bei 1712 mg (95%-Konfidenzintervall: 1694-1730) und bei Frauen bei 1317 mg (95%-Konfidenzintervall: 1305-1329). Bei Personen mit Verzehr von Vitamin-/Mineralstoffpräparaten mindestens einmal pro Woche lagen die Werte bei Männern im Mittel bei 1783 mg (95%-Konfidenzintervall: 1741-1824) und bei Frauen bei 1354 mg (95%-Konfidenzintervall: 1328-1380) (Mensink und Ströbel, 1999).

Nach Verzehrdaten aus den USA liegt die höchste mittlere Aufnahme von Phosphor bei männlichen Personen zwischen 19 und 30 Lebensjahren bei einem Wert von 1,7 g/Tag. Die höchste 95ste Perzentile der Phosphoraufnahme liegt bei 2,5 g/Tag, dies bei männlichen Jugendlichen zwischen 14 und 18 Lebensjahren (FNB, 1997).

Nach Verzehrdaten aus dem Vereinigten Königreich liegt die mittlere Aufnahme von Phosphor aus Lebensmitteln bei Erwachsenen bei 1260 mg/Tag, die 97,5 Perzentile wird mit 2110 mg/Tag angegeben (EVM, 2003).

Grundsätzlich ist der Bedarf an Phosphor mit dem des Calciums eng verbunden, so scheint eine Senkung der Aufnahme von Phosphor zugunsten einer Erhöhung der Calciumaufnahme vorteilhaft zu sein.

Die bekannten Verzehrdaten weisen darauf hin, dass die Aufnahme des essentiellen Nährstoffs Phosphor die Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr im allgemeinen erreicht und teilweise überschreitet. Für die Notwendigkeit ergänzender Gaben von Phosphor zur Vorbeugung vor etwaigen Mangelzuständen ergeben sich keine Hinweise.

Plasmakonzentration: Angaben zur normalen Phosphatkonzentration im Plasma (anorganisches Phosphor) von Erwachsenen liegen bei 0,8-1,4 mmol/L (SCF, 1992) und für Kinder bei 1,29-2,26 mmol/L (Bowman und Russel, 2001). Das Gesamtphosphor im Blut – einschließlich Phospholipide der roten Blutzellen und Lipoproteine im Plasma – liegt bei ca. 13 mmol/L, entsprechend ca. 400 mg/L (FNB, 1997). Zur Umrechnung der Werte von g zu mmol ist mit

Faktor 32,29 zu multiplizieren, von mg/dl zu mmol/L mit Faktor 0,3229; 1 mg Phosphor entspricht 0,03229 mmol (Bowman und Russel, 2001). In den Körperflüssigkeiten liegt Phosphor zu ca. 30% in anorganischer Form vor, überwiegend als divalentes HPO_4^{2-} -Ion oder monovalentes H_2PO_4^- -Ion, bei pH 7,40 im Verhältnis von 4:1 (Marcus, 1995; Martindale, 1999). Organische Phosphatverbindungen wie Phosphatester, lipid- und proteingebundenes Phosphat liegen ebenfalls vor (Garg und Anderson, 2003).

Die Höhe des Serumphosphatspiegels unterliegt einem Tag-Nacht-Rhythmus (früh/vormittags am niedrigsten, nachmittags/abends am höchsten) und wird insbesondere durch das Lebensalter (mit dem Alter abnehmend) und die Ausscheidungskapazität der Nieren, aber auch durch die Phosphorzufuhr mit der Nahrung bestimmt. Die Nierenausscheidung (Transportmaximum-Phosphat/glomeruläre Filtrationsrate) ist eine wichtige Regulationsgröße für die Höhe des Serumphosphatspiegels und damit für die Homöostase des Phosphorhaushaltes (D-A-CH, 2000; Robertson, 1976). Überfordert die filtrierte Phosphatmenge das Transportmaximum des proximalen Tubulus, so erscheint Phosphat im Urin. Das geschieht bei Plasmakonzentrationen >1 mmol/L, die auch bereits beim Gesunden überschritten werden (Löffler und Petrides, 2003). Die Phosphatkonzentration im Plasma lässt keine genauen Rückschlüsse auf den Gesamtkörperbestand an Phosphor zu und ist kein sinnvoller Indikator (Bowman und Russel, 2001; Martindale, 1999).

Die im Vergleich zu Erwachsenen relativ hohen Serumphosphatspiegel von Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern begünstigen die Mineralisation des Skeletts (Marcus, 1995). Beim Erwachsenen spiegelt die täglich über die Nieren ausgeschiedene Phosphatmenge die aus der Nahrung absorbierte Menge wider (D-A-CH, 2000; Robertson, 1976). Der geringe Phosphorgehalt der Frauenmilch (Souci et al., 2000) entspricht der bei Säuglingen alterstypisch relativ niedrigen Nierenfunktionskapazität, deren Fähigkeit zur Ausscheidung insbesondere von Phosphat relativ gering ist (D-A-CH, 2000; Manz, 1992).

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Phosphor weisen darauf hin, dass bei sonst gesunden Personen nicht mit einer unzureichenden Versorgung mit dem Mineralstoff Phosphor zu rechnen ist, teilweise liegt die Zufuhr oberhalb der Empfehlungen (Versorgungskategorie 4).

8.3 Risikocharakterisierung

8.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

In einer klinischen Studie mit Patientinnen mit Osteoporose (Alter: 50-75 Lebensjahre) wurden für 7 Tage orale Phosphorgaben (als Phosphat) von pro Tag 750 mg (19 Patientinnen), 1500 mg (19 Patientinnen) oder 2250 mg (21 Patientinnen) in Form von Brausetabletten (Mischung aus Ammoniumphosphat, Kaliumphosphat und Glycerolphosphat) im Vergleich zu Placebo (21 Patientinnen) verabreicht. In der 750 mg-Gruppe zeigten 2 von 19 Patientinnen gastrointestinale Beschwerden (wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), in der 1500 mg-Gruppe war dies bei 3 von 19 Patientinnen der Fall und unter 2250 mg bei 7 von 20 Patientinnen. Die Konzentrationen von Phosphat und Calcium im Serum zeigten keine signifikante Änderung. Die Konzentration von Parathormon im Serum stieg in den beiden Gruppen mit 1500 mg und 2250 mg signifikant an, nicht jedoch in der Gruppe, welche 750 mg erhalten hat (Brixen et al., 1992; EVM, 2003).

In einer einwöchigen Cross-over-Studie mit 10 gesunden männlichen Probanden erfolgte neben einer definierten Diät mit pro Tag 800 mg Calcium und 800 mg Phosphor eine Supplementierung von täglich 1000 mg Phosphor als Phosphat. In einer zweiten einwöchigen Studie mit 12 gesunden männlichen Probanden wurden ansteigende Phosphat-Dosen von 0 mg, 1000 mg, 1500 mg und 2000 mg Phosphor pro Tag verabreicht. Die definierte Diät enthielt 1000 mg Calcium und 1000 mg Phosphor als Phosphat pro Tag. In beiden Studien

zeigte sich ein Anstieg der Urin-Phosphat-Ausscheidung und ein Abfall der Urin-Calcium-Ausscheidung. Ein Anstieg der Parathormon-Konzentration im Serum zeigte sich nur in der ersten Studie, nicht in der zweiten. Änderungen der Serumwerte für Phosphat und Osteocalcin (bestimmtes Knochenmatrix-Protein als biochemischer Parameter der Knochenneubildung) zeigte sich nicht. Diarrhoe trat bei einem Probanden unter 2000 mg Phosphat auf (Whybro et al., 1998).

8.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

8.3.2.1 Mangel

Ein nutritiver Phosphormangel ist infolge der reichlichen Zufuhr von Phosphor mit der Nahrung kaum möglich. Praktisch alle üblichen Lebensmittel enthalten diesen Nährstoff. Eine phosphatarne Ernährung ist gleichzeitig arm an Protein, Calcium sowie Vitaminen der B-Gruppe (Grimm und Jahreis, 2000). Restriktion der Phosphataufnahme senkt vorübergehend den Phosphatserumspiegel und erhöht den Calciumspiegel (Jellin et al., 2002). Schwere Malabsorption und chronischer Alkoholismus können zu Phosphatmangel führen, auch Fälle von unzureichender parenteraler Ernährung. Eine bestehende Hypophosphatämie ist zunächst asymptomatisch. Mit klinischen Symptomen ist zu rechnen, wenn die Plasmakonzentration unter ca. 0,3 mmol/L fällt. Symptome sind z.B. neuromuskuläre Dysfunktion, Muskelschwäche (D-A-CH, 2000; Marcus, 1995; Martindale 1999). Anhaltende Hypophosphatämie kann zu Wachstumsstörungen, Rachitis (Kinder), Skelettdeformationen, hämolytische Anämie, Kardiomyopathie und Osteomalazie (Erwachsene) führen (FNB, 1997; Ketz, 1990; Lexikon der Ernährung, 2002; SCF, 1992).

Im Tierexperiment führte ein durch die Auswahl phosphorarmer Nahrung hervorgerufener Phosphormangel zu Hypercalcämie, Hypophosphatämie und Wachstumsstörungen besonders der Knochen (Grimm und Jahreis, 2000; Hoshino et al., 1998).

Phosphormangel kann auch Folge übermäßigen Gebrauchs von aluminiumhaltigen Antacida sein, und kann bei bestimmten Nierenfunktionsstörungen, Hyperparathyreoidismus oder Vitamin D-Mangel auftreten. Die X-chromosomale familiäre Hypophosphatämie ist Ausdruck einer Fehlfunktion der intestinalen und/oder renalen Phosphatcarrier und geht mit Rachitis und Zwergwuchs einher (Lexikon der Ernährung, 2002; Marcus, 1995; Martindale, 1999).

Als weitere Ursache einer Hypophosphatämie gelten Verteilungsstörungen (ohne zellulären Phosphatmangel), z.B. durch Verlagerung von Phosphor in die Knochen bei gesteigerter Mineralisation oder in die Zellen zur Phosphorylierung von Glucose und Fructose und für die ATP-Synthese. Eine solche Verteilungsstörung wird häufig nach Fasten durch Wiederaufnahme von Nahrung oder nach Insulintherapie bei metabolischer Azidose beobachtet (Hartig, 1994).

8.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Der gesunde Organismus scheidet überschüssiges Phosphor infolge übermäßiger Phosphatzufuhr mit dem Harn aus (SCF, 1992). Phosphorzufuhren als Phosphat von 1,5 bis 2,5 g pro Tag können einen Abfall des Calciumspiegels im Serum (Hypocalcämie) und einen Anstieg der Serumkonzentration von Parathormon bewirken. Man nimmt an, dass sich hierdurch die Calciumbilanz zunächst nicht verschlechtert und die Knochenabbauprozesse nicht erhöht sein sollen (Bizik et al., 1996; Spencer et al., 1988). Die Einhaltung eines bestimmten Ca:P-Verhältnisses in der Nahrung bei Erwachsenen soll nicht erforderlich sein (D-A-CH, 2000; FNB, 1997), jedoch finden sich zu dieser Frage in der Literatur auch kontroverse Beiträge (Bowman und Russel, 2001). Bei Kindern wird ein Verhältnis Ca:P in der Nahrung von 0,9:1 bis 1,7:1 mmol/mmol empfohlen (EVM, 2003; SCF, 1992). Im Falle hoher Phosphatzufuhr bei gleichzeitig inadäquat niedriger Calciumzufuhr und damit verbundenem Anstieg

des Parathormons (sekundärer Hyperparathyreoidismus) ist eine erhöhte Rate des Knochen-Turnovers mit der Folge der Begünstigung osteoporotischer Prozesse zu erwarten (Garg und Anderson, 2003).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, z.B. bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, kann es im Rahmen überhöhter Phosphorzufuhr zu Hyperphosphatämie, Nephrocalcinose und ektopischen Calcifikationen unter Verlust des Calciums der Knochen kommen. Auch bei Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (Hypoparathyreoidismus) kann es zur Hyperphosphatämie kommen (Martindale, 1999). Beim Gesunden sind Phosphorintoxikationen infolge überhöhter alimentärer Zufuhr nicht bekannt geworden. Der obere Grenzwert für noch normale Serum-Phosphatspiegel beim Erwachsenen (19 bis 70 Lebensjahre) ist bei einer täglichen Zufuhr von 3,5 g Phosphor (113 mmol) erreicht (D-A-CH, 2000; FNB, 1997).

Bei länger bestehender Hyperphosphatämie kommt es zu einer anormalen Verkalkung, insbesondere der bradytrophen Gewebe (Schleimbeutel, Gelenke). Bei akuter Hyperphosphatämie steigt die Calciumbindung, wodurch Hypocalcämie und Tetanie auftreten können (Hartig, 1994).

Als Folgen einer kurzzeitigen exzessiven oralen Phosphoraufnahme können Magen-Darmbeschwerden mit Übersäuerung, Blähungen, Erbrechen und Durchfall auftreten (Grimm und Jahreis, 2000). Grundsätzlich können alle Phosphatsalze bei oraler Aufnahme zu gastrointestinalen Irritationen sowie zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt führen, einschließlich Hyperphosphatämie und Hypocalcämie sowie in Abhängigkeit vom jeweiligen Begleiton zu weiteren Störungen (Jellin et al., 2002). Schwerwiegende Elektrolytstörungen wurden auch unter der Anwendung von phosphathaltigen Klistieren bzw. Darmspülungen beobachtet (Martindale, 1999).

Als unerwünschte Wirkung einer oralen Aufnahme von pro Tag 750 mg Phosphor (als Phosphat) und mehr als Supplement bzw. Nahrungsergänzung wurde Diarrhoe beschrieben (EVM, 2003).

Der postulierte Einfluss von übermäßiger Phosphorzufuhr auf kindliche Verhaltensstörungen konnte bis jetzt wissenschaftlich nicht belegt werden (Hill, 1998; Manz, 1986; Overmeyer und Ebert, 1999; Robinson und Ferguson, 1992; Stare et al., 1980).

8.4 Sichere Gesamttageszufuhr

Der UL (Tolerable Upper Intake Level) von Phosphor wurde für die Länder USA und Kanada wie folgt abgeleitet: Säuglinge: nicht bestimmbar; Kinder (1 bis einschl. 8 Jahre): 3 g/Tag; Kinder ab 9 Jahre, Jugendliche, Erwachsene bis einschl. 70 Lebensjahre: 4 g/Tag; Erwachsene ab 70 Lebensjahre: 3 g/Tag; Schwangere: 3,5 g/Tag; Stillende: 4 g/Tag. Personen, die einen Energieverbrauch von über 6000 kcal/Tag aufweisen, können u. U. Phosphoraufnahmen oberhalb der genannten Grenzen aufweisen, ohne dass diesbezüglich besondere Risiken bekannt sind (FNB, 1997).

Das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) hat im Jahre 1982 für Phosphate als Zusatzstoffe einen MTDI (Maximum Tolerable Daily Intake) von 70 mg Phosphor pro kg Körpergewicht abgeleitet, der für die Summe der natürlicherweise in Lebensmitteln vorkommenden Phosphate und für Zusatzstoffe gilt. Dieser Wert von 70 mg/kg KG wurde 1990 vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission als ADI (Acceptable Daily Intake) übernommen, bezüglich Ortho-, Di-, Tri- und Polyphosphate (SCF, 1991). Dies würde bei Personen mit 60 kg bzw. 70 kg KG einer Obergrenze der Phosphorzufuhr von pro Tag 4,2 g bzw. 4,9 g entsprechen.

Eine aktuelle Bewertung von Phosphor von Seiten des SCF ist nicht erfolgt (SCF, 1993).

In der o.g. Humanstudie Brixen et al., 1992, zeigte sich bei Patienten ab einer Supplementierung mit Phosphor (als Phosphat) in Höhe von pro Tag 1500 mg ein Anstieg der Serumkonzentration von Parathormon. Bereits bei einer Supplementierung von pro Tag 750 mg traten dosisabhängig ansteigend gastrointestinale unerwünschte Wirkungen auf. In der Studie Whybro et al., 1998, zeigte sich bei Probanden ein Anstieg der Serumkonzentration von Parathormon bei einer Supplementierung mit Phosphor (als Phosphat) in Höhe von pro Tag 1000 mg. Gastrointestinale unerwünschte Beschwerden wie Diarrhoe traten bei einem Probanden unter der Supplementierung mit pro Tag 2000 mg auf.

Die Expertengruppe des Vereinigten Königreiches (EVM, 2003) kommt bei ihrer Risikobewertung von Phosphor zu dem Schluss, dass die Datenlage insgesamt nicht ausreichend ist, einen UL (Tolerable Upper Intake Level) für anorganisches Phosphat abzuleiten. Die Expertengruppe nimmt aufgrund der Resultate der o.g. Studien einen NOAEL von 750 mg Phosphat an, rechnet in Hinblick auf interindividuelle Variationen mit einem Unsicherheitsfaktor von 3 und schlägt im Resultat hilfsweise einen "Guidance level" in Höhe einer Supplementierung von pro Tag bis zu 250 mg Phosphor als Phosphat vor, unter welcher nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen wäre, entsprechend 4,2 mg/kg KG bei einer erwachsenen Person von 60 kg Körpergewicht. Bei Annahme einer maximalen Phosphat-Aufnahme durch Lebensmittel von täglich 2110 mg (Verzehrdaten UK, siehe oben) zuzüglich Supplementierung kommt die Expertengruppe des Vereinigten Königreiches zu einer maximalen täglichen Gesamtaufnahme von 2400 mg Phosphor als Phosphat, entsprechend 40 mg/kg KG bei einer Person von 60 kg KG, unter welcher nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen wäre (EVM, 2003).

Die für Deutschland verfügbaren Verzehrdaten zeigen, dass die 97,5 Perzentilen der Phosphorzufuhr altersabhängig bei männlichen Personen ab 7 Lebensjahren je nach Altersgruppe zwischen 1946 und 2916 mg/Tag lagen. Für weibliche Personen ab 7 Lebensjahren lagen die 97,5 Perzentilen je nach Altersgruppe zwischen 1813 und 2075 mg/Tag (Adolf et al., 1995). In der diesbezüglichen Unterstichprobe mit Erwachsenen und Einsatz spezieller klinisch-chemischer Methoden (VERA-Studie) lag die 97,5 Perzentile der Phosphoraufnahme für Frauen bei 1988 mg/Tag und für Männer bei 2517 mg/Tag (Heseker et al., 1994).

Legt man den Überlegungen zur Höchstmenge für Phosphor diese für Deutschland verfügbaren Verzehrdaten und den vom EVM vorgeschlagenen und von hiesiger Seite als sinnvoll erachteten "Guidance level" in Höhe einer Supplementierung von pro Tag maximal 250 mg Phosphor als Phosphat zugrunde, ergibt sich folgendes Bild: Bei Annahme einer maximalen Phosphat-Aufnahme durch Lebensmittel von täglich 2916 mg bei männlichen Personen bzw. 2075 mg bei weiblichen Personen zuzüglich Supplementierung von bis zu 250 mg kommt man zu einer maximalen täglichen Gesamtaufnahme von 3166 mg bzw. 2325 mg Phosphor als Phosphat, entsprechend 53 mg/kg KG bei männlichen bzw. 39 mg/kg KG bei weiblichen Personen von 60 kg Körpergewicht. Bei Personen von 70 kg KG würde sich eine maximale tägliche Gesamtaufnahme von 45 mg/kg KG (männliche Personen) bzw. 33 mg/kg/KG (weibliche Personen) rechnerisch ergeben. Diese Gesamtaufnahmemengen stünden im Einklang mit den vom FNB 1997 vorgeschlagenen Höchstmengen (siehe oben) und liegen unterhalb des von JECFA 1982 erachteten Bereichs (siehe oben).

8.4.1 Ableitung der Höchstmenge von Phosphor in Nahrungsergänzungsmitteln

8.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

Ein nutritiver Phosphormangel ist aufgrund der reichlichen Zufuhr von Phosphor mit der üblichen Nahrung praktisch kaum möglich und bei sonst gesunden Personen nicht bekannt. Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Phosphor weisen darauf hin, dass bei sonst gesunden Personen nicht mit einer unzureichenden Versorgung

mit dem Mineralstoff Phosphor zu rechnen ist, teilweise liegt die Versorgung oberhalb des Bedarfs.

Die Risikobetrachtung zeigt keine Hinweise dafür, dass bei einer Supplementierung mit pro Tag maximal 250 mg Phosphor als Phosphat bei sonst gesunden Erwachsenen zusätzlich zur üblichen Ernährung mit offenkundigen unerwünschten Wirkungen zu rechnen wäre. Hinweise, die für den Nutzen oder die Eignung einer Phosphat-Supplementierung zu ernährungsphysiologischen Zwecken sprechen würden, liegen nicht vor.

8.4.2 Ableitung der Höchstmenge von Phosphor in angereicherten Lebensmitteln

8.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

Praktisch alle üblichen Lebensmittel enthalten den Nährstoff Phosphor. Darüber hinaus ist eine Reihe von Phosphatverbindungen als Lebensmittelzusatzstoffe in Hinblick auf technologische Zwecke in Gebrauch und in der EU zugelassen. Hinweise, die darüber hinaus für den Nutzen oder die Eignung einer Phosphat-Anreicherung üblicher Lebensmittel zu ernährungsphysiologischen Zwecken sprechen würden, liegen nicht vor. Ein Zusatz von Stoffen wie Phosphat, die in Lebensmitteln bereits ausreichend vorhanden sind, wird nicht als notwendig erachtet und sollte nicht vorgenommen werden.

Phosphor ist entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen nicht sachgerecht klassifizierbar. Nach Einschätzung des BfR ist für diesen Stoff unter Berücksichtigung der bekannten Datenlage insgesamt ein mäßiges Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen anzunehmen.

Aus Sicht des BfR ist festzustellen, dass angesichts der weiten Verbreitung von Phosphor in Lebensmitteln, der darüber hinaus häufigen Verwendung von Phosphaten als Zusatzstoff zu technologischen Zwecken und der insgesamt ausreichenden, teilweise über den Bedarfswerten liegenden Zufuhr eine Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln mit Phosphor zu ernährungsphysiologischen Zwecken nicht als sinnvoll erachtet wird und nicht erfolgen sollte.

Die Risikobetrachtung zeigt keine Hinweise dafür, dass bei einer Supplementierung mit pro Tag maximal 250 mg Phosphor als Phosphat bei sonst gesunden Erwachsenen zusätzlich zur üblichen Ernährung mit offenkundigen unerwünschten Wirkungen zu rechnen wäre. Hinweise, die für den Nutzen oder die Eignung einer Phosphat-Supplementierung zu ernährungsphysiologischen Zwecken sprechen würden, liegen nicht vor.

8.5 Literatur

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Anderson JJB, Sell ML, Garner SC, Calvo MS (2001) Phosphorus. In: Present Knowledge in Nutrition. Eight Edition. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, International Life Sciences Institute, Washington DC, p. 281-291.

Bizik BK, Ding W, Cerklewski FL (1996) Evidence that bone resorption of young men is not increased by high dietary phosphorus obtained from milk and cheese. *Nutr. Res.* 16: 1143-1146.

- Brixen K, Nielsen HK, Charles P, Mosekilde L (1992) Effect of a short course of oral phosphate treatment on serum parathyroid hormone (1-84) and biochemical markers of bone turnover: a dose-response study. *Calcif. Tissue Int.* 51: 276-281.
- Brockhaus Ernährung (2001) Verlag Brockhaus GmbH, Leipzig - Mannheim, S. 518: Phosphor.
- Calvo MS (1993) Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone. *J. Nutr.* 123: 1627-1633.
- D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main.
- DGE (Hrsg.) (1980) Ernährungsbericht 1980. Frankfurt/Main.
- DGE (Hrsg.) (1986) Ernährungsbericht 1996. Frankfurt/Main.
- EVM (2003) Expert Group on Vitamins and Minerals. Phosphorus. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. United Kingdom, May 2003, p. 293-298.
- FNB (1997) Food and Nutrition Board . Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press, Washington DC, p. 146-189.
- Garg AN, Anderson JJB (2003) Phosphorus. In: Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition. Second Edition. B Caballero, LC Trugo, PM Finglas (Eds.) Elsevier Science Ltd., Oxford, p. 4532-4546.
- Grimm M, Jahreis G (2000) Phosphor in der heutigen Ernährung. *Ernährungs-Umschau* 47: 141-145.
- Hartig W (1994) Moderne Infusionstherapie. In: Künstliche Ernährung. 7. vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. W. Zuckerschwerdt Verlag, München, Bern, Wien, New York.
- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Hill P (1998) Attention deficit hyperactivity disorder. *Arch. Dis. Child.* 79: 381-384.
- Hoshino H, Kushida K, Takahashi M, Koyama S, Yamauchi H, Inoue T (1998) Effects of low phosphate intake on bone and mineral metabolism in rats: Evaluation by biochemical markers and pyridiniumcross-link formation in bone. *Ann. Nutr. Metab.* 42: 110-118.
- JECFA (1982) Technical Report Series No. 6836: 13, 25-26.
- JECFA (1986) Technical Report Series No. 733: 11-13.
- Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K et al. (2002) Phosphate Salts. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 4th ed. Stockton, CA, Therapeutic Research Faculty, p. 1001-1003.
- Kasper H (1996) Ernährungsmedizin und Diätetik. 8. Auflage, Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore: p. 53-54.
- Ketz H-A (1990) Grundriss der Ernährungslehre. Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 101-103.
- Knochel JP (1977) The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch. Intern. Med.* 137: 203-220.

- KOM EU (2001) Kommission der Europäischen Gemeinschaften: Bericht der Kommission über die Aufnahme von Lebensmittelzusatzstoffen in der Europäische Union, Kom(2001)542 endgültig, Brüssel, 01.10.2001.
- Lexikon der Ernährung in drei Bänden (2002) Dritter Band. S. 116 Phosphate, S. 118 Phosphor. Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg/Berlin.
- Löffler G, Petrides PE. (Hrsg.) (2003) Phosphathaushalt. In: Biochemie und Pathobiochemie. 7. Auflage. Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York, S. 951.
- Manz F (1986) Phosphat-Probleme im Kindesalter. Akt. Ernähr. 11: 80-84.
- Manz F (1992) Why is the phosphorus content of human milk exceptionally low? Monatsschr. Kinderheilkd. 140: S35-S39.
- Marcus R (1995) Calcium, phosphate, parathyroid hormone, vitamin D, calcitonin, and other components. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. JG Hardman, A Goodman Gilman, LE Limbird (Eds.) McGraw-Hill, New York, p. 1519-1525.
- Martindale (1999) The Complete Drug Reference. 32nd edition. Pharmaceutical Press, London, UK.
- Mensink GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. Gesundheitswesen 61: S132-S137.
- Overmeyer S, Ebert D (1999) Die hyperkinetische Störung im Jugend- und Erwachsenenalter. Dt. Ärztebl. 96: A-1275-A-1278.
- Robertson WG (1976) Plasma phosphate homeostasis. In: Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism. BEC Nordin (Ed.) Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 217-229.
- Robertson WG (1976) Urinary excretion. In: Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism. BEC Nordin (Ed.) Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 113-161.
- Robinson J, Ferguson A (1992) Food sensitivity and the nervous system: hyperactivity, addiction and criminal behaviour. Nutr. Res. Rev. 5: 203-223.
- SCF (1990) Reports of the Scientific Committee for Food: First series of food additives of various technological functions, Opinion expressed on 18 May 1990.
- SCF (1992) Reports of the Scientific Committee for Food: Nutrient and energy intakes for the European Community, Chapter 21. Phosphorus, p.162-164, Opinion expressed on 11 December 1992.
- SCF (1993) Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty First Series. European Commission, Luxembourg.
- Souci S, Fachmann W, Kraut W (2000) Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen. 6. Auflage. medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.
- Spencer H, Kramer L, Osis D (1988) Do protein and phosphorus cause calcium loss? J. Nutr. 118: 657-660.
- Stamp T, Katakity M, Goldstein AJ, Jenkins MV, Kelsey CR, Rose GA (1991) Metabolic balance studies of mineral supplementation in osteoporosis. Clin. Sci. 81: 799-802.
- Stare FJ, Whelan EM, Sheridan M (1980): Diet and hyperactivity: is there a relationship? Pediatrics 66: 521-525.
- Whybro A, Jagger H, Barker M, Eastell R (1998) Phosphate supplementation in young men: lack of effect on calcium homeostasis and bone turnover. Eur. J. Clin. Nutr. 52: 29-33.

9 Risikobewertung von Magnesium

9.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten über den Versorgungszustand an Magnesium geben keinen Hinweis bei gesunden Erwachsenen auf eine unzureichende Magnesiumaufnahme im Bereich der Zufuhrempfehlungen. Eine Risikogruppe stellen Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 15 bis unter 19 Jahren sowie ältere Menschen dar. Allerdings fehlen validierte Biomarker (Versorgungskategorie 2/3).

Magnesium ist entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen nicht sachgerecht klassifizierbar. Nach Einschätzung des BfR besteht jedoch für Magnesium bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln ein mäßiges Risiko für unerwünschte Wirkungen. So kann es bei hoher Dosierung von Magnesium (>250 mg pro Tag als Einzeldosis) zu osmotisch bedingten Durchfällen kommen, die allerdings reversibel sind. Das BfR empfiehlt für Nahrungsergänzungsmittel eine Höchstmenge von 250 mg festzulegen, wobei diese zulässige Tagesdosis auf mindestens 2 Einnahmen pro Tag verteilt werden sollte. Bei der Anreicherung von Lebensmitteln mit Magnesium besteht aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit von Magnesium wahrscheinlich kein Durchfallrisiko, so dass diese Mengen unberücksichtigt bzw. vernachlässigt werden können. Bei einer Erweiterung der Anreicherung auf bestimmte kalorienhaltige Lebensmittelgruppen wird eine Höchstmenge von 15-28 mg/100 kcal und für Getränke von 22,5 mg/100 ml des verzehrfertigen Lebensmittel empfohlen. Bei Getränken sollte auf den Zusatz von Magnesiumsulfat verzichtet werden.

Zufuhrempfehlung	300-400 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	368	300
P 2,5	209	148
P 97,5	633	508
Tolerable Upper Intake Level	250 mg/Tag (gilt nur für Supplemente)	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	250 mg/Tagesdosis (ab 125 mg Aufteilung auf mindestens 2 Einzelrationen)	
angereicherten Lebensmitteln	15-28 mg/100 kcal bzw. 22,5 mg/100 ml	

9.2 Nährstoffbeschreibung

9.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Magnesium (Mg) steht in der 2. Hauptgruppe des Periodensystems und gehört damit zu den Erdalkalimetallen (CAS-Nr. 7439-95-4). Seine Atommasse beträgt 24,305; und es kommt stets zweiwertig in seinen Verbindungen vor (als Mg^{2+}). In der Natur kommt es nie elementar vor, sondern nur in Form von Verbindungen wie Magnesit ($MgCO_3$), Dolomit ($MgCO_3 \cdot CaCO_3$), Kieserit ($MgSO_4 \cdot H_2O$), Magnesiumchlorid ($MgCl_2$) und Magnesiumbromid ($MgBr_2$). Außerdem finden sich Magnesiumverbindungen im Meerwasser. (Durchschnittlich 15% der Salze des Meerwassers bestehen aus Magnesiumverbindungen.) Die Risikobewertung bezieht sich nur auf die ionisierte Form und die genannten Magnesiumverbindungen.

In Deutschland sind nach der Zusatzstoff-ZulassungsVO eine Reihe von Magnesiumverbindungen als Zusatzstoffe zu technologischen Zwecken, z.B. Magnesiumsalze von Speisefettsäuren (E 470b), Magnesiumcarbonate (E 504) oder Magnesiumoxid (E 530), quantum satis

zugelassen. Zur Trinkwasseraufbereitung sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumchlorid ohne Festlegung eines Grenzwertes zugelassen (TrinkwV, 2001).

Mit Umsetzung der Richtlinie 2000/15/EG der Kommission (vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen) dürfen in diätetischen Lebensmitteln die folgenden 11 Magnesiumverbindungen zu ernährungsphysiologischen und diätetischen Zwecken verwendet werden (Anlage 2 der zwölften Verordnung zur Änderung der Diätverordnung vom 31. März 2003):

- Magnesiumacetat
- Magnesiumsalze der Orthophosphorsäure
- Magnesiumcarbonat
- Magnesiumlactat
- Magnesiumchlorid
- Magnesiumhydroxid
- Magnesiumsalze der Zitronensäure
- Magnesiumoxid
- Magnesiumgluconat
- Magnesiumsulfat
- Magnesiumglycerophosphat

Die gleichen Magnesiumverbindungen sind in der Richtlinie der Kommission 2002/46/EG (vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel) aufgenommen und in dem "Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen und Mineralien sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln" vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) vorgesehen.

9.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Stoffwechsel: Magnesium ist das vierthäufigste Kation im menschlichen Körper. Es gehört mit Kalium zu den wichtigsten intrazellulären Elementen. Der Gesamtkörperbestand des Neugeborenen und Erwachsenen beträgt etwa 1 bzw. 24 g (ca. 42 bzw. 1000 mmol)¹. Etwa 95% des Magnesiums befindet sich intrazellulär. Über die Hälfte davon (55%) befindet sich im Knochen, 28% im Muskel und der Rest im Weichteilgewebe. Nur 5% sind in der extrazellulären Flüssigkeit vorhanden. Weniger als 1% befindet sich im Serum und der interstitiellen Flüssigkeit. Die Magnesiumkonzentration im Serum bzw. Plasma bewegt sich zwischen 0,8-1,1 mmol/L. Davon sind 1/3 an Protein gebunden und 2/3 als Magnesium-Ionen frei gelöst. Nur das freie Magnesium ist biologisch aktiv. Der Serumspiegel ist abhängig von der Magnesiumaufnahme mit der Nahrung, der Resorption im Dünndarm, der Magnesiumverteilung im Organismus und von den Verlusten über Niere (normalerweise 3-6 mmol/Tag) und Darm. Die Zellmembran wird mit Hilfe von Transportproteinen überwunden. Die intrazelluläre Konzentration an freien Magnesium-Ionen liegt, je nach Zellart, bei 0,3-1 mmol/L. Zwischen den Gewebepools erfolgt ein langsamer Austausch von Magnesium mit einer biologischen Halbwertszeit von ca. 40 Tagen. Im Mangel ist der große Magnesiumpool (ca. 250 mmol) im Knochen verfügbar, da sich mehr als die Hälfte des Magnesiums im Knochen an der Oberfläche der Apatitkristalle befindet und austauschbar ist (Elin, 1990; Martini und Mayer, 1999).

Magnesium wird über einen carrier-vermittelten Prozess und passive Diffusion im Dünndarm aufgenommen. Neue Erkenntnisse über die angeborene Hypomagnesiämie zeigen, dass Magnesium über einen Transporter, den Ionenkanal TRPM6 in der Darmwand, bevorzugt

¹ 1 mmol Magnesium entspricht 24 mg Magnesium

aufgenommen wird (Walder et al., 2002). Die Absorption oder Bioverfügbarkeit hängt ab von zahlreichen Faktoren, wie der Aufnahmemenge (Dosis), Art und Löslichkeit der verwendeten Magnesiumverbindungen, Zusammensetzung der Nahrung, Darmmotilität, Passagezeit, Interaktionen mit anderen Elementen und dem Versorgungsstatus des Körpers, wobei z.B. Lebensalter, körperliche Aktivität und Flüssigkeitsaufnahme ebenfalls von Bedeutung sind (Benech und Grognet, 1995; Bohmer et al., 1990; Ebel, 1990; Elin, 1990).

Aus einer gemischten Kost sind zwischen 30 bis 50% verfügbar, wenn Erwachsene im Durchschnitt ca. 90 mg Magnesium pro Mahlzeit aufnehmen. Die intestinale Absorptionsrate ist höher, wenn die Magnesiumzufuhr niedriger ist oder ein Mangelzustand vorliegt (Rude, 2000; Sabatier et al., 2003). Zum Beispiel fanden Fine und Mitarbeiter (1991a), dass 65% des Magnesiums absorbiert wurden bei einer Zufuhr von 36 mg pro Tag, während nur noch 11% bei einer Zufuhr von 973 mg Magnesium pro Tag mit der Nahrung aufgenommen werden konnten. Magnesiumcitrat, -chlorid, -lactat und -aspartat sind besser verfügbar als das schlecht absorbierbare Magnesiumoxid und Magnesiumsulfat (Benech und Grognet, 1995; Fine et al., 1991a; Firoz und Graber, 2001; Kuhn et al., 1992; Morris et al., 1987; Mühlbauer et al., 1991). Magnesium aus Milch ist besser bioverfügbar als aus Zerealien, Hülsenfrüchten oder Fleisch (Fairweather-Tait und Hurrell, 1996; Hardwick et al., 1990; Miura et al., 1999; Schaafsma, 1997). Magnesiumreiches Mineralwasser allein getrunken ist zu etwa 50% verfügbar; während zusammen mit einer Mahlzeit aufgenommen die Absorptionsrate um durchschnittlich 14% signifikant anstieg (Sabatier et al., 2002; Verhas et al., 2002).

Magnesium wird überwiegend über die Niere ausgeschieden. Von der glomerulär filtrierte Menge werden über 90% rückresorbiert. Nur 3-5% des glomerulär filtrierte Mg^{2+} werden mit dem Endharn (5-8,5 mmol Magnesium pro Tag) ausgeschieden. Die renale Ausscheidung wird durch Calcium beeinflusst sowie durch Parathormon und Calcitonin. Im Mangelzustand ist die Ausscheidung erheblich gedrosselt, wobei eine Ausscheidung von unter 4 mmol pro Tag ein Indiz für einen Magnesiummangel ist. Bei Überschuss kann sie stark erhöht sein. Unter physiologischen Bedingungen wird die Serum- Mg^{2+} -Konzentration in einem sehr engen Bereich gehalten, wobei die Gesamtheit der Regulationsvorgänge noch nicht voll verstanden ist (Fleet und Cashman, 2001; Quamme, 1993; Saris et al., 2000; Weber und Konrad, 2002).

Interaktionen: Steigende Calciumzufuhr, Chelatbindung mit Phosphaten und Phytaten vermindern die intestinale Absorption bei Ratten. Dies konnte in kontrollierten Studien an Menschen nicht bestätigt werden (Andon et al., 1996; Fairweather-Tait und Hurrell, 1996; Schaafsma, 1997; Sojka et al., 1997). Es besteht offensichtlich kein Risiko einer Imbalanz der Nährstoffe untereinander sowie auch Interaktionen mit Lebensmittelbestandteilen bei der normalen Zusammensetzung der Nahrung unwahrscheinlich sind. Bestimmte fermentierbare Substrate wie Inulin und Oligo- oder Polysaccharide haben eine verstärkende Wirkung auf die Magnesiumabsorption (Coudray et al., 2003). Von klinischer Relevanz sind Interaktionen von Magnesium und Kalium und betreffen nicht nur die gastrointestinale Resorption und renale Ausscheidung, sondern auch die endogene Verteilung zwischen den extra- und intrazellulären Kompartimenten (Marktl, 2003; Ryan, 1993; Stühlinger, 2003).

Funktionen: Die biologischen Funktionen von Magnesium-Ionen im Organismus sind vielfältig und umfassen u.a.:

- Beteiligung an Mineralisation und Wachstum des Knochens (Speicherfunktion),
- als Cofaktor der meisten ATP-abhängigen Enzyme, insbesondere bei der oxidativen Phosphorylierung, Glykolyse, Protein- und Nucleinsäuresynthese (Fleet und Cashman, 2001; Laires et al., 2004; Mildvan, 1987; Rude, 2000),

- Regulation der zellulären Signalübertragung (Second Messenger System) von vielen Hormonen und Neurotransmittern über die Adenylatcyclase durch das G-Protein, welches GTP und Mg^{2+} erfordert (Rude, 2000; Volpe et al., 1990) sowie
- Modulation von Ionenkanälen, z.B. Beeinflussung des NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorkanals durch Mg^{2+} , welches den Kanal im ungeöffneten Zustand blockiert. Wichtig für die normale synaptische Übertragung von Aktionspotentialen in den Neuronen. Magnesium ist ferner beteiligt bei der Regulation von Kaliumkanälen in den Herzmuskelzellen (Agus und Morad, 1991; Kupper et al., 1996; Laires et al., 2004; Rude, 2000).

Bedarf: Der exakte Bedarf des Menschen an Magnesium ist unbekannt. Neuere Bilanzstudien gehen von einem physiologischen Bedarf von 3,0-4,5 mg/kg Körpergewicht und Tag aus, so dass für erwachsene Männer und Frauen 350 bzw. 280 mg/Tag wahrscheinlich ausreichend sind. Bei Kindern im Alter von 9-14 Jahren wurde eine positive Mg-Bilanz nach einer Aufnahmemenge von 6,0 mg/kg Körpergewicht und Tag gemessen (Abrams et al., 1997).

In Tabelle 18 sind die nordamerikanischen RDA (FNB, 1997) und neuen DGE-Empfehlungen (D-A-CH, 2000) zusammengestellt. Für Erwachsene hatte der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (SCF, 1993) einen annehmbaren Bereich der Aufnahme von 150-500 mg/Tag angegeben. Die Empfehlungen basieren auf Bilanzstudien und beziehen sich auf gesunde Menschen mit normaler körperlicher Belastung (Cashman und Flynn, 1999; Hesecker, 1998). Der Bedarf von Schwangeren und Stillenden wird von beiden Gremien sehr unterschiedlich angegeben. Der Fetus lagert im letzten Trimester der Schwangerschaft täglich 5-7,5 mg Magnesium ein. Der dadurch entstehende Mehrbedarf der Schwangeren wird nach Auffassung der DGE mit der für (junge) Frauen empfohlenen Zufuhr und einer üblichen Mischkost abgedeckt (D-A-CH, 2000). Die Argumentation des FNB (1997, p. 238) für einen höheren Bedarf der Schwangeren an Magnesium ist nicht überzeugend ("Inconsistent findings of the effect of magnesium supplementation on pregnancy outcome make it difficult to determine whether magnesium intakes greater than those for non-pregnant women are beneficial" (siehe auch 9.3.2.1).

Nicht berücksichtigt wurde der Bedarf von Sportlern. Ein positiver Einfluss einer Magnesiumsupplementierung auf das Leistungsvermögen von Sportlern wird neuerdings in Frage gestellt (Bohl und Volpe, 2002; Clarkson und Haymes, 1995; Hesecker, 1998; Lukaski, 2000; Newhouse und Finstad, 2000).

Tabelle.18: Empfohlene tägliche Aufnahme (RDA) für Magnesium (FNB, 1997) im Vergleich zu der empfohlenen Zufuhr (D-A-CH, 2000)

Alter (Jahre)	RDA (FNB, 1997) (mg/Tag) m/w	Empfohlene Zufuhr (D-A-CH, 2000) (mg/Tag) m/w
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	80	80
4 bis unter 7 Jahre	130	120
7 bis unter 10 Jahre	200	170
10 bis unter 13 Jahre	280	230/250
13 bis unter 15 Jahre	410/360	310/310
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 19 Jahre	410/360	400/310
19 bis unter 25 Jahre	420/320	420/320
25 bis unter 65 Jahre	400/350	400/310
65 Jahre und älter	350/300	350/300
Schwangere	350 ¹	310 ²
Stillende	310	390

¹ Schwangere <19 Jahre 400 mg; ² bzw. 350 mg

9.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Magnesium ist ubiquitär in der Nahrung, wobei deren Gehalt beträchtlich variieren kann. Fleisch und Milchprodukte enthalten weniger (28 mg/100 g) als Getreideprodukte, Nüsse, Kartoffeln und grünes Gemüse (6-270 mg/100 g). Auch Kaffee und Tee tragen zur Bedarfsdeckung bei. Zu den hauptsächlichen Lieferanten gehören Brot und Backwaren, Kartoffeln, Gemüse, Getränke, Milch und Milchprodukte. Durch Be- und Verarbeitungsvorgänge treten Verluste auf, die sehr stark variieren können.

Angereicherte Lebensmittel: Mit Magnesium angereicherte Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs sind in Deutschland vor allem Getränke, Süßwaren und Milcherzeugnisse. In der Regel werden etwa 15% der empfohlenen Tagesdosis in 100 g bzw. 100 ml oder einer Portionspackung zugesetzt (Kersting et al., 1995; Kratochwilla et al., 2002).

Nahrungsergänzungsmittel: In Deutschland nehmen in der MONICA-Querschnittsstudie 1994/95 Frauen mit 12,4% signifikant häufiger Magnesiumpräparate ein als Männer mit 8,7%. Die Mediane (min-max) der Zufuhrmenge betragen bei Frauen 75 mg (1,0 mg-552 mg) und Männern 102 mg (1,0 mg-888 mg). Dabei werden solche Mineralstoffpräparate in beiden Geschlechtern häufiger im Rahmen einer Selbstmedikation eingenommen, wobei die verordnete Einnahme in den höheren Altersgruppen häufiger wird. Insofern handelt es sich nur bei einem Teil der Magnesiumpräparate um Nahrungsergänzungsmittel. Vom BgVV wurde für Nahrungsergänzungsmittel bislang die Einhaltung der einfachen Dosis der DGE-Empfehlung (400 mg/Tag) als obere Grenze empfohlen (BgVV, 1998; Schellhorn et al., 1998). Eine signifikant höhere Verwendung von Supplementen war mit einer höheren Schulbildung, regelmäßiger sportlicher Betätigung, einem subjektiv nicht zufriedenstellend beurteiltem gesundheitlichen Zustand und einer Ernährungsumstellung aufgrund gesundheitlicher Probleme assoziiert (Hahn und Wolters, 2000; Klipstein-Grobusch et al., 1998; Mensink et al., 2002; Mensink und Ströbel, 1999). Nach einer Marktanalyse durch das Forschungsinstitut für Kinderernährung in Dortmund werden Nahrungsergänzungsmittel zu 42% direkt für Kinder angeboten. Davon entfallen 31% auf magnesiumhaltige Nahrungsergänzungsmittel (Kersting und Alexy, 2000).

Trinkwasser: Der Magnesiumgehalt hängt von der Herkunftsregion ab und liegt zwischen <5 bis >30 mg/L. Bei der Novellierung der Trinkwasserverordnung wurde auf einen Grenzwert verzichtet (TrinkwV, 2001). In Mineralwasser kommen Gehalte von 5 bis >150 mg/L vor. Als "magnesiumhaltig" dürfen letztere mit einem Gehalt von 50 mg/L und mehr ausgelobt werden (MinTafWV, 2002).

Arzneimittel: Magnesiumhaltige Präparate sind apothekenpflichtige Arzneimittel in Dosierungen von 4,5 mg bis 9 mg pro kg Körpergewicht bzw. 121,5 mg bis 600 mg pro Tag. Zu den Arzneimitteln werden auch die Heilwässer gerechnet, deren Magnesiumgehalt über 100 mg/L betragen kann (BGA, 1990; ct-Arzneimittel, 1999; Mohr, 1994; ratiopharm, 2003; Stapharm, 2002; Wörwag, 1999; 1998).

Versorgungszustand:

Zufuhr: Die durchschnittliche Aufnahme von Magnesium über Lebensmittel wird für europäische Verbraucher mit Werten zwischen ca. 200 mg/Tag (Italien) und ca. 350 mg/Tag (Deutschland) angegeben. Für die Vereinigten Staaten von Amerika liegen die Werte mit 323 mg/Tag für Männer und 228 mg/Tag für Frauen ähnlich (FNB, 1997). Die Angaben für europäische Verbraucher (97,5. Perzentile) und für die USA (95. Perzentile) liegen zwischen ca. 350 mg/Tag und 600 mg/Tag (Elmadfa et al., 1999; FNB, 1997; Hesecker et al., 1992; Hulshof und Kruizinga, 1999; Turrini et al., 1996).

Laut Nationaler Verzehrsstudie (NVS) lag in den 80er Jahren in der Bundesrepublik Deutschland die durchschnittliche Magnesiumaufnahme der Bevölkerung (n=1988) bei 341 mg/Tag. Dabei wurde für Frauen (n=1134) und Männer (n=854) als Median (2,5.-97,5. Perzentile) 300 (148-508) bzw. 368 (209-633) mg/Tag angegeben. Bezogen auf Alter und Geschlecht wurden für die tägliche Magnesiumzufuhr Medianwerte (2,5.-97,5. Perzentile) von 285 (150-525) bei den 19-24-jährigen und 282 (153-495) mg bei den >65-jährigen Frauen ermittelt, während diese Zufuhrmengen bei 367 (190-704) bei den 19-24-Jährigen bzw. 341 (192-559) mg bei den >65-jährigen Männern lagen (Adolf et al., 1995).

Im Rahmen des Umwelt-Surveys 1990/91 wurden mit Hilfe der Duplikat-Methode bei 318 Männer und Frauen durchschnittliche Magnesiumaufnahmen von 319,9 bzw. 275,1 mg pro Tag ermittelt, wobei der von der DGE empfohlene Wert bei Männern und Frauen von 62% der Personen unterschritten wurde (Becker et al., 1998). Im Vergleich zu den Ergebnissen nach der Marktkorbanalyse oder Ernährungsprotokollen führt die Duplikat-Methode zu genaueren Ergebnissen, da die Fehlermöglichkeiten weitgehend minimiert werden (Glei und Anke, 1995). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Pilotstudie an 4-12-jährigen Kindern aus Greifswald in Mecklenburg-Vorpommern und der Region St. Gallen in der Schweiz, wobei 23,6% bzw. 5,9% der Kinder unterversorgt waren. Allerdings wurde nur eine geringe Probandenzahl untersucht (jeweils n=7). Etwa ein Viertel des mit der Nahrung zugeführten Magnesiums stammt aus Getränken (Schimatschek et al., 1997).

Laut Ernährungsbericht 2000 hat sich die Situation bei der Versorgung mit Magnesium im Vergleich zum Ernährungsbericht 1996 deutlich verbessert. Die mittlere tägliche Zufuhr an Magnesium betrug bei der weiblichen/männlichen Bevölkerung im Durchschnitt 347,2/387,0 mg. Die durchschnittliche Zufuhr entspricht in fast allen Altersgruppen den neuen Referenzwerten. Ausnahmen davon bilden Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 15 bis unter 19 Jahren. In dieser Altersgruppe wird die höchste Zufuhr empfohlen (D-A-CH, 2000; DGE, 2000).

In einer Kohorte der EPIC-Studie in Deutschland wurde anhand von 24-Stunden Ernährungsprotokollen eine durchschnittliche Magnesiumaufnahme von 371 mg ermittelt. Die minimale und maximale Aufnahme betragen 57 und 1164 mg, während die 90. Perzentile bei 532 mg lag (Schulze et al., 2001).

Aktuelle Daten aus dem Bundes-Gesundheitssurvey zeigen, dass für die tägliche Magnesiumaufnahme die Mediane (10.-90. Perzentile) bei 414,5 (265,3-567,4) in der Altersgruppe der 18-24-jährigen und bei 362,2 (258,2-539,0) mg in der der >65-jährigen Frauen bzw. bei 554,4 (340,5-813,0) in der der 18-24-jährigen und bei 402,7 (295,8-583,4) mg in der der >65-jährigen Männer liegen. Die Zufuhr von Magnesium liegt damit sowohl bei Frauen und Männern über den aktuellen Referenzwerten in allen Altersgruppen, d.h. die Versorgung mit diesem Mineralstoff ist für den Großteil der Bevölkerung gesichert. Die Mittelwerte der Magnesiumaufnahme der regelmäßigen Konsumenten von Nahrungsergänzungspräparaten (\geq einmal/Woche) unterscheiden sich signifikant ($p \leq 0,001$) von der Vergleichsgruppe (keine Einnahme) (Mensink et al., 2002; Mensink und Ströbel, 1999).

Biomarker. Wie die Daten der NVS/VERA-Studie belegen, sind anhand der gemessenen Serumkonzentrationen große Teile der deutschen Bevölkerung ausreichend mit Magnesium versorgt (Erdinger und Stelte, 1992). Anhand neuer Messungen des Serumspiegels von 16.000 nicht ausgewählten Personen in Deutschland wurde eine Hypomagnesiämie ($<0,76$ mmol Mg/L) bei 14,5% aller Personen festgestellt, wobei diese allgemein häufiger bei Frauen mit zunehmendem Lebensalter und ambulanten Patienten vorkam. Insgesamt wurden bei 33,7% der untersuchten Population suboptimale Spiegel gemessen (Schimatschek und Rempis, 2001).

Die Messung des gesamten Plasma/Serumspiegels von Magnesium wird zwar allgemein zur Erfassung des Magnesiumstatus verwendet. Sie ist jedoch nicht validiert als ein zuverlässiger Indikator des Versorgungsstatus (Fawcett et al., 1999; FNB, 1997). Die Serumkonzentration an Magnesium spiegelt nur akute Veränderungen des Magnesiumstatus wieder und korreliert nicht mit anderen Gewebepools, ausgenommen mit dem der interstitiellen Flüssigkeit. Aus diesem Grunde kann bei chronischem intrazellulären Magnesiummangel (wie z.B. bei Diabetes mellitus, Alkoholismus oder Malabsorptionssyndrom) der Mg-Serumspiegel analog zum Kaliumspiegel normal sein. Zur Diagnose des nichtrenalen Magnesiummangels wird deshalb auch die Retention von Magnesium nach einer intravenösen Belastung gemessen. Normalerweise werden binnen 24 Stunden mehr als 80% der verabreichten Dosis wieder ausgeschieden; bei einer Retention von $>30\%$ der verabreichten Dosis liegt ein Magnesiummangel vor. Die Empfindlichkeit der Methode kann unterschiedlich sein zwischen Probanden mit und ohne Hypomagnesiämie. Neuere Tests bestimmen das freie (ionisierte) Magnesium im Serum, Blut oder Plasma bzw. nach einer in vitro Belastung die zelluläre Magnesiumaufnahme in Lymphozyten und Blutplättchen. Die biologisch aktive Form ist ein besserer Index des Magnesiumstatus als die Messung der gesamten Magnesiumkonzentration im Serum, wobei jedoch eine weitere Validierung dieser Methode erforderlich ist. Dies gilt auch für den neuen in vitro Blutbelastungstest (Fawcett et al., 1999; Feillet-Coudray et al., 2002; 2003; Fleet und Cashman, 2001; FNB, 1997).

9.3 Risikocharakterisierung

9.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Im Zusammenhang mit der Magnesiumaufnahme über herkömmliche Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs sind bei gesunden Verbrauchern keine nachteiligen Effekte beobachtet worden, was unter anderem mit der im Vergleich zur Aufnahme über Nahrungsergänzungsmittel geringeren Verfügbarkeit durch den Einfluss anderer Nahrungsbestandteile erklärt werden kann. Leicht lösliche Magnesiumsalze, wie sie in Nahrungsergänzungen und Arzneimitteln oder im Wasser anzutreffen sind, werden im Magen durch die Anwesenheit der Salzsäure vollständig verfügbar. Je nach individueller Reaktion des Probanden und Höhe der Dosis (in der Regel zwischen 15 und 40 mmol/Tag; entspricht 389-972 mg Magnesium pro Tag) werden weiche Stühle bis hin zum Durchfall beobachtet (Wörwag, 1999). Als diagnostisches Kriterium steigt infolge der Überschreitung der Resorptionskapazität des Dünndarms die Magnesiumausscheidung im Stuhl an (Donowitz, 1991; Fine et al., 1991b; Wörwag,

1999). In einer neueren randomisierten, cross-over, placebo-kontrollierten Studie an älteren etwa 60-jährigen Probanden (n=73) traten auch schon bei einer Dosierung von 300 mg/Tag in Form von Magnesiumcitrat als Supplement über 6 Wochen in 30% der Fälle Durchfälle auf gegenüber 17% nach Placebo ($p = 0,1$) (Roffe et al., 2002). Bei Dosierungen von 250 mg/Tag und weniger wurden solche Effekte nicht beobachtet (SCF, 2001).

Bestimmte Sulfatwässer (Glauber- und Bittersalz) haben eine bekannte abführende Wirkung und werden deshalb auch als Laxantien pharmakologisch verwendet (Morris et al., 1987). Als Sulfat (SO_4^{2-}) regt Schwefel die Darmfunktion an und kommt in Verbindung mit Natrium als Natriumsulfat (Glaubersalz) (Na_2SO_4) oder in Verbindung mit Magnesium als Magnesiumsulfat (Bittersalz) (MgSO_4) vor. Ab 1.200 mg Sulfat pro Liter kommt es zu einer gesteigerten intestinalen Sekretion. Ab 3.000 mg Sulfat pro Liter kann bei Heilwässern eine abführende Wirkung festgestellt werden.

Außer einem osmotisch bedingten Durchfall werden als intestinale Beschwerden auch Übelkeit und Bauchkrämpfe beobachtet. Eine unmittelbare Gesundheitsgefahr besteht nicht, da diese Beschwerden nach Absetzen sofort verschwinden und reversibel sind (SCF, 2001).

Schwere Magnesiumvergiftungen sind selten. Bei oral aufgenommenen Dosen von mehr als 2500 mg werden Blutdruckabfall oder Muskelschwäche beobachtet. Bei sehr hohen Dosen (30 g/Tag) kann es zu einer metabolischen Alkalose und Hypokaliämie kommen. Paralytischer Ileus (Darmverschluss) und Herz-Atemstillstand können auftreten, wenn sehr große Einzeldosen (>400 g) aufgenommen werden (Brunton, 1996; Fleet und Cashman, 2001; FNB, 1997; Morris et al., 1987; SCF, 2001; Urakabe et al., 1975).

Gesunde Probanden sind generell unempfindlich gegenüber einer Magnesiumintoxikation, während Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wesentlich stärkere systemische Auswirkungen zeigen, wenn sie Magnesium in Form von Supplementen als Nahrungsergänzungsmittel oder Arzneimittel (einschließlich magnesiumhaltige Antazida oder Laxantien) auf- bzw. einnehmen. In diesen Fällen ist die Magnesiumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass es auch zu einer Hypermagnesiämie mit tödlichem Ausgang kommen kann (siehe 2.3).

Vom SCF (2001) wurde ein **NOAEL** (No adverse effect level) von 250 mg/Tag für die zusätzliche Zufuhr leicht löslicher Magnesiumsalze (z.B. -chlorid, -sulphat, -aspartat, -lactat) und für Verbindungen wie Magnesiumoxid (MgO) über Nahrungsergänzungsmittel, Wasser oder andere angereicherte Lebensmittel und Getränke abgeleitet. Der natürliche Magnesiumgehalt der Nahrung wurde dabei nicht berücksichtigt.

Eine andere Vorgehensweise wurde vom FNB (1997) gewählt, der auf der Basis der Untersuchungen von Bashir et al. (1993) anhand der Dosis, die bereits einen osmotisch-bedingten Durchfall über die Aufnahme aus ("nonfood sources") Supplementen auslösen kann, einen **LOAEL** (Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level) von 360 mg/Tag für Erwachsene ableitete. Dabei wurde festgestellt, dass in anderen Untersuchungen mit verschiedenen Magnesiumverbindungen auch wesentlich höhere Dosen (372, 678 bzw. 1200 mg/Tag) zu therapeutischen Zwecken ohne gastrointestinale Beschwerden gut toleriert wurden. Eine osmotisch bedingte Diarrhöe wurde nicht nach normaler Nahrungsaufnahme von Magnesium beobachtet. Desgleichen wurden auch keine derartigen, milden Durchfälle nach Aufnahme von Magnesium als Lebensmittelkomponente oder Lebensmittelzusatzstoff berichtet, sogar wenn sie in großen Mengen verzehrt wurden. Die gleichzeitige Gegenwart von festen Lebensmitteln wirkt dem osmotischen Effekt der Magnesiumsalze entgegen. Magnesium wird auch aus der Nahrung viel besser absorbiert als bei den höheren Dosen, welche in Supplementen zur Anwendung kommen (Fine et al., 1991a; b; FNB, 1997).

9.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

9.3.2.1 Mangel

Beim gesunden Menschen mit den üblichen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten konnte bisher ein Mangel an Magnesium mit definierten Symptomen nicht nachgewiesen werden. Durch die Fähigkeit der Nieren zur Konservierung dauert es mehrere Monate, bis sich ein Mangelzustand entwickelt (Shils, 1969; Wester, 1987). Zur Ermittlung eines Magnesiummangels fehlen einfach zu ermittelnde und aussagekräftige klinisch-chemische Parameter bzw. Biomarker (siehe 1.3). Daher steht die symptomatische Diagnose im Vordergrund.

Ein nachweisbarer Magnesiummangel bzw. Hypomagnesiämie (<0,8 mmol/L) kann folgende Ursachen haben:

- verminderte Zufuhr, z.B. Fehlernährung bei chronischem Alkoholismus, parenterale Ernährung ohne ausreichende Magnesiumsubstitution
- intestinale Verluste und Resorptionsstörungen, z.B. Magensaftverlust (Erbrechen), akute und chronische Durchfälle, Malabsorptionssyndrome, akute Pankreatitis (Bildung unlöslicher und schlecht resorbierbarer Magnesium-Fettsäuren-Salze), Alkoholismus, primäre Hypomagnesiämie (sehr selten, autosomal rezessiv und dominant vererbt)
- renale Verluste, z.B. interstitielle Nierenerkrankungen, Tubulusdefekt, renale tubuläre Azidose, diabetische Ketoazidose, Alkoholismus (Hemmung der tubulären Rückresorption), pharmakon-induzierte Nierenfunktionsstörung (z.B. Schleifendiuretika, auch Thiazid-Diuretika, Cisplatin, Ciclosporin A, Gentamicin, Aminoglykoside), Gitelman- und Bartter-Syndrom
- erhöhter Bedarf, z.B. Stillende, während Genesung nach Kwashiorkor und Protein-Energie-Mangelernährung sowie
- endokrine Erkrankungen, z.B. primärer oder sekundärer Hyperaldosteronismus, Hyperthyreose, schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hyperparathyreoidismus

Dabei kann es durch den Magnesiummangel zu unspezifischen Symptomen wie Erschöpfungszuständen bzw. zu Zeichen der neuromuskulären Übererregbarkeit kommen. Im Falle eines ausgeprägten manifesten Magnesiummangelsyndroms treten als Leitsymptome des zentralen und peripheren Nervensystems (Konzentrationsstörungen, Depressionen, Psychosen, Krampfanfälle, Faszikulationen (isolierte Muskelzuckungen), Muskelkrämpfe (normocalciämische Tetanie), Parästhesien (Missempfindungen wie Kribbeln oder Taubheit)), des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, kolikartige Spasmen, Wechsel von Obstipation und Diarrhöe) und des Herz-Kreislauf-Systems (ventrikuläre Extrasystolen und Tachykardien, erhöhte Digitalisempfindlichkeit, Angina pectoris, Schwindelzustände) auf (Davies und Fraser, 1993; Deshmukh et al., 2000; Eibl et al., 1995; Galland, 1988; Knoers et al., 2003; Nadler und Rude, 1995; Rude, 2000; Sheehan und White, 1982; Walder et al., 2002; Zumkley, 1987).

Magnesiummangel ist des weiteren charakterisiert durch sekundäre Elektrolytveränderungen im Calcium-, Natrium- und Kaliumstoffwechsel, so dass die Zuordnung der Symptome zu bestimmten, pathophysiologisch oder pathobiochemisch erklärbaren Störungen der Organfunktion oft nicht eindeutig zu interpretieren ist (Classen und Nowitzki, 1990; Leicht et al., 1990).

Es wird diskutiert, dass eine zu niedrige Magnesiumzufuhr und daraus resultierende Störungen des Magnesiumstoffwechsels bei einer Reihe von chronischen Erkrankungen wie kardi-

ovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie, Osteoporose, Präeklampsie und Diabetes mellitus ätiologisch von Bedeutung sein können (Altura, 1988; Fleet und Cashman, 2001; FNB, 1997; Kao et al., 1999; Laires et al., 2004; Nadler et al., 1993; Roberts, 1995; Rohn, 1991; Saris et al., 2000; Sojka und Weaver, 1995; Stendig-Lindberg et al., 1993; 2004; Tranquilli et al., 1994).

So weisen epidemiologische Studien darauf hin, dass die Aufnahme von "hartem" Wasser, welches mehr Magnesium und Calcium enthält, der Verzehr von magnesiumreicher Nahrung oder die Verwendung magnesiumhaltiger Supplemente mit einer verminderten Morbidität bzw. Mortalität einhergeht, das Risiko eines Herzinfarkt zu erleiden oder erhöhten Blutdruck zu bekommen (Ma et al., 1995; Marier, 1990; Rubenowitz et al., 1999; Witteman et al., 1994). Ein kausaler Zusammenhang zwischen Magnesiummangel und erhöhtem Herzinfarktrisiko ist nicht bewiesen. Die bei Infarktpatienten auftretenden Magnesiumverluste infolge zellulärer Depletion aus dem nekrotisierenden Gewebe gehen oft mit Normo- und sogar Hypermagnesiämie einher (ISIS-4 Collaborative Group, 1995; Woods et al., 1992).

In einer Meta-Analyse von 20 klinisch kontrollierten Studien zeigte sich nach Gabe von Magnesiumsupplementen (240-480 mg/Tag) insgesamt eine geringe, dosisabhängige Senkung des Blutdrucks. Nach Aussage der Autoren sind jedoch aussagekräftige Versuche mit höheren Dosen (480-960 mg/Tag) notwendig, um diese Beziehung zu bestätigen (Jee et al., 2002).

In einer kontrollierten klinischen Studie über 2 Jahre konnte bei 31 postmenopausalen Frauen nach Magnesiumgaben von 250-750 mg/Tag ein signifikanter Anstieg der Knochendichte gemessen werden (Stendig-Lindberg et al., 1993). Andererseits konnte ebenfalls bei postmenopausalen Frauen kein zusätzlicher Effekt von Magnesium auf den Knochenstoffwechsel festgestellt werden (Green et al., 2003). Mehr Studien sind offensichtlich noch erforderlich, um die Rolle von Magnesium auf die Knochengesundheit zu verdeutlichen, zumal zuverlässige Biomarker für den Magnesiumstatus fehlen (Martini und Mayer, 1999; Weaver, 2000).

Präeklampsie (Gestosen mit erhöhtem Blutdruck und Proteinurie) in der Schwangerschaft, ein vermindertes Geburtsgewicht sowie eine erhöhte Frühgeburtenrate werden als Folge einer Hypomagnesiämie gesehen, so dass eine präventive Magnesium-Supplementierung empfohlen wird (Arikan et al., 1997; Kovacs et al., 1988; Spätling et al., 1985; 1993). Ein systematischer Cochrane Review von 7 randomisierten Studien (n=2689 Frauen) konnte keinen Einfluss von oralen Magnesiumsupplementen auf die fetale Wachstumsretardierung, die Häufigkeit von Präeklampsie oder das Geburtsgewicht der Neugeborenen feststellen sowie auch in 23 Studien mit über 2000 Frauen kein Zusammenhang zwischen der Magnesium-Gabe und einer verminderten Frühgeburtenrate gesehen wurde. Eine routinemäßige Supplementierung in der Schwangerschaft kann deshalb nicht empfohlen werden (Crowther et al., 2002; Makrides und Crowther, 2001; Merialdi et al., 2003; Sibai et al., 1989; Villar et al., 2003).

Aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Studien ist es unwahrscheinlich, dass eine niedrige Magnesiumzufuhr bzw. auch ein erniedrigter Magnesiumserumspiegel als ein wesentlicher Risikofaktor in der Pathogenese des Typ 2-Diabetes zu betrachten sind (Humphries et al., 1999; Kao et al., 1999; Ochar, 1999). Bei schlecht eingestellten Diabetikern kommt es infolge der Glucosurie auch zur verstärkten Magnesiumausscheidung über die Nieren und damit nicht selten zu einem Magnesiummangel, so dass Magnesiumsupplemente erforderlich sind (Eibl et al., 1995). Jedoch gibt es widersprüchliche Ergebnisse, ob durch eine Magnesium-Supplementierung bei Diabetikern die Insulinempfindlichkeit und der Nüchtern-glucosespiegel verbessert werden kann (de Valk, 1999; Eriksson und Kohvakka, 1995; Laires et al., 2004; Paolisso et al., 1990; Rohn, 1991; Wälti et al., 2002).

Aus der Sicht des BfR besteht die Schwierigkeit, einen eindeutigen primären Kausalitätsbezug zwischen erniedrigter Magnesiumzufuhr und dem Auftreten von chronischen, multifaktoriell bedingten Erkrankungen zu belegen. Andererseits handelt es sich bei einem Großteil der klinischen Studien um therapeutische Wirkungen von meist sehr hohen, intravenös verabreichten Dosen von Magnesium (s. auch 2.3). Aufgrund des zum Teil sehr unterschiedlichen Studiendesign der einzelnen Studien ist es auch schwierig, entsprechende positive Aussagen aus Meta-Analysen zu werten, um solche Informationen über mögliche präventive Wirkungen von Magnesium bei der Festlegung von Bedarfszahlen zu berücksichtigen (Shils und Rude, 1996; Tucker, 1996).

9.3.3 Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung

Eine Unterversorgung mit Magnesium lässt sich aufgrund der unsicheren Datenlage zumindest bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis unter 19 Jahren nicht ausschließen, da in dieser Altersgruppe die höchste Zufuhr empfohlen wird (DGE, 2000). Auch ältere Menschen sind gefährdet, da nicht nur eine verminderte Aufnahme über die Nahrung, sondern auch andere Faktoren wie zunehmende Morbidität und Medikamenteneinnahme (z.B. Schleifendiuretika u.a.) zu erhöhten Verlusten über die Niere und damit Mangelzuständen führen können (Durlach et al., 1998; Laires et al., 2004; Lee und Frongillo, 2001; Rayssiguier et al., 1990; Sheehan und White, 1982; Vaquero, 2002).

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten über den Versorgungszustand an Magnesium geben keinen Hinweis bei gesunden Erwachsenen auf eine unzureichende Magnesiumaufnahme im Bereich der Zufuhrempfehlungen. Eine Risikogruppe stellen Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 15 bis unter 19 Jahren sowie ältere Menschen dar. Allerdings fehlen validierte Biomarker (Versorgungskategorie 2/3).

9.3.4 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Beim Gesunden kommt es auch bei vermehrtem Verzehr magnesiumreicher Lebensmittel nicht zu unerwünschten Nebenwirkungen. Diese wurden nur beobachtet, wenn gesunde Personen Magnesium in Form von Supplementen aufnahmen (Fleet und Cashman, 2001). So kann es bei hoher Dosierung von Magnesium (in Form von Salzen) zu osmotisch bedingten Durchfällen kommen, die jedoch nach Absetzen und Reduzierung der Dosis reversibel und unbedenklich sind. Bei normaler Nierenfunktion sind dabei gewöhnlich nur geringfügige direkte systemische Auswirkungen zu erwarten.

Zu einer Hypermagnesiämie kommt es hauptsächlich bei:

- verminderter renaler Ausscheidung, z.B. infolge Oligurie, Anurie bei akutem Nierenversagen, chronischer Niereninsuffizienz, Diuretika (Spironolacton, Triamteren), Lithiumtherapie
- endokrinen Erkrankungen, z.B. Hypoaldosteronismus (bei Nebenniereninsuffizienz), Hypothyreose
- erhöhter Magnesiumzufuhr, z.B. exzessive intravenöse Magnesiumtherapie, magnesiumhaltende Medikamente (Antacida, Laxantien) oder
- endogener Magnesiumfreisetzung, z.B. infolge Rhabdomyolyse

Leitsymptome der Hypermagnesiämie (2,5-4,5 mmol/L) sind zunächst Übelkeit, Erbrechen, Lethargie und Herabsetzung der kardialen Reizleitung. Eine Magnesium-Intoxikation (>5 mmol/L) kann durch Blockierung der Erregungsübertragung im ZNS zur sog. Magnesiumnarokose mit Muskelparalyse (Atemlähmung) und diastolischem Herzstillstand führen. Dies kann

therapeutisch genutzt werden bei bestimmten Herzrhythmusstörungen (z.B. Torsade de pointes, Tachykardie), zur Tokolyse oder bei Präeklampsie. Um eine "therapeutische Hypermagnesiämie" von etwa 2-3 mmol/L zu erreichen, ist eine parenterale Zufuhr in hoher Dosis (ca. 73 mmol (1750 mg) in 24 Stunden) notwendig. Diese Menge überschreitet die übliche tägliche oral aufgenommene Menge um ein Vielfaches (Fawcett et al., 1999; Laban und Charbon, 1986; James, 1999; Mohr, 1994; Saris et al., 2000).

Kinder reagieren auf die sedative Wirkung von Magnesiumsalzen empfindlicher als Erwachsene. Ein tödlicher Zwischenfall infolge Hypermagnesiämie und Herzstillstand wurde bei einem 28 Monate alten Jungen beobachtet, der von seiner Mutter unkontrolliert hohe Dosen von 800 bis 2400 mg Magnesium als Supplement erhielt (McGuire et al., 2000).

9.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Magnesium

Der SCF hat auf der Basis eines NOAEL von 250 mg/Tag unter Verwendung eines Sicherheitsfaktors von 1 einen **Tolerable Upper Intake Level (UL) von 250 mg/Tag** für den Zusatz von Magnesiumverbindungen zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln abgeleitet. Diätetische Lebensmittel bleiben ausgenommen. Die Ableitung gilt nicht für das normalerweise (natürlicherweise) in Lebensmitteln enthaltene Magnesium. Ein UL für die Magnesiumaufnahme aus allen Quellen konnte deshalb nicht genannt werden. Die Verwendung eines Sicherheitsfaktors von 1 wird mit dem Vorliegen entsprechender Daten aus vielen Humanstudien gerechtfertigt, in denen eine große Anzahl von Probanden aller Altersgruppen einschließlich schwangerer Frauen und Kinder ab dem 4. Lebensjahr betrachtet wurden. In Ermangelung entsprechender Daten für Kinder im Alter von 1-3 Jahren gilt der UL pauschal für Kinder ab 4 Jahre und Erwachsene. Aus Vorsichtsgründen empfiehlt der SCF, eine Verteilung der Gesamtdosis auf zwei oder mehr Dosen pro Tag vorzunehmen, weil bei den Ableitungen des UL häufig Daten zugrunde gelegt werden mussten, die aus Studien mit solchen mehrfach verteilten Dosierungen stammten (SCF, 2001).

Bei dem vom Food and Nutrition Board (FNB) für Jugendliche und Erwachsene genannten UL von 350 mg/Tag wurde der LOAEL zugrundegelegt, welcher nur für die zusätzliche Aufnahme über Supplemente gilt. Der Zusatz von Magnesiumverbindungen zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs blieb dagegen unberücksichtigt. Für Kinder von 4 bis 8 Jahre und 1 bis 3 Jahre wurde ein UL von 110 mg bzw. 65 mg pro Tag festgelegt (FNB, 1997).

Die Expert Group on Vitamins and Minerals des Vereinigten Königreichs hat auf der gleichen Datengrundlage einen sog. Guidance Level von 400 mg/Tag für Supplemente angegeben (Food Standards Agency, 2003).

9.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Magnesium in Nahrungsergänzungsmitteln

Wir haben bisher die Auffassung vertreten, dass Nahrungsergänzungsmittel aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes nicht mehr als das Einfache der von der DGE empfohlenen Zufuhr für Magnesium enthalten sollten und einen Höchstwert von 400 mg vorgeschlagen (BgVV, 1998). Dies entspricht 133% der empfohlenen Tagesdosis (300 mg/Tag) nach der Nährwertkennzeichnungsverordnung. Eine definierte Höchstmenge für Magnesium lässt sich aufgrund der quantitativen Risikoabschätzung für Kinder und Erwachsene anhand der vorgeschlagenen Formel ableiten. Allerdings existieren abgeleitete Obergrenzen verschiedener Qualität für die zusätzliche Zufuhr ("Tolerable Upper Intake Level", "Guidance Level"), so dass hier insbesondere für das Risiko von osmotisch bedingten Durchfällen durch Nahrungsergänzungsmittel eine gewisse Unsicherheit besteht (FNB, 1997; Food Standards Agency, 2003; SCF, 2001). Weil der Tolerable Upper Intake Level des SCF (UL) für Magnesium ausdrücklich nur für Kinder ab dem 4. Lebensjahr und Erwachsene gilt, sollten magnesiumhaltige Nahrungsergänzungsmittel nicht von Kindern unter 4 Jahren verzehrt werden.

Deshalb sollten solche Produkte mit dem Hinweis "**Nicht für Kinder unter 4 Jahren**" versehen sein.

9.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

d.h. "Einfach-Regel" mit einer Höchstmenge von maximal 400 mg Magnesium in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesportion für **Erwachsene**. Allerdings sollte aus Vorsorgegründen eine Verteilung der Gesamtdosis auf zwei oder mehr Dosen pro Tag empfohlen werden.

Vorteile: Diese Menge orientiert sich an dem ernährungsphysiologischen Bedarf und basiert auf der einfachen Dosis der DGE-Empfehlung bzw. D-A-CH-Referenzwerte (D-A-CH, 2000). Er entspricht dem Guidance Level (Food Standards Agency, 2003). Es liegen bislang keine nachteiligen Erfahrungen vor, wobei allerdings in Deutschland Nebenwirkungen von Nahrungsergänzungsmitteln nicht systematisch erfasst werden.

Nachteile: Für diesen Bereich sind bei empfindlichen Personen einschließlich Kindern unter Umständen Nebenwirkungen in Form von weichen Stühlen und Durchfällen zu erwarten, da dieser Wert deutlich über dem festgelegten UL liegt. Ein Warnhinweis zur laxierenden Wirkung ist erforderlich. Der Zusatz für angereicherte Lebensmittel bleibt unberücksichtigt.

b) Festlegung der zulässigen Höchstmenge (TL_{NEM}) für Nahrungsergänzungsmittel auf 62,5 mg basierend auf dem UL des SCF für **Kinder (>4 Jahre), Jugendliche und Erwachsene**

Wird für die Ermittlung der tolerierbaren Höchstmenge (TL_{NEM}) von Magnesium mit einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln die vorgeschlagene Berechnung vorgenommen, so ergibt sich bei einem angenommenen Mehrfachexpositionsfaktor (MEF) von 4 folgender Wert:

$$\frac{250 \text{ mg}^* [\text{UL}] - 0 \text{ mg}^{**} [\text{DINF}]}{4 [\text{MEF}]} = 62,5 \text{ mg} [TL_{NEM}]$$

* SCF-Opinion, 2001

** Der Wert Null ist hier einzusetzen, weil der UL nicht für die Aufnahme aus allen Quellen, sondern nur für die gezielte zusätzliche Zufuhr gilt.

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5 percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97.5 Perzentil)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel

Wie im Bericht vom 18.01.2002 (Teil I: Mineralstoffe) auf S.15-16 ausgeführt, handelt es sich bei dem Mehrfachexpositionsfaktor (MEF) um eine variable Größe, die dem jeweiligen Erkenntnisstand anzupassen ist. Es wurde deshalb ausdrücklich die Möglichkeit der Anpassung des MEF im Falle von "gut belegten Gründen" eingeräumt (BgVV, 2002). Ein MEF von 4 durch verschiedene Magnesium-Aufnahmekquellen (Nahrungser-

gänzungsmittel, angereicherte herkömmliche Lebensmittel und Zusatzstoffe zu technologischen Zwecken) lässt sich nach dem heutigen Erkenntnisstand über die unterschiedliche Bioverfügbarkeit von Magnesium in Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln nur schwer begründen. So ist aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit von zugesetzten Magnesiumverbindungen in Lebensmitteln und Getränken (sowohl zu Ernährungszwecken als auch zu technologischen Zwecken) im Vergleich zu Nahrungsergänzungsmitteln nicht mit einem erhöhten Durchfallrisiko bei Mehrfachverzehr von solchen angereicherten herkömmlichen Lebensmitteln zu rechnen (FNB, 1997). Auch ist künftig bei Nahrungsergänzungsmitteln ein allgemeiner Warnhinweis anzubringen, "nicht die Dosierung zu überschreiten" sowie der Verbraucher auch über Art und Menge der Inhaltsstoffe eindeutig zu informieren ist, so dass unwissentlich ein Mehrfachverzehr verschiedener ähnlicher magnesiumhaltiger Nahrungsergänzungsmittel an einem Tag durch diese Schutzmaßnahme ausgeschlossen sein sollte.

Vorteile: Beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM), die diese Obergrenze in der Tagesration einhalten, ist auch bei Verzehr von weiteren mit Magnesium angereicherten Produkten, die diese Obergrenze in der Tagesration einhalten, nicht mit dem Auftreten von Durchfällen zu rechnen. Ein Warnhinweis zur laxierenden Wirkung ist nicht erforderlich. Im Hinblick auf den für Kinder vom FNB (1997) abgeleiteten niedrigeren UL von 110 bzw. 65 mg besteht auch für diese Verbrauchergruppe kein Risiko.

Nachteile: Diese Sicherheitsüberlegungen sind sehr restriktiv. Gemessen an der empfohlenen Zufuhr von 300-400 mg für Jugendliche und Erwachsene (D-A-CH, 2000), erfüllen NEM mit einer so niedrigen Obergrenze nicht mehr den von Verbrauchern erwarteten Ergänzungszweck.

- c) Festlegung der zulässigen Höchstmenge (TL_{NEM}) auf 125 mg basierend auf dem UL des SCF für **Kinder (>4 Jahre), Jugendliche und Erwachsene**

Wird für die Ermittlung der tolerierbaren Höchstmenge (TL_{NEM}) von Magnesium mit einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln die im Kapitel 3.3.2 vorgeschlagene Vorgehensweise angewandt, und die für die Supplementierung zur Verfügung stehende Restmenge (250 mg) nur den Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) zugeteilt und ein Mehrfachexpositionsfaktor (MEF) von 2 zugrundegelegt, so ergibt sich folgender Wert:

$$\frac{250 \text{ mg}^* [\text{UL}] - 0 \text{ mg}^{**} [\text{DINF}]}{2 [\text{MEF}]} = 125 \text{ mg} [\text{TL}_{NEM}]$$

Legende: Siehe Option b).

Der MEF wurde auf 2 gesetzt, da ein Mehrfachverzehr magnesiumhaltiger Nahrungsergänzungsmittel durch die künftige Pflichtkennzeichnung ausgeschlossen ist. Er berücksichtigt allerdings die mögliche zusätzliche Zufuhr über andere Quellen (angereichertes herkömmliches Lebensmittel und Getränke).

Vorteile: Eine Magnesium-Supplementierung ließe sich auch auf angereicherte Lebensmittel ausdehnen, ohne dass ein erhöhtes Risiko für Durchfälle besteht. Ein Warnhinweis zur laxierenden Wirkung ist nicht erforderlich.

Nachteile: keine

- d) Festlegung der zulässigen Höchstmenge (TL_{NEM}) auf 250 mg basierend auf dem UL des SCF für **Kinder (>4 Jahre), Jugendliche und Erwachsene**

Wird für die Ermittlung der tolerierbaren Höchstmenge (TL_{NEM}) von Magnesium mit einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln die im Kapitel 3.3.2 vorgeschlagene Vorgehensweise angewandt, und die für die Supplementierung zur Verfügung stehende Restmenge (250 mg) nur den Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) zugeteilt und ein Mehrfachexpositionsfaktor (MEF) von 1 zugrundegelegt, so ergibt sich folgender Wert:

$$\frac{250 \text{ mg}^* [\text{UL}] - 0 \text{ mg}^{**} [\text{DINF}]}{1 [\text{MEF}]} = 250 \text{ mg} [\text{TL}_{NEM}]$$

Legende: Siehe Option b).

Der MEF wurde auf 1 gesetzt, da die zusätzliche Exposition über andere Produktkategorien im Hinblick auf das Durchfallrisiko zu vernachlässigen ist. Ggf. sollte aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes ein Hinweis angebracht werden, dass die zulässige Tagesdosis auf mindestens zwei Einnahmen pro Tag verteilt werden sollte.

Vorteile: Dieser Wert entspricht dem UL, d.h. der vom SCF genannten gesundheitlich unschädlichen Dosierung für die supplementierende Zufuhr von Magnesium pro Tag. Ein Warnhinweis zur laxierenden Wirkung ist nicht erforderlich.

Nachteile: Es ist nicht ganz auszuschließen, dass durch den Verzehr von zugesetzten Magnesiumverbindungen aus anderen Lebensmitteln und Getränken ein gewisses Durchfallrisiko dennoch besteht. Dies gilt angesichts der Tatsache, dass Magnesium in Form von Magnesiumcarbonat in Deutschland ein allgemein zugelassener Zusatzstoff ist. Als derzeit übliche Menge für eine zusätzliche Magnesiumzufuhr über angereicherte Lebensmittel wird 50 mg geschätzt (BMVEL, 2002). Ggf. ist die TL um diesen Betrag auf 200 mg zu beschränken. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes könnte eine weitere Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs nicht empfohlen werden. Auf die Abweichungen in der Risikobewertung zwischen SCF (2001) und FNB (1997) sowie der britischen Expertengruppe EVM (Food Standards Agency 2002; 2003) wird verwiesen (siehe 9.3.1).

9.4.2 Ableitung der Höchstmenge ($TL_{ang. LM}$) für Magnesium in angereicherten Lebensmitteln

In Deutschland werden bereits bestimmte Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs, vor allem Getränke, Süßwaren und Milcherzeugnisse mit Magnesium angereichert. Zusätzlich werden Lebensmitteln auch magnesiumhaltige Zusatzstoffe zu technologischen Zwecken zugesetzt, deren Ausmaß und Umfang jedoch nicht bekannt sind. Schätzungen gehen davon aus, dass derzeit etwa 50 mg Magnesium über angereicherte Lebensmittel pro Tag aufgenommen werden (BMVEL, 2002). Genaue Zahlen für Deutschland über den Anteil der angereicherten Lebensmittel an der Gesamtenergieaufnahme im Verhältnis zu den nicht angereicherten, verarbeiteten und auch "unverarbeiteten" Lebensmitteln, wie z.B. Kartoffeln, Obst und Gemüse, existieren nicht (Flynn et al., 2003). Bislang wurden Mindest- und Höchstmengen nur für bestimmte diätetische Lebensmittel festgelegt. Nach der Richtlinie 1999/21/EG dürfen vollständig bilanzierte Diäten, die nicht für Säuglinge bestimmt sind, mindestens 7,5 und maximal 25 mg Magnesium/100 kcal enthalten. Die Festlegung einer Höchstmenge ist berechtigt, da als Ursache der bei zu hoher Infusionsrate von flüssiger Sondennahrungen zu beobachtenden osmotisch bedingten Diarrhöe offensichtlich auch der Magnesiumgehalt der Sondennahrung eine wichtige Rolle spielt (Kandil et al., 1993). Säuglingsanfangsnahrungen müssen gemäß der Richtlinie 91/321/EWG mindestens 5 und höchstens 15 mg Magnesium/100 kcal aufweisen.

Das BgVV hatte die Auffassung vertreten, dass eine Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Mineralstoffen zum Schutz vor Überdosierung als

Ausnahme nur im Einzelfall gestattet werden sollte, wenn eindeutig belegte Voraussetzungen für einen Nährstoffmangel bzw. eine Unterversorgung der Bevölkerung oder von Bevölkerungsgruppen dies erforderlich machen. Die zum Zwecke der Ableitung von Höchstmengen für Nährstoffe mit einem Tolerable Upper Intake Level (UL) in einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln dargelegte Formel, ließe sich auf die gleiche Weise anwenden, falls eine freiwillige Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln gestattet werden sollte (BgVV, 2002). Aufgrund der unzureichenden Datenlage bestehen jedoch Schwierigkeiten, den sogenannten MEF ("Mehrfachexpositionsfaktor", geschätzte Anzahl an täglich verzehrten Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff) im einzelnen begründet festzulegen. Ein MEF könnte sich u.U. als ein eher unflexibles Instrument erweisen. In Zukunft dürfte mit einer erheblichen Expansion des Marktes für NEM zu rechnen sein und dementsprechend ist davon auszugehen, dass sich der MEF im Zeitverlauf wesentlich ändern kann. Basierend auf dem Modell der Energiedichte von Flynn und Mitarbeitern (2003) sollte deshalb überlegt werden, bei der Höchstmengenfestsetzung neben MEF die Energiedichte des jeweiligen Lebensmittels mit einzubeziehen bzw. beide Prinzipien (Energiedichte und MEF) miteinander sinnvoll zu verbinden. Die Höchstmengenfestsetzung mit der Energiedichte zu koppeln, ist jedoch ungeeignet für bestimmte Getränke und Nahrungsergänzungsmittel, da sie keine bzw. eher wenig Energie aufweisen (AFFSA, 2002).

9.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung des Vorschlags zum Risiko-Management durch das BMVEL (2002) unter der Annahme, dass derzeit etwa 50 mg Magnesium pro Tag über angereicherte Lebensmittel zusätzlich aufgenommen werden.

Diese Handlungsoption beruht auf der quantitativen Risikoabschätzung des SCF (2001) unter der Annahme, dass bei der Festlegung einer tolerierbaren Aufnahmemenge (TL) für ein Einzelprodukt alle zugesetzten Magnesiumverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln sowie anderen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs einschließlich Getränken zu berücksichtigen sind.

Vorteile: keine

Nachteile: In Abhängigkeit der festzulegenden zulässigen Tagesdosis für Nahrungsergänzungsmittel (z.B. wie derzeit vorgeschlagen mit 200 mg) ergebe sich keine weitere Möglichkeit der Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs, insbesondere für Risikogruppen (Jugendliche, ältere Menschen).

- b) Erweiterung der Anreicherung auf bestimmte kalorienhaltige Lebensmittelgruppen wie Süßwaren, Milcherzeugnisse unter Festlegung einer Höchstmenge ($TL_{\text{ang. LM}}/100 \text{ kcal}$) in einem Bereich von 15-28 mg/100 kcal des verzehrfertigen Lebensmittels (Flynn et al., 2003).

Diese Handlungsoption geht davon aus, dass ein Durchfallrisiko nur bei Aufnahme hoher Dosen in Form von Tabletten, Brausetabletten, Kapseln etc. besteht, während die Aufnahme von Magnesiumverbindungen aus anderen Quellen (verarbeiteten Lebensmitteln und Getränken) aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit nicht besteht oder irrelevant ist (FNB, 1997; Food Standards Agency, 2003).

Diese Höchstmenge beruht auf der Annahme, dass 50-100% der fortifizierten Lebensmittel mit Magnesium angereichert werden (Flynn et al., 2003). Derzeit werden allerdings nur 5-15% der angereicherten Lebensmittel mit Magnesium angereichert (Kersting et al., 1995).

Vorteile: Es besteht die Möglichkeit der erweiterten Zulassung ohne ein zusätzliches Risiko. Warnhinweise zur laxierenden Wirkung sind nicht erforderlich.

Nachteile: Kalorienarme und -freie Produkte werden nicht berücksichtigt.

- c) Anreicherung von Getränken unter Festlegung einer Höchstmenge ($TL_{\text{ang. LM}}/\text{Portion}$) von 22,5 mg/100 ml des verzehrfertigen Lebensmittels. Dies entspricht einer Menge von 7,5% der in der NährwertkennzeichnungsVO angegebenen empfohlenen Tagesdosis. Als magnesiumhaltig dürfen Mineralwässer mit einem Magnesiumgehalt von 50 mg und mehr pro Liter bezeichnet werden. Getränke dienen vorwiegend zum Löschen von Durst, so dass bei Aufnahme von 1 Liter bereits 225 mg zugesetztes Magnesium aufgenommen werden. Da bei Getränken eine gewisse Unsicherheit im Hinblick auf das mögliche Durchfallrisiko besteht, empfiehlt das BfR bei der Anreicherung die Höchstmenge für zugesetztes Magnesium so niedrig wie möglich festzulegen. Ein Durchfallrisiko besteht nur bei Aufnahme größerer Mengen insbesondere von Magnesium-Sulfat-Heilwasser, da das Sulfatanion die osmotische Wirkung verstärkt (BGA, 1990). Aus diesem Grunde sollte die Verwendung von Magnesiumsulfat in Getränken nicht zugelassen werden.

Vorteile: Mit Magnesium angereicherte Getränke können wie bestimmte magnesiumhaltige Mineralwässer einen relevanten Beitrag zur Magnesiumversorgung leisten.

Nachteile: keine, da bei diesen Mengen kein Durchfallrisiko besteht.

Magnesium ist entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen nicht sachgerecht klassifizierbar. Nach Einschätzung des BfR besteht jedoch für Magnesium bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln ein mäßiges Risiko für unerwünschte Wirkungen. So kann es bei hoher Dosierung von Magnesium (>250 mg pro Tag als Einzeldosis) zu osmotisch bedingten Durchfällen kommen, die allerdings reversibel sind. Das BfR empfiehlt für Nahrungsergänzungsmittel eine Höchstmenge von 250 mg festzulegen, wobei diese zulässige Tagesdosis auf mindestens 2 Einnahmen pro Tag verteilt werden sollte (Option d). Bei der Anreicherung von Lebensmitteln mit Magnesium besteht aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit von Magnesium wahrscheinlich kein Durchfallrisiko, so dass diese Mengen unberücksichtigt bzw. vernachlässigt werden können. Bei einer Erweiterung der Anreicherung auf bestimmte kalorienhaltige Lebensmittelgruppen wird eine Höchstmenge von 15-28 mg/100 kcal (Option b) und für Getränke von 22,5 mg/100 ml des verzehrfertigen Lebensmittel empfohlen. Bei Getränken sollte auf den Zusatz von Magnesiumsulfat verzichtet werden (Option c).

9.5 Wissenslücken

- Es fehlen zuverlässige Daten über die Magnesiumaufnahme aus allen Quellen (unverarbeitete, verarbeitete und angereicherte Lebensmittel einschließlich Trinkwasser und Getränken, Nahrungsergänzungsmittel, magnesiumhaltige Arzneimittel) für die gesunde Bevölkerung aller Altersgruppen.
- Systematische Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit der verwendeten Magnesiumverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln in Abhängigkeit von Dosis einzeln und in Kombination.
- Validierte Biomarker zur Erfassung des Magnesiumversorgungsstatus über längere Zeiträume.

9.6 Literatur

- Abrams SA (1999) Using stable isotopes to assess mineral absorption and utilization by children. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 955-964.
- Abrams SA, Grusak MA, Stuff J, O'Brien KO (1997) Calcium and magnesium balance in 9-14-y-old children. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 1172-1177.
- Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, S.96-97.
- AFSSA (2002) Report from the AFSSA Expert Committee on Human Nutrition on food fortification by vitamin and mineral: meeting the nutritional and safety needs of the consumer. 8 November 2001, transcribed version - 15 January 2002.
- Agus ZS, Morad M (1991) Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Ann. Rev. Physiol.* 53: 299-307.
- Altura BM (1988) Ischemic heart disease and magnesium. *Magnesium* 7: 57-67.
- Andon MB, Ilich JZ, Tzagournis MA, Matkovic V (1996) Magnesium balance in adolescent females consuming a low- or high-calcium diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 63: 950-953.
- Arikan G, Gücer F, Schöll W, Weiss PAM (1997) Frühgeburtlichkeit unter oraler Magnesiumsubstitution bei unkomplizierten Schwangerschaften. Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie. *Geburtsh. Frauenheilk.* 57: 491-495.
- Bashir Y, Sneddon JF, Staunton HA, Haywood GA, Simpson IA, McKenna WJ, Camm AJ (1993) Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 72: 1156-1162.
- Becker K, Noellke P, Hermann-Kunz E, Klein H, Krause C, Schulz C, Schenker D (1998) Die Aufnahme von Schadstoffen und Spurenelementen mit der Nahrung - Ergebnis einer Duplikationsstudie. *Akt. Ernähr.-Med.* 23: 142-151.
- Benech H, Grognet JM (1995) Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans. *Magnes. Res.* 8: 277-284.
- BGA (1990) Monographie "Sulfathaltige Heilwässer". *Bundesanzeiger* Nr. 115 vom 26.06.1990, S. 3239.
- BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. (<http://www.bfr.bund.de>).
- BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente). Vorschläge für Regelungen und Höchstmengen zum Schutz des Verbrauchers vor Überdosierungen beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und angereicherten Lebensmitteln. Stellungnahme des BgVV vom 18. Januar 2002. http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf
- BMVEL (2002) Magnesium - Zusatz zu Lebensmitteln. Vorschlag zum Risiko-Management. *AZ.*: 222-8140-5 vom 03.05.2002.
- Bohl CH, Volpe S.L (2002) Magnesium and exercise. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 42: 533-563.
- Bohmer T, Roseth A, Holm H, Weberg-Teigen S, Wahl L (1990) Bioavailability of oral magnesium supplementation in female students evaluated from elimination of magnesium in 24-hour urine. *Magnesium Trace Elem.* 9: 272-278.

- Brunton LL (1996) Agents affecting gastrointestinal water flux and motility. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. JG. Hardman, AG Gilman, LL Limbird (Eds.) The McGraw-Hill Companies, Inc., p. 921.
- Cashman KD, Flynn A (1999) Optimal nutrition: calcium, magnesium and phosphorus. *Proc. Nutr. Soc.* 58: 477-487.
- Clarkson PM, Haymes EM (1995) Exercise and mineral status of athletes: calcium, magnesium, phosphorus, and iron. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27: 831-843.
- Classen HG, Nowitzki S (1990) Die klinische Bedeutung von Magnesium. Teil 2: Indikationen zur Supplementation und Therapie. *Fortschr. Med.* 108: 198-200.
- Coudrey C, Demigné C, Rayssiguier Y (2003) Effects of dietary fibers on magnesium absorption in animals and humans. *J. Nutr.* 133: 1-4.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW (2002) Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software. (<http://www.update-software.com/abstracts/ab001060.htm>).
- Ct-Arzneimittel (1999) Fachinformation magnesium 500 von ct, Stand Juni 1999
- D-A-CH (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 1. Auflage 2000, S. 179-184.
- Davies DL, Fraser R (1993) Do diuretics cause magnesium deficiency?. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 36: 1-10.
- de Valk HW (1999) Magnesium in diabetes mellitus. *Neth. J. Med.* 54: 139-146.
- Deshmukh CT, Rane SA, Gurav MN (2000) Hypomagnesaemia in pediatric population in an intensive care unit. *J. Postgrad. Med.* 46: 179-180.
- DGE (2000) Ernährungsbericht 2000. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Druckerei Henrich GmbH, Frankfurt am Main, S. 56.
- Donowitz M (1991) Magnesium-induced diarrhea and new insights into the pathobiology of diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 324: 1059-1060.
- Durlach J, Bac P, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guet-Bara A (1998) Magnesium status and ageing: an update. *Magnes. Res.* 11: 25-42.
- Ebel H (1990) Intestinal magnesium absorption. In: Metal Ions in Biological Systems. Volume 26: Compendium on Magnesium and its Role in Biology, Nutrition, and Physiology. H Sigel, A Sigel (Eds.) Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, p. 227-248.
- Eibl NL, Kopp H-P, Nowack HR, Schnal CJ, Hopmeier PG, Scherthaner G (1995) Hypomagnesemia in type 2 diabetes: effect of a 3-month therapy. *Diabetes Care* 18: 188-192.
- Elin RJ (1990) The assessment of magnesium status in humans. In: Metal Ions in Biological Systems. Volume 26: Compendium on Magnesium and its Role in Biology, Nutrition, and Physiology. H Sigel, A Sigel (Eds.) Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, p. 579-596.
- Elmadfa I, Burger P, Derndorfer E et al (1999) Austrian Study on Nutritional Status (ASNS). Österreichischer Ernährungsbericht. Bundesministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales. Wien.
- Erdinger U, Stelte W (1992) Spurenelement- und Magnesiumversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 39: 203-210.
- Eriksson J, Kohvakka A (1995) Magnesium and ascorbic acid supplementation in diabetes mellitus. *Ann. Nutr. Metab.* 39: 217-223.

- Fairweather-Tait, S, Hurrell, RF (1996) Bioavailability of minerals and trace elements. *Nutr. Res. Rev.* 9: 295-324.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA (1999) Magnesium: physiology and pharmacology. *Br. J. Anaest.* 83: 302-320.
- Feillet-Coudray C, Coudray C, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y (2003) A new in vitro blood load test using a magnesium stable isotope for assessment of magnesium status. *J. Nutr.* 133: 1220-1223.
- Feillet-Coudray C, Coudray C, Tressol J-C, Pépin D, Mazur A, Abrams SA, Rayssiguier Y (2002) Exchangeable magnesium pool masses in healthy women: effects of magnesium supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 72-78.
- Fine KD, Santa Ana CA, Fordtran JS (1991b) Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 324: 1012-1017.
- Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS (1991a) Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J. Clin. Invest.* 88: 396-402.
- Firoz M, Graber M (2001) Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes. Res.* 14: 257-262.
- Fleet JC, Cashman KD (2001) Magnesium. In: *Present Knowledge in Nutrition. Eight Edition.* BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, Washington, DC, p.292-301.
- Flynn A, Moreiras O, Stehle P, Fletcher RJ, Müller DJG, Rolland V (2003) Vitamins and minerals: A model for safe addition to foods. *Eur. J. Nutr.* 42: 118-130.
- FNB (1997) Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington DC, p. 190-249.
- Food Standards Agency (2002) Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Review of Magnesium. EVM/01/13.REVISED AUG2002, London. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm-01-13.pdf>.
- Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals, May 2003. http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm_magnesium.pdf.
- Galland L (1988) Magnesium and inflammatory bowel disease. *Magnesium* 7: 78-83.
- Glei M, Anke M (1995) Der Magnesiumgehalt der Lebensmittel und Getränke und die Magnesiumaufnahme Erwachsener in Deutschland. *Magnesium-Bulletin* 17: 22-28.
- Green JH, Booth C, Bunning R (2003) Acute effect of high-calcium milk with or without additional magnesium, or calcium phosphate on parathyroid hormone and biochemical markers of bone resorption. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57: 61-68.
- Hahn A, Wolters M (2000a) Nahrungsergänzungsmittel - Eine Bestandsaufnahme. Teil I: Einordnung, Marktsituation und Verbraucherverhalten. *Z. Ernährungsökologie* 1: 167-175. (<http://www.scientificjournals.com/php/sjAbstract.php?doi=erno2000.07.009>).
- Hahn A, Wolters M (2000b) Nahrungsergänzungsmittel - Eine Bestandsaufnahme. Teil II: Zielgruppen, Nutzen und Risiken. *Z. Ernährungsökologie* 1: 215-230. (<http://www.scientificjournals.com/php/sjAbstract.php?doi=erno2000.09.013>).
- Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DBN (1991) Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. *J. Nutr.* 121: 13-23.
- Heseker H (1998) Magnesium. Funktionen, Physiologie, Stoffwechsel, Empfehlungen und Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 45: 374-376.

- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, S. 179 und 182.
- Hulshof K, Kruizinga AG (1999) TNO Report 99516. Zeist. Vitamin and Mineral Intake in The Netherlands.
- Humphries S, Kushner H, Falkner B (1999) Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic Black Americans. *Am. J. Hypertens.* 12: 747-756.
- ISIS-4 Collaborative Group (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58, 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345: 669-685.
- James MFM (1999) Editorial II. Magnesium: quo vadis? *Br. J. Anaesth.* 83: 202-203.
- Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ (2002) The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Hypertens.* 15: 691-696.
- Kandil HE, Opper FH, Switzer BR, Heizer WD (1993) Marked resistance of normal subjects to tube-feeding-induced diarrhea: the role of magnesium. *Am. J. Clin. Nutr.* 57: 73-80.
- Kao WHL, Folsom AR, Nieto J, Mo J-P, Watson RL, Brancati FL (1999) Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus. The atherosclerosis risk in communities study. *Arch. Intern. Med.* 159: 2151-2159.
- Kersting M, Alexy U (2000) Vitamin and mineral supplements for the use of children on the German market: Products, nutrients, dosages. *Ann. Nutr. Metab.* 44: 125-128.
- Kersting M, Hansen C, Schöch GZ (1995) Übersicht der derzeitigen Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln in Deutschland. *Z. Ernährungswiss.* 34: 253-260.
- Klipstein-Grobusch K, Kroke A, Voss S, Boeing H (1998) Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Verwendung von Supplementen in der Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie. *Z. Ernährungswiss.* 37: 38-46.
- Knoers NVAM, de Jong JC, Meij IC, Van Den Heuvel LPWJ, Bindels RJM (2003) Genetic renal disorders with hypomagnesemia and hypocalciuria. *J. Nephrol.* 16: 293-296.
- Kovacs L, Molnar BG, Huhn E, Bodis L (1988) Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft. Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie. *Geburtsh. Frauenheilk.* 48: 595-600.
- Kratochwilla K, Kreidler P, Kunz K, Müller M, Perfahl K, Schneider A, Tannheimer M, Wagner G, Winkler G (2002) Nährstoffangereicherte Lebensmittel in einer süddeutschen Kleinstadt: Angebot und ergänzende Verbraucherbefragung. In: Nährstoffanreicherung von Lebensmitteln. I. Elmadfa, J. König (Hrsg.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 171-173.
- Kuhn I, Jost V, Wieckhorst G, Theiß U, Lücker PW (1992) Renal elimination of magnesium as a parameter of bioavailability of oral magnesium therapy. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 14: 269-272.
- Kupper J, Ascher P, Neyton J (1996) Probing the pore region of recombinant N-Methyl-D-Aspartate channels using external and internal magnesium block. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93: 8648-8653.
- Laban E, Charbon GA (1986) Magnesium and cardiac arrhythmias: nutrient or drug?. *J. Am. Coll. Nutr.* 5: 521-532.

- Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M (2004) Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front. Biosci.* 9: 262-276.
- Lee JS, Frongillo EA (2001) Nutritional and health consequences are associated with food insecurity among U.S. elderly persons. *J. Nutr.* 131: 1503-1509.
- Leicht E, Biro G, Keck E, Langer H.J (1990) Die Hypomagnesaemie-bedingte Hypocalcaemie: Funktioneller Hypoparathyreodismus, Parathormon- und Vitamin-D-Resistenz. *Klin. Wochenschr.* 68: 678-684.
- Lukaski HC (2000) Magnesium, zinc, and chromium nutriture and physical activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 72: 585-593.
- Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, Hutchinson RG, Metcalf PA (1995) Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: The ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Community Study. J. Clin. Epidemiol.* 48: 927-940.
- Makrides M, Crowther CA (2001) Magnesium supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2.* Oxford: Update Software. (<http://www.update-software.com/abstracts/ab000937.htm>).
- Marier JR (1990) Dietary magnesium and drinking water: effects on human health status. In: *Metal Ions in Biological Systems. Volume 26: Compendium on Magnesium and its Role in Biology, Nutrition, and Physiology.* H Sigel, A Sigel (Eds.) Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, p. 85-104.
- Marktl W (2003) Physiologie der Interaktion zwischen Kalium und Magnesium. *J. Miner. Stoffwechs.* 10: 5-7.
- Martini LA, Mayer J (1999) Magnesium supplementation and bone turnover. *Nutr. Rev.* 57: 227-229.
- McGuire JK, Kulkarni MS, Baden HP (2000) Fatal hypermagnesemia in a child treated with megavitamin/megamineral therapy. *Pediatrics* 105: e18. (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/2/e18>).
- Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hintzpeter B (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, Berlin.
- Mensink GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 61: S132-S137.
- Merialdi M, Carroli G, Villar J, Abalos E, Gülmezoglu AM, Kulier R, de Onis M (2003) Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of impaired fetal growth: An overview of randomized controlled trials. *J. Nutr.* 133: 1626S-1631S.
- Mildvan AS (1987) Role of magnesium and other divalent cations in ATP-utilizing enzymes. *Magnesium* 6: 28-33.
- MinTafWV (2002) Verordnung über natürliches Mineralwasser, Quellwasser und Tafelwasser (Mineral- und Tafelwasser-Verordnung) vom 01.08.1984, zuletzt geändert durch Art. 9 § 5 Lebensmittelsicherheits-Neuordnungsgesetz vom 06.08.2002, BGBl. I, S. 3082.
- Miura T, Matsuzaki H, Suzuki K, Goto S (1999) Long-term high intake of calcium reduces magnesium utilization. *Nutr. Res.* 19: 1363-1369.
- Mohr K (1994) Der Arzneistoff. Magnesium. *Dtsch. med. Wschr.* 119: 1669-1670.
- Morris ME, LeRoy S, Sutton SC (1987) Absorption of magnesium from orally administered magnesium sulfate in man. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 25: 371-382.

- Mühlbauer B, Schwenk M, Coram WM, Antonin KH, Etienne P, Bieck PR, Douglas FL (1991) Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 40: 437-438.
- Nadler JL, Buchanan T, Natarajan RD, Antonipillai I, Bergman R, Rude RK (1993) Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension* 21: 1024-1029.
- Nadler JL, Rude RK (1995) Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 24: 623-641.
- Newhouse IJ, Finstad EW (2000) The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Clin. J. Sport Med.* 10: 195-200.
- Orchard TJ (1999) Magnesium and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 159: 2119-2120.
- Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P (1990) Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* 33: 511-514.
- Quamme GA (1993) Magnesium homeostasis and renal magnesium handling. *Miner. Electrolyte Metab.* 19: 218-225.
- Ratiopharm GmbH (2003) Fachinformation Magnesium-ratiopharm (Kautabletten). Stand der Information Oktober 2003.
- Rayssiguier Y, Durlach J, Guet-Bara A, Bara M (1990) Aging and magnesium status. In: *Metal Ions in Biology and Medicine*. P Collery, LA Poirier, M Manfait, JC Etienne (Eds.) John Libbey-Eurotext, London-Paris, p. 62-66.
- Roberts JM (1995) Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N. Engl. J. Med.* 333: 250-251.
- Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P (2002) Randomised, cross-over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med. Sci. Monit.* 8: CR326-330.
- Rohn RD (1991) Magnesium metabolism in diabetes mellitus. *J. Pediatr.* 119: 677.
- Rubenowitz E, Axelsson G, Rylander R (1999) Magnesium and calcium in drinking water and death from acute myocardial infarction in women. *Epidemiology* 10: 31-36.
- Rude RK (2000) Magnesium. In: *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. MH Stipanuk (Ed.) W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 671-685.
- Ryan MP (1993) Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner. Electrolyte Metab.* 19: 290-295.
- Sabatier M, Arnaud MJ, Kastenmayer P, Rytz A, Barclay DV (2002) Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 65-71.
- Sabatier M, Keyes WR, Pont F, Arnaud MJ, Turnlund JR (2003) Comparison of stable-isotope-tracer methods for the determination of magnesium absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1206-1212.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A (2000) Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chem. Acta* 294: 1-26.
- SCF (1993) Scientific Committee on Food 1993. Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty First Series. European Commission, Luxembourg.
- SCF (2001) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/ 54. Final, 11 October 2001 (expressed on 26 September 2001).

- Schaafsma G (1997) Bioavailability of calcium and magnesium. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51: S13-S16.
- Schellhorn B, Doering A, Stieber J (1998) Zufuhr an Vitaminen und Mineralstoffen aus Nahrungsergänzungspräparaten in der MONICA-Querschnittsstudie 1994/95 der Studienregion Augsburg. *Z. Ernährungswiss.* 37: 198-206.
- Schimatschek HF, Classen HG, Luz S, Obermüller U (1997) Mineralienzufuhr von Kindern aus den Räumen Greifswald und St. Gallen: Bestimmung mittels Duplikatmethode und Ernährungsprotokollen. In: Mengen- und Spurenelemente. 17. Arbeitstagung 1997. M Anke et al. (Hrsg.) Friedrich-Schiller-Universität Jena, S. 288-298.
- Schimatschek HF, Rempis R (2001) Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes. Res.* 14: 283-290.
- Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann Nutr Metab* 45: 181-189.
- Sheehan J, White A (1982) Diuretic-associated hypomagnesaemia. *Br. Med. J.* 285: 1157-1159.
- Shils ME (1969) Experimental human magnesium depletion. *Medicine* 48: 61-85.
- Shils ME, Rude RK (1996) Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for magnesium dietary recommendations. *J. Nutr.* 126: 2398S-2403S.
- Sibai BM, Villar MA, Bray E (1989) Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161: 115-119.
- Sojka J, Wastney M, Abrams S, Lewis SF, Martin B, Weaver C, Peacock M (1997) Magnesium kinetics in adolescent girls determined using stable isotopes: effects of high and low calcium intake. *Am J Physiol.* 273: R710-R715.
- Sojka JE, Weaver CM (1995) Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr. Rev.* 53: 71-80.
- Spätling L (1993) Magnesium in Geburtshilfe und Frauenheilkunde. *Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch.* 33: 85-91.
- Spätling L, Kunz PA, Huch R, Huch A (1984) Magnesium and calcium excretion during pregnancy. *Magnesium-Bulletin* 3: 91-93.
- Stadapharm (2002) Fachinformation Magnesium STADA 6,2. Stand der Information Juni 2002.
- Stendig-Lindberg G, Koeller W, Bauer A, Rob PM (2004) Experimentally induced prolonged magnesium deficiency causes osteoporosis in the rat. *Eur. J. Intern. Med.* 15: 97-107.
- Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I (1993) Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes. Res.* 6: 155-163.
- Stühlinger H-G (2003) Magnesium und Kalium in der Notfallmedizin. *J. Miner. Stoffwechs.* 10: 8-17.
- Tranquilli AL, Lucino E, Garzetti GG, Romanini C (1994) Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.* 8: 55-58.
- TrinkwV (2001) Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe (Trinkwasserverordnung - TrinkwV) vom 05.12.1990, BGBl. I, S. 2612, ber. BGBl. 1991 I, S. 227, zuletzt geändert durch Art. 3 VO zur Novellierung der TrinkwasserVO vom 21.05.2001, BGBl. I, S. 959, geändert. BGBl. 2002 I, S. 4695.
- Tucker K (1996) The use of epidemiologic approaches and meta-analysis to determine mineral element requirements. *J. Nutr.* 126: 2365S-2372S.

- Turrini A (1996) Vitamin and Mineral Intake in Italy. National Survey 1994-1996, INRAN Rome.
- Urakabe S, Nakata K, Ando A, Orita Y, Abe H (1975) Hypokalemia and metabolic alkalosis resulting from overuse of magnesium oxide. *Jpn. Circ. J.* 39: 1135-1137.
- Vaquero M.P (2002) Magnesium and trace elements in the elderly: Intake, status and recommendations. *J. Nutr. Health Aging* 6: 147-153.
- Verhas M, de la Gueronniere V, Grognet JM, Paternot J, Hermanne A, Van den Winkel P, Gheldof R, Martin P, Fantino M, Rayssiguier Y (2002) Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: 442-447.
- Villar J, Merialdi M, Gülmezoglu AM, Abalos E, Carroli G, Kulier R, de Onis M (2003) Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal morbidity and preterm delivery: An overview of randomized controlled trials. *J. Nutr.* 133: 1606S-1625S.
- Volpe P, Alderson-Lang BH, Nickols GA (1990) Regulation of inositol 1,4,5-triphosphate-induced Ca^{+2} release. I. Effect of magnesium ion. *Am. J. Physiol.* 258: C1077-C1085.
- Walder RY, Landau, D, Meyer P, Shalev H, Tsolia M, Borochowitz Z, Boettger MB, Beck GE, Englehardt RK, Carmi R, Sheffield VC (2002) Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat. Genet.* 31: 171-174.
- Wälti MK, Zimmermann MB, Spinass GA, Jacob S, Hurrell RF (2002) Dietary magnesium intake in type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: 409-414.
- Weaver CM (2000) Calcium and magnesium requirements of children and adolescents and peak bone mass. *Nutrition* 16: 514-516.
- Weber S, Konrad M (2002) Angeborene Magnesiumverlustkrankungen. *Dt. Ärztebl.* 99: A1230-A1238.
- Wester PO (1987) Magnesium. *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 1305-1312.
- Witteaman JCM, Grobbee DE, Derkx FHM, Bouillon R, de Bruijn AM, Hofman A (1994) Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 60: 129-135.
- Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y (1992) Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction. Result of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 339: 1553-1558.
- Wörwag Pharma GmbH & Co. KG (1998) Fachinformation Magnerot A 100/300/500 Granulat, Stand der Information: April 1998.
- Wörwag Pharma GmbH & Co. KG (1999) Fachinformation Magneserot 240, Stand der Information Mai 1999.
- Zumkley H (1987) Magnesium-Mangelsyndrom. *Med. Monatsschr. Pharm.* 10: 6-9.

10 Risikobewertung von Eisen

10.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Eisen weisen darauf hin, dass etwa die Hälfte der Frauen die um 50% höhere tägliche Zufuhrempfehlung nicht erreichen. Die zur Abschätzung der Versorgung mit Eisen durchgeführten Bestimmungen des Serum-Ferritinspiegels weisen allerdings darauf hin, dass auch bei prämenopausalen Frauen eine Eisenunterversorgung relativ selten ist (Versorgungskategorie 1/2).

Eine Reihe epidemiologischer Untersuchungen liefert Hinweise dafür, dass zwischen hoher Eisenzufuhr bzw. über eine Erhöhung der Eisendepots und bestimmten Erkrankungsrisiken eine Assoziation bestehen könnte. Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass eine unkontrollierte und längerfristige Supplementierung mit Eisen u.a. das kardiovaskuläre oder das Karzinom-Risiko erhöhen kann. Aus Sicht des BfR sollten diese Erfahrungen im Sinne des Vorsorgeprinzips bei der Festlegung von Eisen-Höchstmengen berücksichtigt werden, auch wenn eine wissenschaftliche Absicherung dieser Befunde noch aussteht. Von verschiedenen Experten wird bereits von einer regelmäßigen Eisenzufuhr über die empfohlenen Zufuhrempfehlungen hinaus abgeraten. Auch verfügt der Mensch über keinen effizienten Ausscheidungsmechanismus für Eisen, d.h. er besitzt keine Möglichkeit, überschüssig aufgenommenes Eisen abzubauen oder gezielt wieder auszuscheiden. Entsprechend kommt nur die Eisenaufnahme als die entscheidende Stellgröße in Betracht, um eiseninduzierte Schäden zu begrenzen.

Aus Sicht des BfR ist mit der Verwendung von Eisen ein hohes gesundheitliches Risiko verbunden, und es sollte den Nährstoffen der höchsten Risikogruppe zugeordnet werden (entsprechend Tabelle 2). Vor dem Hintergrund der bestehenden Wissenslücken, der Versorgungslage der deutschen Bevölkerung, der potentiellen Risiken, die eine unkontrollierte Eisensupplementierung nach sich ziehen kann und zwecks Vorbeugung einer Kumulierung hoher Eisendosen aus verschiedenen Produkten, erscheint es nach Auffassung des BfR angebracht, die bisherige Praxis neu zu überdenken. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes wird daher empfohlen, dass Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln nicht mehr verwendet werden sollte. Auch bei herkömmlichen Lebensmitteln sollte auf einen Zusatz von Eisen verzichtet werden. Gezielte, individuelle Eisensubstitutionen, die aufgrund bestimmter Indikationen wie Blutverluste oder Absorptionsstörungen erforderlich sein können, sollten nur unter ärztlicher Kontrolle vorgenommen werden.

Zufuhrempfehlung	10-15 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	15,8	13,1
P 2,5	8,5	6,23
P 97,5	27,1	20,6
Tolerable Upper Intake Level	noch nicht definiert (EFSA)	
Vorschlag für Höchstmengen in:		
Nahrungsergänzungsmitteln	kein Zusatz	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

10.2 Nährstoffbeschreibung

10.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Eisen ist das vierthäufigste aller Elemente und das häufigste Übergangsmetall auf der Erdoberfläche und in lebenden Organismen. Eisen ist für den Menschen essentiell und wird zu den Spurenelementen gerechnet. Es kann in zwei Wertigkeitsstufen vorliegen. Die Verbindungen des Eisen(II) sind Reduktionsmittel, während die Eisen(III)-Verbindungen Oxidationsmittel sind (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Elmadfa und Leitzmann, 1990; Falbe und Regitz, 1997; Löffler und Petrides, 2003).

In Deutschland dürfen Eisen- bzw. Eisenverbindungen bestimmten Lebensmitteln zu speziellen *technologischen* Zwecken zugesetzt werden. Eisenoxide und Eisenhydroxide sind mit der E-Nummer E 172 als Farbstoffe zugelassen. Der Zusatz von Eisen-II-gluconat (E 579) und Eisen-II-lactat (E 585) zu Oliven zur "Oxidationswirkung-Dunkelfärbung" ist bis zu einer Höchstmenge von 150 mg/kg (berechnet als Eisen) erlaubt. Die Verwendung der eisenhaltigen Verbindungen Natriumferrocyanid (E 535), Kaliumferrocyanid (E 536) und Calciumferrocyanid (E 538) als Mittel zur Erhaltung der Rieselfähigkeit in Kochsalz oder Kochsalzersatz ist bis zu der Höchstmenge von 20 mg/kg (berechnet als wasserfreies Kaliumferrocyanid) zugelassen (s. Zusatzstoff-Zulassungs-Verordnung).

Ein Eisenzusatz zu *ernährungsphysiologischen* Zwecken war in Deutschland bisher nur bei bestimmten diätetischen Lebensmitteln, nicht aber bei Lebensmitteln des allgemeinen Verzehr, erlaubt. Die Richtlinie 2000/15/EG der Kommission (vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen) erlaubt in diätetischen Lebensmitteln die folgenden 11 Eisenverbindungen zu ernährungsphysiologischen und diätetischen Zwecken (Anlage 2 der zwölften Verordnung zur Änderung der Diätverordnung vom 31. März 2003):

- Eisen-(II)-citrate
- Eisen-(II)-fumarat
- Eisen-(II)-gluconat
- Eisen-(II)-lactat
- Eisen-(II)-sulfat
- Eisen-(III)-pyrophosphat (Eisendiphosphat)
- Eisen-(III)-saccharat
- Eisencarbonat
- Eisenammoniumcitrat
- Eisennatriumdiphosphat
- Elementares Eisen (Carbonyl + elektrolytisch + wasserreduziert)

Die gleichen Eisenverbindungen sind in der Richtlinie der Kommission 2002/46/EG (vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel) aufgenommen.

Im Anhang sind in Tabelle 19 die zulässigen Eisenverbindungen, ihre Synonyme und weitere Charakteristika zusammengestellt. Daraus geht hervor, dass die Verbindungen Eisengluconat und Eisenlactat sowohl zu technologischen als auch zu ernährungsphysiologischen Zwecken verwendet werden dürfen. Die sonstigen, ausschließlich zu technologischen Zwecken zugelassenen sind lediglich der Vollständigkeit halber genannt und werden im folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Die genannten Eisenverbindungen stellen eine heterogene Gruppe dar, die entsprechend ihrer Unterschiede in der Bioverfügbarkeit in verschiedene Klassen eingeteilt werden können (Fairweather-Tait, 1989):

Verbindungen mit guter Bioverfügbarkeit: Hierunter fallen wasserlösliche Verbindungen. Diese sind chemisch häufig am reaktivsten und können dadurch im Lebensmittel unerwünschte Farb- und oxidative Veränderungen verursachen, so dass die Verwendbarkeit zu Anreicherungs Zwecken limitiert sein kann (Cook und Reusser, 1983; Garcia-Casal et al., 2003; Hurrell et al., 2002).

Eisen-(II)-sulfat wird üblicherweise als Standard für Vergleichsmessungen der Verfügbarkeit unterschiedlicher Verbindungen herangezogen. Eisensulfat wird etwa in dem gleichen Ausmaß absorbiert wie das intrinsische, natürlich im Lebensmittel vorkommende Nicht-Hämeisen (Hurrell, 1984). Nach Brock et al. (1985) traten unter Eisensulfat-Gabe in Form konventioneller Tabletten in einer Menge, die 50 mg Eisen entspricht, bei etwa 50% der Personen mittelgradige bis schwere Nebenwirkungen auf.

Eisen-(II)-fumarat hat eine ähnliche Bioverfügbarkeit wie Eisen-II-sulfat und wird bei peroraler Anwendung zu etwa 20% resorbiert. Die Verbindung hat gegenüber anorganischen Eisensalzen offensichtlich den Vorzug der besseren lokalen Verträglichkeit, die bei etwa 75% der Patienten als gut bezeichnet wird. Darüber hinaus soll die Verbindung weniger toxisch sein als Eisen-II-sulfat (Hartke et al., 2002; Hurrell et al., 1989; Hurrell et al., 2002; von Bruchhausen et al., 1993).

Auch für *Eisen-(II)-gluconat* wird gegenüber anorganischen Eisensalzen eine bessere Verträglichkeit genannt. Im Rahmen der peroralen Eisentherapie sind bei etwa 20% der Patienten gastrointestinale Beschwerden beschrieben worden (von Bruchhausen et al., 1993).

Eisen-(II)-lactat wird ebenfalls zu den gut wasserlöslichen Verbindungen mit hoher Bioverfügbarkeit gerechnet.

Eisen-(III)-saccharat ist offensichtlich keine genau definierte Mischung aus Eisenoxid und Saccharose (Hurrell, 1984). Die Arbeitsgruppe von Hurrell (1989) stellte bei gesunden Erwachsenen im Vergleich zu Eisensulfat eine Verfügbarkeit von 74% fest.

Verbindungen mit mäßiger Bioverfügbarkeit:

Eisenammoniumcitrat, welches bisher wenig verwendet wird, wird eine mäßige Bioverfügbarkeit zugeschrieben (Hurrell, 1984).

Eisen-(II)-citrate haben in tierexperimentellen Untersuchungen im Vergleich zu Eisensulfat eine Bioverfügbarkeit von 50% ergeben (Shiau und Su, 2003).

Eisen aus *Eisencarbonaten* wird im Vergleich zu Eisensulfat ebenfalls schlechter resorbiert (Ekenved, 1976).

Verbindungen mit geringer und/oder variabler Bioverfügbarkeit:

Die Verbindungen dieser Gruppe zeichnen sich durch eine schlechte Wasser- und Säurelöslichkeit aus (Cook und Reusser, 1983; Garcia-Casal et al., 2003).

Die Bioverfügbarkeit der Phosphatverbindungen (wie *Eisennatriumphosphat* oder *Eisen-(III)-pyrophosphat* bzw. *Eisendiphosphat*) ist relativ gering und zusätzlich in Abhängigkeit vom Produkt sehr variabel (Cook und Reusser, 1983; Hurrell, 1984). Hurrell et al. (1989) stellten in ihrer Untersuchung mit gesunden Erwachsenen für Eisenpyrophosphat eine relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Eisensulfat von 39% fest. Die relative Bioverfügbarkeit eine

Zusatzes von Eisennatriumphosphat zu Cerealien wird im Vergleich zu Eisensulfat in einem Bereich von 14-40% angegeben (Hurrell, 1984).

Zur Familie der *elementaren Eisenpulver* gehören

- *reduziertes Eisen*
- *Elektrolytisches Eisen* und
- *Carbonyl-Eisen*,

die chemisch weitgehend inert sind. Vorteilhaft sind die im Vergleich zu löslichen Eisenverbindungen guten technologischen Eigenschaften, durch die kein unerwünschter "off flavour" oder Verfärbungen hervorgerufen werden. Allerdings kann die Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Herstellungsmethode und der physikochemischen Eigenschaften (z.B. Partikelgröße) stark variieren (Hallberg et al., 1986; Hurrell et al., 2002; Hurrell, 1984).

Die Angaben zur Bioverfügbarkeit des *reduzierten Eisens* weisen mit 13-90% dessen von Eisensulfat einen großen Schwankungsbereich auf.

Für *elektrolytisches Eisen* finden sich Angaben zur relativen Bioverfügbarkeit in einer Größenordnung von etwa 50%.

Für *Carbonyl-Eisen* liegen Angaben von 5 bis etwa 33% vor. Ferner gibt es Hinweise dafür, dass sich die Bioverfügbarkeit durch den Zusatz von Vitamin C nicht steigern lässt. Ein Vorteil des Carbonyl-Eisens wird in einer vergleichsweise größeren Sicherheitsspanne gesehen. Gordeuk et al. (1987) verglichen Verträglichkeit und Wirkung von 3 x 600 mg Eisen/Tag als Carbonyl-Eisen mit 3 x 60 mg Eisen/Tag als Eisensulfat bei 36 Blutspenderinnen mit leichter Anämie. Beide Therapieregime zeichneten sich durch eine vergleichbare Verträglichkeit und antianämische Wirkung aus. Allerdings wurde auch unter der 10-fach höheren Eisenmenge in Form des Carbonyl-Eisens lediglich eine 1,5-fach Zunahme der absorbierten Menge erzielt.

Im SUSTAIN Task Force Report wird zur Fortifizierung nur die Verwendung von elektrolytischem Eisenpulver empfohlen, welches aufgrund der im Vergleich zu Eisensulfat 50%igen Bioverfügbarkeit in doppelter Menge verwendet werden sollte (Hurrell et al., 2002).

10.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel:

Basisdaten: Eisen ist wichtiger Bestandteil zahlreicher sauerstoff- und elektronenübertragender Wirkgruppen. Hämproteine gehören zu den wichtigsten eisenhaltigen Verbindungen, das sind Proteine mit einer Eisenporphyrin-haltigen prosthetischen Gruppe wie Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrome (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Elmadfa und Leitzmann, 1990; Yip, 2001).

Das *Gesamtkörperisen* beträgt beim gesunden Menschen etwa 3-5 g bzw. 45 bis 60 mg/kg Körpergewicht und ist auf verschiedene Fraktionen verteilt (Funktions-, Transport- und Depoteisen) (Löffler und Petrides, 2003).

Etwa 2/3 des Eisens liegen als *Funktionseisen* in Form des *Hämoglobins* in den Erythrocyten (ca. 5×10^6 Erythrocyten/mm³ Blut) vor. Das Molekulargewicht des Hämoglobins beträgt rund 64 500. Da 1 g Hämoglobin 3,4 mg Eisen (oder 1 mol Hämoglobin 4 mol Eisen) besitzt, welches 1,34 ml O₂ binden kann, enthält 1 ml Blut mit einer Hämoglobinkonzentration von 15 g/100 ml (2,3 mmol/L) ungefähr 0,5 mg (9 µmol) Eisen. Damit verfügt der gesunde Erwachsene in seinen 5 L Blut über 2,5 g (45 mmol) Hämoglobineisen. Von dieser Menge werden 0,8%, d.h. 20 mg (360 µmol), täglich beim Hämoglobinabbau und -aufbau umgesetzt. Zu-

sammen mit den 5 mg (90 µmol) für den Umsatz an Enzym- und Speichereisen ergibt dies einen täglichen Umsatz von 25 mg (450 µmol) (Gross und Schölmerich, 1982; Löffler und Petrides, 2003; Yip, 2001).

Eisenhaltige *Enzyme* (Katalasen, Cytochrome, Peroxidasen) und das *Myoglobin*, welches eine Art Sauerstoffspeicher im Gewebe darstellt, machen etwa 15% des Funktionseisens aus (Elmadfa und Leitzmann, 1990; Yip, 2001). Etwa 0,1% des Gesamtkörpereisens, entsprechend etwa 3 mg, zirkulieren im Blutplasma gebunden an das Eisentransportprotein *Transferrin* (*Transporteisen*) (Gross und Schölmerich, 1982; Herold, 1987; Schröder, 1994).

In Form von *Ferritin* oder *Hämosiderin* gespeichertes *Depoteisen* nimmt – in Abhängigkeit vom Geschlecht – einen Anteil von etwa 15-30% ein und beträgt bei gesunden Erwachsenen etwa 1,5 g (27 mmol). Hohe Gewebkonzentrationen finden sich vor allem in Leber, Milz und im Knochenmark (Löffler und Petrides, 2003; Yip, 2001).

Absorption: Die Absorption von Eisen ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Sie wird beeinflusst von dem physiologischen Bedarf, der Menge und chemischen Form des aufgenommenen Eisens, dem individuellen Eisenversorgungsstatus, dem Ausmaß der Erythrocytenproduktion sowie von den Mengenverhältnissen verschiedener anderer organischer und anorganischer Nahrungsbestandteile (Elmadfa und Leitzmann, 1990; Hallberg, 1981; Roughead und Hunt, 2000; Yip, 2001). Die Absorption von Eisen unterliegt in Abhängigkeit von der Bioverfügbarkeit einem adaptiven Kontrollmechanismus. Die basale Eisen-Absorption beträgt etwa 1 mg/Tag, die bei vollen Eisenspeichern um bis zu 50% reduziert und bei Unterversorgung bis auf 3-5 mg/Tag gesteigert werden kann (Cook, 1990). Von anderen Autoren wird genannt, dass die Eisenmenge, die aus Lebensmitteln absorbiert wird, je nach Versorgungsstatus zwischen <1% und >50% variieren kann (Yip, 2001). Anderen Angaben zufolge kann die Absorption des Nicht-Hämeisens aus einer Mahlzeit mit Eisen hoher Bioverfügbarkeit zwischen dem 10-15-fachen variieren (Absorptionsrate 1-15%), während die Absorption des Hämeisens nur einer Variation zwischen dem 2 und 3-fachen unterworfen ist (Absorptionsrate 15-45%) (Hunt und Roughead, 2000).

Durchschnittlich absorbieren Männer 6% und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund ihrer geringeren Eisenvorräte etwa 13% des Nahrungseisens (Yip, 2001). Nach Magnusson et al. (1981) werden bei Gabe einer Referenzdosis von 3 mg 2-wertigem Eisen in Abhängigkeit von der Größe des Eisenspeichers folgende Absorptionsraten erreicht: 20% bei Eisenspeicherung in der Größenordnung von 500 mg (entsprechend etwa einem Serum-Ferritin von 60 µg/L); 40% bei Personen mit entleerten Eisenspeichern ohne Vorliegen einer Anämie (Serum-Ferritin etwa 30 µg/L) und etwa 70-80% bei Personen, bei denen bereits eine durch entleerte Eisenspeicher beeinträchtigte Erythropoese vorliegt (Serum-Ferritin etwa 12 µg/L).

Der größte Teil des Eisens in der Nahrung liegt komplexgebunden (als Porphyrin-gebundenes Eisen oder als wasserlösliche Fe²⁺-Chelate) und nur ein geringer Anteil in ionisierter Form als freie Fe²⁺-Ionen vor. Für die optimale Ausnutzung des Nahrungseisens ist eine genügende HCl-Produktion im Magensaft eine wichtige Voraussetzung. Im sauren Milieu des Magens werden die Verbindungen in freie Eisenionen und locker gebundenes organisches Eisen gespalten. Für die Aufspaltung sind neben der Magensalzsäure auch die in Nahrungsmitteln und Verdauungssäften vorkommenden organischen Säuren von Bedeutung. Reduzierende Substanzen in Nahrungsmitteln, wie Sulfhydrylgruppen-enthaltene Aminosäuren (Cystein in Proteinen) oder Ascorbinsäure sowie eine Mucosa-assoziierte Ferrereduktase wandeln dreiwertiges Eisen in die zweiwertige Form um, in der es besser löslich und besser resorbierbar ist (Forth und Rummel, 1987; Greiling und Gressner, 1989; Löffler und Petrides, 2003).

Hauptorte der Resorption von Eisen sind das Duodenum und das obere Jejunum, doch kann die resorptive Aktivität im Eisenmangel weit nach distal ausgedehnt werden. In den unteren

Abschnitten des Dünndarms, beispielsweise im Ileum, kann die geringere Resorptionsrate durch die längere Verweildauer des Nahrungsbreies bis zu einem gewissen Grade kompensiert werden (Forth und Rummel, 1987; Löffler und Petrides, 2003). Die Eisenresorption stellt einen komplexen Mehrschrittprozess dar, an dem verschiedene Proteine beteiligt sind.

Die *Aufnahme in die Mucosazelle* erfolgt über den Transporter für zweiwertige Metalle, der neben Eisen auch andere 2-wertige Metalle wie Mangan, Kupfer, Kobalt, Cadmium oder Blei transportiert. In der Mucosazelle hat Eisen zwei potentielle Schicksale: es kann als Ferritin, einem Eisenspeicherprotein, gespeichert oder mit dem Shuttle-Protein Mobilferrin über die basolaterale Membran in das Plasma transportiert werden. In die Zelle aufgenommenes Hämeisen wird wahrscheinlich durch die Hämoxygenase aus dem Porphyringerüst freigesetzt und in den Mobilferrin-Shuttle eingeschleust (Löffler und Petrides, 2003).

Anschließend wird das Eisen auf das Eisentransportprotein des Plasmas, das *Transferrin* übertragen. Es handelt sich um ein Polypeptid mit einem mittleren Molgewicht von 90.000, welches vorwiegend in Hepatocyten, in geringerem Umfang auch in Knochenmark, Milz und Lymphknoten synthetisiert wird. Die Proteinbindung ist deshalb notwendig, weil das dreiwertige Eisen im wässrigen Medium nur eine begrenzte Löslichkeit besitzt und bei physiologischem pH-Wert zur Polymerisation neigt. Jedes Transferrinmolekül bindet zwei Atome dreiwertigen Eisens. Transferrin bindet und transportiert auch andere Spurenelemente, wobei folgende Bindungsaffinitäten zu unterscheiden sind: $\text{Fe}^{3+} > \text{Cr}^{3+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Ni}^{2+}$. Als Normalbereich gilt eine Transferrinkonzentration im Plasma zwischen 220-370 mg/100 ml (26-42 $\mu\text{mol/L}$). Die Gesamtmenge von 7 bis 15 g Transferrin ist beim erwachsenen Menschen zu etwa gleichen Teilen auf Plasma und Interstitialraum verteilt. Die Halbwertszeit des Transferrin-gebundenen Eisens ist mit 70-140 Min. nur kurz, da die Gesamtmenge im Blut ca. 3-4 mg beträgt und täglich 25-30 mg Eisen zur Hämoglobinsynthese benötigt werden. Die maximale Bindungskapazität des Transferrins ist normalerweise nur zu etwa 30% ausgenutzt. Aber auch bei voller Sättigung kann das gesamte Plasma-Transferrin nur eine kleine Menge von maximal 12 mg Eisen aufnehmen (Forth und Rummel, 1987; Greiling und Gressner, 1989; Hartke et al., 2002; Löffler und Petrides, 2003).

Vom Plasma aus gelangt das Eisen ins Knochenmark, wo es für die hier laufende Hämoglobinbildung zur Verfügung steht. Rund 70-90% des an Transferrin gebundenen Eisens werden durch die Erythrocytenvorstufen im Knochenmark für die *Hämoglobinbiosynthese* verbraucht, der Rest wird für die Biosynthese von Enzymen und Coenzymen verwendet oder wandert in die Eisenspeicher ab (Gross und Schölmerich, 1982; Löffler und Petrides, 2003).

Die Erythropoese ist für den überwiegenden *Eisenumsatz* verantwortlich. Erythrocyten enthalten etwa 2/3 des gesamten Körpereisens und werden nach ihrer durchschnittlichen Lebensdauer von 120 Tagen durch Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES) phagozytiert. Das Eisen des RES bildet die Hauptquelle für das Plasmaeisen. Der tägliche Eisenumsatz im Plasma beträgt beim Gesunden etwa 30 mg, das heißt, dass das Serum Eisen am Tag etwa 10 mal erneuert wird. Eine Anämie entsteht erst dann, wenn kein Depot Eisen mehr vorhanden ist (Greiling und Gressner, 1989; Gross und Schölmerich, 1982; Yip, 2001).

Das nicht für die Biosynthese von Hämoglobin und anderen Proteinen verwendete Eisen wird erst als *Ferritin* (25 Gewichtsprozent Eisen) und – wenn der Ferritinspeicher gefüllt ist – als *Hämosiderin* (35 Gewichtsprozent Eisen) abgelagert (Löffler und Petrides, 2003).

Die wichtigste physiologische Bedeutung des *Ferritins* besteht in der Speicherung, dem Transport und der Entgiftung des Eisens. Strukturell handelt es sich um ein hochmolekulares Protein mit einem Molgewicht von 450.000. Bedarfsangepasst kann Eisen aus dem Ferritin rasch mobilisiert und zur Hämoglobinsynthese herangezogen werden. Ein Apoferritinmolekül kann bis zu 4500 Eisenatome aufnehmen. Hier wird es zu Fe^{3+} oxidiert. In dieser Speicher-

form wird die Toxizität des Eisens neutralisiert und die Wasserlöslichkeit gewährleistet. Zur Freisetzung des Eisens aus dem Ferritin ist eine Reduktion zu Fe^{2+} notwendig, die wahrscheinlich durch eine NADH-abhängige Ferrireduktase erfolgt. Der intrazelluläre Eisengehalt besitzt einen regulatorischen Einfluss sowohl auf die Ferritinsynthese als auch wahrscheinlich auf die aktive Sekretion des Apoferritins in das Blut (Greiling und Gressner, 1989; Gross und Schölmerich, 1982).

Beim gesunden Erwachsenen ist die Ferritinkonzentration im Plasma direkt mit der Gesamtmenge des mobilisierbaren Speichereisens im Organismus korreliert. 1 $\mu\text{g/L}$ Serum-Ferritin entsprechen bei Erwachsenen einer Speichereisenmenge von etwa 8 mg (Walters et al., 1973; Yip, 2001), bei Kleinkindern etwa 14 mg (Hambidge, 2003). Erniedrigte Serum-Ferritinwerte sind nur bei niedrigen Eisenvorräten bekannt. Ein auf unter 30 $\mu\text{g/L}$ reduzierter Plasmaferritinwert zeigt eine Erschöpfung der für die Hämoglobinbiosynthese zur Verfügung stehenden Gesamtkörperereisenreserven an. Im allgemeinen werden Ferritinwerte von <12-15 $\mu\text{g/L}$ als Grenzwerte angenommen. Auf der anderen Seite sind Eisenüberladungen an einer Erhöhung des Ferritins diagnostizierbar. Ferritinwerte >200 $\mu\text{g/L}$ bei Frauen im gebärfähigen Alter und >300-400 $\mu\text{g/L}$ bei Männern weisen auf hohe Eisenspeicher hin, die differentialdiagnostisch abgeklärt werden sollten (Heath und Fairweather-Tait, 2003; Löffler und Petrides, 2003; Yip, 2001).

Hämosiderin ist ebenfalls ein Eisen-Protein-Komplex, der im Vergleich zu Ferritin kaum wasserlöslich ist und in dem das Eisen dauerhaft und für den Stoffwechsel in nicht mehr verfügbarer Form gespeichert wird. Es entsteht wahrscheinlich aus Ferritin nach prolongierter intrazellulärer Eisenspeicherung, z.B. bei chronisch hämolytischen Anämien oder nach häufigen Bluttransfusionen (Greiling und Gressner, 1989; Schröder, 1994).

Regulation – Korrelationen – Bioverfügbarkeit: Die intestinale Eisenresorption wird über verschiedene *Regulatoren* reguliert, die jedoch noch weitgehend ungeklärt sind. Offenbar sind die Vorläufer der Darmmucosazellen in der Lage, den Körperereisenbestand über Veränderungen der Transferrinrezeptor- und Ferritinexpression zu registrieren. Der Transferrinrezeptor in den Vorläuferzellen ist mit dem HFE-Protein assoziiert, dass auf noch unbekannte Weise an der Regulierung beteiligt ist. Mutationen in dem Gen können zur chronischen Eisenüberladung des Organismus führen (Greiling und Gressner, 1989; Löffler und Petrides, 2003).

Es ist bekannt, dass eine mehrtägige Eisenzufuhr die weitere Eisenaufnahme blockieren kann (Nahrungs-Regulator), was früher als Mucosablocktheorie bezeichnet wurde. Ein weiterer Regulationsmechanismus reagiert auf den Gesamtkörperereisenbestand (sog. Speicher-Regulator), so dass die Menge des resorbierten Eisens bei erniedrigtem Depoteisen gesteigert werden kann. Ein anderes Regulationsprinzip, der erythropoetische Regulator, reguliert die Eisenresorption nach den Erfordernissen der Erythropoese (Greiling und Gressner, 1989; Löffler und Petrides, 2003).

Benötigt der Organismus vermehrt Eisen, so kann das Metall aus dem mucosalen Ferritinspeicher mobilisiert werden. Ist der Eisenbedarf des Organismus gedeckt, so geht das mucosale Ferritin nach 2 bis 3 Tagen mit der physiologischen Desquamation der Darmepithelien verloren. Das Ausmaß der Eisenresorption steigt mit fallendem Gesamtkörperereisenbestand, der indirekt durch die Konzentration des auch im Plasma nachweisbaren Ferritins bestimmt werden kann. Mit zunehmender Verringerung des Plasmaferritinspiegels wird ein höherer Prozentsatz einer konstanten Menge oral zugeführten Eisens resorbiert (Löffler und Petrides, 2003).

Aufgrund der die Eisenabsorption begleitenden, verschiedenen adaptiven Kontrollmechanismen wurde bisher angenommen, dass bei gesunden Personen keine Eisenüberladung stattfinden kann (Hallberg, 2002). Hallberg et al. (1997) schlossen aus ihren Untersuchun-

gen, dass die Häm- und Nicht-Hämeisen-Absorption bei gesunden Personen bei Ferritinkonzentration von 60 µg/L herunterreguliert würde. Neuere Untersuchungsergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu den experimentellen Hinweisen von Hallberg et al. (1997) und sprechen gegen eine inverse Beziehung zwischen Eisen-Speichern und Eisenabsorption. Fleming et al. (2002) stellten fest, dass 70% einer 614 Personen umfassenden Studienpopulation im Alter zwischen 68 und 93 Jahren Serum-Ferritinwerte über 60 µg/L aufwiesen. Bestimmte Ernährungsfaktoren wurden mit einem erhöhten Risiko für hohe Eisenspeicher in Verbindung gebracht: >3 Portionen Obst/Obstsäfte pro Tag, >4 Portionen rotes Fleisch/Woche und die Verwendung eisenhaltiger Supplemente (>12 und <30 mg/d). Dagegen wurde bei Verzehr von 7 Portionen Vollkornprodukten/Woche (entsprechend einer mittleren Ballaststoffzufuhr von etwa 23 g/Tag) ein um 77% geringeres Risiko für hohe Eisenspeicher ermittelt.

Roughead und Hunt (2000) beschrieben eine nur unvollständige Adaptation unter Supplementierung mit Eisensulfat. Sie stellten bei Personen mit adäquaten bis hohen Eisenspeichern fest, dass eine Supplementierung mit Eisen zu einer weiteren Erhöhung der Serum-Ferritinkonzentrationen führte, auch nach Beendigung der Supplementierung. Auch hatte die Supplementierung mit 50 mg Eisen/Tag in Form von Eisensulfat lediglich eine Drosselung der Absorption des Nicht-Hämeisens nicht aber des Hämeisens zur Folge. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam die gleiche Arbeitsgruppe (Hunt und Roughead, 2000) in einer anderen Untersuchung, in der bei Wechsel einer Ernährung mit Eisen hoher Bioverfügbarkeit auf eine Ernährungsweise mit Eisen niedriger Bioverfügbarkeit ein adaptiver Prozess nur bei der Absorption des Nicht-Hämeisens nicht aber des Hämeisens stattfand. Die Autoren schlossen nicht aus, dass die bei verschiedenen Ernährungsweisen bestehenden Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Eisen nicht adäquat erfasst werden, wenn Absorptionsmessungen nur über einen kurzen Zeitraum durchgeführt werden.

Bergström et al. (1995) führten Untersuchungen zur Eisenversorgung bei 867 gesunden schwedischen Jugendlichen im Alter von 14 und 17 Jahren durch. Die mittlere Eisenzufuhr der Jungen betrug das 1,6-fache der Empfehlungen und lag bei den Mädchen mit dem 0,9-fachen im Bereich der Empfehlungen. Bei 15% der Mädchen und 5% der Jungen wurden niedrige Serum-Ferritin-Werte (<12 µg/L) festgestellt. Es konnte keine Beziehung zwischen niedriger Eisenzufuhr und einem erhöhten Risiko für niedrige Serum-Ferritin-Spiegel gefunden werden. Die Autoren vermuten, dass geschlechtsabhängige Unterschiede eventuell hormoneller Natur bei der Ausbildung der Eisenspeicher in und nach der Pubertät eine Rolle spielen dürften; ein Einfluss durch Menstruationsblutung oder ungenügende Eisenzufuhr zeigte sich jedoch nicht.

Zahlreiche andere Untersuchungen haben keine Beziehung zwischen Eisenzufuhr und dem Eisenstatus ergeben. Soustre et al. (1986) beschrieben, dass der Ferritinspiegel nicht mit der täglich aufgenommenen Eisenmenge korreliert. Allerdings wurde eine signifikante Beziehung zwischen der Zufuhr von Fleisch, der bedeutendsten Eisenquelle mit gut bioverfügbarem Hämeisen, und der Serum-Ferritinkonzentration festgestellt. Auch Osler et al. (1998) stellten im Rahmen des MONICA-Surveys bei 238 Dänen im Alter zwischen 35 und 65 Jahren über einen Zeitraum vom 6 Jahren fest, dass mit Ausnahme alkoholischer Getränke keine Beziehung zwischen Ernährung und Ferritinspiegeln bestand. Obwohl die Eisenzufuhr unter den Empfehlungen lag, befanden sich die mittleren Ferritinkonzentrationen im Normalbereich.

Damit ist festzustellen, dass weder eine Korrelation zwischen der täglichen Eisenzufuhr mit dem Serum-Eisen noch mit dem Serum-Ferritin besteht, was auf eine große Anzahl unterschiedlicher Faktoren zurückgeführt werden kann (Lilienthal Heitmann et al., 1996; Soustre et al., 1986):

- Interindividuelle Schwankungen in der biologischen Verfügbarkeit des Nahrungseisens (unterschiedliche intestinale Absorption, Abhängigkeit vom Eisenstatus)
- Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Nahrungseisen
- Interaktionen zwischen Nahrungseisen und zwischen den die Absorption fördernden und hemmenden Faktoren
- Schwankungen in physiologischen (Menstruation) und unphysiologischen (Blutspenden) Eisenverlusten
- Fehlen zuverlässiger Daten über die Zufuhr eisenhaltiger Supplemente/Arzneimittel
- Unsicherheiten in Nährstofftabellen (Diskrepanzen zwischen berechneten und chemisch gemessenen Eisengehalten in der Nahrung)
- Fehler in der Ernährungsanamnese (Diskrepanz zwischen berichteter und tatsächlicher Eisenzufuhr)

Es wird angenommen, dass die Zusammensetzung der ganzen Nahrung für die Höhe der Absorption wichtiger ist als die Form, in der Eisen in einem bestimmten Lebensmittel vorkommt (Elmadfa und Leitzmann, 1990). Hieraus wäre zu folgern, dass Angaben der Eisengehalte einzelner Lebensmittel keinen bedeutsamen Anhaltspunkt für eine Nahrungsauswahl bei hohem Eisenbedarf bieten.

Darüber hinaus scheinen aufgrund unterschiedlicher Regulationsmechanismen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Eisen in Abhängigkeit von der Angebotsform (übliche Nahrung versus Tabletten) zu bestehen. Es gibt Hinweise dafür, dass der individuelle Eisenstatus einen geringeren Einfluss auf die Absorption von Eisen aus Supplementen ausübt als aus der üblichen Nahrung (Hallberg, 2002). Hieraus folgt, dass eine ausgeprägte Absorption auch bei fehlender Unterversorgung oder fehlenden Mangelzuständen erfolgen und zur Überladung führen könnte. Linakis et al. (1992) fanden Hinweise dafür, dass Eisen aus Multivitaminprodukten besser absorbiert wird als aus Eisen-Monoprodukten.

Interaktionen: Die Eisenabsorption unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren und Interaktionen. Hiervon betroffen ist in erster Linie das Nicht-Hämeisen.

Hemmung der Absorption: Die Absorption von Nicht-Hämeisen kann durch absorptionshemmende Liganden (z.B. *Lignine, Oxalsäuren, Phytate und Phosphate*), die in pflanzlichen Nahrungsmitteln wie Getreide, Vollkornreis, Mais, Erbsen, Bohnen und Linsen vorkommen, gehemmt werden. Die Eisenabsorption aus Cerealien konnte durch Phytatzerstörung gesteigert werden. Eisen-bindende *Polyphenole* wie beispielsweise *Tannine* kommen in zahlreichen Lebensmitteln und Getränken wie Kaffee, schwarzem Tee oder Rotwein vor (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Hallberg und Hulthén, 2000; Hallberg, 2002; Hurrell et al., 2003; Yip, 2001).

Darüber hinaus wird die Absorption von Nicht-Hämeisen durch *Calcium, Sojaproteine* und *Eier*, vermindert. Durch einen hohen Calcium-Gehalt der Mahlzeit kann auch die Absorption des Hämeisens vermindert werden (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Hallberg und Hulthén, 2000; Hallberg, 2002).

Verschiedene experimentelle Studien lieferten Hinweise dafür, dass die Eisenabsorption durch hohe Zufuhren an *Zink, Kobalt, Cadmium, Kupfer* und *Mangan* kompetitiv gehemmt werden kann (Monsen, 1988).

Rossander-Hultén et al. (1991) berichteten über eine Abnahme der Eisenabsorption um 56% bei einem Zinküberschuss im Verhältnis von 5:1 (15 mg Zink – 3 mg Eisen), die aber nur in Abwesenheit von Mahlzeiten festgestellt werden konnte, so dass eine intraluminale Interaktion zwischen den beiden Spurenelementen vermutet wird. Umgekehrt ist bekannt, dass sich hohe Eisenmengen dosisabhängig nachteilig auf die *Zink*-Absorption auswirken können (Whittaker, 1998). Die Interaktion wird auf eine kompetitive Hemmung der Zinkabsorption durch Eisenüberschuss zurückgeführt, wenn das molare Verhältnis größer als 2:1 bei einer Gesamteisenmenge von >25 mg ist (Solomons, 1986).

Der starke hemmende Einfluss von Mangan auf die Eisenabsorption wird auf eine Nutzung gemeinsamer Transportsysteme durch die Darmmucosa zurückgeführt. Ein Verhältnis von Mangan : Eisen von 2,5 : 1 (7,5 mg Mangan – 3 mg Eisen) bzw. von 5 : 1 (15 mg Mangan – 3 mg Eisen) führte zu einer Abnahme der Eisenresorption um 22% bzw. 34-40% (Rossander-Hultén et al., 1991). Umgekehrt liegen Hinweise dafür vor, dass die Höhe des Speichereisens einen Einfluss auf den Manganhaushalt haben könnte. Finley (1999) beschrieb, dass Personen mit niedrigen Ferritinspiegeln 3-5 mal mehr Mangan absorbierten als Personen mit hohen Ferritinspiegeln.

Förderung der Absorption: Dagegen kann die Absorption von Nicht-Hämeisen durch absorptionsfördernde Liganden wie *Zitronensäure* oder *Ascorbinsäure* (z.B. mit Früchten) gefördert werden. Ebenfalls zur Absorptionsförderung tragen *Fleisch, Geflügel, Fisch und Meeresfrüchte, Sojasoße* und einige *fermentierte Gemüsesorten* sowie *Alkohol* bei (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Hallberg und Hulthén, 2000; Hallberg, 1981; Hallberg, 2002; Yip, 2001).

Mechanismen der Interaktionen: In vielen Fällen ist noch unklar, auf welche Bestandteile konkret bzw. auf welche Mechanismen genau die Interaktionen zurückgeführt werden könnten.

- Zwischen *Calcium* und der Hemmung der Nicht-Hämeisen-Absorption wurde eine Dosisabhängigkeit beschrieben. Während bei einem Calciumgehalt in der Mahlzeit von <50 mg kein Effekt zu beobachten war, wurde bei einem Gehalt von 300-600 mg ein maximaler Hemmeffekt festgestellt. Der Effekt auf die Eisenabsorption war unabhängig von der Calciumquelle und wurde bei gleichen Calciummengen in Form von Calciumsalzen, Milch oder Käse festgestellt. Die Hämeisen-Absorption wird durch Calcium in ähnlicher Weise beeinflusst (Hallberg und Hulthén, 2000; Hallberg et al., 1992). Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch unbekannt, eine intraluminale Interaktion wird vermutet (Lynch, 1997).
- In Bezug auf die *Sojaproteine* wurde lange vermutet, dass der absorptionshemmende Einfluss auf einen hohen Phytatgehalt zurückzuführen sein könnte. Andererseits konnte auch durch technologische Reduktion des Phytatgehaltes die Hemmung nicht vollständig beseitigt werden (Hallberg und Hulthén, 2000).
- *Polyphenole* sind offensichtlich in der Lage, Eisen durch Komplexbildung der Absorption zu entziehen (Lynch, 1997).
- Die beim Verzehr von *Eiern* festgestellte Abnahme der Nicht-Hämeisen-Absorption wird zwar auf das Eigelb zurückgeführt, der zugrundeliegende Mechanismus ist allerdings unbekannt (Benito und Miller, 1998; Hallberg, 1981).
- Studien am Menschen haben gezeigt, dass *Alkohol* die Absorption von 3-wertigem Eisen, nicht jedoch von 2-wertigem Eisen steigern kann. Dieser absorptionssteigernde Effekt wird auf eine Zunahme der Magensäuresekretion zurückgeführt (Hallberg und Hulthén, 2000).

- Die unter *Ascorbinsäure* zu beobachtende Absorptionsförderung des Nicht-Hämeisens wird auf eine Eisenreduktion und damit Hemmung der Bildung von schlechtlöslichen Eisen-III-Verbindungen zurückgeführt. Eine signifikante Absorptionssteigerung wurde bereits mit geringen Mengen von nur 25 mg Vitamin C beobachtet; 1 Glas Orangensaft mit 70 mg Vitamin C führte zu einer 2,5-fachen Erhöhung der Eisenabsorption (Hallberg und Hulthén, 2000; Hallberg, 1981).
- Es wird vermutet, dass *Vitamin A* über eine Überdeckung des Effektes bestimmter absorptionshemmender Substanzen zu einer Absorptionsförderung des Eisens beitragen kann. Untersuchungen von Layrisse et al. (1997) weisen darauf hin, dass Vitamin A Eisen während des Digestionsprozesses binden, dadurch den absorptionshemmenden Einflüssen von Phytaten und Polyphenolen entziehen und somit die Bioverfügbarkeit von Eisen erhöhen kann. Die Arbeitsgruppe von Garcia-Casal (2003) berichtete über eine 3,6-fache Zunahme der Eisenabsorption unter gleichzeitiger Verabreichung der *Vitamine A und C*. In-vitro-Testungen lieferten Hinweise dafür, dass den Vitaminen eine wichtige Rolle bei der Erhöhung der Löslichkeit von Eisenchlorid und elementarem Eisen zukommt und zwar in einer Größenordnung, die mit einer Verschiebung des pH-Wertes von 6 auf 2 vergleichbar sei.

Arzneimittel-Interaktionen: Es sind zahlreiche Interaktionen mit Arzneimitteln bekannt (Campbell und Hasinoff, 1991). Durch Komplexbildung mit Eisen kann die Wirkung zahlreicher Medikamente herabgesetzt werden, Beispiele:

- *Antibiotika:* Tetracycline, Gyrasehemmer (*Ciprofloxacin*), Penicillin (*Ampicillin*), Tuberkulostatika (*Rifampicin*)
- *Antihypertensiva:* Methyldopa, Captopril, Minoxidil
- *Parkinsontherapeutika:* Levidopa
- *Hormone:* Thyroxin
- *Vitamine:* Folsäure
- *Analgetika:* Paracetamol, Salicylsäure
- *Antirheumatika:* Indomethacin

Aluminium-, magnesium- und calciumhaltige *Antacida* sowie *Lipidsenker* (*Cholestyramin*) können die Eisen-Resorption durch Bildung schwerlöslicher Eisenverbindungen um bis zu 70% vermindern (Hartke et al., 2002; Schröder, 1994).

Die Nicht-Hämeisen-Absorption kann auch durch *Chelatbildner* wie *Penicillamin*, *Ethylendiamintetraacetat* (*EDTA*) oder *Deferoxamin*, welches bei Eisenvergiftung oder Mobilisierung und Ausschleusung abnormer Eisenablagerungen verwendet wird, gehemmt werden (Forth und Rummel, 1987). Das Calcium-Dinatrium-Salz von EDTA (Calciumdinatriumethylendiamintetraacetat) wird auch als Lebensmittelzusatzstoff mit der E-Nummer 385 verwendet, wo es u.a. in Fisch, Gemüse und Krebstierkonserven bis zu einer bestimmten Höchstmenge zugesetzt werden darf (s. Anlage 2 Liste B ZVerkV und Anlage 4 ZZuIV).

Ausscheidung/Verluste: Eine Besonderheit im Eisenstoffwechsels ist darin zu sehen, dass der Eisenhaushalt ausschließlich über die Resorption gesteuert wird und keine regulierte Ausscheidung von Eisen existiert (Löffler und Petrides, 2003; Schröder, 1994; Schümann et al., 1997).

Der physiologische Eisenverlust ist extrem niedrig. Der Mann und die Frau nach der Menopause scheiden etwa 1-2 mg (19-36 $\mu\text{mol/L}$) aus. Damit ist die Bilanz zwischen Resorption und Ausscheidung ausgeglichen. Das Eisen geht im Organismus mit der Desquamation von Darmepithel- (500 μg = 9 $\mu\text{mol/Tag}$) und Hautzellen (200-300 μg = 3,6-5,4 $\mu\text{mol/Tag}$), Urin

(100 µg = 1,8 µmol/Tag), Galle und Schweiß (100 µg = 1,8 µmol/Tag) verloren (Löffler und Petrides, 2003).

Größere Eisenverluste treten nur bei Blutungen durch die damit verbundenen Hämoglobinverluste auf. Mit der Menstruation gehen etwa 25-60 ml Blut verloren, wodurch 12,5-30 mg (225-540 µmol) Eisen im Monat ausgeschieden werden. Diese Verluste können üblicherweise durch eine im Vergleich zu Männern 2-2,5-fach höhere Absorptionsrate kompensiert werden. Von Bedeutung ist auch der Eisenverlust von etwa 300 mg (5,4 mmol) in der Schwangerschaft. Den größten Teil dieses Verlustes stellt dabei das dem Fetus über die Plazenta zugeführte Eisen dar. Hinzu kommt der Blutverlust während der Geburt und durch die Stillzeit 0,5 mg (9 µmol/Tag). Dieser Eisenverlust wird dadurch nahezu kompensiert, dass nach der Schwangerschaft einige Monate die Menstruationen ausbleiben (Bergström et al., 1995; Löffler und Petrides, 2003).

Messgrößen zur Bewertung des Eisenstatus: Zur Beurteilung des Eisenstatus bzw. zur Anämiediagnostik stehen verschiedene Parameter zur Verfügung, von denen Transferrin, Ferritin, Eisen und das Blutbild mit zu den wichtigsten gehören, aus denen andere Größen wie die Transferrin-Eisenbindungskapazität und die Transferrinsättigung berechnet werden können (Greiling und Gressner, 1989). Durch die verschiedenen Kenngrößen ist es möglich, Störungen im Eisenstoffwechsel in Teilschritten zu erfassen, die im Anhang in Tabelle 20 zusammengestellt sind.

- *Ferritin* wird derzeit als bestgeeigneter Marker für den Eisenstatus bezeichnet. Die klinische Bedeutung besteht darin, dass die Höhe des Ferritins im Serum positiv mit dem Gesamtkörper-eisen-Pool korreliert ist. Der Referenzbereich ist methodenabhängig und es liegen unterschiedliche Auffassungen darüber vor, welcher untere Grenzwert für Ferritin herangezogen werden soll. In der Regel werden Werte <12 µg/L als Indikator für entleerte Eisenspeicher angesehen (Gaßmann, 2001; Hambidge, 2003; Milman et al., 1998). Serum-Ferritin weist eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit auf; darüber hinaus besteht eine positive Korrelation mit dem Body-Mass-Index (BMI) (Heath und Fairweather-Tait, 2003).

Allerdings schließen normale Ferritinkonzentrationen niedrige Eisenspeicher nicht sicher aus. Bei bestimmten Erkrankungen kann die Korrelation aufgehoben und das Ferritin reaktiv erhöht sein. Falsch-positiv erhöhte Plasmaferritinwerte können beispielsweise bei Leberzellschädigungen infolge einer vermehrten Ferritinfreisetzung durch die Leberzellen, chronischen Entzündungen und Infekten oder bei Carcinomen infolge einer vermehrten Ferritinbiosynthese durch Tumorzellen vorliegen (Löffler und Petrides, 2003; Yip, 2001). Erhöhte Ferritinkonzentrationen können auch bei Alkoholkonsum und bei Hyperglykämie vorliegen (Hambidge, 2003).

- Die Höhe des Serum-*Transferrins* ist invers korreliert mit der Größe des Eisen-Pools, d.h. ein Anstieg findet sich bei Eisen-Mangel, ein Abfall bei Eisen-Überladung. Eine Erniedrigung des Transferrinspiegels kommt aber auch infolge einer Beeinträchtigung der Synthese durch Proteinmangel, Proteinverluste oder bei Lebererkrankungen vor sowie bei akuten Entzündungen, Traumata und Malignomen. Hieraus folgt, dass bei gleichzeitigem Vorliegen beispielsweise einer Entzündung der Transferrinwert keinen Rückschluss auf den Eisenhaushalt zulässt (Greiling und Gressner, 1989).
- Die *Transferrin-Sättigung* gibt über den Eisentransport zu den Geweben Auskunft und wird aus Serum-Eisen und Eisenbindungskapazität ermittelt. Bei niedriger Transferrin-Sättigung (<16%) liegt in der Regel ein Eisenmangel vor. Sehr hohe Sättigungen (>50% bei Frauen und >60% bei Männern) werden als geeignete Indikatoren zum Hämochromatose-Screening angesehen (Yip, 2001).

- Die Messung des *Transferrin-gebundenen oder Serum-Eisens* kann photometrisch erfolgen. Allerdings ist die biologische Streubreite der Eisenkonzentrationen sehr groß, was auf physiologische Einflüsse zurückzuführen ist. Zum einen besteht eine zirkadiane Rhythmik der Eisenkonzentration im Serum mit den höchsten Werten am Morgen und den niedrigsten am Abend. Ferner ändert sich bei Frauen die Serumkonzentration unter Östrogeneinfluss (Gravidität, Ovulationshemmer) und während des Menstruationszyklus. Aus diesen Gründen wird die diagnostische Bedeutung einer einmaligen Bestimmung der Serumkonzentration als gering eingeschätzt. Als Referenzbereich werden für Männer 71-201 µg/dl und für Frauen 62-173 µg/dl genannt. Eine Erniedrigung des Serum-Eisens liegt sowohl bei einer manifesten Eisenmangelanämie aber auch bei einer Infekt- oder Tumoranämie vor (Greiling und Gressner, 1989).
- Als Hämoglobin-Vorläufer ist eine Erhöhung des *Erythrocyten-Protoporphyrins* bei unzureichender Eisenzufuhr oder bei Vorliegen einer Bleivergiftung festzustellen. Aufgrund seiner im Vergleich zu Hämoglobin früheren Reaktion wird dieser Parameter als geeignete Screening-Methode für eine unzureichende Eisenversorgung bzw. einen frühen Eisenmangel eingestuft. Allerdings können auch andere Bedingungen wie Entzündungsreaktionen oder Zustände, die mit einem erhöhten Erythrocyten-Turnover einhergehen, von erhöhten Erythrocyten-Protoporphyrin-Konzentrationen begleitet sein (Yip, 2001).
- Ist keine ausreichende Eisenzufuhr zur adäquaten Hämoglobinsynthese vorhanden, kann eine Zunahme der *Transferrin-Rezeptoren* auf den Erythrocyten-Vorläufern und im Plasma festgestellt werden. Aus diesen Gründen könnten erhöhte Rezeptorkonzentrationen als Hinweis für einen Eisenmangel im Gewebe herangezogen werden und kommen als Marker für einen frühzeitigen funktionellen Eisenmangel in Betracht. Allerdings sind die Erfahrungen noch gering und eine Rezeptor-Erhöhung wurde auch bei anderen Zuständen beobachtet. Der Schwellenwert liegt für den gesunden Erwachsenen bei >8 µg/L. Zum Screening einer Hämochromatose ist dieser Marker nicht geeignet, da keine Rezeptor-Abnahme bei Eisenüberladung festzustellen ist (Hambidge, 2003; Yip, 2001).
- Typisches Kennzeichen einer Anämie ist eine erniedrigte *Hämoglobin-Konzentration*. Als Grenzwerte, die auf eine Anämie hinweisen können, gelten bei Erwachsenen Werte von <12 g/L bei Frauen und <13 g/L bei Männern. Es ist zu berücksichtigen, dass diese Werte nicht nur vom Alter und Geschlecht sondern auch von der Rasse abhängig sind; bei erwachsenen schwarzen US-Amerikanern wurden signifikant niedrigere Hämoglobin-Spiegel gemessen (etwa 8 g/L) (Yip, 2001).
- Darüber hinaus stehen eine Reihe *weiterer hämatologischer Testungen* zur Verfügung, die zur differentialdiagnostischen Unterscheidung anderer, nicht auf einen Eisenmangel basierenden Anämieformen beitragen können, z.B. Erythrocytenanzahl, mittleres Zellvolumen etc.) (Yip, 2001).

Funktion: Eisenporphyrinderivate sind in vielfältiger Weise an der Verwertung des Sauerstoffs in biologischen Oxidationsvorgängen beteiligt. Eisen spielt außerdem eine Rolle bei der zellulären Energieversorgung, der unspezifischen Infektionsabwehr, der DNA-Synthese und ist Bestandteil von Enzymen (Elmadfa und Leitzmann, 1990).

Im lebenden Organismus wird die potentiell gefährliche Reaktivität und das oxidative Potential von Eisen durch Bindung von Eisen an Trägerproteine oder durch die Anwesenheit von Molekülen mit antioxidativen Eigenschaften moduliert. Freies Eisen katalysiert die Fenton-Reaktion, eine der bestbekanntesten Prozesse für die Konvertierung von Superoxid und Wasserstoffperoxid zu freien, reaktiven Radikalen, die mit erhöhtem oxidativen Stress und vorzeitiger Zellalterung in Verbindung gebracht werden (Yip, 2001).

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Eisen- und Glucosestoffwechsel miteinander verknüpft sind und Eisen sowohl den Insulinstoffwechsel bei Gesunden als auch bei Diabetikern beeinflussen kann (Fernández-Real et al., 2002).

Bedarf: Der Eisenbedarf ergibt sich aus den Eisenverlusten über den Darm, die Nieren und die Haut (etwa 1 mg pro Tag). Bei Frauen kommen Verluste durch die Menstruation von etwa 15 mg pro Monat hinzu. Wachstum und Schwangerschaft steigern den Bedarf (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Empfehlungen für die Eisenzufuhr müssen die Bioverfügbarkeit berücksichtigen; diese kann in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Kost um das 10-fache schwanken (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Eine Zufuhr von 15 mg pro Tag würde unter Berücksichtigung einer Absorptionsrate von 10-15% zu einer Eisenaufnahme von 1,5 und 2,2 mg führen und den Bedarf aller Frauen mit normaler Menstruationsblutung decken. Nach der Menopause haben Frauen keinen höheren Eisenbedarf als Männer; die Zufuhrempfehlung beträgt 10 mg/Tag. In der Schwangerschaft wird eine Gesamtzufuhr von 30 mg pro Tag empfohlen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

In ihrem neuesten Report aus dem Jahre 2001 haben FAO und WHO aufgrund der weltweit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten Empfehlungen abgeleitet, die auf unterschiedlichen Bioverfügbarkeitsstufen (5, 10, 12 und 15%) basieren (FAO/WHO, 2001). Für westliche Länder wird in Abhängigkeit vom Fleischverzehr die Anwendung der Stufen 12-15% vorgeschlagen, für Entwicklungsländer die Stufen 5-10%.

In Tabelle 21 sind die Zufuhrempfehlungen der DGE/ÖGE/SGE (2000), des FNB (2002) und des SCF (1992), in Tabelle 22 die empfohlenen Zufuhren der FAO/WHO (2001) zusammengestellt.

10.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen: Fast jedes Lebensmittel enthält Eisen, jedoch meist nur in geringen Mengen. Das in Lebensmitteln vorkommende Eisen kann in Form von *Nicht-Hämeisen* und *Hämeisen* vorliegen (Monsen, 1988). In westlichen Ländern wird der Anteil des hauptsächlich in Pflanzen und Milchprodukten vorkommenden Nicht-Hämeisens an der Eisenzufuhr auf >85% geschätzt (Hallberg, 1981; Soustre et al., 1986; Yip, 2001).

Eine gemischte Kost enthält am Tag 5-15 mg Nicht-Hämeisen und 1-5 mg Hämeisen. Die Absorptionsrate des Nicht-Hämeisens, die von den individuellen Speichereisenvorräten und anderen Nahrungsfaktoren abhängig ist, ist relativ gering und bei einem Schwankungsbereich von etwa 1-15% relativ variabel (Hunt und Roughead, 2000).

Hämeisen stammt primär aus dem Häm- und Myoglobin in Fleisch, Geflügel und Fisch (Benito und Miller, 1998; Monsen, 1988; Yip, 2001). Obwohl es nur den geringeren Anteil ausmacht, wird es etwa 2-3 mal besser absorbiert als Nicht-Hämeisen, da es weniger durch andere Nahrungsbestandteile beeinflusst wird (Yip, 2001); die Resorptionsquote wird auf etwa 25% geschätzt (Falbe und Regitz, 1997). Fleisch ist der beste Eisenlieferant (Löffler und Petrides, 2003). Gute Quellen sind aber auch einige Gemüsesorten (wie Spinat, Rote Beete) und Getreideprodukte (wie Vollkornmehl und Sesam).

Gemäß den Ergebnissen des in Ergänzung zum Bundes-Gesundheitssurvey 1998 durchgeführten Ernährungssurveys (Mensink et al., 2002) ist Brot die wichtigste Aufnahmequelle für Eisen, gefolgt von Fleisch und Gemüse. In Tabelle 23 sind die Eisengehalte einiger Lebensmittel zusammengestellt (Souci-Fachmann-Kraut, 2000).

Lebensmittelanreicherung: Bisherige Praxis in Deutschland Eine Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Eisen war in Deutschland bisher nur nach vorheriger

Erteilung einer Ausnahmegenehmigung bzw. Allgemeinverfügung erlaubt. Für die Lebensmittelgruppe der *Frühstückscerealien* sind solche Genehmigungen erteilt worden, Beispiele:

Verwendete Eisen- verbindung	Eisen/100 g	Quelle/Fundstelle
Ferrum reductum (elementares Eisen)	14 mg/100 g	Bekanntmachung einer Allgemeinverfügung nach § 47a des LMBG über die Einfuhr und das Inverkehrbringen von im Verkehr befindlichen Frühstückscerealien (mit Eisenanreicherung sowie mit dem Farbstoff Capsanthin E 160c) vom 8. Juli 1993
Eisen-II-sulfat	9 mg/100 g	Bekanntmachung einer Allgemeinverfügung nach § 47a des LMBG über die Einfuhr und das Inverkehrbringen von Frühstückscerealien mit einem Zusatz von Eisen und Vitamin D vom 16. November 1997
Eisen-III-diphosphat	8 mg/100 g	Ausnahmegenehmigung nach § 37 Abs. 1 und 2 Nr. 1 LMBG für das Herstellen und Inverkehrbringen von verschiedenen Frühstückscerealien mit Zusatz von Eisen-III-diphosphat als angereicherte Lebensmittel vom 08.08.2002. (GMBI Nr. 40, S. 806 (2002))

Erfahrungen aus Ländern, in den umfassendere Fortifizierungsmaßnahmen praktiziert wurden: Aufgrund der unzureichenden Datenlage erscheint es angebracht, bei der Frage der Lebensmittelanreicherung Erfahrungen aus anderen Ländern zu berücksichtigen. Ein gutes Beispiel ist Dänemark, in dem Mehl von 1954 bis 1987 obligatorisch mit 30 mg elementarem Eisen/kg angereichert wurde und nach Abschaffung des nationalen Eisenfortifizierungsprogrammes regelmäßige Untersuchungen zum Eisenversorgungsstatus in der Bevölkerung durchgeführt wurden.

Milman et al. (2002) verglichen den Eisenstatus von 40-70-jährigen Männern zurzeit der obligatorischen Anreicherung (1983-1984; n=1324) und 6-7 Jahre nach Abschaffung dieser Maßnahme (1993-1994; n=1288). Obwohl durch Abschaffung der obligatorischen Mehl-Anreicherung die durchschnittliche Eisenaufnahme von 17 auf 12 mg/Tag gesenkt wurde, wurde eine signifikante Zunahme der Prävalenz hoher Ferritinspiegel (Ferritin >300 µg/L), die für eine Eisenüberladung sprechen, von 11,3% auf 18,9% festgestellt. Diese Entwicklung, die nach Ansicht der Autoren als Argument gegen die Wiedereinführung eines Fortifizierungsprogrammes verstanden werden sollte, wurde auf veränderte Ernährungsgewohnheiten zurückgeführt. Möglicherweise wurde die niedrigere Eisenzufuhr durch einen Verzehr von Produkten mit Eisen höherer Bioverfügbarkeit kompensiert.

In anderen Studien bei dänischen Frauen (n=1319, Alter: 40-70 Jahre) (Milman et al., 2000) und Männern (n=1332, Alter: 40-70 Jahre) (Milman et al., 1999) aus dem Jahr 1994 wurde festgestellt, dass – verglichen mit Untersuchungen aus dem Jahr 1984 – trotz Abschaffung des nationalen Mehlanreicherungsprogrammes – bei beiden Geschlechtern die Prävalenzen an Eisenmangel und Eisenmangelanämie unverändert geblieben waren, die Prävalenz an Eisenüberladung jedoch zugenommen hatte. Aus den Ergebnissen wurde gefolgert, dass sich durch die Supplementierung mit Eisen sowohl bei gesunden Frauen als auch gesunden Männern mit adäquaten Eisenspeichern keine nennenswerten Effekte auf den Eisenversorgungsstatus erreichen ließen.

Nahrungsergänzungsmittel: Das BgVV hat bisher die Auffassung vertreten, dass die Höchstzufuhr von Eisen in einem Nahrungsergänzungsmittel 5 mg pro Tag nicht überschreiten sollte (BgVV, 1998). Auch in einer erneuten Bewertung im Jahr 2002 (BgVV, 2002) wurde es für vertretbar gehalten, bis zur endgültigen Bewertung durch den SCF, die Verwendung von Eisen in Einzelprodukten weiterhin bis zu einer vorläufigen Höchstmenge von 5 mg/Tagesration Nahrungsergänzungsmittel zu tolerieren.

Basierend auf diesen Einschätzungen sind zahlreiche Ausnahmegenehmigungen und Allgemeinverfügungen für eisenhaltige Nahrungsergänzungsmittel erteilt worden.

Arzneimittel: Eine Monographie des Arzneimittelinstitutes zu peroralen Eisenpräparaten liegt unseres Wissens nicht vor. Der therapeutische Dosisbereich liegt etwa zwischen 36 und 200 mg Eisen/Tag (BPI, 2003). Für die perorale Therapie von Eisenmangelzuständen mit und ohne Anämie werden aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit vorwiegend zweiwertige Eisenverbindungen wie z.B. Eisen(II)-sulfat, -lactat, -fumarat, -gluconat oder -glycinat eingesetzt und zur Vermeidung einer Oxidation häufig Stabilisatoren, z.B. Ascorbinsäure verwendet. Zwar wird zur besseren Ausnutzung üblicherweise eine Nüchterneinnahme empfohlen, allerdings kann aus Gründen der Verträglichkeit die Einnahme während oder nach einer Mahlzeit angezeigt sein, wobei Einzeldosen 50 mg Eisen nicht übersteigen sollten (Forth und Rummel, 1987).

Versorgungszustand:

Zufuhr. Die *Nationale Verzehrsstudie* (NVS) hat in ihrer überarbeiteten Form (DGE, 1996) als mittlere tägliche Zufuhren bei Männern altersabhängig 13,2-14,1 mg Eisen und bei Frauen 10,7-11,8 mg Eisen/Tag ergeben. Bei den männlichen Personen aller Altersgruppen und den weiblichen Personen ab dem 50. Lebensjahr lag die mittlere Zufuhr im Bereich der DGE-Empfehlungen. Bei den weiblichen Personen zwischen 10 und 50 Jahren blieb die mittlere Eisenzufuhr dagegen unter den Empfehlungen. 75% der 19 bis 25-jährigen Frauen erreichten nur 85% der Empfehlungen und weniger. Die höchsten Zufuhrwerte, gemessen an der 97,5. Perzentile, wurden bei den 15-18-jährigen männlichen Personen mit 27,7 mg ermittelt (VERA-Schriftenreihe, 1995b). In Tabelle 24 im Anhang sind die Ergebnisse der NVS in Perzentilen getrennt nach Alter und Geschlecht zusammengestellt.

Der in Ergänzung zum *Bundes-Gesundheitssurvey 1998* durchgeführte Ernährungssurvey (Mensink et al., 1999) erbrachte folgende Resultate: Die empfohlene tägliche Zufuhrmenge wurde bei Männern in allen Altersklassen im Durchschnitt deutlich überschritten (Median etwa 160%, 25. Perzentile etwa 130%, 75% Perzentile etwa 195%) (Mensink et al., 2002). Dagegen erreichte etwa die Hälfte der Frauen die um 50% höhere tägliche Zufuhrempfehlung nicht (Median etwa 100%, 25. Perzentile etwa 80%, 75% Perzentile etwa 130%). Vorsorglich weisen die Autoren gleichzeitig darauf hin, dass das Nichterreichen der Empfehlungen nicht bedeutet, dass eine Mangelversorgung vorliegt (Mensink et al., 1999). Grundsätzlich wurde bei jüngeren Frauen eine höhere Eisenzufuhr festgestellt als bei älteren. Wie auch in der NVS fanden sich die höchsten Zufuhrwerte, gemessen an der 90. Perzentile, bei den 18-24-jährigen männlichen Personen mit 27,4mg (Mensink et al., 2002). Mit Ausnahme der Altersgruppe der über 65-jährigen liegen die Median- und Mittelwerte aus dem Bundes-Gesundheitssurvey sowohl bei Frauen und Männern über denen der NVS. In Tabelle 25 sind die Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys in Perzentilen getrennt nach Alter und Geschlecht zusammengestellt.

Bei der 1996-1998 in Heidelberg und Potsdam durchgeführten *EPIC-Studie* (Schulze et al., 2001) betrug die durchschnittliche Eisenzufuhr in der mittleren Altersgruppe für Männer 14,6-15,1 mg und für Frauen 11,6-12,3 mg/Tag. Als 10. und 90. Perzentile wurden für Männer etwa 8,4 bzw. 8,7 und 21,6 bzw. 22,1 mg und für Frauen 6,9 bzw. 7,2 und 17,2 bzw. 18,0 mg/Tag ermittelt. Die höchsten Zufuhrwerte, gemessen an der 90. Perzentile, fanden sich mit 21,6 und 22,1 mg bei männlichen Personen (s. Tabelle 26).

Über den Anteil und die Höhe der Eisenzufuhr aus angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln liegen keine zuverlässigen Informationen vor. Auch über die Höhe der Eisenzufuhr aus den zu technologischen Zwecken eingesetzten eisenhaltigen Verbindungen (vgl. Tabelle 19) liegen für Deutschland keine Daten vor.

Eisenstatus: Es wurde bereits erwähnt, dass zur Beurteilung des Eisenstatus verschiedene klinisch-chemische Messgrößen zur Verfügung stehen. Da der Ferritinkonzentration im Blutserum aufgrund der unmittelbaren Beziehung zur Höhe der mobilisierbaren Eisenspeicher im Körper die größte Aussagekraft zukommt, soll zur Abschätzung der Eisenversorgung nur auf Ferritin Bezug genommen werden.

In der VERA Studie wurde in einer repräsentativen Stichprobe der über 18-jährigen die Ferritinkonzentrationen im Blutserum mittels Enzymimmunoassay bestimmt. Als Referenzbereiche wurden für Männer 15-400 µg/L und für Frauen 12-200 µg/L definiert (VERA-Schriftenreihe, 1995a). Nur 6,3% aller Teilnehmer (9,1% Frauen und 2,7% Männer) zeigten durch Ferritinwerte unter 12 µg/L entleerte Eisenspeicher an. Dagegen wurden bei nahezu 10% (3,2% Frauen, 17,9% Männer) Ferritinwerte über 200 µg/L ermittelt, was von den Autoren bereits als Zeichen eines erhöhten Erkrankungsrisikos für Koronarsklerose oder Malignome gedeutet wurde (s. hierzu Tabelle 27).

Legt man die Serum-Ferritinwerte aus der VERA-Studie zugrunde, so ist eine kritische Eisenversorgung auch bei prämenopausalen Frauen relativ selten.

10.3 Risikocharakterisierung

10.3.1 Gefährdungspotential (LOAEL, NOAEL)

Nicht gebundenes, freies Eisen wirkt toxisch (Forth und Rummel, 1987). Eisen wird auch als Prooxidans im Zusammenhang mit der Entstehung kardiovaskulärer und neurodegenerativer Erkrankungen und als Promotor von Krebserkrankungen diskutiert. Als zugrundeliegender Mechanismus wird vermutet, dass Eisen über seine katalytische Schlüsselfunktion bei der Bildung cytotoxischer Sauerstoff- und Hydroxyradikale oxidativen Stress begünstigt, zum Beispiel im Verlauf der Fenton- und Haber-Weiss-Reaktionen (Nelson, 2001; Schröder, 1994).

Neu ist die auf diesen Befunden basierende Hypothese, dass auch erhöhte Eisendepots das Erkrankungs-Risiko steigern können (Schröder, 1994). Zurzeit existiert kein generell akzeptiertes Modell für die Annahme, inwieweit Körpereisenvorräte zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beitragen könnten. Es wird vermutet, dass Eisen über die Katalysierung der LDL-Cholesterin-Oxidation indirekt zur Förderung der Arteriosklerose beitragen kann (Sempos und Looker, 2001). In diesem Zusammenhang wird auch die Rolle der Vitamine A, C und E diskutiert, die als Prooxidantien direkt die Reduktion zu Fe²⁺ für die Fenton-Reaktion bewirken. Damit könnte eine Supplementierung mit diesen Vitaminen zu ernsthaften Komplikationen durch zusätzliche oxidative Schädigungen beitragen (Crawford, 1995; Fraga und Oteiza, 2002). Grundsätzlich sind die Zusammenhänge noch unzureichend erforscht.

Der FNB (2002) leitete aus Humanstudien für Heranwachsende und Erwachsene ab dem 14. Lebensjahr für Nicht-Hämeisen in Form von Supplementen einen **LOAEL** (Lowest observed adverse effect level) von 60 mg/Tag und für die Gesamteisenzufuhr einen LOAEL von 70 mg/Tag ab. Für Kinder bis zum 13. Lebensjahr wurde vom FNB auf einen **NOAEL** (No observed adverse effect level) von 40 mg Nicht-Hämeisen in Form von Supplementen geschlossen. Gastrointestinale Effekte dienten dabei als Endpunkt.

Als Grundlage für diese Ableitung diente die zur Überprüfung der Verträglichkeit durchgeführte kontrollierte, doppel-blinde Studie von Frykman et al. (1994), in der 97 Blutspender (46 Männer und 51 Frauen im Alter zwischen 34 und 52 Jahren) über 3 Perioden von jeweils 1 Monat entweder 60 mg Fe²⁺ (als Eisenfumarat), 16 mg Fe²⁺ (als Eisenfumarat) plus 2,4 mg Hämeisen oder Placebo erhielten. Es zeigte sich, dass die gastrointestinale Nebenwirkungsrate mit 25% unter dem Nicht-Hämeisenpräparat signifikant höher war als unter dem Kombinationspräparat. Mit einer Nebenwirkungsrate von jeweils 14% zeigte sich kein Unterschied

zwischen dem Kombinationspräparat und Placebo. Obwohl das Kombinationspräparat wesentlich niedriger dosiert war, wurde ein vergleichbarer therapeutischer Effekt auf Hämoglobin- und Ferritinkonzentrationen festgestellt.

10.3.2 Eisenüberladungen und Risiken, die mit hohen Zufuhren und höheren Eisenspeichern in Verbindung gebracht werden

Als Ursache für eine Eisenüberladung des Organismus kommt nur eine erhöhte Aufnahme in Frage, da die Ausscheidung dieses Elements sehr gering ist. Es gibt verschiedene Erkrankungen und unerwünschte Effekte, die auf eine überhöhte Zufuhr bzw. Absorption von Eisen zurückgeführt werden. Derzeit werden folgende Risiken diskutiert:

Akute Eisenintoxikation: Über *akute* Eisenvergiftungen wurde überwiegend bei Kindern berichtet, als Folge einer versehentlichen Aufnahme von für Erwachsene bestimmten Eisensupplementen, woraufhin 1977 Vorschriften für kindersichere Verpackungen eingeführt wurden. Akute toxische Wirkungen zeigten sich bei Dosierungen zwischen 20 und 60 mg Eisen/kg Körpergewicht. Als letal werden bei Kindern Mengen ab 180 mg/kg Körpergewicht eingeschätzt. Obwohl akute Eisenintoxikationen bei Erwachsenen selten sind, wird als letale Dosis aufgrund von Fallberichten eine Größenordnung von etwa 100 g (etwa 1400 mg/kg KG) angenommen (Anderson, 1994; FNB, 2002; Forth und Rummel, 1987; FSA, 2003).

Etwa 30 bis 120 Min. nach Einnahme kann es infolge einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Gastroenteritis zu blutigem Erbrechen, Diarrhöe, Hypotonie und schließlich zum Koma mit Leber- und Nierenversagen kommen. Vielfach treten nach scheinbarer Besserung etwa 20 Stunden später erneut Blutdruckabfall, Krämpfe bis hin zum Koma und Atemlähmung auf (Anderson, 1994; Hartke et al., 2002).

Nach Anderson (1994) stellte die akute Eisenvergiftung in den USA im Jahr 1992 bei Kindern unter 6 Jahren die häufigste Ursache für tödliche Vergiftungsfälle dar. Kroeker und Minuk (1994) untersuchten die Frequenz der Vergiftungsfälle in einem kanadischen großen Krankenhaus und stellten eine Zunahme der akuten Eisenintoxikationen über einen Zeitraum von 1979 bis 1991 fest. 80% der Patienten waren weiblich bei einem mittleren Alter von 19,8 Jahren (Bereich 9-48 Jahre). In 1/3 der Fälle war eine Assoziation mit exzessivem Alkoholmissbrauch festzustellen. Als mittlere Dosisbereiche für die Fälle wurden Mengen zwischen 38 und 108 mg Eisen/kg Körpergewicht ermittelt. Obwohl das Überwiegen weiblicher Personen nicht erklärt werden konnte, wird nicht ausgeschlossen, dass junge Frauen möglicherweise empfindlicher auf akute, toxische Effekte des Eisens reagieren. Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es auch aus tierexperimentellen Untersuchungen (Berkovitch et al., 1997). Nach Eisengaben wurden bei pubertären weiblichen Ratten signifikant höhere Eisenspiegel festgestellt als bei männlichen Tieren, so dass ein Einfluss der weiblichen Sexualhormone auf die Eisenresorption nicht ausgeschlossen wird. Darüber hinaus wurden bereits bei präpubertalen weiblichen Ratten höhere Eisenresorptionsraten und eine höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu männlichen Tieren festgestellt. Welche Bedeutung diese Befunde für den Menschen haben könnten, ist bislang ungewiss.

Chronische Eisenüberladungszustände: In bestimmten Fällen kann eine chronische Eisenüberladung des Körpers auftreten. Es werden 3 Formen unterschieden (Bassett, 2001; Yip, 2001):

1. die primäre Eisenüberladung oder hereditäre Hämochromatose, die auf eine exzessive, unkontrollierte gastrointestinale Resorption zurückzuführen ist;
2. die sekundären Eisenüberladungszustände oder Hämosiderosen, denen entweder hämatologische Erkrankungen, die regelmäßige Bluttransfusionen erfordern oder chro-

nisch überhöhte Eisenaufnahmen mit der Nahrung (z.B. bei chronischem Alkoholismus) zugrundeliegen;

3. *Sonstige (Afrikanische Eisenüberladung, Porphyria cutanea tarda etc.):*

Es werden 3 Schweregrade der Eisenüberladung unterschieden (Bassett, 2001):

- Milde Form mit 1,5-2 g Speichereisen
- Mäßige Form mit 2-5 g Speichereisen
- Schwere Form mit >5 g Speichereisen

Laborchemisch liegen erhöhte Ferritinkonzentrationen, eine erhöhte Transferrinsättigung und eine erniedrigte Eisenbindungs-Kapazität vor (s. Tabelle 20).

ad 1) *Primäre Eisenüberladung (Hämochromatose):* Bei der Hämochromatose (Synonyma: Bronze-Diabetes, Siderophilie, Eisenspeicherkrankheit) handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der Eisen aufgrund einer Mutation des HFE-Gens (häufig auch als HLA-H-Gen bezeichnet, welches 1996 entdeckt wurde) vermehrt durch die Mucosazellen resorbiert wird (Löffler und Petrides, 2003; Whittington und Kowdley, 2002). Es sind verschiedene Mutationen bekannt. Mehr als 80% der Mutationen betreffen den Ersatz des Cysteins an der Position 282 durch Tyrosin auf dem Chromosom 6 (abgekürzt C282Y). In der kaukasischen Bevölkerung wird die Häufigkeit der homozygoten Genträger auf etwa 1:250 und die Heterozygotenfrequenz auf ca. 1:10 geschätzt (Milman und Kirchhoff, 1996; Milman et al., 2000). Berichte über eine höhere Homozygoten-Prävalenz liegen aus dem Vereinigten Königreich vor: 1:138 (Ost-England), 1:148 (Wales), 1:102 (Nordirland). Eine zweite, ebenfalls häufigere Mutation, die etwa 20% der kaukasischen Bevölkerung betrifft, wird als His63Asp oder abgekürzt H63D bezeichnet. Es wird angenommen, dass etwa 30% der C282Y-Homozygoten keine Hämochromatose entwickeln. Umgekehrt sind andere, nicht an eine HFE-Mutation gekoppelte Formen der Hämochromatose bekannt, z.B. in Italien (Bassett, 2001; Bulaj et al., 2000).

Im Laufe der Jahre kann der Körpereisenbestand bis auf mehr als 50g ansteigen. Dabei ist das Eisen überwiegend in den Parenchymzellen der Organe abgelagert und führt zu Funktionsstörungen (besonders Leber, Pankreas, Herz, Gonaden). Die wichtigsten klinischen Symptome, die meist erst im höheren Lebensalter bemerkt werden, sind: Schwäche, Gewichtsabnahme, braun-graue Hautpigmentierung, Arthritis sowie im späteren Stadium Leberzirrhose, Diabetes mellitus und Myokardschädigung (Bassett, 2001; Gross und Schölmerich, 1982; Schröder, 1994; Yip, 2001).

Personen, die an einer Hämochromatose erkrankt sind, weisen ein erhöhtes Tumor-Risiko auf. Das Risiko, ein primäres Leberkarzinom zu entwickeln ist bei Männern >55. Lebensjahr, bei denen bereits eine Leberzirrhose vorliegt, um das etwa 200-fache erhöht (Whittington und Kowdley, 2002) Es wurde festgestellt, dass auch andere Karzinome wie z.B. Mamma- oder kolorektale Karzinome häufiger auftreten (Nelson, 2001). Mehr als 50% der Hämochromatose-Patienten entwickeln einen Diabetes mellitus.

Diese Gründe haben zu der Empfehlung veranlasst, vor jeglicher Verabreichung oder Verschreibung eisenhaltiger Supplemente die Möglichkeit des Vorliegens einer genetischen Prädisposition zu berücksichtigen (Milman et al., 2000). Als Screeningmethode der Wahl wird die Bestimmung der Transferrin-Sättigung empfohlen. Bei pathologischen Werten sollte die Diagnostik durch Typisierung des Gens ergänzt werden. Da allerdings bekannt ist, dass selbst das Vorliegen einer C282Y-Homozygotie nicht

zwangsläufig zu der Entwicklung einer Hämochromatose führen muss, ist der Nutzen des Screenings nicht allgemein akzeptiert (Bassett, 2001; Whittington und Kowdley, 2002).

- ad 2) *Sekundäre Eisenüberladung*: Eine sekundäre Eisenüberladung kann als Folge häufiger Bluttransfusionen sowie bei bestimmten, selteneren hämatologischen Erkrankungen mit ineffektiver Erythropoese (z.B. Thalassaemia major, sideroblastischen Anämien) auftreten.

Bei der Thalassämie major oder "Cooley-Anämie" (Greiling und Gressner, 1989; Gross und Schölmerich, 1982; Hallberg, 2002) handelt es sich um die homozygote Form einer erblich bedingten Störung der Hämoglobinsynthese. Klinisch liegen eine schwere hämolytische Anämie, eine Hepatosplenomegalie und häufig auch ein Diabetes mellitus vor. Die Prognose ist schlecht und die Patienten sterben meist jung an Koronarer Herzkrankheit, Infektionen oder Krebs.

Auch der sideroblastischen Anämie liegt eine defekte Hämsynthese als Folge eines angeborenen oder erworbenen Enzymdefektes zugrunde, durch den entweder die Bildung einzelner Porphyrinverbindungen oder aber die Kopplung von Eisen und Protoporphyrin behindert wird. Typisch für die Erkrankung sind das Vorliegen einer Anämie mit Ringsideroblasten im Knochenmark und erhöhte Eisenablagerungen in den Geweben (Gross und Schölmerich, 1982; Herold, 1987).

Für die Entstehung kommt auch eine verstärkte Absorption unter anderem bei *Alkoholismus* in Betracht. Bei etwa 1/3 aller Leberzirrhosen, speziell solcher alkoholtoxischer Natur, kann eine verstärkte Eisenablagerung in der Leber nachgewiesen werden (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Löffler und Petrides, 2003).

Ob auch eine alleinige, anhaltende, exzessive orale Zufuhr zu einer Eisenüberladung führen kann, ist noch unklar. Da der Organismus über keinen regulierten Ausscheidungsmechanismus für Eisen verfügt und die Eisenabsorption auch bei hohen Ferritinspeichern nicht auf Null herabreguliert werden kann, kann ein solcher Zusammenhang jedoch nicht ausgeschlossen werden (Heath und Fairweather-Tait, 2003).

- ad 3) *Sonstige Formen*: Der als "*Bantu-Siderose*" beschriebenen, in bestimmten Regionen Afrikas vorkommenden Erkrankung liegt neben einer erhöhten Zufuhr offensichtlich zusätzlich eine genetischer Defekt im Eisenstoffwechsel zugrunde. Typische Symptome sind Leber- und Pankreasschäden, die auf einer exogenen Eisenzufuhr von >50 mg Eisen/Tag aus selbstgebrautem Bier mit einem mittleren Eisengehalt von 80 mg Eisen/Liter zurückgeführt werden (N.N., 1992; Schümann et al., 2002).

Bei der *Porphyria cutanea tarda (PCT)* handelt es sich um die häufigste Porphyriefform, die meist erst nach dem 40. Lebensjahr manifest wird und Männer 3mal häufiger als Frauen betrifft. Zur Häufigkeit der Erkrankung liegen keine konkreten Zahlen vor; die Prävalenz wird auf 1 : 5.000-25.000 geschätzt (Bulaj et al., 2000). Der Defekt betrifft die Uroporphyrinogen-Decarboxylase, deren Aktivität vermindert ist. Stets kommt es zu Leberschäden mit Porphyrineinlagerungen, häufig ist eine Eisenüberladung feststellbar (Gross und Schölmerich, 1982; Herold, 1987). Zu den manifestationsauslösenden Noxen gehören in erster Linie Alkohol (70%) und Östrogene. Allerdings wurde auch im Zusammenhang mit der Therapie mit Eisen über die Provokation PCT-typischer Symptome berichtet (Forth und Rummel, 1987; Ginsburg et al., 1990). Damit scheint die Eisenüberladung als neuer Triggerfaktor für die PCT eine Rolle zu spielen. Neuere Untersuchungen weisen auf eine Häufung von HFE-Mutationen bei PCT-Patienten hin (Bulaj et al., 2000; Skowron et al., 2001).

Gastrointestinale Nebenwirkungen: Da Eisenionen konzentrationsabhängig die Magenschleimhaut reizen können, gehören reversible gastrointestinale Beschwerden zu den typischen und häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit oralen pharmazeutischen Eisenzubereitungen beschrieben wurden. Offensichtlich besteht eine kausale Beziehung zwischen der Höhe der Eisenzufuhr und dem Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Höhere Eisengaben sind häufig mit den Nebenwirkungen Obstipation, epigastrischen Beschwerden, Völlegefühl, Übelkeit, Durchfall und Erbrechen assoziiert (FNB, 2002; Forth und Rummel, 1987; FSA, 2003; Hartke et al., 2002; Schröder, 1994; Schümann et al., 2002).

In der bereits oben zitierten Studie von Frykman et al. (1994) wurden bei 34% der Studienteilnehmer auf die Eisengabe zurückzuführende gastrointestinale Beschwerden festgestellt. Brock et al. (1985) berichteten unter Gabe von 50 mg Eisen in Form konventioneller Eisen-II-sulfat-Tabletten bei 50% von 272 Personen über mittelgradige bis schwere Nebenwirkungen. Liguori (1993) verglichen in einer prospektiven doppel-blinden, placebokontrollierten Multi-centerstudie die Verträglichkeit von Eisenproteinsuccinylat (120 mg Eisen/Tag) mit Eisensulfat (105 mg Eisen/Tag). Die Nebenwirkungsrate lag unter dem erstgenannten Produkt bei 11,5% und dem zweiten bei 26,5%. Zusätzlich zu den typischen gastrointestinalen Symptomen wurden Hautausschläge beobachtet. Hallberg et al. (1996) untersuchten die Nebenwirkungen verschiedener oraler Eisenverbindungen im Vergleich zu Placebo. Unter Eisenmengen von 180-222 mg, verteilt auf 3 Dosen, wurden hinsichtlich der Verträglichkeit keine nennenswerten Unterschiede zwischen Eisensulfat, Eisenfumarat, Eisen-Glycinsulfat und Eisengluconat festgestellt.

Als weitere typische Nebenwirkungen sind eine harmlose Schwarzfärbung des Stuhls und reversible Zahnverfärbungen durch Eisenniederschläge bei Verabreichung von Eisen in Tropfenform bekannt. Des Weiteren muss mit dem Auftreten falsch positiver Benzidin-Proben und Guajak-Testungen gerechnet werden (BPI, 2003), was im Rahmen von Krebsvorsorgeuntersuchungen von Relevanz sein könnte. Nach Auffassung einiger Autoren (Laine et al., 1988) werden Testungen auf okkultes Blut im Stuhl durch orale Eisensulfatgaben jedoch nicht positiv verfälscht.

Hohe Eisenspeicher als potentieller Risikofaktor: Hohe Eisenspeicher werden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten verschiedener Erkrankungen in Verbindung gebracht.

Kardiovaskuläres Risiko: Die bereits 1981 von Sullivan (1981) aufgestellte "Eisen-Hypothese" legt nahe, dass Frauen bis zur Menopause aufgrund ihrer in Folge der periodischen Menstruationsblutungen geringeren Eisenvorräte besser vor atherosklerotischen Veränderungen geschützt sind als Männer. Diese Vermutung wird durch die höhere Lebenserwartung der regelmäßigen Blutspender und eine geringere Infarktinzidenz in Entwicklungsländern gestützt (Kieffer, 1993). Es wird schon seit längerem angenommen, dass die Sauerstoffradikalbildung und oxidativer Stress die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigen. Eine Reihe von Studien liefert Hinweise dafür, dass erhöhte Eisendepots das kardiovaskuläre Risiko steigern können (Ascherio et al., 1994; Salonen et al., 1992).

Salonen et al. (1992) fanden einen statistischen Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumferritins und der Infarktinzidenz. Dabei war das kardiovaskuläre Risiko in seiner Größenordnung dem Zigarettenrauchen vergleichbar. Auch die Höhe des täglich zugeführten Eisens war positiv mit einem erhöhten Infarktrisiko assoziiert: Pro mg täglich aufgenommenes Eisen wurde auf eine Risikoerhöhung um 5% geschlossen. Männer mit Ferritinspiegeln >200 µg/L hatten ein 2,2-fach höheres Risiko als Männer mit niedrigeren Ferritinspiegeln. Ascherio et al. (1994) beschrieben eine positive Korrelation zwischen kardiovaskulärem Risiko und der Hämeisenzufuhr, nicht aber mit Nicht-Hämeisen oder der Gesamt-Eisenzufuhr.

Sempos et al. (1996) fassten in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1996 die bis dato verfügbaren epidemiologischen Studien zusammen und kamen zu dem Schluss, dass die

Mehrzahl der Studien die 1992 von Salonen et al. (1992) gemachte Beobachtung nicht stützen konnte. Die Meta-Analyse von Danesh und Appleby (1999), in der vor 1998 publizierte, prospektive Langzeitstudien berücksichtigt wurden, ergab keine Hinweise für eine Assoziation zwischen Koronarer Herzkrankheit und Eisenstatus.

Zwischenzeitlich wurden eine Reihe weiterer Untersuchungen publiziert, die eher für die Eisenhypothese sprechen. Kiechl und Mitarbeiter (1997) stellen in ihrer 5-jährigen, prospektiven Studie ("Bruneck Studie") an 826 Männern und Frauen im Alter von 40-79 Jahren eine Assoziation zwischen Ferritinspiegel und der Arteriosklerose-Progression fest. Darüber hinaus war Serum Ferritin einer der stärksten Indikatoren für das Vorliegen und die Progression der Arteriosklerose der Arteria carotis. Die finnische Arbeitsgruppe von Tuomainen berichtete (Tuomainen et al., 1997a) erstmalig über ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko bei männlichen Blutspendern durch die Verringerung der Körpereisenvorräte und stellte (Tuomainen et al., 1998) ein 2 bis 3-fach erhöhtes Myokardinfarktrisiko bei Männern mit hohen Körpereisenspeichern fest. Tzonou et al. (1998) stellten Ergebnisse aus Griechenland vor, die für eine Assoziation zwischen exzessiver Eisenzufuhr und kardiovaskulärem Risiko besonders bei älteren Personen (hier speziell: Frauen) sprechen. Milman und Kirchhoff (1999) berichteten 1999 aufgrund ihrer epidemiologischen Untersuchung, die im Zusammenhang mit der MONICA-Studie (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) in Dänemark zwischen 1982-1984 mit 2235 gesunden Personen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren durchgeführt wurde, von einer Assoziation zwischen Serum-Ferritin und kardiovaskulären Risikofaktoren sowohl bei Männern als auch bei Frauen.

1999 wurden Ergebnisse aus den Niederlanden publiziert, die zeigten dass das Myokardinfarkt-Risiko bei älteren Personen durch hohe Ferritinkonzentrationen in Anwesenheit anderer Risikofaktoren erhöht ist (Klipstein-Grobusch et al., 1999a; b). Es zeigte sich ferner eine positive Korrelation zwischen hoher Hämeisenzufuhr und einem erhöhten Myocardinfarktrisiko. Eine ähnliche Korrelation war bereits von Ascherio et al. (1994) aufgezeigt worden.

Die Arbeitsgruppe von Tuomainen (1999) beschrieb 1999 aufgrund einer prospektiven Untersuchung mit einem Beobachtungszeitraum über 9 Jahre ein um den Faktor 2 erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte bei heterozygoten Trägern der für die Hämochromatose typischen Genmutation HFE Cys282Tyr.

Meyers et al. (1997) fanden die Eisen-Hypothese bestätigt, indem sie in einer prospektiven Kohortenstudie bei Blutspendern ein verringertes kardiales Risiko feststellten. Die Ergebnisse wurden in einer anderen, retrospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2002 (Meyers et al., 2002) dahingehend differenziert, indem sich zeigte, dass häufiges, regelmäßiges Blutspenden im Vergleich zu nur gelegentlichem Blutspenden mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Ascherio et al. (2001) fanden dagegen in ihren 2001 veröffentlichten Studienergebnissen bei männlichen Blutspendern keine Bestätigung für die Hypothese, dass niedrige Körpereisenspeicher das KHK-Risiko senken könnten.

Ramakrishnan et al. (2002) beschrieben eine positive Assoziation zwischen Ferritin und kardiovaskulärem Risiko sogar bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter. Facchini und Saylor (2002) untersuchten 31 Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz oder manifestem nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus über einen Zeitraum von 6 Monaten und stellten fest, dass diese Risikopatienten sowohl metabolisch als auch hämodynamisch von einer Senkung der Körpereisenreserven in einen Bereich, wie er bei prämenopausalen Frauen häufig ist, profitieren können.

Das Review von Salonen et al. (1992) und die Meta-Analyse von Danesh und Appleby (1999), die den Stand der bis dahin veröffentlichten Arbeiten zusammenfassen stellten die überwiegende Grundlage für die Bewertung des FNB (2002) dar. Zwischenzeitlich wurden eine Reihe weiterer Untersuchungen publiziert, von denen die Mehrzahl die Eisenhypothese

unterstützt. Damit wird ein kausaler Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und der Höhe der Eisenspeicher zunehmend naheliegender. Tabelle 28 gibt einen kurzen Überblick über die genannten Studien in chronologischer Reihenfolge.

Tumor-Risiko: Verschiedene große epidemiologische Studien (Heath und Fairweather-Tait, 2003; Knekt et al., 1994; Stevens et al., 1988; Stevens et al., 1994) haben Hinweise dafür ergeben, dass hohe Eisenzufuhren sowie hohe Eisenspeicher mit einem erhöhten Tumorrisko assoziiert sind.

Als möglicher Mechanismen kommt in Betracht, dass Eisen die Bildung von reaktiven Radikalen katalysieren kann, die über verstärkten oxidativen Stress cancerogen wirken und die DNA schädigen können. Des Weiteren spielt Eisen wahrscheinlich als limitierender Nährstoff für Wachstum und Replikation der Tumorzellen eine Rolle (Stevens et al., 1994). Auch ist bekannt, dass das Tumorrisko bei Vorliegen der Hämochromatose erhöht ist.

Nelson (2001) hat in seinem Review 33 Humanstudien aus 26 Publikationen zu der Beziehung Eisen und kolorektales Tumorrisko zusammengestellt und kam zu dem Schluss, dass diese von der Mehrzahl (etwa 75%) der Studien unterstützt wird. Danach korreliert eine zunehmende Eisenaufnahme mit einem erhöhten kolorektalen Tumorrisko.

Da aufgrund der geringen Absorptionsrate des Eisens etwa 90-95% des Nahrungseisens nicht absorbiert werden, kommt Eisen im Stuhl – verglichen mit anderen Geweben – in einer etwa 10-fach höheren Konzentration in freier Form vor, wodurch die Menge, die zur bereits oben beschriebenen Fenton-Reaktion erforderlich ist, weit überschritten wird (Babbs, 1990). Lund et al. (1999) stellten bei gesunden Probanden unter Supplementierung mit 19 mg Eisen/Tag eine signifikante Erhöhung des Eisengehaltes im Stuhl fest, die von einer ebenfalls signifikanten Zunahme der freien Radikalbildung um 40% begleitet war.

Von den diskutierten Risiken, die sich mit der Rolle des Eisens als potentieller Risikofaktor befassen, kommt der Assoziation zwischen zunehmender Eisenzufuhr und erhöhtem kolorektalen Tumorrisko derzeit die größte Bedeutung zu; zur Beweisführung sind allerdings weitere Studien erforderlich (Heath und Fairweather-Tait, 2003). Im Hinblick auf andere Tumore ist die Evidenz noch nicht ausreichend.

Diabetes mellitus: Erste Hinweise, dass eine Eisenüberladung beim Typ-II-Diabetes mellitus eine Rolle spielen könnte, ergaben sich aufgrund der Beobachtung einer erhöhten Hämochromatose-Prävalenz bei diesen Patienten. Für die diabetische Bevölkerung Australiens bzw. Italiens wird ein um 2,4% bzw. 1,34% höheres Hämochromatose-Risiko angenommen. In den letzten Jahren fanden sich zunehmend Hinweise für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an Typ-II-Diabetes mellitus bei höheren Eisenspeichern, während sich entleerte Speicher als protektiv erwiesen (Fernández-Real et al., 2002).

Hua et al. (2001) stellte fest, dass Lactoovovegetarier mit niedrigeren Eisenspeichern (35 µg Ferritin/L) im Vergleich zu Fleischessern mit höheren Ferritinwerten (72 µg/L) eine höhere Insulinempfindlichkeit aufwiesen und dass die Insulinsensitivität durch eine Reduzierung der Eisenspeicher gesteigert werden konnte. Hinweise ergaben sich auch aus den folgenden, größeren "cross-sectional, population based studies":

- Tuomainen und Mitarbeiter (1997b) stellten bei 1013 Männern mittleren Alters eine positive Assoziation zwischen bestimmten Markern des Kohlenhydratstoffwechsels (erhöhte Blutzucker-, Fructosamin- und Serum-Insulinkonzentrationen) und bereits nur mäßig hohen Serum-Ferritinkonzentrationen (Mittelwert: 148 µg/L), die noch nicht als "Eisenüberladung" gewertet werden, fest.

- Salonen und Mitarbeiter (1998) untersuchten in Finnland 1038 Männer im Alter von 42-60 Jahren über einen Zeitraum von 4 Jahren und stellten eine Assoziation zwischen Eisenspeichern und der Diabetes mellitus-Inzidenz fest. Dabei waren bereits Eisenspeicher in einer Größenordnung, die nicht mit der Hämochromatose in Verbindung gebracht werden, mit einem erhöhten Risiko, einen nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus zu entwickeln, assoziiert.
- Ford und Cogswell (1999) stellten in ihrer Studie mit 9486 Erwachsenen (Alter: >20 Jahre) eine positive Assoziation zwischen hohen Ferritinkonzentrationen und Diabetes Risiko fest.

Auch zu dieser möglichen Assoziation besteht weiterer Forschungsbedarf. Ein grundsätzliches Problem ist darin zu sehen, dass das Serum-Ferritin auch durch andere Einflussfaktoren wie z.B. Entzündungen beeinflusst werden kann, die sicher ausgeschlossen sein müssten.

Neurodegenerative Erkrankungen (hier: M. Parkinson): Bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. M. Parkinson oder M. Alzheimer wurden erhöhte Eisen-Gehalte im Gehirn festgestellt, so dass vermutet wird, dass Eisen in der Pathogenese dieser Erkrankungen eine Rolle spielen könnte (Logroscino et al., 1998; Sipe et al., 2002; Wolozin und Golts, 2002). Typisch für die Parkinson'sche Erkrankung sind erhöhte Eisenkonzentrationen in der Substantia nigra. Pathophysiologisch werden neben der prooxidativen Eigenschaften der Eisen-Ionen die ebenfalls durch Eisen geförderte Aggregation des Proteins α -Synuclein, das als typisches pathologisches Merkmal der Parkinson'schen Erkrankung identifiziert wurde, diskutiert (Wolozin und Golts, 2002).

Powers et al. (2003) verglichen die Ernährungsgewohnheiten von 250 Patienten, bei denen zwischen 1992 und 2002 ein M. Parkinson diagnostiziert wurde, mit denen eines Kontrollkollektivs von 388 Personen. Die Autoren fanden Hinweise für einen statistischen Zusammenhang zwischen eisenreicher Ernährung und einem erhöhten Risiko, an M. Parkinson zu erkranken. Die Risikoerhöhung war assoziiert mit einer über dem Median liegenden Eisenzufuhr aus der Nahrung und der Zufuhr von mehr als 1 Multivitamin- oder Eisensupplement/Tag. Die isolierte Betrachtung des Hämeisens wies statistisch auf kein erhöhtes Risiko hin. Die Autoren stellten ferner fest, dass das Risiko durch eine zusätzlich hohe Manganzufuhr weiter verdoppelt werden könnte.

Dagegen fanden Logroscino et al. (1998) in ihrer Fall-Kontrolluntersuchung (104 Parkinson Patienten, 352 Kontrollpersonen) keine Beziehung zwischen Eisenzufuhr mit der Nahrung und dem Erkrankungsrisiko. Für eine mögliche Beziehung zwischen M. Parkinson und dem Eisenstoffwechsel sprachen allerdings ein bei hoher Transferrin-Sättigung um den Faktor 2 erhöhtes Erkrankungsrisiko.

10.3.2.1 Andere unerwünschte Effekte

Kutane Reaktionen: Es liegen Fallberichte über Hautreaktionen nach oraler Verabreichung pharmazeutischer Eisenpräparate vor. Ito et al. (1996) berichteten über das Auftreten eines generalisierten pustulösen Exanthems nach Einnahme von Eisenfumarat. Ortega und Mitarbeiter (2000) stellten bei einer Patienten einen generalisierten Pruritus und erythematöse, makulopapulöse Hautausschläge nach Gabe verschiedener Eisenverbindungen fest. Sowohl unter Eisensulfat als auch unter Eisenproteinsuccinilat wurden diese Symptome provoziert. In Belastungsversuchen traten erste mildere Symptome 1 Stunde nach Gabe von 30 mg Fe^{3+} auf, während unter 5 und 10 mg keine Beschwerden beschrieben wurden.

Schleimhautläsionen im Gastrointestinaltrakt: Nach 7tägiger oraler Therapie mit Eisensulfat (entsprechend 300 mg Fe^{2+} /Tag) wurden bei einem Patienten endoskopisch diffuse Schleim-

hautläsionen sowie ein Ulcus an der Bauhin'schen Klappe diagnostiziert (Stolte und Hulskat, 1999). In einem anderen Fallbericht wird über Schleimhautläsionen im Ösophagus nach 9monatiger oraler Therapie mit 400 mg Eisensulfat berichtet, die ebenfalls endoskopisch festgestellt wurden (Zhang et al., 2003).

10.3.3 Mangel, mögliche Risikogruppen

10.3.3.1 Mangel

Eisenmangel bzw. die dadurch verursachte Anämie wird in der Literatur nach wie vor als verbreitetste Mangelerkrankung beschrieben. Nach Schätzungen der WHO leiden weltweit etwa 600-700 Millionen Personen an einer Eisenmangelanämie (FAO/WHO, 2001). Anders als in Entwicklungsländern spielt der alimentär bedingte Eisenmangel in unseren Breiten allerdings keine große Rolle mehr. Die WHO schätzt die Prävalenz der Eisenmangelanämie in Industrieländern auf 2-8%. Auch die DGE (2000) stellt fest, dass in Deutschland ein ernährungsbedingter Eisenmangel wesentlich seltener als früher ist.

Die Entwicklung eines manifesten Eisenmangels vollzieht sich über einen längeren Zeitraum, die nach biochemischen und hämatologischen Parametern in mehrere Stadien eingeteilt werden kann (Yip, 2001). In Tabelle 20 sind die zur Verfügung stehenden biochemischen/hämatologischen Testergebnisse den einzelnen Stadien einer Eisenunterversorgung zugeordnet. Zu den Normbereichen wird auf Kapitel 10.2.2 verwiesen.

Stadium I ist durch erschöpfte Eisenreserven gekennzeichnet und kann durch erniedrigte Serum-Ferritinkonzentrationen erfasst werden. Diesem Stadium kommt kein Krankheitswert zu noch wurden physiologische Beeinträchtigungen beschrieben. Auch kann ein Fortschreiten zum Stadium II durch einen kompensatorischen Anstieg der Eisenresorption häufig vermieden werden.

Stadium II, häufig auch als latenter Eisenmangel bezeichnet, ist bereits durch typische biochemische Veränderungen gekennzeichnet, die auf die ungenügende Bereitstellung von Eisen für die Hämoglobinsynthese hinweisen.

Im *Stadium III* liegt ein manifester Eisenmangel mit hypochromer mikrozytärer Eisenmangelanämie und Abnahme der Hämoglobinkonzentration vor.

Ein Eisenmangel kann 1. durch eine unzureichende Zufuhr und 2. durch erhöhte Verluste entstehen (Gross und Schölmerich, 1982):

ad 1: Eine unzureichende Zufuhr kann beispielweise bei Unterernährung oder einseitiger, eisenarmer Kost vorliegen. In diesem Zusammenhang spielt auch die Bioverfügbarkeit des Eisens eine wichtige Rolle (Benito und Miller, 1998). Weitere Ursachen können eine mangelhafte Resorption (Dünndarmzottenatrophie z.B. bei Sprue) oder eine mangelhafte Ausnutzung (z.B. bei Zustand nach Magenresektion) sein. In der Schwangerschaft (Versorgung des Feten mit Eisen) und im Wachstum muss einem erhöhten Bedarf Sorge getragen werden (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

ad 2: Erhöhte Verluste durch chronische Blutungen stellen mit 80% die häufigste Ursache dar, wovon etwa 70% der Fälle auf gastrointestinale Blutungen (Ulcera, Hämorrhoiden, Karzinome etc.) zurückgeführt werden. 10-15% der Fälle werden auf genitale Blutungen der Frau (Hypermenorrhöen, Entbindungen) zurückgeführt (Gross und Schölmerich, 1982; Herold, 1987; Yip, 2001).

Der durchschnittliche Blutverlust während der *Menstruation* von 30 bis 60 ml entspricht etwa einem Verlust von 15 bis 30 mg Eisen. Diese Verluste können bei optimaler Ernährung und

aufgrund der bei Eisenunterversorgung gesteigerten Resorptionsrate ausgeglichen werden. Dies ist jedoch dann nicht möglich, wenn eine einseitige Ernährungsweise vorliegt oder wenn hohe Blutverluste wie bei Hypermenorrhöen (bis zu 800 ml) oder wie beim Uterus myomatosus (bis zu 1200 ml) auftreten (Forth und Rummel, 1987).

Zur typischen Beschwerdesymptomatik, die jedoch vom Grad des Eisenmangels abhängig ist, gehören (Gross und Schölmerich, 1982; Herold, 1987): Allgemeinsymptome wie Adynamie, Belastungsdyspnoe, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit oder Konzentrationsstörungen, Blässe von Haut und Schleimhäuten und "Epithelsymptome" (Mundwinkelrhagaden, Glossitis, Schluckbeschwerden, Haarausfall, Brüchigkeit der Fingernägel). Darüber hinaus können die Thermoregulation und die Infektanfälligkeit gestört sein (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Yip, 2001).

Wegen des Eisenbedarfs des Gehirns im Wachstum ist eine ausreichende Versorgung in der Kindheit von großer Bedeutung. Eine Unterversorgung kann sich in Konzentrations- und Lernschwächen äußern und zu irreversiblen Störungen der geistigen Entwicklung führen (Sipe et al., 2002).

10.3.4 Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung

Eine Unterversorgung mit Eisen tritt überwiegend infolge erhöhter Verluste und/oder verminderter Resorption und Ausnutzung durch eine zugrundeliegende Erkrankung auf. Als mögliche Risikogruppen für eine ernährungsbedingte Unterversorgung werden diskutiert:

- Personen mit langfristiger einseitiger Ernährungsweise (z.B. Veganer)
Es sind keine repräsentativen Daten bekannt, aus denen geschlossen werden könnte, welcher Anteil der deutschen Bevölkerung einer solchen Gruppe zugeordnet werden könnte. Häufig wird vermutet, dass ein im Rahmen der BSE (Bovine Spongiforme Enzephalopathie)-Krise abnehmender Rindfleischverzehr zu Engpässen in der Eisenzufuhr beitragen könnte. Eine Analyse der UK Women's Cohort Study, an der 35-69-jährige Frauen teilnahmen, ergab allerdings keine Unterschiede in der Eisenaufnahme zwischen denen, die nach wie vor Rindfleisch verzehrten und denen, die zwar Fleisch aßen, jedoch auf Rindfleisch verzichteten. Die mittlere Eisenzufuhr betrug in beiden Gruppen 18 mg/Tag, der Median lag bei 17 mg/Tag (Cade et al., 1998).
- Personen, die wachstumsbedingt einen relativ höheren Bedarf haben
DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) führen hierzu aus, dass in den ersten beiden Lebensjahren und während der Pubertät die Eisenzufuhr für das schnelle Wachstum oft nicht ausreicht und ein latenter Eisenmangel und eine Anämie deshalb am häufigsten im Alter von 1 bis 2 Jahren und bei Jungen während des pubertären Wachstumsschubs vorkommen würden. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der NVS (VERA-Schriftenreihe, 1995b) liegt die mittlere Zufuhr von Jungen in der Pubertät im Bereich der Empfehlungen. Angaben zur Ferritinkonzentration sind für diese Altersgruppe aus der VERA-Studie nicht verfügbar. Zur Überprüfung der langjährigen Meinung, dass bei männlichen Jugendlichen aufgrund des Wachstumsschubes ein Eisenmangel häufig sei, führten Olsson und Mitarbeiter (1995) in Schweden Untersuchungen zur Eisenversorgung bei 3975 männlichen Jugendlichen im Alter von 18 Jahren durch. Bei mittleren Ferritinspiegeln von 36,8 µg/L fanden die Autoren heraus, dass die Prävalenzen von Eisenüberladung und Eisenmangel mit jeweils 0,4% gleich hoch waren. Die bisherige Vermutung einer hohen Prävalenz in dieser Bevölkerungsgruppe bestätigte sich damit. Die Autoren folgerten weiter, dass bei einer Prävalenz der primären Hämochromatose von 0,4% allerdings 12,6% dieser Population Träger der HFE-Mutation sein könnten. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass eine Ausweitung der Lebensmittelanreicherung mit Eisen weder sinnvoll noch notwendig ist, sondern eher gefährlich sein kann.

- Frauen im gebärfähigen Alter, die im Vergleich zu Männern eine um 50% höhere Zufuhrempfehlung haben
Aus den zur Verfügung stehenden Ernährungserhebungen (Mensink et al., 1999; Schulze et al., 2001; VERA-Schriftenreihe, 1995b) ergibt sich, dass etwa die Hälfte der Frauen im gebärfähigen Alter die höhere Zufuhrempfehlung nicht erreichen. Legt man dagegen die Ferritinwerte aus der VERA-Studie (VERA-Schriftenreihe, 1995a) zugrunde, so ist auch bei den prämenopausalen Frauen eine kritische Eisenversorgung selten.

Hinsichtlich des Eisenbedarfs und des Versorgungszustandes der prämenopausalen Frau scheint der Wahl des eingesetzten Kontrazeptivums (Verhütungsmittels) eine entscheidende Rolle zuzukommen. Guillebaud et al. (1976) stellten eine Verdoppelung der menstruationsbedingten Eisenverluste durch Verwendung von Intrauterinpessaren fest. Unter Anwendung oraler hormoneller Kontrazeptiva wurde dagegen ein besserer Versorgungsstatus beschrieben (Galan et al., 1998; Milman et al., 1998).

Milman et al. (1998) untersuchten den Eisenstatus in Abhängigkeit von Menstruation, Verhütungsmethode und Eisensupplementen bei 268 dänischen Frauen im Alter von 18-30 Jahren im Zeitraum von 1992-1993. Die Autoren stellten bei keiner Frau mit leichter Blutungsstärke einen Eisenmangel fest; bei mittlerer bzw. stärkerer Blutung lag bei 12 bzw. 21% der Frauen ein Eisenmangel vor. Es wurden folgende Risikofaktoren für die Entwicklung eines Eisenmangels abgeleitet: Menstrationsdauer: >5 Tage, Blutung starker Intensität, Verwendung von Intrauterinpessaren (IUP's) ohne Gestagen, Blutspender. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass eine generelle Anreicherung oder Supplementierung mit Eisen für diese Gruppe nicht gerechtfertigt ist, da sie eine unnötige Behandlung der 50-60% nach sich ziehen würde, die keine entleerten Eisenspeicher aufweisen.

Die für die Bundesrepublik vorliegenden Berechnungen zur Aufnahme von Eisen weisen darauf hin, dass etwa die Hälfte der Frauen die um 50% höhere tägliche Zufuhrempfehlung nicht erreichen. Die zur Abschätzung der Versorgung mit Eisen durchgeführten Bestimmungen des Serum-Ferritinspiegels weisen allerdings darauf hin, dass auch bei prämenopausalen Frauen eine Eisenunterversorgung relativ selten ist (Versorgungskategorie 1/2).

10.3.5 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

10.3.5.1 Überversorgung

Derzeit ist noch unklar, ob und inwieweit eine hohe orale Eisenzufuhr beim Gesunden zu einer Eisenüberladung und abnormen Erhöhung des Ferritinspiegels führen kann. Aufgrund neuerer Erkenntnisse, die gegen eine strikte inverse Beziehung zwischen Eisenspeicher und Eisenabsorption sprechen, kann die Möglichkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die höchsten Zufuhrwerte wurden in der NVS, gemessen an der 97,5. Perzentile, bei den 15-18-jährigen männlichen Personen mit 27,7 mg ermittelt. Im Bundes-Gesundheitssurvey wurden die höchsten Werte, gemessen an der 90. Perzentile bei 18-24-jährigen männlichen Personen mit 27,4 mg festgestellt.

Hinsichtlich der Ferritinkonzentrationen ergab sich ein völlig anderes Bild. Bei nahezu 10% der Teilnehmer wurden Ferritinwerte über 200 µg/L ermittelt. Die höchsten Ferritinkonzentrationen, gemessen an der 97,5. Perzentile, wurden mit 580 µg/L bei den über 65-jährigen Frauen bestimmt.

10.3.6 Mögliche Risikogruppen bei zunehmender Supplementierung mit Eisen

Als Risikogruppen einer zunehmenden Verwendung von Eisen im Lebensmittelbereich kommen grundsätzlich alle Patienten mit einer chronischen Eisenüberladung in Betracht (s. hierzu Kapitel 10.3.1).

Auch wenn von wissenschaftlicher Seite noch nicht zweifelsfrei beantwortet werden kann, ob Eisen tatsächlich der Stellenwert eines potentiellen Risikofaktors für bestimmte Erkrankungen zukommt, erscheint vor diesem Hintergrund eine unkontrollierte, langfristige prophylaktische Zufuhr eisenhaltiger Nahrungsergänzungsmittel oder eisenangereicherter Lebensmittel in der Allgemeinbevölkerung bedenklich. Speziell für Männer und postmenopausale Frauen könnte sich aufgrund der bereits bestehenden Versorgungslage ein zusätzliches Risiko ergeben.

Ein zusätzliches Risiko wäre aber auch für die Personen in Betracht zu ziehen, die regelmäßig Vitamin-haltige Nahrungsergänzungsmittel verzehren, da unter den Vitaminen C und A eine Absorptionssteigerung des Eisens beschrieben wurde. Die derzeitige Datenlage lässt allerdings keine Schätzungen darüber zu, wie groß der Anteil dieser potentiellen Risikogruppe sein dürfte.

10.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Eisen

In der EU sind die Beratungen über einen UL noch nicht abgeschlossen. 1992 äußerte sich der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (SCF, 1992) dahingehend, dass Nebenwirkungen bei Erwachsenen zwar bereits unter Mengen von nur 30 mg elementarem Eisen auftreten können, in der Regel jedoch Einzeldosen von 100 mg gut toleriert würden.

Vom FNB (2002) wurden bis zum Alter von 13 Jahren ein **Tolerable Upper Intake Level (UL)*** von 40 mg und ab dem 14. Lebensjahr ein **UL von 45 mg** festgesetzt. Letzterer Wert gilt auch für Schwangere und Stillende. Als kritischer Endpunkt wurde das Auftreten gastrointestinaler Beschwerden ausgewählt, so dass die Ableitung auf der Basis von Nebenwirkungen, die unter oralen pharmazeutischen Eisenzubereitungen beschrieben worden sind, vorgenommen wurde (s. auch Kapitel 10.3.1). Die in epidemiologischen Untersuchungen beschriebenen Zusammenhänge zwischen hoher Eisenzufuhr bzw. hohen Eisenspeichern und einem erhöhten Risiko für koronarvaskuläre und Karzinomerkrankungen wurden nicht in die Ableitung mit einbezogen, da die Ergebnisse als nicht überzeugend angesehen werden. Allerdings wurden zwischenzeitlich eine Reihe weiterer Studien publiziert, die für die "Eisenhypothese" sprechen.

Der vom FNB abgeleitete UL ist kritisiert worden. Schümann et al. (2002) vertreten die Auffassung, dass die umfassenden Hinweise, die für ein erhöhtes kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko bei hohen Eisenspeichern sprechen, berücksichtigt werden müssen und zu einer Neubewertung des aus reversiblen, lokalen Effekten nach Einnahme von Eisentabletten abgeleiteten ULs Anlass geben sollten. Auch bestehen Zweifel an einer Übertragbarkeit der Symptome nach einmaliger Einnahme eines Eisensalzes auf nüchternen Magen auf die Eisenzufuhr mit der Nahrung. Die Autoren halten es für angemessener, von der Festsetzung eines numerischen UL Abstand zu nehmen und raten zu seriösen Statements, die von einem Überschreiten der Zufuhrempfehlungen abraten. Eine Supplementierung von Eisen bei nicht- anämischen Personen wäre aus diesen Gründen nicht zu vertreten.

* The Tolerable Upper Intake Level (UL) is the highest level of daily nutrient intake that is likely to pose no risk of adverse health effects in almost all individuals.

Bereits aus diesen Gründen ist die Anwendung einer Formel, in der der vom FNB festgesetzte UL berücksichtigt wird, zur Ableitung einer sicheren und tolerierbaren Höchstmenge von Eisen in einem Nahrungsergänzungsmittel nicht sinnvoll.

Auch zeigt sich, dass die von verschiedenen Gremien bisher vorliegenden Empfehlungen zur sicheren Gesamttageszufuhr bzw. oberen Zufuhrmenge sehr schwanken. Vom Nordic Council (2001) wurde für Eisen ein **Upper Safe Intake Level** von **60 mg** genannt. Von einem französischen Gremium (CSHPF, 1995) wurde 1995 zwar kein konkreter Wert abgeleitet, aber bereits darauf hingewiesen, dass die Eisenüberladung ein mindestens so großes Gesundheitsproblem darstelle wie der Eisenmangel, so dass Fortifizierungsmaßnahmen mit Eisen nur mit großer Vorsicht betrachtet werden sollten.

Das Expertenkomitee des Vereinigten Königreiches über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) (FSA, 2003) sah sich aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht in der Lage, einen "safe upper level" für Eisen festzulegen. Für **zweiwertiges Eisen** wurde lediglich ein **Guidance Level von 17 mg/Tag** (entsprechend 0,28 mg/kg/KG/Tag bei 60 kg) abgeleitet, der durch Extrapolation des LOAEL's auf NOAEL unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 3 ermittelt wurde. Ausdrücklich wurde darauf hingewiesen, dass dieser sich auf die supplementierende Zufuhr beziehende Guidance-Wert nicht für Bevölkerungsgruppen gilt, die ein erhöhtes Risiko einer Eisenüberladung aufweisen. Die Studiensituation wurde insofern als kritikbedürftig erachtet, dass in vielen der verfügbaren Studien Nebenwirkungen nicht berücksichtigt worden und die langfristigen Auswirkungen einer Eisensupplementierung auf Eisenstatus und -speicher nicht bekannt seien.

Der Vollständigkeit halber soll auch auf das Expertenkomitee der FAO/WHO für Lebensmittelzusatzstoffe (JECFA) (FAO/WHO, 1983a; 1983b) Bezug genommen werden, das für Eisen einen "**Provisional maximum tolerable daily intake for man**" von **0,8 mg/kg** Körpergewicht ableitete. Für einen 60 kg schweren Erwachsenen errechnet sich hieraus ein Wert von maximal 48 mg Eisen pro Tag, unter Berücksichtigung des vom FNB zugrundegelegten Referenzgewichtes von 68,5 kg für Erwachsene ergibt sich ein Wert von knapp 55 mg/Tag. Das Komitee räumte ein, dass diese Evaluierung sich auf Eisen aus allen Quellen beziehe, aber weder Eisenoxid als Farbstoff noch Eisensupplemente für Schwangerschaft und Stillzeit oder bei besonderen klinischen Anforderungen mit einbeziehe. Des Weiteren wird betont, dass dieser Wert nicht im Sinne eines Richtwertes zur Anreicherung von Lebensmitteln zu verwenden ist.

Nach Auffassung des BfR sollten bei der Ableitung von Höchstmengen auch (ernährungs-) physiologische Aspekte und weitere Besonderheiten des Eisenstoffwechsels berücksichtigt werden. Für Eisen sind dabei folgende Punkte von Relevanz:

- Der Mensch verfügt über keinen effizienten Ausscheidungsmechanismus für Eisen, d.h. er besitzt keine Möglichkeit, überschüssig aufgenommenes Eisen abzubauen oder gezielt wieder auszuschcheiden. Entsprechend kommt nur die Eisenaufnahme als die entscheidende Stellgröße in Betracht, um eiseninduzierte Schäden zu begrenzen.
- Bei gesunden Personen wird der Eisenhaushalt durch Änderungen in der Absorptionsrate kontrolliert und kann nicht durch die Höhe der Zufuhr mit der Nahrung bestimmt werden.
- Die individuelle Variabilität der Eisenabsorption ist groß.
- Ein Einsatz von Eisen müsste unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit erfolgen, die offensichtlich sehr variabel sein kann.
- Es besteht keine Korrelation zwischen Nahrungs- und Serum-Eisen.

- Es besteht keine Korrelation zwischen Nahrungseisen und biochemischen Markern des Eisenstatus.
- Niedrige Serum-Ferritin-Spiegel sind ein Indikator für niedrige Eisenspeicher, sie sind nicht gleichbedeutend mit einem Eisenmangel. Es gibt keinen Gold-Standard bzw. keine Definition für einen Eisenmangel ohne Anämie.
- Es gibt keinerlei Hinweise dafür, dass hohe bzw. hochnormale Eisenspeicher einen gesundheitlichen Nutzen bringen oder von Vorteil sein könnten. Allerdings liegen Hinweise dafür vor, dass hohe Eisenspeicher mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden sein könnten.
- Die Eisenabsorption aus Tabletten und herkömmlichen Lebensmitteln unterliegen offensichtlich nicht dem gleichen Regulationsmechanismus.

Aus Sicht des BfR ist mit der Verwendung von Eisen ein hohes gesundheitliches Risiko verbunden, und es sollte den Nährstoffen der höchsten Risikogruppe zugeordnet werden.

10.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln

Die Ausführungen zeigen, dass zur sicheren Gesamtaufuhr unterschiedliche Empfehlungen und Einschätzungen vorliegen. Es ist festzustellen, dass um Eisen noch erhebliche Wissenslücken bestehen. Darüber hinaus ist der Eisenstoffwechsel äußerst komplex und unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren.

Aufgrund der vorliegenden Daten aus der VERA-Studie kann davon ausgegangen werden, dass für die deutsche Bevölkerung – gemessen an den Ferritinwerten – hohe Eisenspeicher (etwa 10% der Teilnehmer) ein größeres Problem darstellen als niedrige (etwa 6% der Teilnehmer).

In anderen Kapiteln unseres Berichtes wurden Höchstmengen für einige Mikronährstoffe zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$TL = \frac{UL - DINF}{MEF}$$

Legende:

UL	=	Tolerable Upper Intake Level (SCF) usually referring to the daily total intake	Tolerierbare Obergrenze des SCF in der Regel bezogen auf die tägliche Gesamtaufnahme
DINF	=	Dietary Intake by Normal Food (95. or 97.5. percentile)	Alimentäre Exposition (95. bzw. 97,5. Perzentile)
MEF	=	Estimated Number of Consumed Products	geschätzte Anzahl an täglich verzehrten NEM und angereicherten Lebensmitteln mit dem jeweiligen Nährstoff
TL	=	Tolerable Level in a single dietary supplement or fortified food	Tolerierbarer Gehalt in der Tagesration NEM oder angereichertes Lebensmittel

Es wurde bereits erwähnt, dass die Beratungen zu Eisen in der EU noch nicht abgeschlossen sind und der vom FNB festgesetzte UL Anlass zur Kritik gibt und entsprechend nicht in der Formel zur Ableitung einer sicheren und tolerierbaren Höchstmenge in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden sollte.

Eine Reihe epidemiologischer Untersuchungen liefert Hinweise dafür, dass zwischen hoher Eisenzufuhr bzw. über eine Erhöhung der Eisendepots und bestimmten Erkrankungsrisiken eine Assoziation bestehen könnte. Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass eine unkontrollierte und längerfristige Supplementierung

mit Eisen u.a. das kardiovaskuläre oder das Karzinom-Risiko erhöhen kann. Aus Sicht des BfR sollten diese Erfahrungen im Sinne des Vorsorgeprinzips bei der Festlegung von Eisen-Höchstmengen berücksichtigt werden, auch wenn eine wissenschaftliche Absicherung dieser Befunde noch aussteht. Von verschiedenen Experten wird bereits von einer regelmäßigen Eisenzufuhr über die empfohlenen Zufuhrempfehlungen hinaus abgeraten (Schümann und Golly, 1996; Schümann, 2001). Eine Supplementierung mit Eisen ohne Krankheitswert wie dem Vorliegen einer Anämie müsste in diesem Zusammenhang abgelehnt werden.

Das BgVV hat bisher für die tägliche Zufuhr von Eisen aus Nahrungsergänzungsmitteln einen Höchstwert von **5 mg** vorgeschlagen, entsprechend etwa 50% des vom SCF (1992) vorgeschlagenen PRI-Wertes (BgVV, 1998; 2002).

10.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Datenlage und der o.g. Ausführungen werden folgende Handlungsoptionen vorgeschlagen:

- **Beibehaltung der bestehenden Praxis mit einer Höchstmenge von maximal 5 mg Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesdosis**
Unter der bisher bestehenden Praxis sind uns keine Nebenwirkungen bekannt geworden. Dennoch bleibt offen, ob angesichts der unzureichenden Datenlage ein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher grundsätzlich ausgeschlossen werden kann. Auch kann aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren, die den Eisenstoffwechsel bestimmen, nicht vorausgesagt werden, welchen Beitrag diese Menge tatsächlich zu Eisenversorgung leistet. Aufgrund neuerer Erkenntnisse raten verschiedene Experten von einer regelmäßigen Eisenzufuhr über die empfohlenen Zufuhrempfehlungen hinaus ab. Rechnerisch würde bereits die Gruppe der Frauen, die ihre höheren täglichen Zufuhrempfehlungen bisher nicht erreicht haben, durch die zusätzliche Zufuhr von 5 mg Eisen über den Empfehlungen liegen.
- **Änderung der bestehenden Praxis mit Reduzierung der bisher bestehenden Höchstmenge**
Aus den vorliegenden Verzehrstudien kann geschlossen werden, dass die meisten Personen die Zufuhrempfehlungen erreichen. Unter Berücksichtigung der Maßgabe, die Empfehlungen nicht zu überschreiten, dürfte Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln nicht mehr enthalten sein. Grundsätzlich erscheint die Frage berechtigt, ob vor dem Hintergrund der Versorgungslage und der potentiellen Risiken eine unkontrollierte Eisensupplementierung in Industrieländern noch gerechtfertigt sein kann. Im Rahmen des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes erscheint es daher sinnvoll, die bisherige Praxis neu zu überdenken. Gezielte, individuelle Eisensubstitutionen, die aufgrund bestimmter Indikationen wie Blutverluste oder Absorptionsstörungen erforderlich sein können, sollten nur unter ärztlicher Kontrolle vorgenommen werden.

10.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Eisen in angereicherten Lebensmitteln

Das BgVV hat bisher die Auffassung vertreten, dass herkömmliche Lebensmittel nicht mit Eisen angereichert werden sollten (BgVV, 2002). Entsprechend sind bis heute auch nur wenige Ausnahmegenehmigungen bzw. Allgemeinverfügungen für den Zusatz von Eisen zu Frühstückscerealien erteilt worden.

Aufgrund der bestehenden Wissenslücken, der Versorgungslage der deutschen Bevölkerung, der potentiellen Risiken, die mit einer hohen Eisenzufuhr in Verbindung gebracht werden und zwecks Vorbeugung einer Kumulierung hoher Eisendosen aus verschiedenen Produkten sieht das BfR keinen Anlass für eine Ausweitung der gegenwärtigen Praxis.

10.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

Unter Berücksichtigung dieser Ausführungen bietet sich nur 1 Handlungsoption an:

- Beibehaltung der bestehenden Praxis mit Verzicht auf den Zusatz von Eisen bei herkömmlichen Lebensmitteln.

Für diese Empfehlung sprechen auch die Erfahrungen aus skandinavischen Ländern, in denen umfangreichere Eisenfortifizierungen vorgenommen wurden.

Aus Sicht des BfR ist mit der Verwendung von Eisen ein hohes Risiko für unerwünschte Wirkungen verbunden. Daher besteht kein gerechtfertigter Anlass die gegenwärtige Praxis der Verwendung von Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln und zum Zwecke der Anreicherung herkömmlicher Lebensmittel auszuweiten.

Neue Erkenntnisse über potentielle Risiken, die mit einer die Zufuhrempfehlungen überschreitenden Eisenzufuhr verbunden sein können, sprechen allerdings für eine Änderung der bisherigen Praxis des Zusatzes von Eisen zu Nahrungsergänzungsmitteln im Sinne der Option b. Das BfR empfiehlt daher aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes, dass Eisen in Nahrungsergänzungsmitteln nicht mehr verwendet werden sollte.

Bei herkömmlichen Lebensmitteln sollte – wie bisher mit wenigen Ausnahmen erfolgt – auf einen Zusatz von Eisen verzichtet werden.

10.5 Literatur

Anderson AC (1994) Iron poisoning in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 6: 289-294.

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ (2001) Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 103: 52-57.

Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ (1994) Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. *Circulation* 89: 969-974.

Babbs CF (1990) Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radic. Biol. Med.* 8: 191-200.

Bassett ML (2001) Haemochromatosis: iron still matters. *Intern. Med. J.* 31: 237-242.

Benito P, Miller D (1998) Iron absorption and bioavailability: an updated review. *Nutr. Res.* 18: 581-603.

Bergström E, Hernell O, Lönnerdal B, Persson LA (1995) Sex differences in iron stores of adolescents: what is normal? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 20: 215-224.

Berkovitch M, Livne A, Lushkov G, Barr J, Tauber T, Eshel G, Kore G, Bistrizter T (1997) Acute iron intoxication: Significant differences between sexes. *Vet. Hum. Toxicol.* 39: 265-267.

BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.

BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente). Vorschläge für Regelungen und Höchstmengen zum Schutz des Verbrauchers vor Überdosierungen beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und angereicherten Lebensmitteln. Stellungnahme des BgVV vom 18.01.2002. http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.

- BPI (2003) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Rote Liste 2003, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. ECV, Aulendorf.
- Brock C, Curry H, Hama C, Knipfer M, Taylor L (1985) Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clin. Ther.* 7: 568-573.
- Bulaj ZJ, Philips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, Edwards CQ, Kushner JP (2000) Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 95: 1565-1571.
- Cade J, Calvert C, Barrett J (1998) How could be BSE crisis affect nutrient intake? Comparison of beef and non-beef eating meat eaters from the UK Women's Cohort Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52: 151-152.
- Campbell NRC, Hasinoff BB (1991) Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 31: 251-255.
- Cook JD (1990) Adaptation in iron metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 51: 301-308.
- Cook JD, Reusser ME (1983) Iron fortification: an update. *Am. J. Clin. Nutr.* 38: 648-659.
- Crawford RD (1995) Proposed role for a combination of citric acid and ascorbic acid in the production of dietary iron overload: a fundamental cause of disease. *Biochem. Mol. Med.* 54: 1-11.
- CSHPF - Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (1995) Opinion on the safety limits in the dietary consumption of vitamins and certain minerals: Session of 12 September 1995. In: Rapport sur les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et minéraux: Ministère de l'Économie et des Finances, Direction générale de la Concurrence, de la consommation et de la Répression des Fraudes, Ministère du Travail et des Affaires sociales, Direction générale de la Santé, Ministère de l'Agriculture, de la Pêche et de l'Alimentation, Direction générale de l'Alimentation, p. 129-141.
- Danesh J, Appleby P (1999) Coronary heart disease and iron status. Meta-Analyses of prospective studies. *Circulation* 99: 852-854.
- DGE (Hrsg.) (1996) Ernährungsbericht 1996. Frankfurt/Main.
- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau-Braus-Verlag, Frankfurt/Main.
- Ekenved G (1976) Absorption from different types of iron tablets - correlation between serum iron increase and total absorption of iron. *Scand. J. Haematol.* 28: 51-63.
- Elmadfa I, Leitzmann C (1990) Ernährung des Menschen. UTB Grosse Reihe. 2. Überarbeitete Auflage. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart.
- Facchini FS, Saylor KL (2002) Effect of iron depletion on cardiovascular risk factors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 967: 342-351.
- Fairweather-Tait SJ (1989) Iron in food and its availability. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 361: 12-20.
- Falbe J, Regitz M (Hrsg.) (1997) Römpp Lexikon, Chemie. Band 2, Cm-G. 10. Völlig überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- FAO/WHO (1983a) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-seventh Report. World Health Organization Technical Report Series 696. WHO, Geneva.

- FAO/WHO (1983b) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. International Program on chemical safety IPCS. Toxicological evaluation of certain food additives and food contaminants. WHO Food Additives Series No. 18. Geneva.
- FAO/WHO (2001) Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. FAO Rome.
- Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W (2002) Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 51: 2348-2354.
- Finley JW (1999) Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 37-43.
- Fleming DJ, Tucker KL, Jacques PF, Dallal GE, Wilson PWF, Wood RJ (2002) Dietary factors associated with the risk of high iron stores in the elderly Framingham Heart Study cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 1375-1384.
- FNB (2002) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press, Washington DC, p. 290-393. <http://books.nap.edu/books/0309072794/html/290.html>.
- Ford ES, Cogswell ME (1998) Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 22: 1978-1983.
- Forth W, Rummel W (1987) Eisen. Pharmakotherapie des Eisenmangels. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. W Forth, D Henschler, W Rummel (Hrsg.) 5., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim.
- Fraga CG, Oteiza PI (2002) Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology* 180: 23-32.
- Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, Hansen T (1994) Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron. *J. Lab. Clin. Med.* 123: 561-564.
- FSA (2003) Food Standards Agency. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. May 2003, p. 275-286. http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/evm_iron.pdf.
- Galan P, Yoon H-C, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, Briancon S, Malvy D, Roussel A-M, Favier A, Hercberg S (1998) Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52: 383-388.
- Garcia-Casal MN, Layrisse M, Pena-Rosas JP, Ramirez J, Leets I, Matus P (2003) Iron absorption from elemental iron-fortified corn flakes in humans. Role of vitamins A and C. *Nutr. Res.* 23: 451-463.
- Gaßmann B (2001) Dietary Reference Intakes (DRI), Report 4: Spurenelemente. Übersicht, Kommentar und Vergleich mit den DACH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr. *Ernährungs-Umschau* 48: 148-152.
- Ginsburg AD, Margesson LJ, Feleki K (1990) Porphyria cutanea tarda due to ferrous gluconate. *Can. Med. Assoc. J.* 143: 747-749.
- Gordeuk V., Brittenham GM, Hughes M, Keating LJ, Oppelt JJ (1987) High-dose carbonyl iron for iron deficiency anemia: a randomized double-blind trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 46: 1029-1034.
- Greiling H, Gressner AM (Hrsg.) (1989) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 2. überarbeitete Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Gross R, Schölmerich P (Hrsg.) (1982) Lehrbuch der Inneren Medizin. 6., völlig überarbeitete Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart.

- Guillebaud J, Bonnar J, Morehead J, Matthews A (1976) Menstrual blood loss with intrauterine devices. *Lancet* i: 387-390.
- Hallberg L (1981) Bioavailability of dietary iron in man. *Ann. Rev. Nutr.* 1: 123-147.
- Hallberg L (2002) Advantages and disadvantages of an iron-rich diet. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: S12-S18.
- Hallberg L, Brune M, Rossander L (1986) Low bioavailability of carbonyl iron in man: studies on iron fortification of wheat flour. *Am. J. Clin. Nutr.* 43: 59-67.
- Hallberg L, Hultén L, Gramatkovski E (1997) Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption? *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 347-356.
- Hallberg L, Hulthén L (2000) Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 1147-1160.
- Hallberg L, Rossander-Hulthén L, Brune M, Gleerup A (1992) Inhibition of heme-iron absorption in man by calcium. *Br. J. Clin. Nutr.* 69: 533-540.
- Hallberg L, Ryttinger L, Söllvell L (1996) Side-effects of oral iron therapy. *Acta Med. Scand.* 459: 3-10.
- Hambidge M (2003) Biomarkers of trace mineral intake and status. *J. Nutr.* 133: 948S-955S.
- Hartke K et al. (Hrsg.) (2002) Eisen(II)-fumarat - Eisen(II)-gluconat - Eisen(II)-sulfat - Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat. Kommentar zum Europäischen Arzneibuch. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn, 15. Lieferung.
- Heath A-LM, Fairweather-Tait SJ (2003) Health implications of iron overload: the role of diet and genotype. *Nutr. Rev.* 61: 45-62.
- Herold G (1987) Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln.
- Hua NW, Stohhs RA, Facchini FS (2001) Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians. *Br. J. Nutr.* 86: 515-519.
- Hunt JR, Roughead LZK (2000) Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 94-102.
- Hurrell R, Bothwell T, Cook JD, Dary O, Davidsson L, Fairweather-Tait F, Hallberg L, Lynch S, Rosado J, Walter T, Whittaker P (2002) The usefulness of elemental iron for cereal flour fortification: a sustain task force report. *Nutr. Rev.* 60: 391-406.
- Hurrell RF (1984) Bioavailability of different iron compounds used to fortify formulas and cereals: technological problems. In: Iron Nutrition in Infancy and Childhood. A Steckel (Ed.) Nestlé, Vevey/Raven Press, New York.
- Hurrell RF, Furniss EE, Burri J, Whittaker P, Lynch SR, Cook JD (1989) Iron fortification of infant cereals: a proposal for the use of ferrous fumarate or ferrous succinate. *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 1274-1282.
- Hurrell RF, Reddy MB, Juilerat M-A, Cook JD (2003) Degradation of phytic acid in cereal porridges improves iron absorption by human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1213-1219.
- Ito A, Nomura K, Hashimoto I (1996) Pustular drug eruption induced by ferrous fumarate. *Dermatology* 192: 294-295.
- Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F, for the Bruneck Study Group (1997) Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Circulation* 96: 3300-3307.
- Kieffer F (1993) Wie Eisen und andere Spurenelemente die menschliche Gesundheit beeinflussen: Eine Neubeurteilung alter Erfahrungen. *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* 84: 48-87.

- Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Witteman JC (1999a) Dietary iron and risk of myocardial infarction in the Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.* 149: 421-428.
- Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, Lindemans J, Boing H, Hofman A, Witteman JCM (1999b) Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 1231-1236.
- Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T (1994) Body iron stores and risk of cancer. *Int. J. Cancer* 56: 379-382.
- Kroeker S, Minuk GY (1994) Intentional iron overdose: an institutional review. *Can. Med. Assoc. J.* 150: 45-48.
- Laine LA, Bentley E, Chandrasoma P (1988) Effect of oral iron therapy on the upper gastrointestinal tract. A prospective evaluation. *Dig. Dis. Sci.* 33: 172-177.
- Layrisse M, Garcia-Casal MN, Solano L, Baron MA, Arguello F, Llovera D, Ramirez J, Leets I, Tropper E (1997) The role of vitamin A on the inhibitors of nonheme iron absorption: preliminary results. *J. Nutr. Biochem.* 8: 61-67.
- Liguori L (1993) Iron protein succylinate in the treatment of iron deficiency: controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1000 patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 31: 103-123.
- Lilienthal Heitmann B, Milman N, Laub Hansen G (1996) Relationship between dietary iron intake, corrected for diet reporting error, and serum ferritin in Danish women aged 35-65 years. *Br. J. Nutr.* 75: 905-913.
- Linakis JG, Lacouture PG, Woolf A (1992) Iron absorption from chewable vitamins with iron tablets: implications for toxicity. *Pediatr. Emerg. Care* 8: 321-324.
- Löffler G, Petrides PE (Hrsg.) (2003) *Biochemie und Pathobiochemie*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage. Springer Verlag, Heidelberg, S. 702 ff.
- Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, Lojcono N, Cote L, Mayeux R (1998) Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 13: 13-16.
- Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT (1999) Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 250-255.
- Lynch SR (1997) Interaction of iron with other nutrients. *Nutr. Rev.* 55: 102-110.
- Magnusson B, Björn-Rasmussen E, Hallberg L, Rossander L (1981) Iron absorption in relation to iron status. *Scand. J. Haematol.* 27: 201-208.
- Mensink G et al. (2002) *Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin.
- Mensink GBM, Thamm M, Haas K (1999) *Die Ernährung in Deutschland 1998*. Gesundheitswesen 61, Sonderheft 2: S200-S206.
- Meyers DG, Jensen KC, Menitove JE (2002) A historical cohort study of the effect of lowering body iron through blood donation on incident cardiac events. *Transfusion* 42: 1135-1139.
- Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JK, Wilson JE, McManus BF (1997) Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart* 78: 188-193.
- Milman N, Byg KE, Ovesen L (2000) Iron status in Danes 1994 - Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1319 Danish women aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake and iron supplementation. *Ann. Hematol.* 79: 612-621.

- Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchhoff M, Jürgensen KSL (2002) Iron status in Danish men 1984-94: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur. J. Haematol.* 68: 332-340.
- Milman N, Clausen J, Byg KE (1998) Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann. Hematol.* 77: 13-19.
- Milman N, Kirchhoff M (1996) Relationship between serum ferritin, alcohol intake, and social status in 2235 Danish men and women. *Ann. Hematol.* 72: 145-151.
- Milman N, Kirchhoff M (1999) Relationship between serum ferritin and risk factors for ischaemic heart disease in 2235 Danes aged 30-60 years. *J. Intern. Med.* 245: 423-433.
- Milman N, Ovesen L, Byg KE, Graudal N (1999) Iron status in Danes updated 1994. I. Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1332 men aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake and iron supplementation. *Ann. Hematol.* 78: 393-400.
- Monsen ER (1988) Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. *J. Am. Diet. Assoc.* 88: 786-790.
- Nelson RL (2001) Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutr. Rev.* 59: 140-148.
- NN (1992) Iron overload in sub-Saharan Africa involves a genetic component. *Nutr. Rev.* 50: 238-239.
- Nordic Council of Ministers (2001) Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. TemaNord 5001.
- Olsson KS, Marsell R, Ritter B, Olander A, Ostergard H, Larsson O (1995) Iron deficiency and iron overload in Swedish male adolescents. *J. Intern. Med.* 237: 187-194.
- Ortega N, Castillo R, Blanco C, Alvarez M, Carrillo T (2000) Oral iron cutaneous adverse reaction and successful desensitization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84: 43-45.
- Osler M, Milman N, Heitmann BL (1998) Dietary and non-dietary factors associated with iron status in a cohort of Danish adults followed for six years. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52: 459-463.
- Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H (2003) Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* 60: 1761-1766.
- Ramakrishnan U, Kuklina E, Stein AD (2002) Iron stores and cardiovascular disease risk factors in women of reproductive age in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 1256-1260.
- Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Seppänen R, Aromaa A (1995) Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J. Intern. Med.* 238: 223-230.
- Rossander-Hultén L, Brune M, Sandström B, Lönnerdal B, Hallberg L (1991) Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 152-156.
- Roughead ZK, Hunt JR (2000) Adaptation in iron absorption: iron supplementation reduces nonheme-iron but not heme-iron absorption from food. *Am. J. Clin. Nutr.* 72: 982-989.
- Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Toumilehto J, Seppänen R, Salonen R (1992) High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 86: 803-811.
- Salonen JT, Tuomainen T-P, Nyssönen K, Lakka H-M, Punnonen K (1998) Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *Br. Med. J.* 317: 727.
- SCF (1992) Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food: Nutrient and Energy intakes for the European community. Thirty-first series.

- Schröder H (1994) Störungen des Eisenstoffwechsels und Eisenpräparate zur Substitution. *Pharmazeutische Zeitung* 139: 9-13.
- Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 45: 181-189.
- Schümann K (2001) Eisen in der Nahrung. *Ernährungs-Umschau* 48: 199-200.
- Schümann K, Borch-Johnsen B, Hentze MW, Marx JJM (2002) Tolerable upper intakes for iron set by the US Food and Nutrition Board. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 499-500.
- Schümann K, Classen HG, Hages M, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K, Biesalski HK (1997) Bioavailability of oral vitamins, minerals, and trace elements in perspective. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 47: 369-380.
- Schümann K, Golly I (1996) Birgt die indikationsgerechte Eisengabe Gefahren für die Gesundheit? *Dtsch. Med. Wschr.* 121: 179-184.
- Sempos CT, Looker AC (2001) Iron status and the risk of coronary heart disease: an example of the use of nutritional epidemiology in chronic disease research. *J. Nutr. Biochem.* 12: 170-182.
- Sempos CT, Looker AC, Gillum RF (1996) Iron and heart disease: the epidemiologic data. *Nutr. Rev.* 54: 73-84.
- Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM (1994) Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 330: 1119-1124.
- Shiau S-Y, Su L-W (2003) Ferric citrate is half as effective as ferrous sulfate in meeting the iron requirement of juvenile tilapia, *oreochromis niloticus* x *o.aureus*. *J. Nutr.* 133: 483-488.
- Sipe JC, Lee P, Beutler E (1998) Brain iron metabolism and neurodegenerative disorders. *Dev. Neurosci.* 24: 188-196.
- Skowron F, Bérard F, Grézard P, Wolf F, Morel Y, Perrot H (2001) Rôle du gène de l'hémochromatose (HFE) dans la porphyrie cutanée tardive. Etude prospective de 56 cas. *Ann Dermatol. Venerol.* 128: 600-604.
- Solomons NW (1986) Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J. Nutr.* 116: 927-935.
- Souci-Fachmann-Kraut (2000) Die Zusammensetzung der Lebensmittel Nährwert-Tabellen. 6. revidierte, ergänzte Auflage. medpharm, Scientific Publishers, CRC Press, Stuttgart.
- Soustre Y, Dop MC, Galan P, Hercberg S (1986) Dietary determinants of the iron status in menstruating women. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 56: 281-286.
- Stevens RG, Graubard BI, Micozzi MS, Neriishi K, Blumberg BS (1994) Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death. *Int. J. Cancer* 56: 364-369.
- Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS, Taylor PR (1988) Body iron stores and the risk of cancer. *N. Engl. J. Med.* 319: 1047-1052.
- Stolte M, Hulskath H (1999) Ulcer on Bauhin's valve induced by oral iron therapy. *Endoscopy* 31: S15-S16.
- Sullivan JL (1981) Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* i: 1293-1294.
- Toumainen T-P, Kontula K, Nyysönen K, Lakka TA, Helio T, Salonen JT (1999) Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation. A prospective cohort study in men in eastern Finland. *Circulation* 100: 1274-1279.

- Toumainen T-P, Salonen R, Nyysönen K, Salonen JT (1997a) Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *Br. Med. J.* 314: 793 ff.
- Tuomainen TP, Nyysönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, Kaplan GA, Salonen JT (1997b) Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 20: 426-428.
- Tuomainen T-P, Punnonen K, Nyysönen K, Salonen JT (1998) Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 97: 1461-1466.
- Tzonou A, Lagiou P, Trichopoulou A, Tsoutsos V, Trichopoulos D (1998) Dietary iron and coronary heart disease risk: a study from Greece. *Am. J. Epidemiol.* 147: 161-166.
- VERA-Schriftenreihe (1995a) Band V: Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland. W Kübler, H-J Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- VERA-Schriftenreihe (1995b) Band XI: Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. W Kübler, H-J Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- von Bruchhausen F, Dannhardt G, Ebel S et al. (Hrsg.) (1993) Eisen(II)fumarat - Eisen(II)-gluconat Dihydrat - Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) - Eisen(III)hydroxid-Dextrin-Komplex. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5. vollständig neubearbeitete Auflage. Band 8. Stoffe E - O. Springer Verlag, Berlin.
- Walters GO, Miller FM, Worwood M (1973) Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J. Clin. Pathol.* 26: 770-772.
- Whittaker P (1998) Iron and zinc interactions in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 442S-446S.
- Whittington CA, Kowdley KV (2002) Review article: haemochromatosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16: 1963-1975.
- Wolozin B, Golts N (2002) Iron and Parkinson's disease. *Neuroscientist* 8: 22-32.
- Yip R (2001) Iron. Chapter 30. In: Present Knowledge in Nutrition. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, Washington, DC, p. 311-328.
- Zhang ST, Wong WM, Hu WHC, Trendell-Smith NJ, Wong BCY (2003) Esophageal injury as a result of ingestion of iron tablets. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 18: 466-467.

Tabelle 19: Zulässige Eisenverbindungen, ihre Synonyme und weitere Charakteristika

Eisenverbindung	Synonym(e)	CAS-Nummer	EINECS	Molekülformel	E-Nr. (Fundstellenliste 1998, ZZuV)	Richtlinien (2003/46/EG und 2001/15/EG)
Eisencitrat	Eisen-(II)-citrate	23383-11-1	245-625-1	C ₆ H ₈ O ₇ ·x-Fe		++
Eisenfumarat	Eisen-(II)-fumarat	141-01-5	205-447-7	C ₄ H ₄ O ₄ ·Fe		++
Eisengluconat	Eisen-(II)-gluconat, Eisendiguconat	12389-15-0	206-076-03	C ₁₂ H ₂₂ FeO ₁₄	E 579	++
Eisenlactat	Eisen-(II)-lactat	5905-52-2	227-608-0	C ₃ H ₆ O ₃ ·1/2 Fe	E 585	++
Eisensulphat	Eisen-(II)-sulfat	7720-78-7	231-753-5	Fe·H ₂ O ₄ ·S		++
Eisendiphosphat (Eisenpyrophosphat)	Eisen-(III)-pyrophosphat	10058-44-3	233-190-0	Fe ₃ /4H ₄ O ₇ ·P ₂		++
Eisensaccharat	Eisen-(III)-saccharat; saccharated ferric oxide	8047-67-4	232-464-7	unbekannt		++
Eisencarbonat	Eisen-(II)-carbonat	563-71-3	209-259-6	C·H ₂ O ₃ ·Fe		++
Eisenammonium-citrat	Eisen-(III)-ammoniumcitrat	1185-57-5		C ₆ H ₈ O ₇ ·x-Fe·x- H ₃ N		++
Eisennatrium-diphosphat	Eisen-(III)-natriumpyrophosphat	10045-87-1	233-150-2	Fe·H ₄ O ₇ ·P ₂ ·Na		++
Elementares Eisen (Carbonyl + elektrolytisch + wasserreduziert)		7439-89-6	231-096-4	Fe		++
Eisenoxide und Eisenhydroxide: a) Eisenoxide, gelb b) Eisenoxide, rot c) Eisenoxide, schwarz	b) Eisen-(III)-oxid	b) 1309-37-1	a) 257-098-5 b) 215-168-2 c) 235-442-5	a) FeO(OH) x H ₂ O b) Fe ₂ O ₃ c) FeO·Fe ₂ O ₃	E 172	
Natriumferrocyanid	Natriumhexacyanoferrat, Gelbes Sodaprußiat		237-081-9	Na ₄ Fe(CN) ₆ x 10 H ₂ O	E 535	
Kaliumferrocyanid	Kaliumhexacyanoferrat, Gelbes Potaschen-prußiat		237-722-2	K ₄ Fe(CN) ₆ x 3 H ₂ O	E 536	
Calicumferrocyanid	Calciumhexacyanoferrat, Gelbes Kalkprußiat		215-476-7	Ca ₂ Fe(CN) ₆ x 12 H ₂ O	E 538	

Tabelle 20: Eisenstoffwechselstörungen und Messgrößen zur Bewertung des Eisenstatus

Eisenstatus	Indikator	Diagnostischer Bereich
Eisenmangel - differenziert nach den Graden 1-3		
1. Entleerte Speicher	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anfärbbares Knochenmark-Eisen ➤ Gesamteisen-Bindungskapazität (TIBC) ➤ Serum-Ferritinkonzentration 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nicht vorhanden ➤ >400 µg/dl ➤ <12 µg/L
2. Früher funktioneller Eisenmangel	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Transferrin-Sättigung ➤ Freies Erythrocyten-Protoporphyrin ➤ Serum-Transferrin-Rezeptor 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <16% ➤ >70 µg/dl Erythrocyten ➤ >8,5 mg/L
3. Eisenmangel-Anämie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hämoglobin-Konzentration ➤ Mittleres Zellvolumen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Männer: <130 g/L ➤ Frauen: <120 g/L ➤ <80 fL
Eisenüberladung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Serum-Ferritinkonzentration ➤ Transferrin-Sättigung ➤ Gesamteisen-Bindungskapazität 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Männer: >300 bzw. 400 µg/L ➤ Frauen: >200 µg/L ➤ Männer und postmenopausale Frauen: >55-60% ➤ prämenopausale Frauen: >50% ➤ <250 µg/dl

(nach Greiling und Gressner, 1989; Heath and Fairweather-Tait, 2003; Solomons, 1986; Whittaker, 1998; Yip, 2001)

Tabelle 21: Zufuhrempfehlungen für Eisen seitens der DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000), des FNB (2002) und des SCF (1992)

Alter (Jahre)	Empfohlene Zufuhr der DGE (mg/Tag) (m/w)		RDA des FNB (mg/Tag) (m/w)		PRI des SCF (mg/Tag) (m/w)	
Kinder	1 bis unter 4	8/8	1-3 Jahre	7/7	1-3 Jahre	4
	4 bis unter 7	8/8	4-8 Jahre	10/10	4-6 Jahre	4
	7 bis unter 10	10/10	9-13 Jahre	8/8	7-10 Jahre	6
	10 bis unter 13	12/15			11-14 Jahre	10/22
	13 bis unter 15	12/15	14-18 Jahre	11/15	15-17 Jahre	13/21
Jugendliche und	15 bis unter 19	12/15			ab 18 Jahren	9/20
Erwachsene	19 bis unter 51	10/15		8/18		
	51 und älter	10/10				
Schwangere	-/30		-/27		Supplemente	
Stillende	-/20		-/9		10	

Tabelle 22: Zufuhrempfehlungen der FAO/WHO (2001) für Eisen in Abhängigkeit von der Bioverfügbarkeit

Alter (Jahre)	Empfohlene Zufuhren (mg/Tag)			
Bioverfügbarkeit (%)	15	12	10	5
Kinder				
1 bis 3	3,9	4,8	5,8	11,6
4 bis 6	4,2	5,3	6,3	12,6
7 bis 10	5,9	7,4	8,9	17,8
Jungen und Männer				
11 bis 14	9,7	12,2	14,6	29,2
15 bis 17	12,5	15,7	18,8	37,6
18+	9,1	11,4	13,7	27,4
Mädchen und Frauen				
11 bis 14 (ohne Menstruation)	9,3	11,7	14	28
11 bis 14	21,8	27,7	32,7	65,4
15 bis 17	20,7	25,8	31	62
18+	19,6	24,5	29,4	58,8
Postmenopausal	7,5	9,4	11,3	22,6
Stillende	10	12,5	15	30

Tabelle 23: Eisengehalte einiger Lebensmittel

Lebensmittel	Mittlerer Eisengehalt/100 g
Schweineleber	18 mg
Leberwurst	5,3 mg
Spinat	3,8 mg
Schwarzwurzeln	3,3 mg
Rindfleisch	2,4 mg
Feldsalat	2,0 mg
Roggenvollkornbrot	2,0 mg
Hühnerei	2,0 mg
Weizenmischbrot	1,7 mg
Makrele	1,2 mg
Truthahnbrust	1,0 mg
Schweinefleisch	1,0 mg
Kartoffeln, gekocht	930 µg
Rote Rübe	908 µg
Broccoli	857 µg
Eierteigwaren (Nudeln), gekocht	800 µg
Weizenbrot (Weißbrot)	738 µg
Apfel	248 µg
Kuhmilch	59 µg

(nach Souci-Fachmann-Kraut, 2000)

Tabelle 24: Tägliche Eisenzufuhr (in mg) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter

Alter (Jahre)		4-6	7-9	10-12	13-14	15-18	19-24	25-50	51-64	>= 65
Zufuhrempfehlungen (mg; w/m) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000)		8	10	15/12	15/12	15/12	15/10	15/10	10	10
P 2,5	W	4,9	6,5	6,5	6,2	6,2	6,3	6,3	7,6	6,6
	M	5,6	6,7	6,5	7,6	8,0	8,4	8,3	8,7	8,0
P 25	W	7,7	9,5	10,0	10,1	9,7	9,9	10,3	10,7	10,6
	M	8,4	10,0	11,3	11,9	12,6	12,7	12,8	13,0	12,5
Median	W	9,3	11,5	11,9	12,7	12,0	12,2	12,6	13,0	12,7
	M	10,0	11,8	13,4	14,9	15,5	15,4	15,5	15,8	15,1
P 75	W	11,1	13,3	14,3	15,1	14,8	14,6	15,3	15,5	15,3
	M	12,2	14,1	15,6	18,0	19,0	18,6	18,8	18,9	18,0
P 97,5	W	15,8	19,3	21,3	22,1	22,9	22,9	21,8	22,2	22,4
	M	17,8	19,5	26,0	25,7	27,7	27,5	27,4	27,5	25,2

(aus: Nationale Verzehrsstudie Band XI, VERA-Schriftenreihe 1995 (VERA-Schriftenreihe, 1995b))

Tabelle 25: Tägliche Eisenzufuhr (in mg) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter

Altersgruppen (Jahre)		18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-79
Zufuhrempfehlungen (mg; w/m) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000)		15/10-12	15/10	15/10	10-15/10	10	10
Mittelwert	W	14,1	14,8	14,6	14,2	13,7	12,0
	M	19,2	18,0	17,5	16,6	15,5	14,8
Standardabweichung	W	4,0	8,1	6,2	4,0	5,1	3,9
	M	5,7	6,1	5,2	5,2	4,2	4,6
P 10	W	8,9	9,1	10,0	9,4	9,1	8,8
	M	11,7	11,5	11,8	11,1	10,8	10,2
Median	W	13,8	13,4	13,8	13,7	13,0	11,3
	M	19,0	17,3	17,2	15,9	15,1	14,2
P 90	W	19,2	20,1	19,0	19,4	18,1	16,0
	M	27,4	24,1	24,0	23,0	21,3	20,6

aus: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin 2002) (Mensink et al., 2002)

Tabelle 26: Tägliche Eisenzufuhr (in mg) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Region (Potsdam/Heidelberg)

Geschlecht (W/M)	W	M
Altersgruppen (Minimum-Maximum/Jahre)	35-64	40-64
Zufuhrempfehlungen (mg) (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000)	10-15	10
Mittelwert	11,6/12,3	14,6/15,1
Standardabweichung	4,3/4,7	5,7/6,9
P 10	6,9/7,2	8,7/8,4
P 25	8,5/9,0	10,9/10,8
Median	11,0/11,6	13,4/14,1
P 75	13,7/14,6	17,0/17,8
P 90	17,2/18,0	21,6/22,1

aus: Nutrient Intakes in EPIC- Germany, 2001 (Schulze et al., 2001)

Tabelle 27: Serum-Ferritinkonzentrationen (in µg/L) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter

Altersgruppen (Jahre)		18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	>65
Referenzbereiche (µg/L)	W	12-200					
	M	15-400					
P 2,5	W	4,0	6,0	3,0	2,0	12,0	16,0
	M	6,0	8,0	8,0	10,0	26,0	11,0
Median	W	25,0	29,0	34,0	48,5	75,0	88,0
	M	67,5	79,0	116,0	131,0	156,5	146,0
P 97,5	W	91,0	110,0	195,0	311,0	282,0	580,0
	M	221,0	228,0	349,0	428,0	525,0	462,0

aus: VERA-Schriftenreihe, Band V: Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland, 1995 (VERA-Schriftenreihe, 1995a)

Tabelle 28: Übersicht über Studien zur Assoziation Eisen und kardiovaskuläres Krankheitsrisiko

Jahr	Autor /Land	Studientyp	Studiendauer	Studienkollektiv	Studienziel	Studienergebnis Assoziation -Indikator	
						Assoziation bzw. Risikoerhöhung	keine oder inverse Assoziation bzw. keine Risikoerhöhung
1992	Salonen et al. (1992) Finnland	"Prospective observational study" Teilnehmer der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD) (1984-1989)	5 Jahre	n=1931 Männer ohne KHK Alter: 42-60 Jahre	Assoziation zwischen hohem <u>Serumferritinspiegel</u> sowie hoher <u>Eisenzufuhr</u> und MI-Risiko	- <i>Serum-Ferritin</i> - <i>Eisenzufuhr</i>	
1994	Sempos et al. (1994) USA	NHANES I (First National Health and Nutrition Examination Survey (1971-1974 mit follow-up bis 1987)	13-16 Jahre	n=4518 Männer und Frauen Alter: 45-74 Jahre	Assoziation zwischen <u>Transferrinsättigung</u> und KHK-Risiko MI-Risiko Gesamtmortalität kardiovaskuläre Mortalität		KHK- und MI-Risiko - <i>Transferrinsättigung</i> Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität - <i>Transferrinsättigung</i> : Hinweise auf inverse Assoziation
1994	Ascherio et al. (1994) USA	"Prospective observational study" (Health Professionals Follow-up Study) (1986-1990)	4 Jahre	n=44933 Männer ohne KHK Alter: 40-75 Jahre	Assoziation zwischen <u>Eisenzufuhr</u> und KHK-Inzidenz	- <i>Hämeisenzufuhr</i>	- <i>Gesamt-Eisenzufuhr</i> - <i>Nicht-Hämeisenzufuhr</i>
1995	Reunanen et al. (1995) Finnland	"Prospective population study"(1966-1972 mit follow-up bis 1986)	∅: 14 Jahre	n=6086 Männer und n=6102 Frauen Alter: 45-64 Jahre	Assoziation zwischen hohem <u>Körpereisenspeicher</u> (hier: <u>Transferrinsättigung</u> /Eisenbindungskapazität) sowie hoher <u>Eisenzufuhr</u> und kardiovaskulärer Mortalität		KHK-Mortalität - <i>Fleischzufuhr</i> - <i>Eisenzufuhr</i> - <i>Transferrinsättigung</i> : Hinweise auf inverse Assoziation
1996	Sempos et al. (1996)	Review (Studien bis einschließlich 1995)			Assoziation zwischen hohem <u>Körpereisenspeicher</u> und KHK-Risiko		+
1999	Danesh & Appleby (1999)	Meta-Analyse ("long-term prospective studies" vor 1998)			Assoziation zwischen <u>Eisenstatus</u> und KHK		+
1997	Kiechl et al. (1997) Italien	"Prospective survey" (1990-1995)	5 Jahre	n=826 Männer und Frauen Alter: 40-79 Jahre	Assoziation zwischen <u>Serumferritinspiegel</u> und Arteriosklerose-Progression der A. Carotis	+	

Fortsetzung Tabelle 28							
Jahr	Autor /Land	Studientyp	Studiendauer	Studienkollektiv	Studienziel	Studienergebnis	
						Assoziation -Indikator	keine oder inverse Assoziation bzw. keine Risikoerhöhung
1997	Tuomainen et al. (1997a) Finnland	"Prospective observational study" Teilnehmer der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD) (1984-1989 mit follow-up bis 1992)	Ø: 5,5 Jahre	n=2682 Männer Blutspender 42-60 Jahre	Überprüfung der Eisenhypothese: Assoziation zwischen Blutspende (= niedrigere <u>Körpereisen-speicher</u>) und MI-Risiko	Assoziation: niedrigere Eisenspeicher - geringeres Infarktrisiko	
1997	Meyers et al. (1997) USA	"Prospective cohort study" Sample der Nebraska Diet Heart Survey (DHS) (1985-1987 mit follow-up bis)	5-8 Jahre	n=655 Blutspender n=3200 Nichtspender (Männer und Frauen) Alter: >40 Jahre (Ø: 56,8 Jahre)	Überprüfung der Eisenhypothese: Vergleich Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Blutspendern (= niedrigere <u>Körpereisenspeicher</u>) und Nichtspendern	Assoziation: Blutspende (=niedrigere Eisenspeicher) geringere Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse	
2001	Ascherio et al. (2001)	"Prospective observational study" Health professionals Follow-up study (1992-1996)	4 Jahre	n=38244 Männer Blutspender Alter: 40-75 Jahre	Überprüfung der Eisenhypothese: Assoziation zwischen Blutspende (= niedrigere <u>Körpereisen-speicher</u>) und KHK-Risiko		Keine Assoziation: niedrigere Eisenspeicher - geringeres Infarktrisiko
2002	Meyers et al. (2002) USA	"Retrospective cohort study" (1988-1990)	3 Jahre	Blutspender (Männer und Frauen) n=1508 regelmäßige Spender n=1508 gelegentliche Spender- Alter: (Ø: 58 Jahre)	Überprüfung der Eisenhypothese: Vergleich Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit von der Blutspendefrequenz (regelmäßig/ gelegentlich = niedrigere/höhere <u>Körpereisenspeicher</u>)	Assoziation: häufige Blutspende (= niedrigere Eisenspeicher) - geringeres Risiko kardiovaskulärer Ereignisse	
1998	Tozonou et al. (1998) Griechenland	"case control study" (1990-1991)	1,3 Jahre	n=329 mit Zustand nach Myokardinfarkt n=570 Kontrollgruppe (Frauen und Männer) Alter <49 Jahre bis >70 Jahre	Assoziation zwischen <u>Eisenzufuhr</u> und KHK-Risiko	+	
1998	Toumainen et al. (1998) Finnland	"Prospective case-control study" Teilnehmer der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD) (1984-1992 mit follow-up zwischen 1-8,8 Jahren)	Ø: 6,4 Jahre	n=99 Männer mit Zustand nach Myokardinfarkt n=98 Kontrollgruppe	Assoziation zwischen hohem <u>Körpereisenspeicher</u> (hier: Serum-Transferrin-Rezeptor/ Serum-Ferritin) und MI-Risiko	+	

Fortsetzung Tabelle 28							
Jahr	Autor /Land	Studientyp	Studiendauer	Studienkollektiv	Studienziel	Studienergebnis Assoziation -Indikator	
						Assoziation bzw. Risikoerhöhung	keine oder inverse Assoziation bzw. keine Risikoerhöhung
1999	Tuomainen et al. (1999) Finnland	"Prospective observational study" Teilnehmer der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD) (1982-1992 mit follow up bis 1996)	Ø: 9 Jahre	n=1150 Männer Alter: 42-60 Jahre	Assoziation zwischen MI-Risiko und <u>Vorliegen der HFE Cys282Tyr Genmutation</u>	+	
1999		Klipstein-Grobusch et al. (1999b) Niederlande	"Case control study" (Teilnehmer der Rotterdam study; 1990-1996)	Ø: 4 Jahre	n=60 mit Zustand nach Infarkt n=112 Kontrollgruppe (Frauen und Männer) Alter: >55 Jahre	Assoziation zwischen Indikatoren des <u>Eisenstatus (Ferritin)</u> und MI-Inzidenz	- <u>Hämeisenzufuhr</u> - <u>Serum-Ferritin</u>
1999	Klipstein-Grobusch et al. (1999a) Niederlande	"Prospective cohort study (Rotterdam study 1990-1996)	Ø: 4 Jahre	n=4802 Männer und Frauen Alter: >55 Jahre	Assoziation zwischen <u>Eisenzufuhr</u> und MI-Inzidenz	- <u>Hämeisenzufuhr</u>	- <u>Gesamteisen-Zufuhr</u> - <u>Serum-Eisen</u> - <u>Serum-Transferrin</u>
1999	Milman und Kirchhoff (1999) Dänemark	"Epidemiological population survey" (MONICA-Studie (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) (1982-1984)	2 Jahre	n=2235 gesunden Personen (1044 Männer, 1191 Frauen) Alter: 30-60 Jahre	Assoziation zwischen <u>Serum-Ferritin</u> und KHK-Risikofaktoren	+	- <u>Gesamteisen-Zufuhr</u>
2002	Facchini und Saylor (2002) USA	"Prospective study"	6 Monate	n=31 Männer und Frauen mit Übergewicht, keine Kontrollgruppe, Glucosetoleranzstörung Alter: Ø: 51 Jahre	Assoziation zwischen Arteriosklerose-Risikofaktoren (Plasma-Glucose, Insulinsensitivität) und <u>Körpereisenspeicher (=Ferritin u.a.)</u>	+	
2002	Ramakrishnan et al. (2002) USA	"Cross-sectional study" NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)	6 Jahre	n=4579 Frauen Alter: 20-49 Jahre	Assoziation zwischen <u>Körpereisenspeicher (= Ferritin)</u> und kardiovaskulären Risikofaktoren	+	

(Abkürzungen: KHK = Koronare Herzkrankheit; MI = Myocardinfarkt)

11 Risikobewertung von Jod

11.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten über den Versorgungszustand an Jod weisen darauf hin, dass das Risiko eines klinisch manifesten Mangels oder Speicherentleerung bei etwa 30% der Bevölkerung besteht. Frauen sind etwa fünfmal häufiger betroffen als Männer. Nach den Kriterien der WHO herrscht ein milder Jodmangel. Besonders gefährdet sind starke Raucher/innen, Schwangere und Stillende sowie Säuglinge und Kleinkinder. Auch eine vegetarische Ernährung erhöht das Risiko, insbesondere wenn kein Jodsalz oder andere jodreiche Produkte verzehrt werden (Versorgungskategorie 1).

Für Jod besteht nach Einschätzung des BfR unter Berücksichtigung der empfindlichsten Verbraucher mit einer unerkannten funktionellen Autonomie der Schilddrüse bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Anreicherung von Lebensmitteln definitionsgemäß ein hohes Risiko für unerwünschte Wirkungen. Das BfR empfiehlt deshalb die derzeitige Höchstmengenregelung für Nahrungsergänzungsmittel (100 µg/Tag) beizubehalten und nur Jodsalz als das geeignete Trägerlebensmittel einzusetzen, da hiermit sichergestellt werden kann, dass vorhersehbare Mengen an Jod von der allgemeinen Bevölkerung aufgenommen werden können und die sichere Gesamttageszufuhr von 500 µg Jod nicht überschritten wird. Die Jodierung von Futtermitteln liefert indirekt einen signifikanten Beitrag zur Jodversorgung. Kontrollierende Maßnahmen sind erforderlich, um das Optimum der Jodversorgung zu erreichen und einhalten zu können.

Zufuhrempfehlung	180-200 µg/Tag	
Zufuhr [µg/Tag] (Manz et al., 1998)	m	w
Median	116	106
P 5	66,4	59,8
P 95	209,6	185,8
Tolerable Upper Intake Level in Deutschland:	600 µg/Tag 500 µg/Tag	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	100 µg/Tagesdosis	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

11.2 Nährstoffbeschreibung

11.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Jod (Synonym: Iod) (CAS-Nr. 7553-56-2) ist ein natürlich vorkommendes Element, das für die Gesundheit von Tier und Mensch lebensnotwendig ist. Es gehört zu den Halogenen der 7. Hauptgruppe im Periodensystem. Seine Atommasse beträgt 126,90. Wegen seiner Größe und seiner geringeren Elektronegativität (2,2) tritt Jod in kationisch gebundener Form auf. Elementares Jod kommt deshalb in der Natur nicht in freier Form vor, sondern in mineralischer Form als Jodid oder Jodat oder organisch gebunden. Anorganische Jodverbindungen sind Natriumjodat (NaJO₃) (CAS-Nr. 7681-55-2), Natriumjodid (NaJ) (CAS-Nr. 7681-82-5), Kaliumjodat (KJO₃) (CAS-Nr. 7758-05-6) oder Kaliumjodid (KJ) (CAS-Nr. 7681-11-0). Die Risikobewertung bezieht sich auf Jodid (J⁻) sowie auf die genannten anorganischen Jodverbindungen.

Nach der Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergän-

zungsmittel, dürfen nur die dort aufgeführten Jodverbindungen wie Natriumjodid, Natriumjodat, Kaliumjodid und Kaliumjodat zu Ernährungszwecken verwendet werden. Mit Umsetzung der Richtlinie 2000/15/EG der Kommission (vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen) dürfen in diätetischen Lebensmitteln Kaliumjodid, Kaliumjodat, Natriumjodid und Natriumjodat zu ernährungsphysiologischen und diätetischen Zwecken verwendet werden (Anlage 2 der zwölften Verordnung zur Änderung der Diätverordnung vom 31. März 2003). Ebenso dürfen diese Verbindungen nach dem Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) Lebensmitteln zugesetzt werden. Nach der Zusatzstoff-Verkehrsverordnung vom 10. Juli 1984 sind derzeit für die Herstellung von jodiertem Speisesalz nur Jodate (Natrium- und Kaliumjodat) zugelassen.

11.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Stoffwechsel: Mit der Nahrung aufgenommenes organisches und anorganisches Jodid wird im Dünndarm rasch resorbiert. Jodat wird quantitativ durch nicht-enzymatische Reaktionen zu Jodid reduziert, so dass es dem Organismus als Jodid zur Verfügung steht. Die Bioverfügbarkeit von organischen Jodverbindungen ist geringer (Aquaron et al., 2002; Bürgi et al., 2001). Der Mechanismus der Aufnahme über die Mucosazellen ist nicht bekannt; möglicherweise erfolgt er wie beim Chloridtransport über Cl^- Kanäle (Katayama und Widdicombe, 1991). Der Serumspiegel von anorganischem Jod liegt normalerweise zwischen 0,1 und 0,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Im Organismus wird Jodid in der Schilddrüse und in anderen Geweben wie Speicheldrüse, Brustdrüse und Magen angereichert. Verantwortlich dafür ist ein spezifischer, Natrium-abhängiger Jodidtransporter in der basolateralen Membran der Schilddrüsenfollikelzellen, der sogenannte "Natrium-Jodid-Symporter" (NIS), der unter Energieverbrauch zwei Na^+ -Ionen zusammen mit einem I^- -Ion gegen ein Konzentrationsgefälle in die gleiche Richtung (Symporter) transportiert. Das von der Hypophyse gebildete Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) stimuliert den Jodidtransport (Spitzweg und Heufelder, 1999). In der Schilddrüse wird Jodid durch die Peroxydase rasch oxidiert und an Tyrosin gebunden, wobei 3-Monojodtyrosin (MJT) und 3,5-Dijodtyrosin (DJT) entsteht (Jodisation). Bei Jodmangel entsteht relativ mehr MJT. Bei der Kopplungsreaktion entsteht aus zwei Molekülen DJT L-Thyroxin (T_4), aus DJT und MJT wird Trijodthyronin (T_3) gebildet; alle T_4 - und T_3 -Moleküle sind an Thyreoglobulin (TG) gebunden und werden in das Kolloid der Schilddrüsenfollikel abgegeben. Eine Akkumulation von TG unterdrückt die NIS-abhängige Jodidaufnahme und NIS Genexpression und kann somit die TSH-Stimulation auf die Follikelzelle wieder aufheben (Suzuki et al., 1999). Selenhaltige Thyroxin-5'-Dejodasen katalysieren die Umwandlung von T_4 zum biologisch aktiven T_3 und dessen Abbau (Arthur et al., 1999). Der Jodbestand gesunder Erwachsener mit langfristig optimaler Jodversorgung wird auf 10-20 mg geschätzt. 70-80 % davon befinden sich in der Schilddrüse. In der durch Jodmangel vergrößerten Schilddrüse kann der Jodgehalt der Schilddrüse auf 1 mg und weniger reduziert sein (Heseker, 1999). Ca. 80 μg werden in Form von T_4 und T_3 (90:10) täglich sezerniert und von der Leber und anderen Geweben metabolisiert. Im Blut sind beide Hormone zu über 99% an Transporteiweiße gebunden und nur ein sehr geringer Anteil liegt als freies, also ungebundenes Hormon vor. Man spricht dann von freiem T_3 (fT_3) und freiem T_4 (fT_4). Stoffwechselaktiv sind nur die freien Hormone. Die Halbwertszeit für T_3 beträgt 20 Stunden, die für T_4 rund 8 Tage. Ein Teil des Jodids wird durch Dejodasen aus der Schilddrüse und den anderen Geweben in den Extrazellulärraum (EZR) wieder freigesetzt. Einige Hormonderivate werden über die Galle ausgeschieden. Somit steht ein Teil des Jods über den enterohepatischen Kreislauf wieder zur Verfügung, während pro Tag etwa 20 μg Jod über die Faeces (11%) verloren gehen. Jod wird hauptsächlich mit dem Urin (89%) ausgeschieden (Anke et al., 1998; 2001; Heseker, 1999; Jahreis et al., WHO, 1996).

Funktionen: Jod ist ein essentieller Nährstoff, der dem körpereigenen Aufbau der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) dient. Diese Hormone steuern viele Stoff-

wechselformen im Körper wie Wachstum, Knochenbildung, Entwicklung des Gehirns sowie den Energiestoffwechsel. T_4 , vermittelt durch T_3 , beeinflusst über verschiedene Rezeptoren (Thyroid hormone receptors, α -, β -TRs) die Zellen der peripheren Gewebe durch Modulation der Genexpression (Freake, 2000; Jepsen und Rosenfeld, 2002; Viguerie und Langin, 2003; Zhang und Lazer, 2000).

Interaktionen: Interaktionen verschiedener Nahrungsbestandteile (insbesondere Selen, Zink und Eisen), Umweltbelastungen (Rauchen, Nitrat, Huminsäuren, Glucosinolate, Thiocyanate u.a. goitrogene Substanzen) und Medikamente mit Jod beeinflussen dessen Bioverfügbarkeit und den Schilddrüsenhormonstoffwechsel (Arthur et al., 1999; Bartalena et al., 1995; Delange und Ermans, 1976; Fairweather-Tait und Hurrell, 1996; Gaitan, 1990; Höring, 1992; Kramer et al., 1998; Rayman, 2000; Seffner, 1995; Unger et al., 1993; Zimmermann und Kohrle, 2002). Die meisten der natürlicherweise vorkommenden goitrogenen (antithyreoidalen) Substanzen sind nur in Tierversuchen getestet worden und/oder haben antithyreoidale Effekte nur in vitro gezeigt (Gaitan et al., 1993). Solche Interaktionen kommen jedoch nur zum Tragen, wenn die Jodzufuhr begrenzt und/oder die Aufnahme der goitrogenen (strumigenen) Substanz über einen längeren Zeitraum erfolgt. Goitrogene führen über verschiedene Wirkungsmechanismen zu einer Abnahme der Jodreserve und damit zu einer Erhöhung des Jodbedarfs. Dabei sind die nachteiligen Folgen auf die Strumaprävalenz um so kritischer einzuschätzen, je schlechter die Jodversorgung ist. Andererseits kompensiert eine erhöhte Jodzufuhr den Mehrbedarf und senkt damit die Strumaprävalenz (Bartalena et al., 1995; Gaitan, 1990; Hampel et al., 1999; 2003; Höring, 1992; Knudsen et al., 2002; Kramer et al., 1998; Müller et al. 1995). Im Rahmen der Risikobewertung werden deshalb nur die Interaktionen aufgezeigt, welche für den Menschen von klinischer Relevanz sind.

Selen: Selenocystein ist Bestandteil der *Dejodasen*, die die Dejodierung des Prohormons Thyroxin (T_4) zum aktiven Schilddrüsenhormon 3,3',5'-Trijodothyronin (T_3) und die Dejodierung von T_3 und inversem T_3 zu inaktivem 3,3'-Dijodothyronin (T_2) (Dejodase Typ 1) katalysieren. Bei unzureichender Selenversorgung erhöht sich das Verhältnis von T_4 zu T_3 im Serum, was als funktioneller Marker des Selenstatus genutzt werden kann (Brown und Arthur, 2001). Durch die Dejodase Typ 2 wird T_4 aus dem Plasma intrazellulär in T_3 und inverses T_3 in T_2 umgewandelt (gewebespezifische Regulierung), und die Inaktivierung der Schilddrüsenhormone durch Dejodierung von T_4 zu inversem T_3 und von T_3 zu T_2 wird durch die Typ 3 5-Dejodase (ebenfalls ein Selenoprotein) katalysiert. Durch letztere wird während der Schwangerschaft die Versorgung mit T_4 und T_3 von der Mutter zum Feten reguliert und dieser vor exzessiven Mengen an T_3 geschützt (Anke et al., 2000). Selenhaltige Enzyme sind nicht nur die drei Dejodasen, sondern auch die vier Glutathion-Peroxidasen und die Thioredoxin-Reduktase, wobei letztere eine Rolle als Antioxidans in der Schilddrüse spielen. Durch Verringerung der Glutathion-Peroxidase-Aktivität bei Selenmangel kommt es bei gleichzeitigem Jodmangel vermehrt zu oxidativen Schäden durch H_2O_2 , welches aufgrund der TSH-Stimulation gesteigert bei der Schilddrüsenhormonsynthese produziert wird (Bouvier und Millart, 1997; Corvilain et al., 1993; Hotz et al. 1997). Damit gehört die Regulation des Gewebe- T_3 -Spiegels und der Schutz der Schilddrüse vor H_2O_2 zu den wichtigsten Interaktionen (Arthur et al., 1999; Levin et al., 2002).

Ein Selenmangel verstärkt eine bereits durch Jodmangel vorhandene Hypothyreose (Vanderpas et al., 1993). Bei älteren Menschen ($n=36$) mit einem niedrigen Selenstatus (Serumselenkonzentration, Aktivität der Glutathion-Peroxidase in den Erythrozyten) konnte in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie gezeigt werden, dass sich nach Selengaben nicht nur der Selenstatus signifikant verbesserte, sondern auch der T_4 -Spiegel abnahm als Ausdruck der verstärkten Umwandlung von T_4 in T_3 (Olivieri et al., 1995; 1996). In einer Untersuchung bei stillenden Frauen wurde bei marginalem Selen-Angebot von $<20 \mu\text{g}/\text{Tag}$ eine verminderte fT_3 -Konzentration im Serum festgestellt als Folge einer verminderten Aktivität der Thyroxin-5'-Dejodase-1. Die Zulage von $50 \mu\text{g}$ Selen pro Tag normalisierte den fT_3 -Spiegel der Stillenden signifikant (Anke et al., 2000). Dagegen ließ sich bei ausreichendem

Selenstatus durch zusätzliche tägliche Gaben von 100-200 µg Selen in Form von Selenmethionin bzw. Selenhefe keine Abnahme der T₄-Spiegel erzielen, da die Aktivität der Dejodasen schon optimal war (Thompson, 2003).

Aber eine über den Bedarf hinausgehende Selenzufuhr kann zu Veränderungen im Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone führen. So konnte bei stillenden Müttern in selenreichen Regionen von Venezuela eine signifikante inverse Beziehung zwischen der fT₃ - Konzentration im Serum und der Selenaufnahme über die Nahrung festgestellt werden. Man nimmt an, dass die Aktivität der Dejodase Typ 1 in der Leber bei steigender Selenaufnahme schon in einem Bereich von 350-450 µg/Tag zunehmend unterdrückt wird (Brätter und Negretti de Brätter, 1996; Eder et al., 1995).

Zink: Zink ist möglicherweise ein Cofaktor der Typ-1-Jodothyronin-Dejodase und somit am Schilddrüsenhormonstoffwechsel beteiligt. Es fanden sich bei Zinkmangel in Tierexperimenten und klinischen Beobachtungen auch Hinweise auf ein gesteigertes Schilddrüsenwachstum und ein Absinken der zirkulierenden Schilddrüsenhormone (Anke et al., 1982; 2000; Licastro et al., 1992, Nishiyama et al. 1994). Zinkmangel spielt zumindest in Deutschland bei der Entstehung von Jodmangelerkrankungen keine Rolle (Hampel et al., 1997).

Eisen: Neuste Untersuchungen belegen, dass eine Eisenmangelanämie den Jod- und Schilddrüsenhormonstoffwechsel nachteilig beeinflusst und dadurch die Wirksamkeit der Jodprophylaxe in Jodmangelgebieten reduziert. In einer Studie in Marokko konnte eine gleichzeitige Anreicherung von Salz mit Eisen und Jod die Prävalenz von Jodmangelstrumen bei Kindern mit einer Eisenmangelanämie signifikant erniedrigen (Zimmermann et al., 2003). Einen Angriffspunkt stellt dabei die Thyroidperoxidase dar, deren Aktivität bei Eisenmangel reduziert ist (Hess et al., 2002).

Rauchen (Thiocyanat): Durch Rauchen kommt es vor allem durch Thiocyanat (SCN⁻), einem Abbauprodukt von Cyanid (CN⁻) im Rauch, und anderen Noxen zur kompetitiven Hemmung der Jodidaufnahme und Beeinträchtigung der Hormonsynthese in der Schilddrüse, so dass für Raucher ein erhöhtes Strumarisiko gesichert ist (Barrère et al., 2000; Hampel et al., 1999; Kramer et al., 1998). Dabei werden SCN⁻-Serumspiegel im Bereich von 8-12 mg/L gemessen. Besonders gefährdet sind Frauen mit einer subklinischen Hypothyreose. Thiocyanat passiert die Plazenta und kann so auch auf die fetale Schilddrüse einwirken. In Jodmangelgebieten besteht bei Rauchern außerdem ein erhöhtes Risiko für knotige Veränderungen in der Schilddrüse (Bartalena et al., 1995; Chanoine et al., 1991; Christensen et al., 1984; Knudsen et al., 2002; Müller et al., 1995; Utiger, 1995;).

Nitrat: Nitrat (NO₃⁻) hemmt den aktiven Jodidtransport sowohl in der Schilddrüse als auch im Gastrointestinaltrakt, in dem es das Jodmolekül aus seiner Bindung am Natrium-Jodid-Symporter verdrängt (Eskandari et al., 1997; Szokeova et al., 2001). Hohe Nitratbelastungen durch die Nahrung (z.B. über Spinat, Rettich, Radieschen, Mangold) und das Trinkwasser (>50 mg/L) können für sich allein oder bei bestehendem Jodmangel zu einer Zunahme der Strumaprävalenz führen (Höring et al., 1991; Höring, 1992; Van Maanen et al., 1994). Um diese gesundheitlich nachteiligen Folgen zu vermeiden, ist nicht nur auf eine ausreichende Jodversorgung zu achten, sondern sollte neben der übrigen Nitratbelastung durch die Nahrung ein möglichst niedriger Nitratgehalt im Trinkwasser angestrebt werden. In einer aktuellen deutschlandweiten Zufallsstichprobe von 3059 klinisch gesunden Personen zwischen 18 und 70 Jahren beiderlei Geschlechts zeigte sich, dass die strumigene Potenz von Nitrat nur individuelle, aber keine epidemiologische Bedeutung hat. Der Median der Nitraturie von 55,2 mg NO₃⁻/g Kreatinin (Männer 61,5; Frauen 51,5; p <0,03) als Maß für die Nitratbelastung lag deutlich unterhalb der WHO-Grenzwerte. Nur bei 71 Personen mit einer unzureichenden Jodversorgung (Jodurie <50 µg I-/g Kreatinin) korrelierte die Nitraturie mit dem Schilddrüsenvolumen (r = 0,18; p <0,05). Ebenfalls zeigten Personen mit einer höheren Nitratbelas-

tung (n = 1166) (Nitraturie >60 mg NO₃⁻/g Kreatinin) eine Korrelation zum Schilddrüsenvolumen (r = 0,18; p <0,01) (Hampel et al., 2003).

Andere antithyreoidale (goitrogene) Substanzen: Verschiedene Kohllarten, Maniok, Bohnen und Erdnüsse enthalten cyanogene Glycoside, deren Abbauprodukt Thiocyanat (Rhodanid) die Jodidaufnahme kompetitiv hemmt (Gaitan, 1990). Daneben gibt es noch thyreostatisch wirkende Goitrogene, welche die Jodierung des Tyrosins hemmen (Jodisationshemmer). Deren Wirkung ist nicht durch Jod, sondern nur durch Hormongaben (Thyroxin) zu kompensieren (Manz, 1990). In Kohlrüben wurden relativ große Mengen (sog. Kropfnoxe) nachgewiesen. Da diese Gemüse aber im allgemeinen nicht roh verzehrt, sondern gekocht werden, spielt eine direkte Aufnahme der Thiooxazolidone keine Rolle. Durch Enzyminaktivierung werden diese Stoffe nicht mehr gebildet. Anders dagegen sieht es aus, wenn die Pflanzen roh an Kühe verfüttert werden, da diese Substanzen in die Milch übergehen. Gleichzeitig ist auch der Jodgehalt der Milch vermindert, was durch Jodsupplementierung der Tiere wieder ausgeglichen wurde (Arstila et al., 1969; Großklaus, 1986; 1993; Laurberg et al., 2002; Pappas et al., 1979). Bei einseitiger Ernährung mit solchen Nahrungsmitteln, z.B. wenn Cassava (Maniok) das hauptsächliche Nahrungsmittel ist, und gleichzeitiger niedriger Jod- und Selenzufuhr lässt sich ein Einfluss auf die Strumahäufikeit nachweisen (Erdogan et al., 2001; Konde et al., 1994; Peterson et al., 1995; Thilly et al. 1992; 1993; Ubom, 1991).

Medikamente: Zahlreiche Medikamente (z.B. Amiodaron, Lithium u.v.m.) interferieren mit dem Jodstoffwechsel, so dass iatrogen bedingte Störungen der Schilddrüsenfunktion insbesondere bei Langzeitmedikation beachtet werden müssen. Jodhaltige orale Galleröntgenkontrastmittel (Ipodat, Iopanoat) enthalten organisch gebundenes und kein frei verfügbares Jodid. Letzteres ist als Kontamination oder Abbauprodukt enthalten und kann dadurch auch zu Interaktionen führen (Barsano, 1991; Clark und Hutton, 1985; Heufelder und Wiersinga, 1999; Rendl und Saller, 2001; Saller et al., 1998; Unger et al., 1993).

Bedarf: Der minimale Jodbedarf des Erwachsenen wird unter der Voraussetzung einer ausreichenden Jodakkumulation der Schilddrüse mit 1 µg/kg Körpergewicht bzw. 60-120 µg/Tag angegeben (Delange, 1985; Levander und Whanger, 1996). Der Jodbedarf ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Dazu gehören das Alter, Umweltbelastungen sowie ein hoher Verzehr von pflanzlichen Lebensmitteln, welche strumigene Substanzen enthalten (s. *Interaktionen*).

In der folgenden Tabelle 29 sind die empfohlenen Zufuhrwerte für Deutschland, Österreich und der Schweiz (D-A-CH, 2000) sowie die Bevölkerungsreferenzwerte (PRI) des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses (SCF) gegenübergestellt (SCF, 1993):

Tabelle 29: Empfohlene Zufuhr von Jod

Alter	Jod Deutschland Österreich	Jod WHO Schweiz	Population Reference Intakes (PRI)
	µg/Tag	µg/Tag	µg/Tag
Säuglinge			
0 bis unter 4 Monate *	40	50	
4 bis unter 12 Monate	80	50	50
Kinder			
1 bis unter 4 Jahre	100	90	70
4 bis unter 7 Jahre	120	90	90
7 bis unter 10 Jahre	140	120	100
10 bis unter 13 Jahre	180	120	120
13 bis unter 15 Jahre	200	150	120
Jugendliche und Erwachsene			
15 bis unter 19 Jahre	200	150	130
19 bis unter 25 Jahre	200	150	130
25 bis unter 51 Jahre	200	150	130
51 bis unter 65 Jahre	180	150	130
65 Jahre und älter	180	150	130
Schwangere			
	230	200	130
Stillende			
	260	200	160

* Schätzwert

Die WHO schlägt für den Erwachsenen eine Zufuhr von 2 µg/kg Körpergewicht und Tag vor (FAO/WHO, 2001; WHO/UNICEF/ICCIDD, 1996). Für Länder mit einem noch bestehenden Jodmangel, sowie es in Deutschland derzeit noch der Fall ist, wird deshalb eine höhere Jodzufuhr empfohlen, bis sich der Jodgehalt der Schilddrüse normalisiert hat. Die Unterschiede in der Höhe des Sicherheitszuschlages zwischen der empfohlenen Zufuhr für Länder mit einer ausreichenden Jodakkumulation der Schilddrüse, wie z.B. der Schweiz, und andererseits Ländern, die noch als endemisches Jodmangelgebiet betrachtet werden, wie z.B. Deutschland, betragen 30 bis 50 µg Jod pro Tag.

Die Empfehlungen beziehen sich auf gesunde Personen. Frauen benötigen in der Schwangerschaft und Stillzeit eine höhere Zufuhr, um einer subklinischen Hypothyreose der Mutter und des Feten bzw. Neugeborenen vorzubeugen (Liesenkötter et al., 1996).

11.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Trinkwasser/Getränke: Über diese Quellen werden in der Regel nur geringe Jodmengen aufgenommen. Der Jodgehalt häuslich und kommunal hergestellter Getränke (Tee, Kaffee, Bier, Limonade) hängt vom Jodgehalt des Trinkwassers ab, der mit zunehmender Entfernung von der Küste von 10 auf 1 µg/L sinkt (Bittermann und Großklaus, 1999). Der Jodgehalt von Mineralwässern hängt ebenfalls von der geologischen Herkunft ab und liegt im Mittel bei 6,0 µg/L. Der Maximalwert betrug 153 µg/L (Kirchner et al., 1996).

Lebensmittel: Die Hauptquelle der Jodaufnahme ist die Nahrung, wobei der Jodgehalt der Lebensmittel und der Gesamtnahrung beträchtlich variiert und durch geochemische und kulturelle Bedingungen sowie die Verwendung von jodiertem Speisesalz beeinflusst wird. Obgleich Seefische den höchsten Jodgehalt aufweisen (8 bis 1210 µg/100 g), tragen sie aufgrund ihres geringen Verzehrs nur wenig (9%) zur Jodversorgung bei (Jahreis et al., 2001; Höhler et al., 1990; Pfaff und Georg, 1995). Pflanzliche Lebensmittel enthalten nur wenig Jod

(0,3 bis 5,0 µg/100 g) (Anke et al., 1994; Karl und Münkner, 1999). Der Jodgehalt in Milch (82 bis 115 µg/L) und Milchprodukten, Eiern (64 µg/100 g) und Fleisch (2,1 bis 7,8 µg/100 g) kann nur dann einen relevanten Beitrag leisten, wenn die Tiere ausreichend mit Jod über das Futter versorgt sind (Rambeck et al., 1997). Durch die Jodanreicherung des Tierfutters (10 mg/kg) lässt sich die "Bilanz" der Jodaufnahme des Menschen unter Berücksichtigung der Verzehrsmengen von tierischen Lebensmitteln um ca. 60 µg/Tag verbessern (Tabelle 30).

Dieser berechnete Wert steht auch in Übereinstimmung mit der derzeit geschätzten Jodgrundzufuhr des Erwachsenen. Mit Verzehr von Seefisch und Milch beträgt die durchschnittliche Jodzufuhr des Erwachsenen ohne Jodsalz ca. 60 µg/Tag (Großklaus, 1999; Manz et al., 1998).

Tabelle 30: "Bilanz" der Jodierung von Futtermitteln (10 mg Jod/kg) (Großklaus, 1999)

Nahrungsmittel	Menschlicher Verzehr* [g/Tag]	Jodgehalt** [µg/100 g]		Jodaufnahme [µg/Tag]	
		ohne	mit Jod	ohne	mit Jod
Rind- und Kalbfleisch	28	1,5	3,4	0,4	~1,0
Schweinefleisch	105	1,0	2,1	~1,0	~2,0
Geflügel	24	3,9	7,8	~1,0	~2,0
Hühnerei	36	4,6	64	2,0	23
Milch	184	2,2	8,2	4,0	15
Käse	56	4,5	52,2	2,5	29
Summe				~11	~72

*) Angaben der Zentralen Markt- und Preisberichtsstelle (ZMP) über den Verbrauch an tierischen Lebensmitteln, 1997

**) Daten nach Anke et al., 1994

Milch und Milchprodukte sind die Hauptquelle der Jodzufuhr (37%), gefolgt von Fleisch und Fleischwaren (21%) und Brot und Getreideprodukten (19%), während Obst und Gemüse mit 3% den geringsten Beitrag liefern. Insgesamt ist der Jodgehalt der Lebensmittel in den letzten 10 Jahren in Deutschland kontinuierlich angestiegen. Die zunehmende Akzeptanz von Lebensmittelherstellern, jodiertes Speisesalz zu verwenden, ebenso wie die zunehmende Verwendung von jodierten Mineralstoffmischungen für Milchkühe erklären den gestiegenen Jodgehalt der Lebensmittel, insbesondere von Milch und Milchprodukten (Jahreis et al., 1999; 2001; Preiß et al., 1997).

Jodiertes Speisesalz: Jodsalz enthält 32 mg Kaliumjodat/kg. Das entspricht 20 mg Jod pro kg Salz. Bei Verwendung im Haushalt, der gewerblichen und industriellen Herstellung von Lebensmitteln, insbesondere von Brot und Fleischwaren, stellen diese Lebensmittel und Speisen eine gute Quelle der Jodzufuhr dar (vgl. Tabelle 31). So würden im Idealfall bei einem Einsatz von 5 g Jodsalz pro Tag in der Gesamtnahrung 100 µg Jod zusätzlich aufgenommen. Während die Verwendung von jodiertem Speisesalz im Haushalt einen Anteil von über 70% erreicht hat, wird jodiertes Speisesalz bei der Herstellung von Lebensmitteln jedoch nur bei etwa 35% eingesetzt. Danach entfallen ca. 20 µg auf die Verwendung von Jodsalz im Haushalt durch Zusalzen und nur etwa 40 µg/Tag werden zusätzlich durch die Verwendung von Jodsalz in Großgebunden, d.h. über industriell hergestellte Lebensmittel, aufgenommen (Manz et al., 1998; Meng und Scriba, 2002).

Tabelle 31: Geschätzter Jodgehalt von mit Jodsalz hergestellten Lebensmitteln

Lebensmittel	Portion	NaCl-Gehalt (mg/Portion)	Jodgehalt (µg/Portion)
Brot	Scheibe	600	12
Brezel	Stück	1000	20
Semmel	Stück	600	12
Kuchen	Stück	250	5
Wurst	je Scheibe Brot	600	12
Joghurt	kl. Becher	200	10
Milch	Tasse	250	10
Seefisch	180 g		140

(nach Manz et al., 1998)

Nahrungsergänzungsmittel: Jodhaltige Nahrungsergänzungsmittel sind verfügbar mit einer Obergrenze von 100 µg. Diätetische Nahrungsergänzungsmittel für Schwangere und Stillende enthalten bis zu 200 µg Jod pro empfohlene Tagesverzehrmenge (BgVV, 1999). Mineralstoffpräparate werden mindestens einmal pro Woche von 8,8% der Männer und 12,5% der Frauen konsumiert (Mensink und Ströbel, 1999). In 5% der Fälle, die angaben Nahrungsergänzungsmittel zu verwenden, wurden jodhaltige Nahrungsergänzungsmittel auch von Kindern verzehrt (Kersting und Alexy, 2000).

Arzneimittel: Als apothekenpflichtige Arzneimittel sind Jodidtabletten in einer Dosierung von 100, 200 und 500 µg pro Tag zur Prophylaxe und Therapie der Jodmangelstruma erhältlich (BGA, 1989; Fachinformation, 2002). Zu den Arzneimitteln werden auch Heilwässer gerechnet, deren Gehalt an Jod zwischen 100 und 250 µg/L betragen kann (Zanger, 2003). Bei jodhaltigen Medikamenten, Kosmetika (z.B. Iodopropnyl Butylcarbamate (IPBC) als Konservierungsmittel eingesetzt) und Desinfektionsmitteln ist zu beachten, dass Jod auch perkutan und aus Körperhöhlen aufgenommen werden kann. Dies kann zu einer unbeabsichtigten signifikanten Jodzufuhr führen. Erhebliche Joddosen werden mit jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln [~ 5000 mg/Dosis] verabreicht. Das meiste Jod ist jedoch organisch gebunden und nicht frei verfügbar (Rendl und Saller, 2001).

Versorgungszustand:

Zufuhr: Nach den Ergebnissen des "Jod-Monitoring 1996" betrug die durchschnittliche geschätzte Jodzufuhr der 2500 befragten Jugendlichen (>13 Jahre alt) und Erwachsenen 119 µg/Tag. Eine überdurchschnittlich hohe Jodzufuhr zeigten Männer (126 µg/Tag), eine unterdurchschnittliche Jodzufuhr Frauen (111 µg/Tag) und über 70-jährige (105 µg/Tag). Der Median (5.-95. Perzentile) von Männern und Frauen lag bei 116 (66,4-209,6) µg bzw. 106 (59,8-185,8) µg /Tag. Das Maximum der Jodaufnahme, inklusive Jodtabletten, von Männern und Frauen lag bei 437,8 bzw. 414,3 µg pro Tag (Manz et al., 1998). Lediglich bei 5-10% der untersuchten Jugendlichen und Erwachsenen wurde eine empfehlungsgemäße (180-200 µg/Tag) und bei 1,2% eine reichliche (ca. 300 µg/Tag) Jodzufuhr ermittelt. Im Vergleich zu den Zufuhrempfehlungen besteht insgesamt noch ein durchschnittliches Versorgungsdefizit von etwa 60-80 µg Jod/Tag (Zufuhr-Referenzwert: 180-200 µg/Tag). Das entspricht einem Drittel der empfohlenen Zufuhrmenge (Gärtner et al., 2001; Manz et al., 1998; 2002). Die von der WHO empfohlene Zufuhr von 150 µg/Tag wird ebenfalls nicht erreicht. Deutschland gilt nach wie vor als Jodmangelgebiet, auch wenn sich die Jodversorgung in den letzten Jahren deutlich verbessert hat (D-A-CH, 2000).

Kritisch zu vermerken ist aber, dass die Ermittlung der Jodzufuhr im Vergleich zu anderen Nährstoffen aus methodischen Gründen (große Schwankungsbreite im Jodgehalt der Lebensmittel, Zubereitungsverluste) wenig zuverlässig ist, weshalb von der WHO zur Charakterisierung des Jodversorgungsstatus einer Population indirekte Methoden mit einem geeigneten Biomarker empfohlen werden (Manz et al., 1998).

Biomarker: Als ein geeigneter Biomarker für die Ermittlung des Jodversorgungsstatus der Bevölkerung wird die Jodausscheidung im Urin (Jodurie) betrachtet (Ovesen und Boeing, 2002). Nach den neuen Kriterien der WHO sollte der Median der Jodurie bei Schulkindern und Erwachsenen bei einer optimalen Jodaufnahme zwischen 100-200 µg/L liegen (Tabelle 32). Kein endemischer Jodmangel besteht, wenn dabei <50% der Bevölkerung eine Jodurie unter 100 µg/L und <20% der Bevölkerung eine Jodurie unter 50 µg/L aufweisen. Ein milder Jodmangel (Grad I) liegt vor, wenn der Median der Jodurie zwischen 50-99 µg/L liegt. Ein moderater Jodmangel (Grad II) besteht im Bereich von 20-49 µg/L, während bei einem schweren Jodmangel (Grad III) der Median der Jodurie <20 µg/L beträgt.

Tabelle 32: Kriterien für eine ausreichende Jodversorgung und das Vorkommen von Jodmangelkrankheiten

Jodmangelschweregrad/ Indikator	kein Mangel	Grad I mild	Grad II mäßig	Grad III schwer
Median der Jodurie bei Schulkindern und Erwachsenen [µg/L]	100-200 <50% der Bevölkerung unter 100 µg/L und <20% unter 50 µg/L	50-99	20-49	<20
Median der Jodurie bei Schulkindern und Erwachsenen [µg/g Kreatinin]	>100	50-100	25-50	<25
Jodgehalt der Muttermilch [µg/dl]	>5	3,1-5,0	1,5-3,0	>1,5
Prävalenz von Kropf bei Schulkindern (%)	<5	5-19,9	20-29,9	>30
Schilddrüsenvolumen von Schulkindern. Anteil der vergrößerten Schilddrüsen (>97. Perzentile) mittels Ultraschall (%)	<5	5-19,9	20-29,9	>30
Neugeborenen TSH-Screening Anteil der Neugeborenen mit einem Spiegel > 5 mU/L Blut (%)	<3	3-19,9	20-39,9	>40

(nach Delange und Bürgi, 1989; WHO/UNICEF/ICCIDD, 1994; 1996)

In der Tabelle 32 sind auch die Kriterien der WHO/UNICEF/ICCIDD für die Zuordnung des Schweregrades des Jodmangels nach der Jodurie bezogen auf g Kreatinin, der Jodgehalt der Muttermilch, das prozentuale Vorkommen von Schilddrüsenvergrößerungen (Kropf) bzw. Anteil der cut-off Werte (97. Perzentile) der normativen Schilddrüsenvolumina mittels Ultraschallmessung bei Schulkindern sowie der Anteil der Neugeborenen mit einem TSH-Spiegel >5 mU/L Blut (%) angegeben. In Jodmangelgebieten findet sich eine erhöhte Inzidenz von Neugeborenen mit transienter hypothyreoter Stoffwechsellaage. Ein falsch positiv erhöhter TSH-Test (>15 mU/L) kann somit als Indikator für die Ausprägung des Jodmangels in einem Jodmangelgebiet gelten (Manz et al., 1998).

Die im Rahmen des Jod-Monitorings gemessenen Medianwerte der Jodurie (Jod-Kreatinin Quotienten) von 83 µg/L (57 µg/g) sowie die Anzahl der Spontanurinproben unter 100 µg/L (nur 62% statt weniger als 50%) und unter 50 µg/L (20,5 % statt weniger als 20%) von 772 Wehrpflichtigen (17,5-21 Jahre) ordnen diese Gruppe nach den Kriterien der WHO in die Kategorie "milder Jodmangel" ein. Ebenso wiesen die 574 Senioren/Seniorinnen (50-70 Jahre) in diese Kategorie einzuordnende Medianwerte der Jodurie von 99/88 µg/L (73/95,6 µg/g) auf, wobei der Anteil der Spontanurinproben unter 100 µg/L 51/58% statt weniger als 50% und der unter 50 µg/L 19/21% statt <20% betrug.

Die Medianwerte der Jodurie lagen bei den stillenden Müttern ohne Jodtabletten bei 71 µg/L (43 µg/g Kreatinin) bzw. mit Jodtabletten bei 120 µg/L (78 µg/ g Kreatinin) und bei gestillten Neugeborenen von Müttern ohne Jodtabletten bei 51 µg/L (143 µg/ g Kreatinin) bzw. mit Jodtabletten bei 86 µg/L (179 µg/ g Kreatinin). Die ungenügende Jodversorgung der stillenden Mütter mit und ohne Jodtabletteneinnahme drückt sich auch im Anteil der Mütter mit ungenügendem Jodgehalt der Muttermilch (<5 µg/dl) aus. Von den stillenden Müttern ohne

Jodtabletteneinnahme wiesen 39% einen Jodgehalt der Muttermilch $<5 \mu\text{g/dl}$ auf. Bei den Neugeborenen von Müttern mit Jodtabletteneinnahme betrugen die entsprechenden Werte $8,6 \mu\text{g/dl}$ und 21%. Neugeborene von Müttern ohne Jodtabletteneinnahme bewegen sich an der Grenze zum Jodmangel Grad II. Stillende Mütter ohne Jodtabletten sind danach die Gruppe mit der ungünstigsten Jodversorgung (Gärtner et al., 2001; Manz et al., 1998; 2002).

Neuere nicht-repräsentative Untersuchungen zeigen anhand der Jodurie und Messung der Schilddrüsenvolumina eine weitere Verbesserung der Jodversorgung, insbesondere bei Schwangeren, Stillenden, Neugeborenen und Schulkindern. Der Jodmangelkropf und die damit oft verbundene transitorische Hypothyreose sind sehr selten geworden ($<1\%$). Jodmangelbedingte Schilddrüsenveränderungen konnten insbesondere bei Kindern aufgrund einer verbesserten Jodzufuhr erfolgreich zurückgedrängt, regional sogar beseitigt werden. Der Optimalbereich (Median der Jodurie $100\text{-}200 \mu\text{g/L}$) ist jedoch noch nicht in allen Regionen erreicht. Während 70% der Bevölkerung schon ausreichend versorgt sind, liegt bei 30% noch ein milder bis moderater Jodmangel vor. Das Joddefizit beträgt derzeit $50\text{-}100 \mu\text{g}$, gemessen an den Zufuhrempfehlungen der DGE (Bühling et al., 2003; Hampel et al., 2000; Jahreis et al., 1999; Meng und Schindler, 1998; Meng und Scriba, 2002; Rendl et al., 2001; Roth et al., 2001; Wünschmann et al., 2002; Zöllner et al., 2001).

Jodmangel ist somit in Deutschland wie auch in einigen anderen Regionen Europas keinesfalls beseitigt (Manz et al., 2000; WHO, 2000). Vielmehr leben mehr als die Hälfte der Bevölkerung in West- und Zentraleuropa in Jodmangelländern (Tabelle 33).

Die Unterschiede erklären sich dadurch, dass die rechtlichen Voraussetzungen für eine universelle Jodsalzprophylaxe in Europa sehr unterschiedlich sind. Im Mittel verwenden in Europa nur 27% aller Haushalte jodiertes Speisesalz (WHO-Ziel $>90\%$). Bei der Erhebung der WHO in insgesamt 38 Staaten Europas zeigte sich, dass derzeit eine Prophylaxe mit Jodsalz in 28 Ländern besteht, in 12 Ländern durch eine zusätzliche Jodsalzverwendung in der Lebensmittelverarbeitung und in 13 Ländern durch zusätzliche Jodierung von Tierfutter. Während beispielsweise in Deutschland die rechtlichen Voraussetzungen für eine freiwillige Jodsalzprophylaxe mit einheitlichen Höchstmengen ($15\text{-}25 \text{ mg Jod/kg Salz}$) zur Verwendung im Haushalt, der Gemeinschaftsverpflegung und zum Herstellen von Brot, Back- und Fleischwaren sowie für die Jodierung von Futtermitteln (10 mg/kg) bestehen, sind in den Niederlanden einerseits unterschiedliche Höchstmengen für Haushaltssalz ($30\text{-}40 \text{ mg Jod/kg Salz}$), für Brot ($70\text{-}85 \text{ mg Jod/kg Salz}$) und Fleisch, Gehacktes und Wurst mit Nitritpökelsalz ($20\text{-}30 \text{ mg Jod/kg Salz}$) festgelegt sowie andererseits Rechtsvorschriften für die Jodierung von Futtermitteln fehlen (Delange et al., 2002a; Delange und Hetzel, 2003; WHO, 2000).

Tabelle 33 : Jodversorgungsstatus einiger europäischer Länder im Vergleich zu Deutschland

Land	Median der Jodurie [$\mu\text{g/L}$]	Jodaufnahme	Jodversorgungsstatus
Belgien	80	unzureichend	milder Jodmangel
Dänemark	38-110	unzureichend	milder/moderater Jodmangel
Deutschland	83-99	unzureichend	milder Jodmangel
Frankreich	83	unzureichend	milder Jodmangel
Griechenland	84-160	teilweise unzureichend	milder Jodmangel bis optimal
Niederlande	155	ausreichend	optimal
Österreich	98-120	ausreichend	kein Jodmangel
Polen	>100	möglicherweise ausreichend	kein Hinweis auf Jodmangel, außer bei Schwangeren
Spanien	50-100	unzureichend	milder Jodmangel
Schweden	>100	möglicherweise ausreichend	kein Hinweis auf Jodmangel, fehlendes Monitoring
Schweiz	115	ausreichend	optimal
Ungarn	<100	unzureichend	milder Jodmangel
Vereinigtes Königreich	141	ausreichend	optimal

(nach ICCIDD, 2003)

11.3 Risikocharakterisierung

11.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Zu unterscheiden sind:

1. Akute Jodvergiftungen nach Aufnahme von sehr großen Jodmengen;
2. Störungen der Schilddrüsenfunktion durch niedrige oder hohe alimentär aufgenommene Jodmengen und
3. seltene Überempfindlichkeitsreaktionen, meistens nach Applikation von sehr hohen Dosen über jodhaltige Röntgenkontrastmittel, Desinfektionsmittel, Kosmetika oder Medikamente (Pennington, 1990).

ad 1: Zur akuten Jodvergiftung kann es kommen, wenn beabsichtigt oder unbeabsichtigt große Mengen an z.B. Jodtinktur (bis zu 15000 mg Jod) aufgenommen wurden. Die Betroffenen erlitten dabei Erbrechen, abdominale Krämpfe, Anurie, Fieber, Zyanose und Koma, zum Teil mit tödlichem Ausgang (Clark, 1981; Pennington, 1990; Saller et al., 1998).

ad 2: Die Wirkungen von Jod auf die Schilddüse sind komplex. Es besteht eine U-förmige Beziehung zwischen der Jodaufnahme und dem Risiko von Schilddrüsenenerkrankungen, da sowohl eine zu niedrige Aufnahme (<50 $\mu\text{g/Tag}$) als auch eine zu hohe Aufnahme (>500 $\mu\text{g/Tag}$) mit einem zunehmenden Risiko verbunden sind. Jodmangel führt zu der Entstehung von einer Reihe von Jodmangelkrankungen (s. 11.3.2.1 Mangel). Eine gestörte Schilddrüsenfunktion als Folge eines Jodexzesses kann sich entweder als Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) oder als Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) mit oder ohne Kropf manifestieren. Normalerweise können von gesunden Erwachsenen Jodmengen von mehr als 1000 μg pro Tag ohne irgendwelche Nebenwirkungen toleriert werden. Diese Toleranzgrenze entspricht einer Jodausscheidung im Urin von 600 $\mu\text{g/L}$. Jedoch ist diese Obergrenze viel niedriger in Populationen, die in der Vergangenheit einem Jodmangel ausgesetzt waren (Delange und Hetzel, 2003; FAOWHO, 2001; Stanbury und Dunn, 2001; WHO, 1994).

Dies erklärt auch die unterschiedlichen Vorgehensweisen des US-amerikanischen Food and Nutrition Board (FNB, 2001) und des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der EU (SCF, 2002) bei der Ableitung des **LOAEL** (Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level) bzw. **NOAEL** (No Adverse Effect Level). Von beiden Gremien wurde basierend auf den Untersuchungen von Gardner (1988) bzw. Paul und Mitarbeitern (1988) an gesunden, euthyreoten Probanden mit ausreichender Jodversorgung, die über 2 Wochen lang Dosen von 250 bis 4500 µg/Tag zusätzlich zu ihrer Grundversorgung von 200-300 µg/Tag erhielten, ein **LOAEL** zwischen 1700 und 1800 µg/Tag ermittelt, d.h. die niedrigste Dosis, bei der keine oder nur marginale Veränderungen des TSH-Spiegels im Serum ohne irgendwelche klinisch nachteiligen Effekte festgestellt wurden. Vom FNB wurde, ausgehend von einem LOAEL von 1700 µg/Tag unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors (UF) von 1,5, ein **NOAEL** von 1000 bis 1200 µg/Tag für den Erwachsenen veranschlagt. Dieser niedrige UF ist insofern gerechtfertigt, als in den USA schon seit den 20er Jahren des vergangenen Jahrhunderts kein endemischer Jodmangel mehr besteht, so dass die Prävalenz von funktionellen Autonomen als Folge eines chronischen Jodmangels in den USA sehr niedrig ist (Kimball und Marine, 1918; Lee et al., 1999; Mann, 1998).

Einen wesentlichen Grund für die Wahl eines höheren UF von 3,0 sieht der SCF in der Ungewissheit darüber, ob bei einer längerfristigen, chronischen Exposition von den genannten Dosen relevante klinische Folgeerscheinungen bei Personen mit normaler Schilddrüsenfunktion auftreten können (SCF, 2002). Von der Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreichs über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) wurden dagegen die gleichen verfügbaren Daten als unzureichend erachtet, eine Schwellendosis festlegen zu können (Food Standards Agency, 2003; 2002).

ad 3: Eine Jodüberempfindlichkeit bzw. Jodallergie kann nach sehr hohen Dosen von Jod auftreten, wie sie infolge Applikation von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln, jodhaltigen Desinfektionsmitteln, jodhaltigen Kosmetika oder einigen jodhaltigen Medikamenten aufgenommen werden können (Chang et al., 1997; Curd et al., 1979; Rasmussen, 1955; Rendl und Saller, 2001; Vaillant et al., 1990). Dabei spielen die epikutane und intravenöse Anwendung eine entscheidende Rolle für das Auslösen dieser seltenen Nebenwirkungen, die bei Aufnahme von physiologischen Jodmengen über die Nahrung nicht beobachtet wurden (Gärtner, 2000; Scriba und Gärtner, 2000; Scriba und Pickardt, 1995) (s. 11.3.4.1 Überversorgung).

11.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

11.3.2.1 Mangel

Bei chronischem Jodmangel versucht die Schilddrüse durch eine vermehrte Freisetzung von Thyreoidea stimulierendem Hormon (TSH) die Hormonsynthese und somit einen euthyreoten Zustand aufrechtzuerhalten (Delange, 1985). Dabei kommt es zu einem kompensatorischen Wachstum der Schilddrüsenfollikel (Vermehrung des Schilddrüsengewebes = Kropf). Es folgen eine erhöhte Aufnahme von Jodid aus dem Plasmapool durch eine Zunahme des Natrium-Jodid-Symporter, vermehrte Produktion und Sekretion von T₃, gesteigerte thyroideale sowie periphere Umwandlung von T₄ in T₃ (Arthur et al., 1999). Die Hormonspiegel können deshalb noch im Normalbereich liegen, so dass die meisten Träger des endemischen Kropfes frei von Schilddrüsenfunktionsstörungen sind. Mehr als 10% der deutschen Bevölkerung weisen eine tastbare Schilddrüsenvergrößerung auf (Meng und Scriba, 2002). Nach einer bundesweiten Erhebung bei über 100.000 Berufstätigen haben im Durchschnitt 33,2% der (gesunden) arbeitenden Bevölkerung eine vergrößerte Schilddrüse und/oder Knoten, wobei Frauen und Männer gleichermaßen betroffen sind (Papillon, 2003). Da die vergrößerte Schilddrüse eine Vielzahl von Beschwerden hervorrufen kann, handelt es sich hierbei nicht nur um ein kosmetisches Problem. Neben der möglichen Verursachung von rein mechanisch

bedingten Beschwerden, wie z.B. Atembeschwerden, Schluckstörungen und venöser Einflusstauung, kann die Schilddrüsenvergrößerung bei lang andauernden Bestehen zu Strukturanomalien (Funktionelle Autonomie = heiße Knoten, die unabhängig vom Bedarf zuviel Hormone produzieren), Hypothyreose und Schilddrüsenkarzinomen führen (entwickeln sich aus 5% der kalten Knoten). Jodmangel allein verursacht zwar keinen Schilddrüsenkrebs, aber er begünstigt bestimmte Formen, die eine schlechtere Prognose haben. Eine ausreichende Jodversorgung senkt das Risiko für diese Krebsart (Bacher-Stier et al., 1997; Franceschi, 1998). Durch die funktionelle Autonomie mancher Schilddrüsenknoten besteht die Gefahr der Manifestation einer (latenten) Hyperthyreose. Auslösender Faktor ist häufig eine akute Exposition mit hohen Joddosen (s. 11.3.4.1 Überversorgung).

Zu den allgemeinen Symptomen des Jodmangels mit Schilddrüsenunterfunktion gehören Veränderungen des Allgemeinbefindens wie Leistungsabfall, Müdigkeit, Kälteempfindlichkeit, niedriger Blutdruck, Gewichtszunahme, Appetitlosigkeit, Verstopfung, kalte und blasse Haut und psychische Unausgewogenheit (Großklaus, 2003).

Unter **Jodmangelkrankheiten** werden heute nicht nur schwere Formen, wie die Jodmangelstruma (Kropf) und der endemische Kretinismus, sondern auch alle milden Formen eines alimentären Jodmangels verstanden, die einen nachteiligen Einfluss auf die körperliche und geistige Entwicklung von Kindern und Erwachsenen haben können (Delange und Hetzel, 2003; FAO/WHO, 2001; Großklaus, 2003; Hetzel und Dunn, 1989). Zu dem Spektrum der Jodmangelkrankheiten werden in Abhängigkeit von der Altersgruppe gerechnet (Abbildung 3).

Abbildung 3: Spektrum der Jodmangelkrankheiten

<p>Fetus</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Aborte, Fehlgeburten➤ Angeborene Fehlbildungen➤ Kretinismus (Zwergwuchs, Myxödem, Taubstummheit, deutlich verzögerte geistige Entwicklung, Oligophrenie) <p>Neugeborene</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Erhöhte perinatale und kindliche Sterblichkeit➤ Angeborene Hypothyreose➤ Psychomotorische Störungen➤ Taubheit im unteren Frequenzbereich <p>Kinder und Jugendliche</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Juvenile Struma➤ Hypothyreose➤ Verminderte mentale Leistungsfähigkeit➤ Retardierte körperliche Entwicklung <p>Erwachsene</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Struma mit oder ohne Adenombildung bzw. Komplikationen➤ Hypothyreose➤ Eingeschränkte geistige Leistungsfähigkeit➤ Infertilität➤ Jodinduzierte Hyperthyreose (funktionelle Autonomie)

- Vor allem mütterlicher Jodmangel kann zu einem weiten Spektrum von Jodmangelkrankheiten in der Fetal- und Neugeborenenperiode führen. Dazu gehören Fertilitätsstörungen, ein Anstieg der Rate von Missbildungen, Aborten und Totgeburten so-

wie der endemische Kretinismus als Vollbild eines schweren Jodmangels (Dunn und Delange, 2001; Krassas et al., 1999; Krassas, 2000; Xue-Yi et al., 1994). Die dabei auftretende geistige Behinderung und Innenohrschwerhörigkeit werden als Ausdruck der pränatalen Schädigung gewertet. In Europa ist heute zwar der neurologische Kretinismus als endemisches Problem (Jodaufnahme $<25 \mu\text{g}/\text{Tag}$) weitgehend durch eine zumindest teilweise Verbesserung der Jodversorgung verschwunden (WHO, 2000). Aber schon bei leichterem Jodmangel während der kritischen Zeit der Hirnentwicklung kann es zu Störungen der Gehirnreifung einschließlich Hördefekten und der psychomotorischen Entwicklung kommen (Forrest, 1996; Hesse, 1994; Hetzel, 2000). In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft eine leichte Schilddrüsenunterfunktion (TSH-Erhöhung) hatten, durchschnittlich einen etwas geringeren Intelligenzquotienten aufwiesen als Kinder von Müttern mit normaler Schilddrüsenfunktion und damit ausreichender Jodversorgung des Kindes (Haddow et al., 1999). Des Weiteren können bei Neugeborenen das Syndrom der hyalinen Membranen als Ausdruck von Reifungsstörungen an der Lunge sowie Wachstumsverzögerungen am Skelettsystem unter Jodmangel festgestellt werden. Um Schäden am Feten zu vermeiden, muss der Jodmangel bereits vor der Konzeption beseitigt werden (Delange und Hetzel, 2003; Großklaus, 1993; 2003; Hesse, 1994).

- In der Pubertät steigt die Häufigkeit vergrößerter Schilddrüsen in Deutschland ohne Berücksichtigung regionaler Unterschiede bei Mädchen auf ca. 50% und bei Jungen auf ca. 30% an. Neuerdings ließen sich auch Störungen der neuropsychischen Entwicklung wie Lern- und Merkschwierigkeiten bei "normalen Schulkindern" mit Kropf nachweisen (Azizi et al., 1993; 1995; Delange und Hetzel, 2003). Der "dicke Hals" von Kindern und Jugendlichen ist somit keinesfalls nur ein Schönheitsproblem, welches sich "auswächst".
- Bei Erwachsenen werden die gesundheitlichen Risiken von Jodmangelkrankheiten oft nur mit dem Auftreten von Kropf gleichgestellt, zumal für viele die Schilddrüsenvergrößerung ebenfalls nur ein kosmetisches Problem darstellt. Wesentlich häufiger treten bei mäßigem Jodmangel Funktionsstörungen der Schilddrüse mit oft verminderter Hormonproduktion auf. Die Praxis zeigt auch, dass man dem Vollbild der Hypothyreose mit ausgeprägtem Kropf ziemlich selten begegnet. Viel häufiger sind weniger ausgeprägte Stadien der Krankheit zu beobachten, wenn man nicht gezielt nach einzelnen Symptomen sucht. Langsame Reflexe und die erhöhte Neigung zum Frieren sind fast obligat wie auch trockene Haut. Obstipation und Konzentrationsschwäche treten auch häufiger auf als der Kropf (Großklaus, 2003).
- In Deutschland ist, ebenso wie in anderen Ländern beobachtet (Bürgi et al., 1982; Phillips et al., 1988), als Folge eines lange dauernden Jodmangels vielfach mit unerkannten funktionellen Autonomien der Schilddrüse zu rechnen, insbesondere bei älteren Menschen. Im Alter steigt die Inzidenz von autonomen Strumen in Jodmangelgebieten auf 50%, während sie in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung (z.B. USA) weniger als 1% beträgt. Durch die Beseitigung des Jodmangels kann man langfristig die Neuentstehung dieser Jodmangelkrankheit auf das aus den USA und der Schweiz bekannte Ausmaß reduzieren (Baltisberger et al., 1995; Pickardt, 1994).

11.3.3 Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung

Besonders gefährdet sind Schwangere und Stillende und in der Folge Säuglinge und Kleinkinder (BgVV/BZgA, 2001; Bohnet et al., 1995; Gärtner et al., 2001; Glinöer und Lemone, 1992; Liesenkötter et al., 1996; Manz et al., 1998). Hierbei sind Raucherinnen bzw. deren Neugeborenen besonders gefährdet (Chanoine et al., 1991). Das Vorkommen von Jodmangelstrumen korreliert auch mit einem niedrigen sozioökonomischen Status der Bevölkerung, wobei die Differenzen durch Rauchen und die Jodaufnahme erklärt werden konnten (Knud-

sen et al., 2003). Frauen sind von der erworbenen Schilddrüsenunterfunktion durch Jodmangel etwa fünfmal häufiger betroffen als Männer. Die Prävalenz auf der Basis von diagnostizierten und medikamentös behandelten Hypothyreosen beträgt in Deutschland 8,1% bzw. 1,6% (Melchert et al., 2002).

Ein erhöhtes Risiko für einen Jodmangel besteht auch bei Personen, die sich lactovegetarisch (z.B. Vollwertkost) oder streng vegan ernähren, insbesondere wenn sie zusätzlich kein Jodsalz, keine Jodtabletten oder jodreiche Produkte wie Meeresalgen verwenden (Davidsson, 1999; Lightowler und Davies, 1998; Rauma et al. 1994; Remer et al., 1999).

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten über den Versorgungszustand an Jod weisen darauf hin, dass das Risiko eines klinisch manifesten Mangels oder einer Speicherentleerung bei etwa 30% der Bevölkerung besteht. Frauen sind etwa fünfmal häufiger betroffen als Männer. Nach den Kriterien der WHO herrscht ein milder Jodmangel. Besonders gefährdet sind starke Raucher/innen, Schwangere und Stillende sowie Säuglinge und Kleinkinder. Auch eine vegetarische Ernährung erhöht das Risiko – insbesondere, wenn kein Jodsalz oder andere jodreiche Produkte verzehrt werden (Versorgungskategorie 1).

11.3.4 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

11.3.4.1 Überversorgung

Eine übermäßige Jodaufnahme (>1000 µg und mehr pro Tag) (sog. Jodexzess) kann zu gesundheitlichen Schäden führen. Dabei sind in Abhängigkeit von der Dosis und der Empfindlichkeit der Probanden folgende Krankheitsbilder möglich:

1. Auslösung einer Hyperthyreose, insbesondere bei Vorliegen einer funktionellen Autonomie (Überfunktion durch "Knotenkröpfe");
2. Immunthyreopathie (Fehlsteuerung des Immunsystems: Morbus Basedow);
3. Hashimoto-Thyreoiditis (immunologisch bedingte Schilddrüsenentzündung);
4. Akute Blockade der Jodaufnahme in der Schilddrüse (Wolff-Chaikoff-Effekt) ohne und mit Hypothyreose sowie
5. mögliche seltene Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring, Jodallergie oder Unverträglichkeitsreaktionen auf jodhaltige Röntgenkontrastmittel, Desinfektionsmittel, Kosmetika oder Medikamente.

Hohe Jodmengen führen in erster Linie zu einem Versagen der thyreoidalen Autoregulation (Wolff-Chaikoff-Effekt) in einer abnormen Schilddrüse, so dass es zu einer gesteigerten Produktion und Freisetzung von Schilddrüsenhormon kommt. Höhere Jodgaben lösen aber bei einer normalen Schilddrüse nicht per se eine **Hyperthyreose** aus. Prädisponierende Faktoren sind die bei älteren Patienten häufig strukturelle Veränderungen des Schilddrüsengewebes bei multinodöser Struma (funktioneller Autonomie) sowie eine latente oder manifeste Immunthyreopathie vom Typ Basedow.

ad 1: Jodmengen von 500-2000 µg/Tag lösen bei einer normalen Schilddrüse nicht per se eine Hyperthyreose aus. Hierzu sind offensichtlich höhere Dosen von 2000-10000 µg/Tag erforderlich (Savoie et al., 1975; Skare und Frey, 1980). Prädisponierende Faktoren sind die bei älteren Patienten häufig strukturelle Veränderungen des Schilddrüsengewebes bei multinodöser Struma (**funktioneller Autonomie**) sowie eine latente oder manifeste Immunthyreopathie vom Typ Basedow. Durch die funktionelle Autonomie der Schilddrüsengewebs-knoten besteht die Gefahr der Manifestation einer

(latent) Hyperthyreose schon bei einer übermäßigen Jodaufnahme von 500 µg/Tag und höher (Bravermann und Roti, 1996; Er-mans und Camus, 1972). Bis zu 90% dieser Patienten sind primär euthyreot (Bauch, 1998). Auslösender Faktor ist häufig eine akute Exposition mit hohen Joddosen (z.B. jodhaltige Röntgenkontrastmittel [~5000 mg/Dosis] oder jodhaltige Medikamente [0,250-0,375 mg/Dosis] bzw. auch durch den Verzehr von jodreichen Meeresalgen (BgVV, 2001; De Smet et al., 1990; Eliason 1998; Heufelder und Wiersinga, 1999; Pennington, 1990; Salas Coronas et al., 2002; SKLM, 1988; Stanbury et al., 1998).

Eine **jodinduzierte Hyperthyreose** kann vor allem bei älteren Probanden (>40 Jahre) ausgelöst werden, wenn es nach Einführung der Jodprophylaxe in einem relativ kurzen Zeitraum von 1-2 Jahren zu einem raschen Überschreiten des Median der Jodausscheidung im Urin von 200 µg/L kommt. Die Häufigkeitsverteilung der Urinjodausscheidung war meistens asymmetrisch und schief verteilt zu den höheren Werten (Maximalwerte 1600 µg/L), was wiederum auf eine unnötig hohe Jodzufuhr hinweist. Die Gefahr der jodinduzierten Hyperthyreose war besonders hoch in Ländern, wie z.B. Tansania, Simbabwe oder Demokratische Republik von Kongo, in denen kein Monitoring der Qualität des verwendeten jodierten Speisesalzes (Überschreitung der Höchstmengen) und der Jodaufnahme der Bevölkerung stattfand. In Simbabwe stieg nach der plötzlichen Erhöhung der Jodzufuhr innerhalb von 18 Monaten die Inzidenzrate der jodinduzierten Hyperthyreosen um mehr als das Doppelte an von 2,8 pro 100000 im Jahre 1991 auf 7,4 pro 100000 Einwohner im Jahre 1995 (Delange et al., 1999; Stanbury et al., 1998). Man muss in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium der Autonomie und von der Joddosis mit Hyperthyreosen rechnen (Livadas et al., 1977).

Ein Anstieg der Hyperthyreose-Inzidenzrate wurde auch in der ehemaligen DDR zwischen 1984 und 1989 nach Einführung der Jodsalzprophylaxe sowie der Verfütterung von jodierten Mineralstoffmischungen an Rinder, Schweine und Schafe verzeichnet (Deckart et al., 1990; Klaua et al., 1991). Da die Verwendung von Jodsalz in der Bundesrepublik Deutschland langsam Verbreitung findet und die damit verbundene zusätzliche Jodaufnahme bislang zu keiner Überschreitung des normalen Upper Limit der Jodausscheidung im Urin (Median: 200 µg/L) geführt hat, wird der in Simbabwe beobachtete Manifestationsgipfel vermutlich in Deutschland ausbleiben. So lag beispielsweise der Medianwert der Jodausscheidung im Urin bei Senioren bei 99 µg/L (Manz et al., 1998). Eine Gefährdung älterer Schilddrüsenkranker ist daher nicht zu erwarten. Ohnehin wird die Häufigkeit derartiger Hyperthyreosen mit zunehmender Verbesserung der Jodversorgung der Bevölkerung deutlich zurückgehen (Baltisberger et al., 1995; Pickardt, 1994).

ad 2: Als Ursache des **Morbus Basedow**, einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, werden eine genetische Disposition, Virusinfektionen sowie Umwelteinflüsse, unter anderem auch die Jod- und Selenversorgung diskutiert. Bisher noch nicht im Einzelnen geklärte Autoimmunprozesse führen dazu, dass die Schilddrüse unkontrolliert große Mengen an Schilddrüsenhormonen produziert. Es lassen sich Autoantikörper vor allem gegen den TSH-Rezeptor (TRAK), weniger jedoch gegen den Natrium-Jodid Symporter (NIS) nachweisen, die die Wirkung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) nachahmen (Ajjan et al., 1998; 2000; Seissler et al., 2000). Der Morbus Basedow tritt gehäuft bei Frauen im dritten und vierten Lebensjahrzehnt auf.

Die Inzidenz des Morbus Basedow scheint von der alimentären Jodversorgung beeinflusst zu werden (Laurberg et al., 1991; 1998). Eine multizentrische Studie von Reinwein und Mitarbeitern (1987) erbrachte bei Basedow-Kranken in ausreichend jodversorgten Gebieten eine höhere Prävalenz von Schilddrüsenantikörpern als in Jodmangelgebieten. Dieser Unterschied ist aber auch in der gesunden Bevölkerung belegt. Der hier zugrunde liegende Mechanismus ist unklar, möglicherweise fördert Jodid in

höherer Dosierung die Antigenpräsentation des Immunsystems, sowie die Proliferation und funktionelle Aktivierung von Zellen, die in den Immunprozess involviert sind. Von den Ergebnissen dieser Studien lässt sich aber nicht ein Bereich eingrenzen, in dem die optimale Jodversorgung liegt um die Häufigkeit dieser Autoimmunerkrankung möglichst gering zu halten (Laurberg et al., 1998; 2000; Mann, 1994). Nach den Kriterien der WHO/UNICEF/ ICCIDD (2001) sollte allerdings der Median der Jodausscheidung im Urin 300 µg/L nicht überschreiten, um das Risiko einer Erkrankung infolge eines Jodexzesses für diese Patienten möglichst gering zu halten (Delange et al., 2002b). Die Verwendung von physiologischen Dosen, wie sie beim Einsatz von Jodsalz zur Anwendung kommen, ist jedoch völlig unbedenklich (Gärtner, 2000).

Die zunehmende Anwendung von CT-Untersuchungen, Angiographien und Herzkatheteruntersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln, die Verwendung von jodhaltigen Desinfektionsmitteln sowie die Verbreitung des jodhaltigen Antiarrhythmikums Amiodaron sind bei weitem die häufigste Ursache der jodinduzierten Hyperthyreose (Fassbender et al., 2001; Harjai und Licata, 1997; Heufelder und Wiersinga, 1999; Hintze, 1987; Roti und Uberti, 2001; Usadel, 1985). Wenngleich das Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose nach Applikation jodhaltiger Röntgenkontrastmittel als gering einzustufen ist (Häufigkeit liegt bei 0,25-0,34%), stellen die Hyperthyreose oder gar thyreotoxische Krise im Rahmen einer Jodkontamination, vor allem bei älteren Patienten ein ernst zu nehmendes, manchmal sogar lebensbedrohendes Krankheitsbild dar. Die Hyperthyreose-Patienten leiden unter anderem an grundloser Nervosität, Herzklopfen, Schweißausbrüchen, einem gesteigerten Hungergefühl bei bestehender Gewichtsabnahme, Durchfall und Schlafstörungen (Fajfr et al., 2003). Vor der Gabe jodhaltiger Substanzen, z.B. Medikamenten oder Röntgenkontrastmitteln, sowie vor Operationen sollte deshalb die Schilddrüsenfunktion untersucht werden (Fachinformation, 2002; Heufelder und Wiersinga, 1999; Pickardt, 1994; Rendl und Saller, 2001;).

Die Prävalenz medikamentös behandelter Hyperthyreosen mit/ohne Struma beträgt bei Frauen und Männern in Deutschland 0,9% bzw. 0,2%. Der Anteil der jodinduzierten Hyperthyreosen macht zahlenmäßig ungefähr die Hälfte aller Schilddrüsenüberfunktionen aus (Klausa et al., 1991; Melchert et al., 2002; Rendl und Saller, 2001).

- ad 3: Das Vorliegen einer subklinischen **Autoimmunthyreoiditis** (Hashimoto-Thyreoiditis) steigert die Empfindlichkeit gegenüber den inhibitorischen Effekten einer exzessiven Jodbelastung (Heufelder und Wiersinga, 1999; Saller et al., 1998). Bei diesen Patienten mit und ohne Funktionsstörung kann sich durch die Gabe von mehr als 200 µg Jodid zusätzlich zur normalen täglichen Jodidaufnahme eine manifeste Hypothyreose früher entwickeln (Mann et al., 1997).

Die Mechanismen, welche zu einer abnormen Immunreaktion führen und die Entstehung der Autoimmunthyreoiditis durch einen Jodexzess begünstigen, sind noch wenig geklärt. Entscheidend für die Entstehung einer Autoimmunthyreoiditis ist aber die genetische Disposition, wobei Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Nach den bisherigen Studien kann man von der Hypothese ausgehen, dass eine erhöhte Inzidenz von Autoimmunthyreoiditiden (AIT) nach höherer Jodsubstitution bei ausreichender Selenversorgung nicht auftritt. Selenmangel begünstigt das Auftreten von AIT (Duntas et al., 2003; Gärtner et al., 2002; Hotz et al. 1997). Auch reagiert eine unzureichend mit Jod versorgte Schilddrüse empfindlicher auf einen Jodüberschuss (Foley, 1992; Mariotti et al., 1996; Schuppert et al., 2000). Jodiddosen (100-200 µg/Tag), wie sie zur Prophylaxe und Therapie der endemischen Jodmangelstruma verwendet werden, können eine Immunthyreoiditis nicht provozieren (Braverman, 1998; Delange und Lecomte, 2000; Gärtner, 2000; Liesenkötter et al., 1996; Nohr et al., 2000).

Ältere Studien aus Japan zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten, die unter einer hohen Jodzufuhr (>1 mg Jodid täglich) eine Hypothyreose entwickelten, eine lymphozytäre Thyreoiditis hatten (Mizukami et al., 1993). In einer prospektiv, randomisierten deutschen Studie wurde Patienten mit Struma und ohne Hinweise für eine Autoimmunthyreoiditis 200 μg Jodid pro Tag über 12 Monate verabreicht. Die Schilddrüsengröße ging zurück, 3 Patienten entwickelten eine lymphozytäre Thyreoiditis, wobei 2 Patienten eine Hypothyreose und ein Patient eine Hyperthyreose hatten. Nach Absetzen der Jodidsubstitution normalisierte sich die Schilddrüsenfunktion, die Antikörpertiter sowie die lymphozytären Infiltrate gingen ebenfalls zurück (Kahaly et al., 1997).

In einer placebo-kontrollierten Studie bei Frauen mit einer subklinischen Hashimoto-Thyreoiditis und älteren Frauen (60-75 Jahre), die vorher einem Jodmangel ausgesetzt waren, kam es nach einer 28tägigen Supplementierung von 500 μg Jod zur üblichen Jodaufnahme (255 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) zu einer signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen Jodausscheidung im Urin (95% Konfidenzintervall) auf 221 (141-344) bzw. 402 (250-644) $\mu\text{g}/\text{L}$ im Vergleich zu den Kontrollen 41 (16-108) bzw. 82 (56-120) $\mu\text{g}/\text{L}$. Alle supplementierten Gruppen zeigten einen ähnlichen signifikanten Abfall des freien Thyroxin (fT_4) und kompensatorischen Anstieg des TSH-Spiegels im Serum als Zeichen einer nachteiligen Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Zufuhr von 750 μg und höher pro Tag für empfindliche Personen keinesfalls akzeptiert werden kann (Chow et al., 1991).

In einer Untersuchung an euthyreoten Patienten ($n=40$) mit Hashimoto-Thyreoiditis kam es nach einer 4-monatigen Supplementierung von 250 μg Kaliumjodid bei 6 Patienten zu einer subklinischen Hypothyreose und bei 1 Patienten zu einer klinisch manifesten Hypothyreose, so dass auch bei dieser niedrigen Dosierung zusätzlich zur üblichen Jodaufnahme aus der Nahrung nicht ausgeschlossen werden kann, dass Jodgaben den natürlichen Verlauf dieser Autoimmunerkrankung in Richtung Hypothyreose progressiv beeinflussen (Braverman, 1998; Reinhardt et al., 1998).

Da in Gebieten mit schwerem Selenmangel eine höhere Inzidenzrate von entzündlichen Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse aufgrund der verminderten Enzymaktivität der selenabhängigen Glutathion-Peroxidase besteht, so dass die Radikalbildung erhöht ist, haben Gärtner und Mitarbeiter in einer prospektiven, placebokontrollierten klinischen Studie mit Follow-up Patienten ($n=70$) mit einer solchen Autoimmunthyreoiditis mit 200 μg Selen supplementiert. Dadurch kam es bei den supplementierten Patienten zu einer Abnahme der durchschnittlichen Konzentration der TPO-Antikörper (Thyroid Peroxidase Antikörper) oder sogar zur Normalisierung der Werte. Offensichtlich kann auch bei einem milden Selenmangel durch die Selensubstitution die entzündliche Aktivität bei Patienten mit chronischer Autoimmunthyreoiditis verbessert werden (Gärtner et al., 2002; Gärtner und Gasnier, 2003). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer vergleichbaren klinischen Studie an solchen Patienten ($n=65$) in Griechenland erzielt (Duntas et al., 2003). Auch sprechen die Ergebnisse der SU.VI.MAX Studie in Frankreich dafür, dass Selen gegen diese Autoimmunerkrankung schützt (Derumeaux et al., 2003).

ad 4: Pharmakologisch wirksame Joddosen (über 1000 μg Jodid/Tag) können folgende Wirkungen auslösen:

1. Akute Blockade der Jodaufnahme in der Schilddrüse (**Wolff-Chaikoff-Effekt**). Hohe intrathyreoidale Jodidkonzentrationen (normal $0,7 \pm 0,3$ mg/g) (Reiners et al., 1998) hemmen die Organifikation von Jodid selbst und auch die Sekretion von Schilddrüsenhormon.

2. Bei Persistenz dieses Jodüberschusses kommt es durch Adaptation auch zur Abnahme des Natrium-Jodid-Symporter (NIS) und der Thyroid Peroxidase (TPO) mRNA, wodurch sich langfristig eine **Hypothyreose** und Struma entwickeln kann (Eng et al., 1999; Roti und Vagenakis, 1996).
3. Die Reduktion des intrathyreoidalen Jodumsatzes und der Kolloidproteolyse und damit Verminderung der Hormonfreisetzung ist bei Hyperthyreose besonders ausgeprägt, eine Wirkung, die man sich früher bei der so genannten Plummerung von Hyperthyreosen zu Nutzen machte (Bürgi et al., 1982; Wolff, 1969).

Zu beachten ist außerdem, dass Substanzen mit hohem Jodgehalt (Natrium-Ipodat, andere jodhaltige Röntgenkontrastmittel, jodhaltige Medikamente, wie z.B. Amiodaron) auch in den Schilddrüsenhormonstoffwechsel eingreifen können. Das bei der Verstoffwechslung dieser Substanzen in exzessiven Mengen freigesetzte Jodid hemmt über den genannten Mechanismus die Bildung und Freisetzung von Schilddrüsenhormon. So wurden bei Patienten nach Gaben von Amiodoran, einem jodhaltigen Medikament, 7 bis 400fach erhöhte Serumkonzentrationen an anorganischem Jodid gemessen (Bereich 3,5-208,2 µg/dl, Median 36,6 µg/dl) (Saller et al., 1998).

Eine klinische Rolle spielt die jodinduzierte Hypothyreose bei Neugeborenen nach Anwendung von jodhaltigen Hautdesinfizientien bei Mutter oder Säuglingen. Neugeborene sind besonders empfindlich gegenüber dem Wolff-Chaikoff-Effekt, da deren unreife Schilddrüse noch nicht in der Lage ist, bei einer Überladung die Aufnahme von Jodid aus dem Plasma zu reduzieren (Sherwin, 1982; Smerdely et al., 1989).

Eine **jodinduzierte Hypothyreose** infolge des Wolff-Chaikoff-Effekts kann auch alimentär bedingt sein, so nach Verzehr von jodreichen Meeresalgen (167-36700 µg/100 g) oder durch einen hohen Jodgehalt des Trinkwassers (>460 µg/L) (BgVV, 2001; Hou et al., 1997; Konno et al., 1994; Laurberg et al., 2001; Mu et al., 1987; Zhao et al., 2000). Bei Fischern auf der Insel Hokkaido in Japan entwickelte sich durch den traditionellen hohen Verzehr von jodreichen Algen und Seetang die sog. Küstenstruma (Suzuki et al., 1965). Über 50% der untersuchten japanischen Patienten wurden wieder euthyreot, d.h. die Schilddrüsenfunktion normalisierte sich, wenn die hohe alimentäre Jodzufuhr über Algenprodukte eingeschränkt wurde. Die Jodkonzentration im Serum war 122 µg/dl (normal 4-9 µg/dl) und die Jodausscheidung im Urin dieser Patienten lag teilweise bei 13,05 mg/Tag (normal weniger als 2 mg/Tag) (Haraguchi et al., 1986; Matsubayashi et al., 1998; Tajiri et al., 1986).

- ad 5: Abzugrenzen sind seltene Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring, eine Jodallergie oder pseudoallergische Reaktion nach Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln, jodhaltigen Desinfektionsmitteln, jodhaltigen Kosmetika oder jodhaltigen Medikamenten bzw. dem jodhaltigen Farbstoff Erythrosin.

Bei der **Dermatitis herpetiformis Duhring** handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die häufig mit einer glutensensitiven Enteropathie (Zöliakie) einhergeht. Methode der Wahl ist heute eine glutenfreie Diät, unter der sich die typischen stark juckenden Hauterscheinungen zurückbilden (Reunala, 1991). Charakteristisch für diese Erkrankung ist ihre Provozierbarkeit durch Halogene, was früher zu diagnostischen Zwecken genutzt wurde. Die dabei eingesetzte Menge liegt jedoch deutlich über der empfohlenen Jodaufnahme (Merk, 1994; Plewig und Strzeminski, 1985).

Im Falle der **Jodallergie** muss man unterscheiden zwischen der äußerst seltenen, sich als Kontaktekzem manifestierenden allergischen Reaktion vom Spättyp auf Jod und der sehr viel häufigeren Intoleranzreaktion auf jodhaltige Röntgenkontrastmittel oder Medikamente (Baumgartner, 1976; Kincaid et al., 1981; Soria et al., 1990; Vaillant et

al., 1990). Dabei kann es zu einer unspezifischen Jodanlagerung an Aminosäuren von Körpereiwießen kommen, die dadurch ihre Eigenschaften ändern und als Hapten oder Antigen wirken. Personen mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring oder Jodallergie müssen eine Belastung mit größeren Mengen Jod wie z.B. eine Röntgenuntersuchung mit jodhaltigem Kontrastmittel oder eine Behandlung mit jodhaltigen Lösungen oder Tinkturen und die Aufnahme *hoher* Jodmengen (1 mg/Tag) meiden. Nach Verzehr von Kelp-Präparaten (15 mg Jod pro Tablette) wurden in den USA entzündliche Hautveränderungen (sog. Kelp-Akne) beobachtet, die sich nach Absetzen der Tabletten rasch zurückbildeten. Jod und Jodsalze, wie sie in jodiertem Speisesalz verwendet werden, sind aufgrund ihrer geringen Molekülgröße nicht in der Lage als Allergen zu wirken und können somit keine allergische Hautreaktionen auszulösen oder verschlimmern (Gärtner, 2000; Großklaus, 1994; Merk, 1994; Scriba und Pickardt, 1995; Seif, 1991).

Der jodhaltige Farbstoff **Erythrosin** (E 127) wird fälschlicherweise dafür verantwortlich gemacht, eine Jodallergie und Störungen der Schilddrüsenfunktion auszulösen. Erythrosin ist ein vierfach jodiertes Dinatriumsalz des Fluoreszeins und besteht zu 57,7% seines Gewichtes aus Jod. Er ist bekannt als Auslöser pseudoallergischer Reaktionen, die Allergien ähneln, aber nicht immunologisch vermittelt sind. Erythrosin ist als Lebensmittelfarbstoff in der EU nur für das Färben von bestimmten Lebensmitteln, z.B. von Bigarreaux-Kirschen in Sirup und Obstcocktails (150 mg/kg) zugelassen. Personen, die diesen Farbstoff nicht vertragen, können ihn durch Verzicht auf den Verzehr dieser Kirschen leicht vermeiden. Angaben über die Häufigkeit einer Unverträglichkeit von Erythrosin liegen nicht vor. Erythrosin ist wiederholt von JECFA evaluiert worden (IPS, 2000). Es wurde auf der Basis eines menschlichen NOAEL von 60 mg/Tag für Veränderungen des Schilddrüsenhormonstatus ein ADI von 0 bis 0,1 mg/kg/Tag festgesetzt. Eine Person von 60 kg Körpergewicht würde diesen ADI überschreiten, wenn sie regelmäßig 30 g Cocktaillkirschen täglich verzehren würde. Eine Überschreitung des NOAEL für Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel wäre mit Verzehr von 300 g gefärbter Kirschen zu erzielen. Erythrosin wird von Menschen kaum absorbiert. Die Gabe von 75 bis 80 mg Erythrosin, das mit Jod¹³¹ markiert war, führte bei 4 Versuchspersonen zu einer 100% Ausscheidung im Stuhl. Bei zwei Versuchspersonen kam es zu einer Ausscheidung von 80 und 90% der markierten Jodmenge, ohne das Jod¹³¹ im Körper, im Urin oder im Serum nachweisbar war (unvollständige Stuhlsammlung?). Es wurde eine potentielle initiale Retention im Körper von $1,2 \pm 0,4\%$ errechnet. Die T₄ und T₃ Spiegel änderten sich nicht. Der Mechanismus der Beeinflussung des Schilddrüsenhormonspiegels (erhöhtes TSH und T₄, erniedrigtes T₃) nach hohen Erythrosindosen, 200 mg/Tag, konnte nicht aufgeklärt werden. Bei Tieren scheint Erythrosin die Dejodase Typ I zu hemmen (Poulsen, 1993). Aus den vorliegenden Studien lässt sich schließen, dass Erythrosin nur zu einem geringen Teil absorbiert wird (Katamine et al., 1987). Absorbiertes Erythrosin wird im Körper nicht sicher deiodiniert sondern intakt an Eiweiße gebunden. Der Einfluss auf die Schilddrüsenhormonsekretion von hohen Dosen lässt sich nicht sicher einer Freisetzung von Jod aus Erythrosin zuschreiben.

11.3.5 Mögliche Risikogruppen

Als empfindliche Risikogruppe gegenüber einem Jodüberschuss gelten Schwangere und Frühgeborene, Neugeborene, Kleinkinder und ältere Menschen, die im Jodmangel aufgewachsen sind, mit einer funktionellen Autonomie sowie Patienten mit einer genetischen Disposition für eine Autoimmunthyreoiditis (Bürgi et al., 1982; Gärtner, 2000; Food Standards Agency, 2002). Dabei besteht eine gewisse Unsicherheit, das "Fenster der Jodaufnahme" zu bestimmen, bei dem allgemein weniger Schilddrüsenenerkrankungen auftreten (Laurberg et al., 1998; 2001). Nach Einschätzung der WHO/UNICEF/ICCIDD (2001) besteht im Bereich der optimalen Jodversorgung, d.h. bei einem Median der Jodurie von 100-199 µg/L, kein Risiko für empfindliche Gruppen mit unerkannter funktioneller Autonomie. Erst bei einer exzessiven

Jodaufnahme, bei welcher der Median der Jodurie $>300 \mu\text{g/L}$ überschritten wird, ist auch mit einem erhöhten gesundheitlichen Risiko für empfindliche Personen mit einer funktionellen Autonomie oder autoimmunen Erkrankung der Schilddrüse zu rechnen.

11.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Jod

Als "Probable safe upper limits" werden von der FAO/WHO für Kinder (1-12 Jahre) und Erwachsene Dosierungen von 50 bzw. 30 μg Jod pro kg Körpergewicht und Tag angegeben (FAO/WHO, 2001). Das entspricht z.B. einer täglichen Menge von 1900 μg für ein 12-jähriges 38 kg schweres Mädchen oder 1800 μg für einen 60 kg schweren Erwachsenen. Ein Unsicherheitsfaktor (UF) wurde nicht berücksichtigt (FAO/WHO, 2001).

Der Food and Nutrition Board (FNB) der USA und Kanada haben für Kinder, Jugendliche und Erwachsene (≥ 19 Jahre) unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors (UF) von 1,5 unterschiedliche "Tolerable Upper Intake Level" (UL) von 200 bis 1100 $\mu\text{g/d}$ festgelegt (FNB, 2001).

Unter Zugrundelegen eines größeren Unsicherheitsfaktors (UF) von 3,0 wurde vom seinerzeitigen Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) ein UL von 600 μg pro Tag für Erwachsene abgeleitet. ULs für Kinder wurden berechnet anhand des UL für Erwachsene auf der Basis der Körperoberfläche (Körpergewicht^{0.75}) (SCF, 2002).

In der Tabelle 34 sind zur besseren Übersicht die ULs für Jod der verschiedenen Altersgruppen der drei Gremien gegenübergestellt.

Die verschiedenen Gremien (FAO/WHO, FNB, SCF) stellen bei ihrer Risikobewertung gleichermaßen die hier beschriebenen Effekte, insbesondere die Wirkungen eines Jodüberschusses auf die Schilddrüsenfunktion, welche von dem gegenwärtigen Jodversorgungsstatus abhängen, in den Vordergrund. Die Unterschiede in der Höhe der abgeleiteten Tolerable Upper Intake Levels (UL) resultieren vor allem aus der sehr unterschiedlichen Handhabung des Unsicherheitsfaktors. Dies zeigt ein gewisses Maß an Unsicherheit bei der Beurteilung der gleichen Studienergebnisse, ist jedoch letztlich auf die immer noch bestehende z.T. sehr unterschiedliche Jodversorgungssituation in den einzelnen Ländern zurückzuführen, welche das "Fenster der Jodaufnahme" bestimmt, bei dem allgemein weniger Schilddrüsenerkrankungen auftreten (Laurberg et al., 2001). Der SCF vertritt dabei die Auffassung, dass die ULs auf Bevölkerung mit Jodmangelerkrankungen nicht anwendbar sind, da diese auf eine Jodbelastung empfindlicher reagieren (SCF, 2002).

Tabelle 34: Gegenüberstellung der ULs der FAO/WHO Expert Consultation, des FNB und des SCF

Altersgruppe	UL (FAO/WHO, 2001) µg/kg KG/Tag	UL (FNB; 2001) µg/Tag	UL (SCF, 2002) µg/Tag
Frühgeborene	100	-	-
Säuglinge , 0-6 Monate	150	-	-
Säuglinge, 7-12 Monate	140	-	-
Kinder , 1-3/4-6 Jahre	50	200/300	200/250
Schulkinder, 7-10/11-14 Jahre	50	600	300/450
Heranwachsende , 14-18 Jahre	30	900	500
Erwachsene (≥ 19 Jahre)	30	1100 (900) ¹	600
Schwangere und Stillende	40	1100 (900) ¹	600

¹ 14-18 Jahre

Dagegen hat das Expertengremium des Vereinigten Königreichs über Vitamine und Mineralstoffe (EVM) keinen Safe Upper Level für eine sichere Gesamttageszufuhr von Jod ableiten können. Stattdessen wurde ein so genannter Guidance Level von 0,5 mg/Tag (entsprechend 0,003 mg/kg Körpergewicht bei einem 60 kg schweren Erwachsenen) für Supplemente festgelegt. Bei dieser Jodmenge, welche zusätzlich mit dem Jod aus der Nahrung (0,43 mg/Tag = 97.5 Perzentile) aufgenommen werden kann, werden vom EVM für den Erwachsenen keinerlei Nebenwirkungen erwartet (entsprechend einer Zufuhr von insgesamt 0,94 mg bzw. 0,015 mg/kg Körpergewicht und Tag). Im Gegensatz zum SCF ist das EVM nicht der Auffassung, dass ein UF berücksichtigt werden sollte (Food Standards Agency, 2003).

Das BgVV und die DGE hatten seinerzeit aus Vorsorgegründen zum Schutz von empfindlichen Verbrauchern infolge des bestehenden chronischen Jodmangels empfohlen, dass die alimentäre Jodzufuhr bei Erwachsenen 500 µg/Tag generell nicht überschreiten sollte (BgVV, 2002; D-A-CH, 2000). Die derzeitige Jodversorgung hat sich in Deutschland wie auch in zahlreichen anderen europäischen Ländern weiterhin verbessert, jedoch sind die Folgen des chronischen Jodmangels in den älteren Generationen noch nicht überwunden. Aus diesem Grunde kann als sichere Gesamttageszufuhr von Jod kein UL akzeptiert werden, der diese vulnerable Personengruppe nicht berücksichtigt. Das BfR vertritt deshalb die Auffassung, dass deshalb auch die abgeleiteten ULs des SCF nicht anwendbar sind. Eine Festlegung von Höchstmengen in Einzelprodukten anhand der vorgestellten Formeln (s. Kapitel 3.3.2.1) ist somit nicht möglich.

Nach wie vor sollte deshalb als sichere Gesamttageszufuhr von Jod bei Erwachsenen eine alimentäre Aufnahmemenge von 500 µg/Tag generell nicht überschritten werden. Diese korrespondiert mit einer Jodausscheidung im Urin von 300 µg/L. Damit lassen sich auch bei bestehender kompensierter Autonomie der Schilddrüse in der Regel keine Hyperthyrosen auslösen. Physiologische Jodmengen von 150-200 µg pro Tag, wie sie auch in Form von Jodsalz über die Nahrung verteilt aufgenommen werden, haben weder einen negativen Einfluss auf die überschießende Hormonproduktion der Basedow-Schilddrüse, noch können sie zu einer Stoffwechsellentgleisung bei vorhandener Autonomie führen oder sonstige Nebenwirkungen hervorrufen. Ebenso wird durch die Festlegung von Höchstmengen (10 mg/kg) bei der Jodierung von Futtermitteln sichergestellt, dass über tierische Lebensmittel, insbesondere Milch und Eier, nur Jodmengen aufgenommen werden, die in diesem physiologischen Bereich liegen (Großklaus, 1999).

Als ergänzende Maßnahme zur Jodsalzprophylaxe wird eine verstärkte Jodsupplementierung der Futtermittel diskutiert, um die Jodgrundversorgung des Menschen über tierische Lebensmittel zu erhöhen (Rambeck et al., 1997). Als Gegenargument wird angeführt, dass z.B. Kuhmilch durch die Verwendung von Jod im Futter bzw. den Einsatz von jodhaltigen Zitzendesinfektionsmitteln ein Vielfaches der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angegebenen Höchstmengen an Jod enthalten würde. Zweifelsohne wurden in der Vergangenheit in Australien und in Großbritannien Ausbrüche von jodinduzierten Hyperthyreosen registriert, die auf eine Kontamination der Milch nach Anwendung von jodhaltigen Euterdesinfektionsmitteln oder einen zu hohen Jodgehalt im Futter zurückzuführen waren (Nelson et al., 1988; Phillips et al., 1988; Wheeler et al., 1982). Bei den in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen jodhaltigen Zitzendesinfektionsmitteln mit 3000 mg/kg in der anwendungsfertigen Zubereitung ist die Jodbelastung der Milch minimal und bewegt sich nach Abtropfverlusten zwischen 0 und 40 µg/kg Milch. Diese geringe Menge resultiert aus der schlechten Verfügbarkeit von organisch gebundenem Jod in den Zitzendesinfektionsmitteln, z.B. Povidon-Iod (BGA, 1991; Heeschen, 1997). Das oftmals verwendete Argument betraf den früheren Einsatz von Zitzendesinfektionsmitteln mit Jodgehalten von 5000-10000 mg/kg, wodurch Jodgehalte in der Milch von 200-500 µg/kg möglich waren. Derartige Zitzendesinfektionsmittel sind in der Bundesrepublik Deutschland nicht mehr im Verkehr.

Eine Überversorgung mit Jod durch eine unkontrollierte Jodierung der Mineralstoffgemische bzw. der Futtermittel ist in Deutschland durch die Festlegung von Höchstmengen nach dem Futtermittelgesetz ebenfalls ausgeschlossen. So sind die Jodfuttermittelkonzentrationen auf 4 mg/kg für Equiden und 10 mg/kg für sonstige Tierarten festgesetzt, um eine optimale Versorgung der Tiere unter Berücksichtigung der Leistung sicherzustellen und andererseits Schädigungen der Gesundheit von Tier und Mensch auszuschließen (Großklaus, 1999). Der Ausschuss "Rückstandsprobleme durch Arzneimittel" der DVG e.V. empfiehlt, dass der Gesamtjodgehalt der Milch 500 µg/kg nicht überschreiten sollte und der durch ein Zitzendesinfektionsverfahren bewirkte Jodanstieg in der Bestandmilch nicht mehr als 150 µg/kg betragen sollte (Hamann und Heeschen, 1982; Preiß et al., 1997). Die genannte Höchstmenge nach Futtermittelrecht (10 mg/kg) entspricht allerdings einem Vielfachen der Bedarfsempfehlungen für Milchkühe und Zuchtsauen (0,5 bzw. 0,6 mg Jod/kg Futtertrockensubstanz). Untersuchungen mit wachsenden Schweinen belegen, dass mit Zusätzen von 10 mg/kg Futter die T₃-Serumkonzentrationen vermindert waren (Schöne, 1999). Ggf. sollten die Jodfuttermittelkonzentrationen für Nutztiere weiter gesenkt werden, um einen Jodexzess und mögliche gesundheitliche Schäden bei den Tieren zu vermeiden. Dadurch würde auch die Jodexposition des Menschen über tierische Lebensmittel verringert werden. Keinesfalls aber existiert eine so genannte „Mehrfachjodierung“ über Jodsalz und Tierfutter (Braunschweig-Pauli, 2000).

Durch kontrollierende Maßnahmen sollte allerdings sichergestellt werden, dass der Median der Jodausscheidung im Urin von Schulkindern und Erwachsenen möglichst im optimalen Bereich von 100-199 µg/L liegen sollte. Insbesondere sollte eine plötzliche Erhöhung der Jodzufuhr vermieden werden, damit es nicht zu einem raschen Überschreiten des Median der Jodausscheidung im Urin von 200 µg/L kommen kann. Nach Einschätzung der WHO/UNICEF/ICCIDD (2001) steigt bei einer Jodausscheidung von 200-299 µg/L das Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose bei empfindlichen Personen an. Bei einer Jodurie >300 µg/L steigt dann auch das Risiko, dass sich immunologisch bedingte Erkrankungen der Schilddrüse entwickeln können (Delange et al., 2002b; Stanbury und Dunn, 2001).

In Ländern mit einer ausreichenden Jodversorgung der Bevölkerung über mehrere Generationen, wie z.B. in den USA oder auch in asiatischen Ländern, in denen aufgrund des habituellen Verzehrs von jodreichen Meeresalgen und Seetang keine Jodsalzprophylaxe erforderlich ist, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von gesundheitlichen Beeinträchtigungen sehr gering oder tritt erst bei größeren Jodmengen (1000 µg und mehr) durch solche Algenprodukte ein. In einem epidemiologischen Survey in China an 16 287 Einwohnern aus 3 Re-

gionen mit unterschiedlicher Jodversorgung zeigte sich, dass die Prävalenz subklinischer Hyperthyreosen in Regionen mit Jodmangel 3,9 % betrug und damit höher war als in Regionen mit einem Jodexzess (1,9 %). Der Median der Jodausscheidung im Urin lag in diesen Regionen bei 103 bzw. 615 µg/L (Yang et al., 2002). Das Auftreten einer jodinduzierten Hyperthyreose nach Jodexposition ist somit abhängig von der Joddosis und der geographischen Region bzw. der Strumaprävalenz. In endemischen Jodmangelgebieten, zu denen Deutschland gehört, ist mit einer 10fach höheren Inzidenz an jodinduzierten Hyperthyreosen zu rechnen als in Regionen bzw. Ländern, in denen schon seit Generationen kein Jodmangel mehr vorkommt, wie beispielsweise in den Niederlanden oder den USA (Henzen et al., 1999).

11.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Jod in Nahrungsergänzungsmitteln

11.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Gegenwärtig werden bei Nahrungsergänzungsmitteln pro empfohlener Tagesverzehrsmenge Jodzusätze von **100 µg** akzeptiert (BgVV, 1999). Diese Obergrenze gilt nicht für diätetische Nahrungsergänzungsmittel, welche die besonderen Ernährungserfordernisse, z.B. von Schwangeren und Stillenden, berücksichtigen sollen. Rein rechnerisch besteht derzeit unter Zugrundelegen der 95. Perzentile (209,6 µg/Tag) und der zusätzlichen Aufnahme von 100 µg pro Tagesverzehrsmenge eines Nahrungsergänzungsmittels noch ausreichend Spielraum, um die sichere Gesamttageszufuhr von 500 µg nicht zu überschreiten.

Vorteile: Es besteht eine individuelle Möglichkeit zur Nahrungsergänzung, insbesondere für Personen, die sich vegetarisch ernähren und/oder unzureichend jodhaltige Produkte (Milch und Milchprodukte, Seefische) und mit Jodsalz zubereitete Speisen und Lebensmittel verzehren.

Nachteile: keine

b) Festlegung einer zulässigen Höchstmenge auf **500 µg** basierend auf dem Vorschlag des Expertengremiums des Vereinigten Königreichs für Erwachsene (Food Standards Agency, 2003)

Vorteile: Nahrungsergänzungsmittel aus dem UK wären auch in Deutschland verkehrsfähig.

Nachteile: Die in Deutschland als sicher erachtete Gesamttageszufuhr von 500 µg würde deutlich überschritten werden, so dass für empfindliche Verbraucher, insbesondere für ältere Menschen mit unerkannter Autonomie der Schilddrüse eine akute Gesundheitsgefährdung besteht. Derartig hoch dosierte jodhaltige Präparate sind in Deutschland als Arzneimittel zur Therapie von Jodmangelzuständen zugelassen. Es müsste ein Warnhinweis vorgeschrieben werden (Fachinformation, 2002).

11.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Jod in angereicherten Lebensmitteln

Die Methode der Wahl zur Verbesserung des Jodversorgungsstatus der Bevölkerung ist die Verwendung von jodiertem Speisesalz (Clar et al., 2002; WHO/UNICEF/ICCIDD, 1996; Wu et al., 2002). Durch die gesetzlich festgelegte Höchstmenge von 15-25 mg pro kg Salz werden bei einem täglichen Verzehr von 5 g Salz etwa 100 µg Jod zusätzlich aufgenommen. Der Anteil Jod im Salz ist so berechnet, dass keine Überdosierung erfolgt, auch wenn alle Nahrungsmittel mit jodiertem Speisesalz hergestellt würden. Die ernährungsphysiologisch

erwünschte Anhebung des Jodgehaltes der Nahrung ist technologisch sinnvoll und kann mit der zu fordernden Sicherheit des mengenmäßigen Zusatzes nur über das rezepturmäßig eingesetzte Speisesalz erfolgen. Dies ermöglicht einerseits eine kontrollierte Zufuhr von Jod und verhindert andererseits eine Überversorgung, die bei Direktanreicherung von Lebensmitteln nicht auszuschließen wäre.

Aus diesem Grunde empfiehlt das BfR, sich bei der EU-Kommission mit Nachdruck dafür einzusetzen, dass in den Erwägungsgründen der zur Diskussion stehenden Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) über den Zusatz von Vitaminen, Mineralstoffen und bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln die Verwendung von Jod, ähnlich wie dies bei Fluorid empfohlen wird, auf Salz beschränkt wird. Auf internationaler Ebene unterstützen WHO, UNICEF und ICCIDD die Jodierung von Speisesalz und nicht den Zusatz von Jod zu anderen Lebensmitteln. Die übermäßige Verwendung von Jod kann für den Verbraucher schädlich sein. Eine Ausweitung der Jodanreicherung auf weitere Lebensmittel, ausgenommen Nahrungsergänzungsmittel, ist wegen der Gefahr der Auslösung einer lebensbedrohlichen thyreotoxischen Krise bei älteren Menschen mit einer unerkannten Autonomie der Schilddrüse abzulehnen. Desgleichen sollten europaweit einheitliche Höchstmengen (20-40 mg/kg Salz) bei der Jodierung von Speisesalz und für den Jodgehalt in Nahrungsergänzungsmitteln festgelegt werden. Zum Abbau von Handelshemmnissen sollten die im Anhang 2 dieser Verordnung genannten Jodverbindungen auch für die Verwendung in Salz zugelassen werden. Dies hätte zur Folge, dass die zur Zeit bestehenden Handelshemmnisse für mit Jodsalz hergestellte Produkte beseitigt werden.

Für eine Optimierung der Jodversorgung sollte angestrebt werden, die Jodausscheidung im Urin auf 100-199 µg/L anzuheben. Zur Erreichung dieses Ziels bietet sich als entscheidender Schritt zum Ausgleich des Jodmangels eine Steigerung des Umsatzes von Jod-Sacksalz im Lebensmittelhandwerk und der Lebensmittelindustrie an. Würde sich der Anteil von Jodsalz am gesamten Absatz vom Großgebundesalz von derzeit 35 auf 70% erhöhen, entspräche dies einer zusätzlichen Jodzufuhr von durchschnittlich etwa 80 Mikrogramm pro Tag. Die Bevölkerung Deutschlands würde damit hinsichtlich der Jodversorgung mit der Bevölkerung der Schweiz und Österreichs gleichgestellt werden und würde ein Jodversorgungsniveau erreichen, das sowohl die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (Erwachsene 180-200 µg/Tag) als auch die Kriterien der WHO erfüllt (Erwachsene >150 µg/Tag) (D-A-CH, 2000; Manz et al., 1998; WHO, 1996).

Die bisher erteilten Ausnahmegenehmigungen zur direkten Anreicherung von Lebensmitteln mit Jod bei Butter und Eiern sollten die Ausnahme bleiben. Weitere Ausnahmegenehmigungen sollten nicht erteilt werden. Langfristig sollte eine zusätzliche Jodversorgung nur über Jodsalz erfolgen.

Besondere Aufmerksamkeit muss der Jodversorgung von nichtgestillten Säuglingen und Kleinkindern gewidmet werden, die einen relativ niedrigen Salzverzehr haben (Clar et al., 2002). Aus diesem Grunde sind nach EU-Recht in Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung eine Mindestmenge von 5 µg Jod pro 100 kcal vorgeschrieben sowie in industriell hergestellter Getreidebeikost und anderer Beikost ein Höchstwert von 35 µg Jod pro 100 kcal nicht überschritten werden sollte. Die Hersteller sind gefordert, die gesetzlich gegebenen Möglichkeiten der Jodanreicherung auch bei reinen Vollkorngetreideprodukten zu nutzen. Bei der Selbstherstellung von Beikost ist die Jodversorgung des Säuglings dagegen immer noch ein Problem (Kersting et al., 1999).

11.4.2.1 Mögliche Handlungsoptionen

a) Beibehaltung der bestehenden Praxis

Vorteile: Die Verwendung von Jodsalz gilt als Methode der Wahl zur Verbesserung der Jodversorgung der Bevölkerung, da jedermann täglich Salz verwendet und die Salzjodierung die einzige Möglichkeit darstellt, die Jodierung unter Kontrolle zu halten.

Nachteile: Bei Erwachsenen beträgt durch Zusatz von Jodsalz der durchschnittliche Verzehr von Jodsalz ca. 1 g/Tag. Entsprechend gering ist die hierauf zurückzuführende Jodzufuhr (20 µg/Tag). Eine Erhöhung des Speisesalzkonsums ist im Haushalt u.a. aus Gründen der Hypertonieprophylaxe nicht erwünscht. Andererseits liegt der Anteil des Jod-Sacksalzumsatzes einschließlich Jod-Pökelsalzumsatzes am Gesamt-Speisesacksalzumsatz derzeit nur bei etwa 35%, so dass die angestrebte Verbesserung der Jodversorgung von 150-200 µg/Tag durch die ausschließliche Verwendung von Jodsalz in der gesamten Nahrung noch keinesfalls erreicht wurde (Manz et al., 1998).

b) Erweiterung der Anreicherung auf bestimmte Lebensmittelgruppen unter Festlegung von Höchstmengen

Der überarbeitete Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen, Mineralstoffen und bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln vom 10.11.2003 (KOM (2003) 671 endgültig) erlaubt eine freiwillige Anreicherung von Lebensmitteln mit Jod. Jod muss dann mindestens in einer signifikanten Menge vorhanden sein, wie sie im Anhang der Richtlinie 90/496/EWG definiert ist. Demzufolge würde eine Mindestmenge von 22,5 µg/ 100 g Produkt erforderlich sein (z.B. könnten Frühstückscerealien, Süßwaren, Brot, Getränke etc. jeweils 225 µg/kg bzw. L zugesetzt werden).

Vorteile: Eine weitere Anhebung der Jodzufuhr ist möglich, zumal derzeit die Jodversorgung in Deutschland noch nicht optimal ist.

Nachteile: Eine Gefährdung der Gesundheit durch eine unkontrollierte Jodzufuhr kann nicht ausgeschlossen werden, da sich bei Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs die Verzehrsmenge dieser Lebensmittel nicht nach den Mengen der darin enthaltenen Nährstoffe richtet, sondern durch Faktoren wie Hunger, Durst, Appetit und Verfügbarkeit bestimmt wird. Bei einem Zusatz dieser o.g. Mindestmenge würden beispielsweise nach Verzehr von 60 g Frühstückscerealien, 20 g Süßwaren und 1 Liter eines Erfrischungsgetränks bereits 243 µg Jod zusätzlich aufgenommen. Rein rechnerisch würde dann unter Berücksichtigung der 95. Perzentile (209,6 µg) (Manz et al., 1998) und einer Tagesverzehrsmenge von 100 µg über Nahrungsergänzungsmittel (BgVV, 1999) die sichere Gesamttageszufuhr von 500 µg bereits überschritten.

Für Jod besteht nach Einschätzung des BfR unter Berücksichtigung der empfindlichsten Verbraucher mit einer unerkannten funktionellen Autonomie der Schilddrüse bei der Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. zum Zwecke der Anreicherung von Lebensmitteln definitionsgemäß ein hohes Risiko für unerwünschte Wirkungen. Das BfR empfiehlt deshalb die derzeitige Höchstmengenregelung für Nahrungsergänzungsmittel (100 µg/Tag) beizubehalten (Option a) und nur Jodsalz als das geeignete Trägerlebensmittel einzusetzen, da hiermit sichergestellt werden kann, dass vorhersehbare Mengen an Jod von der allgemeinen Bevölkerung aufgenommen werden können und die sichere Gesamttageszufuhr von 500 µg Jod nicht überschritten wird. Die Jodierung von Futtermitteln liefert indirekt einen signifikanten Beitrag zur Jodversorgung. Kontrollierende Maßnahmen sind erforderlich, um das Optimum der Jodversorgung zu erreichen und einhalten zu können.

11.5 Wissenslücken

- Regelmäßiges Jod-Monitoring alle 5 Jahre zur Erfassung der Jodversorgung und des Jodversorgungsstatus der deutschen bzw. europäischen Bevölkerung ist dringend erforderlich, da durch die geplanten einschneidenden gesetzlichen Vorschriften auf EU-Ebene mit Änderungen der Anteile verschiedener Jodquellen an der Gesamtjodversorgung zu rechnen ist.
- Es fehlen aktuelle Daten über zeitliche Trends der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland und Europa.
- Es fehlen aktuelle Daten zum Jodgehalt jodreicher und mit Jodsalz angereicherter Lebensmittel oder der Gesamtnahrung, um eine mögliche Überdosierung von Jod über Lebensmittel auszuschließen.

11.6 Literatur

Ajjan RA, Findlay C, Metcalfe RA, Watson PF, Crisp M, Ludgate M, Weetman AP (1998) The modulation of the human sodium iodide symporter activity by Graves' disease sera. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 1217-1221.

Ajjan RA, Kemp EH, Waterman EA, Watson PF, Endo T, Onaya T, Weetman AP (2000) Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 2020-2027.

Anke M, Gleis M, Angelow L, Groppe B, Illing H (1994) Kupfer, Jod und Nickel in Futter- und Lebensmitteln. *Übers. Tierernaehrg.* 22: 321-362.

Anke M, Gleis M, Groppe B, Rother C, Gonzales D (1998) Mengen-, Spuren- und Ultraspurenelemente in der Nahrungskette. *Nova Acta Leopoldina NF 79 (Nr. 309):* 157-190.

Anke M, Gleis M, Rother C, Vormann J, Schäfer U, Röhrig B, Drobner C, Scholz E, Hartmann E, Möller E, Sülzle A (2000) Die Versorgung Erwachsener Deutschlands mit Iod, Selen, Zink bzw. Vanadium und mögliche Interaktionen dieser Elemente mit dem Iodstoffwechsel. In: *Aktuelle Aspekte des Iodmangels und Iodüberschusses. Interdisziplinäres Iodsymposium. K Bauch (Hrsg.) Blackwell-Wiss.-Verl., Berlin, Wien, S. 147-176.*

Anke M, Hennig A, Groppe B, Seffner W, Kronemann H (1982) Der Einfluß von Jod und Zink auf den Jod- bzw. Zinkstatus und die Schilddrüsenfunktion von wachsenden Schweinen mit glukosinolatreichem Rapsextraktionsschrot im Alleinfutter. *Mengen- und Spurenelemente 2:* 395-406.

Aquaron R, Delange F, Marchal P, Lognone V, Ninane L (2002) Bioavailability of seaweed iodine in human beings. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 48: 563-569.

- Arstila A, Krusius FE, Peltola P (1969) Studies on the transfer of thio-oxazolidone-type goitrogens into cow's milk in goitre endemic districts of Finland and in experimental conditions. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 60: 712-718.
- Arthur JR, Beckett GJ, Mitchell JH (1999) The interactions between selenium and iodine deficiencies in men and animals. *Nutr. Res. Rev.* 12: 55-73.
- Azizi F, Kalani H, Kimiagar M, Ghazi A, Sarshar A, Nafarabadi M, Rahbar N, Noohi S, Mohajer M, Yassai M (1995) Physical, neuromotor and intellectual impairment in non-cretinous schoolchildren with iodine deficiency. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 65: 199-205.
- Azizi F, Sarshar A, Nafarabadi M, Ghazi A, Kimiagar M, Noohi S, Rahbar N, Bahrami A, Kalandari S (1993) Impairment of neuromotor and cognitive development in iodine-deficient schoolchildren with normal physical growth. *Acta Endocrinol.* 129: 501-504.
- Bacher-Stier C, Riccabona G, Tötsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R (1997) Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid* 7: 733-741.
- Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H (1995) Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 132: 546-549.
- Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, Hercberg S (2000) Determinants of thyroid volume in healthy French adults in the SU.VI.MAX cohort. *Clin. Endocrinol.* 52: 273-278.
- Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martin, E (1995) Cigarette smoking and the thyroid. *Eur. J. Endocrinol.* 133: 507-512.
- Bauc, K (1998) Epidemiology of functional autonomy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106: S16-S22.
- Baumgartner, TG (1976) Potassium iodide and iododerma. *Am. J. Hosp. Pharm.* 33: 601-603.
- Beckett GJ, Nicol F, Rae PW, Beech S, Guo Y, Arthur JR (1993) Effects of combined iodine and selenium deficiency on thyroid hormone metabolism in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 57: 240S-243S.
- BGA (1989) Monographie: Iod. *Bundesanzeiger* 236: 5766-5767.
- BGA (1991) Monographie: Poly (1-vinyl-2-pyrrolidon)-Iod-Komplex. *Bundesanzeiger* 43 (Nr. 99) vom 04.06.1991, S. 3593.
- BgVV (1999) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. (Informationsblatt 01/99, 1. Februar 1999). <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.
- BgVV (2001) Getrockneter Seetang und getrocknete Algenblätter mit überhöhten Jodgehalten. Stellungnahme des BgVV vom 3. Januar 2001. http://www.bfr.bund.de/cm/208/getrockneter_seetang_und_getrocknete_algenblaetter_mit_ueberhoehten_jodgehalten.pdf.
- BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente). Vorschläge für Regelungen und Höchstmengen zum Schutz des Verbrauchers vor Überdosierungen beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und angereicherten Lebensmitteln. Stellungnahme des BgVV vom 18. Januar 2002. http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.
- BgVV/BZgA (2001) Merkblatt Nr. 58. Jod, Folsäure und Schwangerschaft. Ratschläge für Ärzte. Herausgegeben vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Ve-

terinärmedizin (BgVV) und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Ausgabe 2001.

Bittermann H, Großklaus R (1999) Jodversorgung von Wehrpflichtigen in Deutschland. Abschlußbericht zur Teilstudie 3 des Forschungsvorhabens "Jod-Monitoring 1996" des BMG. BgVV-Schriften 1: 1-94.

Bohnet HG, Knuth UA, Seeler MJ (1995) Schilddrüsen-Funktionsstörungen und -Erkrankungen in Schwangerschaft und Wochenbett. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie. Geburtsh. Frauenheilk. 55, M134-M136.

Bouvier N, Millart H (1997) Relations entre le déficit en selenium et la synthèse de 3,5,3'-triiodothyronine (T3). Ann. Endocrinol. (Paris) 58: 310-315.

Brätter P, Negretti de Brätter VE (1996) Influence of high dietary selenium intake on the thyroid hormone level in human serum. J. Trace Elements Med. Biol. 10: 163-166.

Braunschweig-Pauli D (2000) "Jod-Krank, Der Jahrhundert-Irrtum", Dingfelder Verlag. <http://www.jodkrank.de>.

Braverman LE (1998) Adequate iodine intake - the good far outweighs the bad. Eur. J. Endocrinol. 139: 14-15.

Braverman LE, Roti E (1996) Effects of iodine on thyroid function. Acta Med. Austriaca 23: 4-9.

Brown KM, Arthur JR (2001) Selenium, selenoproteins and human health: a review. Publ. Health Nutr. 4: 593-599.

Bühling KJ, Schaff J, Bertram H, Hansen R, Müller C, Wäscher C, Heinze T, Dudenhausen JW (2003) Jodversorgung in der Schwangerschaft - eine aktuelle Bestandsaufnahme in Berlin. Z. Geburtsh. Neonatol. 207: 12-16.

Bürgi H, Baumgartner H, Steiger G (1982) Gibt es eine obere Verträglichkeitsgrenze der alimentären Jodzufuhr? Schweiz. Med. Wochenschr. 112: 2-7.

Bürgi H, Schaffner Th, Seiler JP (2001) The toxicity of iodate: a review of the literature. Thyroid 11: 449-455.

Chang MW, Miner JE, Moiin A, Hashimoto K (1997) Iododerma after computed tomographic scan with intravenous radiopaque contrast media. J. Am. Acad. Dermatol. 36: 1014-1016.

Chanoine JP, Toppet V, Bourdoux P, Spehl M, Delange F (1991) Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. Br. J. Obstet. Gynaecol. 98: 65-68.

Chow CC, Phillips ID, Lazarus JH, Parkes AB (1991) Effect of low dose iodide supplementation on thyroid function in potentially susceptible subjects: are dietary iodide levels in Britain acceptable? Clin. Endocrinol. 34: 413-416.

Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A (1984) Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 58: 615-618.

Clar C, Wu T, Liu G, Li P (2002) Iodized salt for iodine deficiency disorders. A systematic review. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 31: 681-698.

Clark F, Hutton CW (1985) The effect of drugs upon the assessment of thyroid function. Adv. Drug React. Acute Poisoning 4: 59-81.

Clark MN (1981) A fatal case of iodine poisoning. Clin. Toxicol. 18: 807-811.

Corvilain B, Contempné Longcombé, AO, Goyens P, Gervy-Decoster C, Lamy F, Vanderpas JB, Dumont J.E (1993) Selenium and the thyroid: how the relationship was established. Am. J. Clin. Nutr. 57: 244S-248S.

- Curd JG, Milgrom H, Stevenson DD, Mathison DA, Vaughan JH (1979) Potassium Iodide sensitivity in four patients with hypocomplementemic vasculitis. *Ann. Intern. Med.* 91: 853-857.
- D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 1. Auflage 2000: 179-184.
- Davidsson L (1999) Are vegetarians an 'at risk group' for iodine deficiency? *Br. J. Nutr.* 81: 3-4.
- De Smet PA, Stricker BH, Wilderink F, Wiersinga WM (1990) Hyperthyroidism during treatment with kelp tablets. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 134: 1058-1059.
- Deckart H, Deckart E, Behringer F, Kuehne H, Adam B, Apitz H, Eifler H, Grambow H, Hanemann R, Hans R, Hassler R, Jordan T, Klein G, Kubitschek I, Kleinau E, Loreck I, von Meczynski E, Neumann A, Patzwaldt R, Pech A, Ratzke M, Uhlig C (1990) Inzidenz von Autoimmie und Immunhyperthyreose vor und nach Jodsalzprophylaxe in der Region Berlin-Brandenburg. *Acta Med. Austriaca* 17: 39-41.
- Delange F (1985) Physiopathology of iodine nutrition. In: Trace Elements in Nutrition of Children. RK Chandra (Ed.) Nestlé Nutrition, Raven Press, Vevey, New York, p. 291-299.
- Delange F, Bürgi H (1989) Iodine deficiency disorders in Europe. *Bull. World Health Organ.* 67: 317-325.
- Delange F, de Benoist B, Alnwick D (1999) Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid* 9: 545-556.
- Delange F, de Benoist B, Bürgi H, ICCIDD Working Group (2002b) Determining median urinary concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bull. World Health Organiz.* 80: 6333-636.
- Delange F, Hetzel B (2003) Chapter 20. The iodine deficiency disorders. In: The Thyroid and its Diseases. <http://www.thyroidmanager.org/Chapter20/20-contents.htm>.
- Delange F, Lecomte P (2000) Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Saf.* 22: 89-95.
- Delange F, Moinier B, Bürgi GH (unpublished) (2002a) In: F Delange. Thyrolink - Recently published Editions. http://www.thyrolink.com/literature/report2002_5/seite06.html.
- Delange FM, Ermans AM (1976) Endemic goiter and cretinism. Naturally occurring goitrogens. *Pharmacol. Ther.* 1: 57-93.
- Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J, Hercberg S (2003) Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 65-year-old French adults. *Eur. J. Endocrinol.* 148: 309-315.
- Dunn JT, Delange F (2001) Damaged reproduction: The most important consequence of iodine deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 2360-2363.
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA (2003) Clinical study: Effects of six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur. J. Endocrinol.* 48: 389-393.
- Eder K, Kralik A, Kirchgessner M (1995) Beeinflussung des Stoffwechsels der Schilddrüsenhormone bei defizitärer bis subtoxischer Selenversorgung. *Z. Ernährungswiss.* 34: 277-283.
- Eliason BC (1998) Transient hyperthyroidism in a patient taking dietary supplements containing kelp. *J. Am. Board Fam. Pract.* 11: 478-480.
- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE (1999) Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid

sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 140: 3404-3410.

Erdogan MF, Erdogan G, Sav H, Güllü S, Kamel N (2001) Endemic goiter, thiocyanate overload, and selenium status in school-age children. *Biol. Trace Elem. Res.* 79: 121-130.

Ermans AM, Camus M (1972) Modifications of thyroid function induced by chronic administration of iodide in the presence of "autonomous" thyroid tissue. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 70: 463-475.

Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N (1997) Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J. Biol. Chem.* 272: 27230-27238.

Fachinformation (2002) Merk dura: Jodid dura 100 µg/200 µg, Stand: November 2002.

Fairweather-Tait S, Hurrell R.F (1996) Bioavailability of minerals and trace elements. *Nutr. Res. Rev.* 9: 295-324.

Fajfr R, Müller B, Diem P (2003) Hyperthyreose - Abklärung und Therapie. *Schweiz. Med. Forum* Nr. 5: 103-108.

FAO/WHO (2001) Chapter 12: Iodine. In: Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand, Food and Nutrition Division, FAO Rome, p. 181-194.

Fassbender WJ, Vogel C, Doppl W, Stracke H, Bretzel RG, Klor HU (2001) Thyroid function, thyroid immunoglobulin status, and urinary iodine excretion after enteral contrast-agent administration by endoscopic cholangiopancreatography. *Endoscopy* 33: 245-252.

FNB (2001) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academic Press. Vorabpublikation im Internet: <http://www.nap.edu/catalog/10026.html>.

Foley Jr TP (1992) The relationship between autoimmune thyroid disease and iodine intake: a review. *Endokrynol. Pol.* 43: 53-69.

Food Standards Agency (2002) Expert Group on Vitamins and Minerals. Revised Review of Iodine. EVM/00/06.REVISED AUG2002. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/evm0006p.pdf>.

Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. London, May 2003. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.

Forrest D (1996) Editorial: Deafness and goiter: molecular genetic considerations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 2764-2767.

Franceschi, S (1998) Iodine intake and thyroid carcinoma - A potential risk factor. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106: S38-S44.

Freake HC (2000) Chapter 33. Iodine. In: Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition. MH Stipanuk (Ed.) W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto, p. 761-781.

Gaitan E (1990) Goitrogens in food and water. *Annu. Rev. Nutr.* 10: 21-39.

Gaitan E, Cooksey RC, Legan J, Cruse JM, Lindsay RH, Hill J (1993) Antithyroid and goitrogenic effects of coal-water extracts from iodine-sufficient goiter areas. *Thyroid* 3: 49-53.

Gardner DF, Centor RM, Utiger RD (1988) Effects of low dose oral supplementation on thyroid function in normal men. *Clin. Endocrinol.* 28: 283-288.

Gärtner R (2000) Gibt es Risiken der Jodmangelprophylaxe? *Ernährungs-Umschau* 47: 86-91.

- Gärtner R, Gasnier BC (2003) Selenium in treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors*. 19: 165-170.
- Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA (2002) Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 1687-1691.
- Gärtner R, Manz F, Grossklaus R (2001) Representative data of iodine intake and urinary excretion in Germany. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 109: 2-7.
- Großklaus R (1986) Ernährungsphysiologische Bewertung von Rapsöl und Rapssaat. *Dtsch. Lebensm. Rdsch.* 82: 175-182.
- Großklaus R (1993) Ernährungsrisiko durch Jodmangel und Strategien der Beseitigung. *Bundesgesundhbl.* 36: 24-31.
- Großklaus R (1994) Jodierung von Lebensmitteln. *Ernährungs-Umschau* 41: 55-59.
- Großklaus R (1999) Aktuelle Aspekte der Bedarfsdeckung mit den wichtigsten Nährstoffen: Jod und Zink. In: *Lebensmittel tierischer Herkunft in der Diskussion*. R Kluthe, H Kasper (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 24-38.
- Großklaus R (2003) Jod - Jodmangelkrankheiten. In: *Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie*. P Schauder, G Ollenschläger (Hrsg.) 2. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, S. 123-136.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.* 341: 549-555.
- Hamann J, Heeschen W (1982) Zum Jodgehalt der Milch. *Milchwissenschaft* 37: 525-529.
- Hampel R, Gordalla A, Zollner H, Klinke D, Demuth M (2000) Continuous rise of urinary iodine excretion and drop in thyroid gland size among adolescents in Mecklenburg-West-Pomerania from 1993 to 1997. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 108: 197-201.
- Hampel R, Kühlberg T, Schneider KP, Glass Ä, Zöllner H (1997) Serum zinc levels and goitre epidemiology in Germany. *Z. Ernährungswiss.* 36: 12-15.
- Hampel R, Zöllner H, Demuth M, Kühlberg T, Kramer A (1999) Die Bedeutung von Thiocyanat für die Strumaendemie in Deutschland. *Dtsch. Lebensm.-Rdsch.* 95: 236-240.
- Hampel R, Zöllner H, Glass Ä, Schönbeck R (2003) Kein relevanter Zusammenhang zwischen Nitraturie und Strumaendemie in Deutschland. *Med. Klin.* 98: 547-551.
- Haraguchi K, Aida K, Akasu F, Takazawa K, Onaya T (1986) Iodide-induced hypothyroidism in a patient with anorexia nervosa. *Endocrinol Jpn.* 33: 61-65.
- Harjai KJ, Licata AA (1997) Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann. Intern. Med.* 126: 63-73.
- Heeschen W (1997) Jodgehalt in Kuhmilch. Vortrag auf der Sitzung Arbeitskreis Jodmangel am 28./29. November 1997 in Kassel.
- Henzen C, Buess M, Brander L (1999) Die Jod-induzierte Hyperthyreose (Jodbasedow): ein aktuelles Krankheitsbild. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 129: 658-664.
- Heseker H (1999) Jod. Funktionen, Physiologie, Stoffwechsel, Empfehlungen und Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 46: 55-59.
- Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF (2002) Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J. Nutr.* 132: 1951-1955.

- Hesse V (1994) Folgen des Jodmangels aus pädiatrischer Sicht. In: Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe. R Großklaus, A Somogyi (Hrsg.) BGA-Schriften 3/94, München: MMV Verlag, S. 15-27.
- Hetzel BS (2000) Iodine and neuropsychological development. *J. Nutr.* 130: 493S-495S.
- Hetzel BS, Dunn JT (1989) The iodine deficiency disorders: their nature and prevention. *Annu. Rev. Nutr.* 9: 21-38.
- Heufelder AE, Wiersinga WM (1999) Störungen der Schilddrüsenfunktion: durch Amiodaron. Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dt. Ärztebl.* 96, A-853-860.
- Hintze G (1987) Die jodinduzierte Hyperthyreose. Jod und Schilddrüse. Verhandlungsbericht des 6. Wiesbadener Schilddrüsengesprächs, S. 47-62.
- Höhler M, Tölle H-G, Manz F (1990) Seefischverzehr und Jodversorgung. *Akt. Ernähr.-Med.* 15: 187-193.
- Höring H (1992) Der Einfluß von Umweltchemikalien auf die Schilddrüse. *Bundesgesundhbl.* 35: 194-197.
- Höring H, Nagel M, Härting J (1991) Das nitratbedingte Strumarisiko in einem Endemiegebiet. *Medizinische Informatik und Statistik* 72: 147-153.
- Hotz CS, Fitzpatrick DW, Trick KD, L'Abbe MR (1997) Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. *J. Nutr.* 127: 1214-1218.
- Hou X, Chai C, Qian Q, Yan X, Fan X (1997) Determination of chemical species of iodine in some seaweeds (I). *Sci. Total Environ.* 204: 215-221.
- ICCIDD (2003) International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder. CIDDS Database. Current IDD Status Database. <http://www.people.virginia.edu/~jtd/iccidd/mi/cidds.html>.
- IPS (2000) International Programme on Chemical Safety. Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Evaluation of national assessments of intake of erythrosine. Prepared by the Fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO, Expert Committee on Food Additives (JECFA), WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 44, World Health Organization, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec17.htm>.
- Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G, Franke K, Leiterer M (2001) Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products - results of balance studies in women. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 109: 163-167.
- Jahreis G, Leiterer M, Franke K, Maichrowitz W, Schöne F, Hesse V (1999) Jodversorgung bei Schulkindern und Jodgehalt der Milch. Untersuchungen in Thüringen. *Kinderärztl. Prax.* 3: 172-181.
- Jepsen K, Rosenfeld MG (2002) Biological roles and mechanistic actions of co-repressor complexes. *J. Cell Sci.* 115: 689-698.
- Kahaly G, Dienes HP, Beyer J, Hommel G (1997) Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 4049-4053.
- Karl H, Münkner W (1999) Jod in marinen Lebensmitteln. *Ernährungs-Umschau* 46: 288-291.
- Katamine S, Mamiya Y, Sekimoto K, Hoshino N, Totsuka K, Suzuki M (1987) Differences in bioavailability of iodine among iodine-rich foods and food colors. *Nutr. Rep. Int.* 35: 289-297.
- Katayama Y, Widdicombe JH (1991) Halide transport in xenopus oocytes. *J. Physiol.* 443: 587-599.
- Kersting M, Alexy U (2000) Vitamin and mineral supplements for the use of children on the German market: Products, nutrients, dosages. *Ann. Nutr. Metab.* 44: 125-128.

- Kersting M, Chahda C, Manz F (1999) Zur Jodzufuhr bei Säuglingen in Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 46: 414-416.
- Kimball OP, Marine D (1918) The prevention of simple goiter in man. *Arch. Intern. Med.* 22: 41-44.
- Kincaid MC, Green R, Hoover RE, Farmer ER (1981) Ioderma of the conjunctiva and skin. *Ophthalmology* 88: 1216-1220.
- Kirchner S, Stelz A, Muskat E (1996) Beitrag natürlicher Mineralwässer zur Jodidversorgung der Bevölkerung. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 203: 311-315.
- Klaua M, Bauch K, Ulrich FE, Hansgen K (1991) Hyperthyreoseinzidenz im Bezirk Halle vor und nach Einführung der allgemeinen Iodprophylaxe. *Z. Gesamte Inn. Med.* 46: 573-580.
- Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T (2003) Low socio-economic status and familial occurrence of goitre are associated with a high prevalence of goitre. *Eur. J. Epidemiol.* 18: 175-181.
- Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T (2002) High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J. Endocrinol.* 175: 571-576.
- Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen L, Jorgensen T (2002) Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 12: 879-888.
- Konde M, Ingenbleek Y, Daffe M, Sylla B, Barry O, Diallo S (1994) Goitrous endemic in Guinea. *Lancet* 344: 1675-1678.
- Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K (1994) Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal region of Japan. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78: 393-397.
- Kramer A, Pitten F-A, Zöllner H (1998) Einfluss von Thiocyanat auf die Schilddrüse in Hinblick auf Empfehlungen für eine thiocyanatreiche Ernährung. *Dtsch. Lebensm.-Rdsch.* 94: 83-88.
- Krassas GE (2000) Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril.* 74: 1063-1070.
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovi, N, Duntas LH (1999) Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 50: 655-659.
- Laurberg P, Andersen S, Knudsen N, Ovesen L, Nohr SB, Bülow Pedersen I (2002) Thiocyanate in food and iodine in milk: from domestic animal feeding to improved understanding of cretinism. *Thyroid* 12: 897-902.
- Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S (2001) Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 11: 457-469.
- Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Jorgensen T, Ovesen L (2000) Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid* 10: 951-963.
- Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR (1998) Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 765-769.
- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G (1991) High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J. Intern. Med.* 229: 415-420.

- Lee K, Bradley R, Dwyer J, Lee SL (1999) Too much versus too little: the implications of current iodine intake in the United States. *Nutr. Rev.* 57: 177-181.
- Levander OA, Whanger PD (1996) Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations. *J. Nutr.* 126: 2427S-2434S.
- Lewin MH, Arthur JR, Riemersma RA, Nicol F, Walker SW, Millar EM, Howie AF, Beckett GJ (2002) Selenium supplementation acting through the induction of thioredoxin reductase and glutathione peroxidase protects the human endothelial cell line EAhy926 from damage by lipid hydroperoxides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1593: 85-92.
- Licastro F, Mocchegiani E, Zannotti M, Arena G, Masi M, Fabris N (1992) Zinc affects the metabolism of thyroid hormones in children with Down's syndrome: normalization of thyroid stimulating hormone and of reversal triiodothyronine plasmic levels by dietary zinc supplementation. *Int. J. Neurosci.* 65: 259-68.
- Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A (1996) Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 134: 443-448.
- Lightowler HJ, Davies GJ (1998) Iodine intake and iodine deficiency in vegans as assessed by the duplicate-portion technique and urinary iodine excretion. *Br. J. Nutr.* 80: 529-535.
- Livadas DP, Koutras DA, Souvatzoglou A, Beckers C (1977) The toxic effects of small iodine supplements in patients with autonomous thyroid nodules. *Clin. Endocrinol.* 7: 121-127.
- Mann K (1994) Jodinduzierte Hyperthyreose unter Berücksichtigung des Morbus Basedow. In: Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe. R Großklaus, A Somogyi (Hrsg.) bga-Schriften 3/94, München: MMV Verlag, S. 50-54.
- Mann K (1998) Evaluation of risk in autonomously functioning thyroid nodules. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106: S23-S26.
- Mann K, Dralle H, Gärtner R, Grußendorf M, Grüters-Kielich A, Meng W, von zur Mühlen A, Reiners Chr (1997) Schilddrüse. In: Rationelle Therapie in der Endokrinologie. R Ziegler, R Landgraf, OA Müller, A von zur Mühlen (Hrsg.) Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 35-102.
- Manz F (1990) Jod und Ernährung. In: Struma. J Köbberling, CR Pickardt (Hrsg.) Springer Verlag, Berlin, S. 181-196.
- Manz F, Anke M, Bohnet HG, Gärtner R, Großklaus R, Klett M, Schneider R (1998) Jod-Monitoring 1996. Repräsentative Studie zur Erfassung des Jodversorgungszustands der Bevölkerung Deutschlands. Schriftenreihe des BMG, Bd. 110. Nomos Verl.-Ges, Baden-Baden.
- Manz F, Böhmer T, Gärtner R, Grossklaus R, Klett M, Schneider R (2002) Quantification of iodine supply: Representative data on intake and urinary excretion of iodine from the German population in 1996. *Ann. Nutr. Metab.* 46: 128-138.
- Manz F, van't Hof MA, Haschke F (2000) Iodine supply in children from different European areas: the Euro-growth study. Committee for the Study of Iodine Supply in European Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 31: S72-S75.
- Mariotti S, Loviselli A, Cambosu A, Velluzi E, Atzeni F, Martino E, Bottazo G (1996) The role of iodine in autoimmune thyroid disease in humans. In: The Thyroid and Iodine. J Naumann, D Glinioer, LE Braverman, U Hostalek (Eds.) Schattauer Verlag Stuttgart, New York, p. 155-168.
- Matsubayashi S, Mukuta T, Watanabe H, Fuchigami H, Taniguchi J, Chinen M, Ninomiya H, Sasaki H (1998) Iodine-induced hypothyroidism as a result of excessive intake of confectionary made with tangle weed, Kombu, used as a low calorie food during bulimic period in a patient with anorexia nervosa. *Ear Weight Diord.* 3: 50-52.

- Melchert H-U, Görsch B, Thierfelder W (2002) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. Robert Koch-Institut, Berlin, S. 1-22.
- Meng W, Schindler A (1998) Iodine Supply in Germany. In: Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States. F Delange, A Robertson, E McLoughney, G Gerasimov (Eds.) WHO/EURO/NUT/98.1, p. 21-30.
- Meng W, Scriba PC (2002) Jodversorgung in Deutschland. Dt. Ärztebl. 99: A2560-2564.
- Mensink GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. Gesundheitswesen 61: S132-S137.
- Merk HF (1994) Jodallergien bzw. Jodinduzierte Hautveränderungen im Zusammenhang mit jodiertem Salz? In: Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe. R Großklaus, A Somogyi (Hrsg.) bga-Schriften 3/94, München: MMV Verlag, S. 55.
- Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A. et al. (1993) Iodine-induced hypothyroidism: a clinical and histological study of 28 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 76: 466-471.
- Mu L, Derun L, Chengyi Q, Peiyong Z, Quidong Q, Chunde Z, Qingzhen J, Huaixing W, Eastman CJ, Boyages SC, Collins JK, Jupp JJ, Maberly GF (1987) Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. Lancet 2: 257-259.
- Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub J-J (1995) Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N. Engl. J. Med. 333: 964-969.
- Nelson M, Phillips DIW, Morris JA, Wood TJ (1988) Urinary iodine excretion correlates with milk iodine content in seven British towns. J. Epidemiol. Community Health 42: 72-75.
- Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsukura M, Nakamura T, Higashi A, Shinohara M, Matsuda I (1994) Zinc supplementation alters thyroid hormone metabolism in disabled patients with zinc deficiency. J. Am. Coll. Nutr. 13: 62-67.
- Nohr S, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P (2000) Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? J. Clin. Endocrinol. Metab. 85: 3191-3198.
- Olivieri O, Girelli D, Azzini M, Stanzial AM, Rosso C, Ferroni M, Corrocher R (1995) Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. Clin. Sci. (Lond.) 89: 637-642.
- Olivieri O, Girelli D, Stanzial AM, Rossi L, Bassi A, Corrocher R (1996) Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects: low T3/T4 ratio in the elderly is related to impaired selenium status. Biol. Trace Elem. Res. 51: 31-41.
- Ovesen L, Boeing H (2000) The use of biomarkers in multicentric studies with particular consideration of iodine, sodium, iron, folate and vitamin D. Eur. J. Clin. Nutr. 56: S12-S17.
- Papas A, Ingalls JR, Campbell LD (1979) Studies on the effects of rapeseed meal on thyroid status of cattle, glucosinolate and iodine content of milk and other parameters. J Nutr. 109: 1129-1139.
- Papillon (2003) <http://www.schilddruese.de/pdf/download-seiten.pdf>.
- Paul T, Meyers B, Witorsch RJ, Pino S, Chipkin S, Ingbar SH, Braverman LE (1988) The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. Metabolism 37: 121-124.
- Pennington JAT (1990) A review of iodine toxicity reports. J. Am. Diet. Assoc. 90: 1571-1581.

- Peterson S, Legue F, Tylleskaer T, Kpizingui E, Rosling H (1995) Improved cassava-processing can help reduce iodine deficiency disorders in the Central African Republic. *Nutr. Res.* 15: 803-812.
- Pfaff G, Georg T (1995) Einschätzung der individuellen Jodzufuhr der erwachsenen Bevölkerung in der Region Potsdam auf der Basis des Seefisch- und Jodsalzverzehrs. *Z. Ernährungswiss.* 34: 131-136.
- Phillips DI, Nelson M, Barker DJ, Morris JA, Wood TJ (1988) Iodine in milk and the incidence of thyrotoxicosis in England. *Clin. Endocrinol.* 28: 61-66.
- Pickardt CR (1994) Jodinduzierte Hyperthyreose unter Berücksichtigung der Autonomie der Schilddrüse. In: Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe. R Großklaus, A Somogyi (Hrsg.) bga-Schriften 3/94, München: MMV Verlag, S. 46-49.
- Plewig G, Strzeminski YA (1985) Jod und Hauterkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 110: 1266-1269.
- Poulsen E (1993) Case study: erythrosine. *Food Addit. Contam.* 10: 315-323.
- Preiß U, Alfaro Santos C, Spitzer A, Wallnoefer PR (1997) Der Jodgehalt der bayerischen Konsummilch. *Z. Ernährungswiss.* 36: 220-224.
- Rambeck WA, Kaufmann S, Feng J, Hollwich W, Arnold R (1997) Verbesserung der Jodversorgung des Menschen durch die Jodierung von Schweinefutter. *Tierärztl. Prax.* 25: 312-315.
- Rasmussen H (1955) Iodide hypersensitivity in the etiology of periarteritis nodosa. *J. Allergy* 26: 394-407.
- Rauma A-L, Törmälä M-L, Nenonen M, Hänninen O (1994) Iodine status in vegans consuming a living food diet. *Nutr. Res.* 14: 1789-1795.
- Rayman MP (2000) The importance of selenium to human health. *Lancet* 356: 233-241.
- Reiners C, Hanscheid H, Lassmann M, Tiemann M, Kreissl M, Rendl J, Bier D (1998) X-ray fluorescence analysis (XFA) of thyroidal iodine content (TIC) with improved measuring system. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106: S31-S33.
- Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH, Heckmann C, Petrasch S, Lederbogen S, Haase R, Saller B, Reiners S, Reinwein D, Mann K (1998) Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 139: 23-28.
- Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener H (1987) Klinische Aspekte der Hyperthyreose in Gebieten unterschiedlicher Jodversorgung. Ergebnisse einer europäischen prospektiven Studie. *Schweiz. Med. Wschr.* 117: 1245-1255.
- Remer T, Neubert A, Manz F (1999) Increased risk of iodine deficiency with vegetarian nutrition. *Br. J. Nutr.* 81: 45-49.
- Rendl J, Juhran N, Reiners Chr (2001) Thyroid volumes and urinary iodine in German school children. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 109: 8-12.
- Rendl J, Saller B (2001) Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. *Dt. Ärztebl.* 98: A402-A406.
- Reunala T (1991) The role of diet in dermatitis herpetiformis. *Curr. Publ. Dermatol.* 20: 168-175.
- Roth C, Meller J, Bobrzyk S, Thal H, Becker W, Kulenkampff D, Lakomek M, Zappel H (2001) Die Jodversorgung von Neugeborenen. *Dtsch. med. Wschr.* 126: 321-325.
- Roti E, Uberti ED (2001) Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 11: 493-500.
- Roti E, Vagenakis AG (1996) *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* 7th ed. New York: Lippincott-Raven.

- Ruz M, Codoceo J, Galgani J, Munoz L, Gras N, Muzzo S, Leiva L, Bosco C (1999) Single and multiple selenium-zinc-iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure. *J. Nutr.* 129: 174-180.
- Salas Coronas J, Cruz Caparros G, Laynez Bretones F, Diez Garcia F (2002) Hyperthyroidism secondary to kelp tablets ingestas. *Med. Clin. (Barc.)* 118: 797-798.
- Saller B, Fink H, Mann K (1998) Kinetics of acute and chronic iodine excess. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 106: S34-S38.
- SCF (1993) Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food, Thirty First Series. European Commission, Luxembourg.
- SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine (expressed on 26.09.2002), http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out146_en.pdf.
- Schöne F (1999) Jodversorgung, Jodbedarf und Jodübersversorgung des Nutztieres - Untersuchungen mit wachsenden Schweinen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 112: 64-70.
- Schuppert F, Ehrenthal D, Frilling A, Suzuki K, Napolitano G, Kohn LD (2000) Increased major histocompatibility complex (MHC) expression in nontoxic goiters is associated with iodide depletion, enhanced ability of the follicular thyroglobulin to increase MHC gene expression, and thyroid autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 858-867.
- Scriba PC, Gärtner R (2000) Risiken der Jodprophylaxe? *Dtsch. med. Wschr.* 125: 671-675.
- Scriba PC, Pickardt CR (1995) Jodprophylaxe in Deutschland. Gibt es ein Risiko? *Dt. Ärztl. 92: A1529-A1531.*
- Seffner W (1995) Natürliche Wasserinhaltsstoffe und endemische Struma - eine Übersicht. *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 196: 381-398.
- Seif FJ (1991) Hyperthyreosen nach jodhaltigem Speisesalz? *Dtsch. med. Wschr.* 116: 794-795.
- Seissler J, Wagner S, Schott M, Lettmann M, Feldkamp J, Scherbaum WA, Morgenthaler NG (2000) Low frequency of autoantibodies to the human Na⁺/I⁻ symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 4630-4634.
- Sherwin JR (1982) Development of regulatory mechanisms in the thyroid: failure of iodide to suppress iodide transport activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 169: 458-462.
- SKLM (1988) Jodgehalt in Meeresalgen. Deutsche Forschungsgemeinschaft Mitteilung 3, Lebensmittel und Gesundheit, Wiley-VCH Verlag GmbH Weinheim, S. 62.
- Smerdely P, Lim A, Boyages SC, Waite K, Wu D, Roberts V, Leslie G, Arnold J, John E, Eastman CJ (1989) Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. *Lancet* 2: 661-664.
- Soria C, Allegue F, Espana A, Rocamora A, Harto A, Ledo A (1990) Vegetating ioderma with underlying systemic diseases: Report of three cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 22: 418-422.
- Spitzweg C, Heufelder AE (1999) Der Natrium-Jodid-Symporter der Schilddrüse. Entdeckung, Charakterisierung, klinische Relevanz und Perspektiven. *Dtsch. med. Wschr.* 124: 1077-1084.
- Stanbury JB, Dunn JT (2001) Iodine and the iodine deficiency disorders. In: *Present Knowledge in Nutrition. Eight Edition*, p. 344-351.
- Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, Vidor G, Braverman LE, Medeiros-Neto G (1998) Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 8: 83-100.
- Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y (1965) "Endemic coast goitre" in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 50: 161-176.

- Suzuki K, Mori A, Saito J, Moriyama E, Ullianich L, Kohn LD (1999) Follicular thyroglobulin suppresses iodide uptake by suppressing expression of the sodium/iodide symporter gene. *Endocrinology* 140: 5422-5430.
- Szokeova E, Tajtakova M, Mirossay L, Mojzis J, Langer P, Marcinova E, Petrovicova J, Zemberova E, Bodnar J (2001) Effect of nitrates on active transport of iodine. *Vnitr Lek.* 47: 768-771.
- Tajiri J, Higashi K, Morita M, Umeda T, Sato T (1986) Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63: 412-417.
- Thilly C-H, Swennen B, Bourdoux P, Ntambue K, Moreno-Reyes R, Gillies J, Vanderpas JB (1993) The epidemiology of iodine-deficiency disorders in relation to goitrogenic factors and thyroid-stimulating-hormone regulation. *Am. J. Clin. Nutr.* 57: 267S-270S.
- Thilly CH, Vanderpas, JB, Bebe N, Ntambue K, Contempre B, Swennen B, Moreno-Reyes R, Bourdoux P, Delange F (1992) Iodine deficiency, other trace elements, and goitrogenic factors in the etiopathogeny of iodine deficiency disorders (IDD). *Biol. Trace Elem. Res.* 32: 229-243.
- Thompson CD (2003) Selenium and iodine interactions with thyroid status. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 12: S14.
- Ubom GA (1991) The goitre-soil-water-diet relationship: case study in Plateau State, Nigeria. *Sci. Total Environ.* 107: 1-11.
- Unger J, Lambert M, Jonckheer MH, Denayer P (1993) Amiodarone and the thyroid: pharmacological, toxic and therapeutic effects. *J. Intern. Med.* 233: 435-443.
- Usadel KH (1985) Iatrogen induzierte Hyperthyreosen. Iodine-induced hyperfunction of the thyroid. *Innere Med.* 12: 123-125.
- Utiger RD (1995) Cigarette smoking and the thyroid. *N. Engl. J. Med.* 333: 1001-1002.
- Vaillant L, Pengloan J, Blanchier D, De Muret A, Lorette G (1990) Iododerma and acute respiratory distress with leucocytoclastic vasculitis following the intravenous injection of contrast medium. *Clin. Exp. Dermatol.* 15: 232-233.
- van Maanen JMS, van Dijk A, Mulder K, de Baets MH, Menheere PCA, van der Heide D, Mertens PLJM, Kleinjans JCS (1994) Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of thyroid. *Toxicol. Lett.* 72: 365-374.
- Vanderpas JB, Contempre B, Duale NL, Deckx H, Bebe N, Longombe AO, Thilly C-H, Diplock AT, Dumont JE (1993) Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine-deficient subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 57: 271S-275S.
- Viguerie N, Langin D (2003) Effect of thyroid hormone on gene expression. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 6: 377-381.
- Wheeler SM, Fleet GH, Ashley RJ (1982) The contamination of milk with iodine from iodophors used in milking machine sanitation. *J. Sci. Food Agric.* 33: 987-995.
- WHO (1994) Iodine and health. Eliminating iodine deficiency disorders safely through salt iodization. Geneva, WHO/NUT/94.4: 1-7.
- WHO (1996) Trace elements in human nutrition and health, Chapter 4: Iodine. WHO-Office of Publications, Geneva, S. 49-71.
- WHO (2000) WHO Regional Office for Europe: Comparative Analysis of Progress on Elimination of Iodine Deficiency Disorders. European Health 21, Target 11, EUR/ICP/LVNG 01 01 01, Copenhagen.
- WHO/UNICEF/ICCIDD (1996) Recommended Iodine Levels in Salt and Guidelines for Monitoring their Adequacy and Effectiveness. WHO/NUT/96.13.

- WHO/UNICEF/ICCIDD (2001) Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, WHO Document WHO/NHD/01.1.
- Wolff J (1969) Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am. J. Med.* 47: 101-124.
- Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C (2002) Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD003204. <http://www.update-software.com/abstracts/ab003204.htm>.
- Wünschmann S, Fränzele S, Kühn I, Heidenreich H, Markert B (2002) Verteilung chemischer Elemente in der Nahrung und Milch stillender Mütter. Teil I: Iod. *Z. Umweltchem. Ökotox.* 14: 221-227.
- Xue-Yi C, Xin-Min J, Zhi-Hong D, Rakeman MA, Ming-Li Z, O'Donnell K, Tai M, Amette K, DeLong N, DeLong GR (1994) Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N. Engl. J. Med.* 331: 1739-1744.
- Yang F, Teng W, Shan Z, Guan H, Li Y, Jin Y, Hu F, Shi X, Tong Y, Chen W, Yuan B, Wang Z, Cui B, Yang S (2002) Epidemiological survey on the relationship between different iodine intakes and the prevalence of hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 146: 613-618.
- Zanger H (2003) Mineralien - Jod. <http://www.heilwasser-info.de>.
- Zhang J, Lazer MA (2000) The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu. Rev. Physiol* 62: 439-466.
- Zhao J, Wang P, Shang L, Sullivan KM, van der Haar F, Maberly G (2000) Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am. J. Public Health* 90: 1633-1635.
- Zimmermann MB, Köhrle J (2002) The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 12: 867-878.
- Zimmermann MB, Zeder C, Chaouki N, Saad A, Torresani T, Hurrell RF (2003) Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 425-432.
- Zöllner H, Below H, Franke G, Piek M, Kramer A (2001) Gegenwärtige alimentäre Iodversorgung in Vorpommern - Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). *Dtsch. Lebensm.-Rdsch.* 97: 376-380.

12 Risikobewertung von Fluorid

12.1 Zusammenfassung

Daten über die Fluoridaufnahme der deutschen Bevölkerung sind nur unzureichend vorhanden (Versorgungskategorie 2). Bei besonderen Ernährungsgewohnheiten (Trinken von schwarzem Tee und fluoridhaltigen (Mineral)Wässern (> 1 mg/L) und nicht sachgerechter Anwendung von fluoridhaltigen Zahnpflegemitteln kann die üblicherweise geringe Zufuhr von Fluorid aus Lebensmitteln (< 1,5 mg/Tag) in Bereiche gesteigert werden, die zu unerwünschten Wirkungen führen: Dentalfluorose bei Kindern bis zum Alter von 8 Jahren, Skelettfluorose bzw. erhöhtes Knochenbruchrisiko bei allen anderen Personen.

Die Richtwerte für eine kariespräventive Wirkung des Fluorid sind nur um den Faktor 3 niedriger als die in den USA abgeleiteten UL (Risikokategorie "hoch" bzw. "mäßig"), wenn von der angenommenen basalen Zufuhr ohne Anreicherung und Supplemente ausgegangen wird.

Neben der Aufnahme von Fluorid aus natürlichen Lebensmitteln und Wasser, sollte nur eine Form der systemischen Fluoridierung gewählt werden, entweder fluoridiertes Speisesalz oder Fluoridsupplemente als Arzneimittel. Zusätzlich sollte Fluorid durch die Verwendung von fluoridhaltigen Zahnpflegemitteln lokal appliziert werden. Die Zufuhr von Fluorid aus weiteren zusätzlichen Quellen, wie z.B. Nahrungsergänzungsmitteln, würde ebenso wie der Zusatz von Fluorid zu anderen Lebensmitteln außer Speisesalz zu einer nicht kontrollierbaren Aufnahme führen. Unerwünschte gesundheitliche Wirkungen könnten nicht ausgeschlossen werden. Das BfR empfiehlt, Fluorid in Nahrungsergänzungsmitteln nicht zu verwenden und den Zusatz von Fluorid zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs auf Speisesalz zu beschränken.

Richtwert für die Fluoridgesamtaufuhr zur Kariesprävention	2,9-3,8 mg/Tag
Zufuhr [mg/Tag]	nur Schätzungen
Median	? *
P 2,5	? *
P 97,5	? *
	* keine repräsentativen Zufuhrdaten für die Bundesrepublik Deutschland
Tolerable Upper Intake Level (FNB)	Erwachsene und Kinder ab 9 Jahre 10 mg/Tag Kinder bis 8 Jahre altersabhängig 0,7-2,2 mg/Tag
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	Null
angereicherten Lebensmitteln	nur Speisesalz

12.2 Nährstoffbeschreibung

12.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Fluor ist das elektronegativste Element des Periodensystems und kommt wegen seiner hohen Reaktivität in der Natur meist in chemisch gebundener Form vor. Fluoride sind die neutralen Salze der Fluorwasserstoffsäure (Einwig et al., 2000). Spuren von Fluoriden sind ubiquitär. Im menschlichen Organismus kommen Fluoride in allen Geweben vor. Nach der Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel sind folgende Fluoridverbindungen für die Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln zugelassen: Kaliumfluorid (CAS-Nr. 7789-23-3) und Natriumfluorid (CAS-Nr. 7681-49-4). Diese

Verbindungen sind auch in der Richtlinie 2001/15/EG vom 15.02.2001 enthalten, über Stoffe, die diätetischen Lebensmitteln zum Zwecke der besonderen Ernährung zugesetzt werden dürfen. Für bilanzierte Diäten ist der Fluoridgehalt auf höchstens 0,2 mg/100 kcal begrenzt (Diätverordnung, Anlage 6). Die Trinkwasserverordnung erlaubt einen Fluoridgehalt von maximal 1,5 mg/L. Nach der Mineral- und Tafelwasserverordnung kann ein Wasser, das mehr als 1 mg Fluorid/L enthält, als "fluoridhaltig" ausgelobt werden, während nur Wasser, das weniger als 0,7 mg Fluorid/L enthält als "geeignet für die Zubereitung von Säuglingsnahrung" gekennzeichnet werden darf. Ab 01.01.2004 muss nach der Ratsrichtlinie 2003/40/EG Mineralwasser, das mehr als 1,5 mg Fluorid/L enthält, einen Hinweis tragen, dass es nicht für den regelmäßigen Verzehr durch Säuglinge und Kinder unter sieben Jahren geeignet ist, und ab 01.01.2008 ist der Vertrieb von Wasser, das mehr als 5 mg Fluorid/L enthält, verboten.

Anhang III Teil 1 der aktualisierten Ratsrichtlinie 76/768/EWG über kosmetische Produkte enthält eine Liste von 20 Fluoridverbindungen, die in Zahnpflegeprodukten verwendet werden dürfen, bis zu einer Konzentration von 1500 mg/kg.

12.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Stoffwechsel: Mit der Nahrung aufgenommenes Fluorid wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorption ist abhängig von der Löslichkeit des Fluorids, vom pH-Wert im Magen und von der Wertigkeit der Kationen (Hellwig, 1996). Die Absorption erfolgt über passive Diffusion als undissoziiertes Hydrogenfluorid. Im Plasma liegt Fluorid zum größten Teil in ionisierter Form vor und diffundiert von dort in die Gewebe. Die Plasmafluoridkonzentration ist nicht homöostatisch kontrolliert und fällt oder steigt in Abhängigkeit von der Fluoridaufnahme und der Nierenfunktion (Hellwig, 1996). Die maximale Fluoridkonzentration im Plasma wird circa 30-60 Minuten nach der Aufnahme löslicher Fluoride gemessen (Einwag et al., 2000; Hesecker, 1999). Danach sinken die Konzentrationen allmählich wieder ab. Die Fluoridgehalte im Plasma und im Speichel schwanken je nach den aufgenommenen Speisemengen und -arten tageszeitlich zwischen 0,01-0,08 µg/ml im Plasma und zwischen 0,01-0,03 µg/ml im Speichel (Einwag et al., 2000).

Absorbiertes Fluorid wird entweder von den kalzifizierten Hartgeweben wie Knochen und Zähnen gebunden oder über den Urin ausgeschieden. Die Elimination erfolgt fast ausschließlich über die Nieren und zu einem geringen Teil über den Schweiß (Einwag et al., 2000). Fluoride werden glomerulär filtriert und tubulär rückresorbiert, so dass bei Erwachsenen täglich etwa 50% des absorbierten Fluorids ausgeschieden werden (Hesecker, 1999). Bei Säuglingen mit einer höheren Aufnahmekapazität des Knochens für Fluorid kann die renale Ausscheidung aber nur 10% der zugeführten Menge betragen (Bergmann, 1994). Zahlreiche Bioverfügbarkeitsstudien an Tier und Mensch haben gezeigt, dass 75-90% des mit der Nahrung aufgenommenen Fluorids im oberen Gastrointestinaltrakt rasch absorbiert wird und nur ein geringer Teil (10-25%) mit den Fäzes ausgeschieden wird. Im Trinkwasser gelöste Fluoride und mit Zahnpasta verschlucktes Natriumfluorid und Monofluorophosphate (MFP) werden praktisch vollständig absorbiert. In Gegenwart von Calcium, Magnesium, Aluminium, Eisen oder weiteren Kationen kann die Bioverfügbarkeit von Fluorid erheblich vermindert sein. Aus Milch, Säuglingsfertignahrungen und anderen kalziumhaltigen Lebensmitteln kann die Absorptionsrate auf 25% reduziert sein (Hesecker, 1999).

Der Körperbestand an Fluoriden beträgt beim Erwachsenen 2-6 g. Über 99% des Fluorids befinden sich in Knochen und Zähnen. Das Skelett eines Neugeborenen enthält dagegen nur 5 bis 50 mg Fluorid (Hesecker, 1999).

Funktion: Fluorid ist für den Menschen wahrscheinlich nicht essentiell, obwohl die wissenschaftliche Diskussion darüber noch nicht abgeschlossen ist. Es wird diskutiert, ob eine ausreichende Versorgung im Säuglingsalter entscheidend für ein normales Wachstum und für den Zahndurchbruch ist (Bergmann und Bergmann, 1987; Bergmann, 1994). Fluorid wird

aber eine günstige Wirkung für die Zahngesundheit und die Mineralisierung der Knochen und Zähne zugesprochen (Bowman und Russell, 2001; Hesecker, 1999; IOM, 1997).

Vor dem Zahndurchbruch gelangt Fluorid über das Blut zu den Zahnkeimen und wird in Zahnschmelzkristalle des unreifen Zahnschmelzes eingelagert unter Bildung von Fluorhydroxyapatit. Fluorhydroxyapatit ist weniger empfindlich gegenüber organischen Säuren als Hydroxyapatit, so dass die chemische Widerstandsfähigkeit des Zahnschmelzes erhöht ist (Bergmann, 1994). Der Fluoridgehalt des Zahnschmelzes ist weitgehend von der Fluoridversorgung während der Zahnbildung abhängig (NRC, 1993).

Nach dem Zahndurchbruch wird lokal einwirkendes Fluorid lebenslang in die äußerste Schicht des Zahnschmelzes aufgenommen und wirkt der Kariesentstehung entgegen. Dabei trägt im Speichel und in der Zahnplaque enthaltenes Fluorid durch eine Hemmung bakterieller Enzyme und damit der Säureproduktion aus Kohlenhydraten zu dem kariostatischen Effekt bei und reduziert die bakterielle Besiedlung der Zahnoberfläche (Hesecker, 1999). Vor allem aber fördert Fluorid die Remineralisierung des Zahnschmelzes durch demineralisierende Säuren (Bowman und Russell, 2001).

Etwa 99% des Fluorids im menschlichen Körper befinden sich in Knochen und Zähnen, wo es hauptsächlich in Form von Hydroxyapatit vorliegt. Fluorid hat eine besondere Affinität zu mineralisiertem Gewebe, so dass zirkulierendes Fluorid auf diesem Wege rascher aus dem Plasma entfernt wird als über die Niere. Die Aufnahme von Fluorid aus der interstitiellen Flüssigkeit durch den Knochen geschieht in drei Phasen:

- durch einen Ionenaustausch in der Hydratationshülle der Kristallite
- durch eine Austauschreaktion mit einem Ion oder einer Ionengruppe auf der Kristalloberfläche
- durch Einwanderung dieser oberflächlichen Fluoridionen in freie Räume der Kristallstruktur (Hellwig, 1996)

Fluorid wird in Abhängigkeit vom Alter und vom Stadium des Knochenwachstums aufgenommen. Während der Wachstums- und Entwicklungsperiode wird viel Fluorid eingebaut. Die Kristallite des Knochens sind zu diesem Zeitpunkt kleiner, in größerer Zahl vorhanden und wenig ausgerichtet. Sie sind mit einer erheblichen Hydratationshülle umgeben und bieten daher eine wesentlich größere Oberfläche für die Fluoridaufnahme als ausgewachsener Knochen. Bei älteren Menschen kann durch verstärkte Knochenresorption Fluorid freigesetzt werden (Hellwig, 1996). Die Einlagerung von Fluorid in die Knochenmatrix geht mit einer Zunahme der Knochendichte einher. Dieser Effekt ist an der Wirbelsäule stärker ausgeprägt als an den Extremitäten.

Der Fluoridgehalt in Knochen und Zahndentin liegt normalerweise zwischen 600 bis 1500 ppm. Er ist abhängig von der Zufuhr und dem Alter (Stipanuk, 2000).

Bedarf: Da Fluorid beim Menschen nicht essentiell ist, kann ein Bedarf nicht definiert sondern nur eine Zufuhrempfehlung zur Erzielung der günstigen Wirkung auf die Zahngesundheit gegeben werden. Die WHO stellte fest, dass es keine beweisenden klinische Symptome eines Fluoridmangels beim Menschen gibt und keine diagnostischen Parameter existieren, die mit einem Fluoridmangel korrelieren (WHO, 1994).

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF) hat keine Empfehlung für die Fluoridzufuhr gegeben (SCF, 1993). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat in gleicher Weise wie das Institute of Medicine (IOM, 1997) "Richtwerte für die Fluoridgesamtaufuhr

(aus Nahrung, Trinkwasser und Supplementen) sowie der Fluoridsupplemente zur Kariesprävention" formuliert (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

Tabelle 35: Empfohlene Zufuhr von Fluorid

Alter	Angemessene Fluoridgeamtzufuhr mg/Tag	
	m	w
Säuglinge		
0 bis unter 4 Monate		0,25
4 bis unter 12 Monate		0,5
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre		0,7
4 bis unter 7 Jahre		1,1
7 bis unter 10 Jahre		1,1
10 bis unter 13 Jahre		2,0
13 bis unter 15 Jahre	3,2	2,9
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 19 Jahre	3,2	2,9
19 bis unter 25 Jahre	3,8	3,1
25 bis unter 51 Jahre	3,8	3,1
51 bis unter 65 Jahre	3,8	3,1
65 Jahre und älter	3,8	3,1
Schwangere		3,1
Stillende		3,1

Diese Empfehlungen orientieren sich am aktuellen Stand der Wissenschaft und an praktischen Erfahrungen mit der kariesprophylaktischen Wirkung von Fluoriddosen in der Höhe von etwa 0,05 mg/kg Körpergewicht und Tag, um einerseits eine optimale Kariesvorbeugung zu gewährleisten und andererseits eine überhöhte Zufuhr auszuschließen (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

12.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Die Fluoridaufnahme erfolgt über feste Lebensmittel, Trinkwasser, Mineralwasser, schwarzen Tee, fluoridhaltige Zahnpasten und Zahnpflegemittel und über fluoridiertes Speisesalz und gegebenenfalls über fluoridhaltige Arzneimittel. Der Fluoridgehalt von festen Lebensmitteln liegt in der Regel unter 1 mg/kg Frischgewicht (Heseker, 1999). Ausnahmen sind Fische, insbesondere solche, bei denen die besonders fluoridhaltigen Gräten mitgegessen werden (z.B. Sprotten und Sardellen). Trinkwasser ist in Deutschland bis auf wenige Ausnahmen fluoridarm. In 1040 untersuchten westdeutschen Grundwasserproben lag der Mittelwert der Fluoridkonzentration bei 0,1 mg/L, die 90. Perzentile betrug 0,26, die 97,7. Perzentile 0,49 und der Höchstwert 1,1 mg/L (Schleyer und Kerndorf, 1992). Vor allem in den USA wird seit vielen Jahren eine Trinkwasserfluoridierung durchgeführt (Fluoridgehalt je nach Klima zwischen 0,7 und 1,0 mg/L). In älteren Studien konnte eine Verminderung des Vorkommens von Karies in der Bevölkerung von 50 bis 60% belegt werden (WHO, 1994). In Deutschland wird Trinkwasser nicht fluoridiert.

Einige Mineralwässer weisen Fluoridkonzentrationen über 0,3 ppm auf. Acht von 150 untersuchten Wässern wiesen Fluoridgehalte von über 1,5 mg/L auf, wobei der höchste Gehalt 4,5 mg/L betrug (Schulte et al., 1996). Auch Bier und Fruchtsaftgetränke können je nach verwendetem Trinkwasser höhere Fluoridkonzentrationen enthalten (Hellwig, 1996). Tee hat

im Gegensatz zu anderen Pflanzen einen sehr hohen Fluoridgehalt, der bis einige 100 mg/kg betragen kann. Im aufgegossenen Tee variiert der Fluoridgehalt zwischen 0,6 und 3,7 mg/L, abhängig von der Zeit und der Art des verwendeten Wassers (Chan und Koh, 1996; Hesecker, 1999). Fluoridiertes Speisesalz wird in Deutschland seit 1991 angeboten. Es enthält 250 mg Fluorid/kg Salz und muss entsprechend gekennzeichnet werden (Schulte, 2003). Speisesalz hat einen gut vorhersehbaren Verzehr, der sich aus Geschmacksgründen selbst begrenzt (Hetzer, 1997). Fluoridiertes Speisesalz ist bisher mit Ausnahmegenehmigungen nur für 500 g-Packungen zugelassen, d. h. für den häuslichen Gebrauch. Jedes Gramm verwendeten fluoridierten Speisesalzes, das aufgenommen wird, erhöht die Fluoridzufuhr mit der Nahrung um 0,25 mg. Der tägliche Salzverzehr beträgt in Deutschland in der 90. Perzentile bei Männern etwa 12 g, bei Frauen 10 g. Der häusliche Verbrauch von fluoridiertem Speisesalz zur Zubereitung von Speisen wurde in der Größenordnung von 2 g/Tag ermittelt, was einer Fluoridzufuhr von 0,5 mg/Tag entspricht. Fluoridiertes Speisesalz wird empfohlen statt der Einnahme von Fluoridtabletten und wenn das Trinkwasser weniger als 0,7 mg Fluorid/L enthält. Nur Kinder vor dem vollendeten 2. Lebensjahr, deren Nahrung nicht gesalzen werden sollte, sollten täglich 0,25 mg Fluorid als Tablette erhalten, wenn das Trinkwasser weniger als 0,3 mg Fluorid/L enthält, was in über 90% der von zentralen Wasserwerken gelieferten Trinkwässer der Fall ist (Bergmann und Manz, 1994).

Bergmann (1994) hat eine Übersicht der Fluoridgehalte [mg/kg] in Lebensmitteln des bundesdeutschen Marktes zwischen 1981 und 1989 erstellt:

Tabelle 36: Fluoridgehalte in Lebensmitteln des bundesdeutschen Marktes

Lebensmittel	Anzahl	Mittelwert	SD	Mindestens	Höchstens
Milch und Milchprodukte	170	0,049	0,061	0,019	0,16
Schabefleisch und Hühnerfleisch, gekocht	3	0,060	0,030		
Fleischprodukte (Konserve, Wurst)	6	0,29	0,13	0,47	0,47
Schweine- und Hühnerknochen	3	717	205	394	848
Fischstäbchen	2	0,48	0,15		
Brot	24	0,29	0,08	0,18	0,39
Getreide/Mehl	4	0,13	0,05	0,07	0,19
Gemüse	19	0,023	0,039	-	0,16
Kartoffeln	2	0,02	0,003		
Früchte	14	0,03	0,03	-	0,09
Trockenkräuter/Gewürze	41	2,02	2,5	0,08	9,51
Schwarzer Tee 1% mit dest. Wasser	3	0,76	0,34	0,37	1,01

Über fluoridhaltige Zahnpasten und Zahnpflegemittel wird ebenfalls Fluorid aufgenommen, das lokal in der Mundhöhle wirken soll. Von Kleinkindern werden Zahnpasten teilweise (zwischen 10 und 100%) verschluckt und erhöhen die Gesamtaufnahme an Fluorid, bis zu 0,3 mg pro Zahnputzvorgang (Ekstrand et al., 1983). Andere Autoren fanden, dass bei einem vier Jahre alten Kind fluoridhaltige Zahnpasta bis zu 30 bis 50% der Gesamttagesaufnahme von 3,6 und 2,3 mg Fluorid ausmachte (Richards und Banting, 1996). Der Wissenschaftliche Ausschuss für Kosmetika geht in seiner Modellrechnung für Kinder unter sechs Jahren von einer Fluoridzufuhr durch verschluckte Zahnpasta von 0,016 bis 0,15 mg pro Putzvorgang aus (SSCNFP, 2003).

Eine weitere mögliche Quelle der Fluoridzufuhr sind fluoridhaltige Arzneimittel, die insbesondere Säuglingen, in der Regel zusammen mit Vitamin D, zur Kariesprophylaxe verabreicht werden. Fluoridhaltige Arzneimittel werden darüber hinaus zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt.

Versorgungszustand: Es gibt keine Erhebungen über die Fluoridaufnahme der deutschen Bevölkerung. Weder in der Nationalen Verzehrsstudie noch im Ernährungssurvey von 1998

wurde der Versorgungszustand der deutschen Bevölkerung mit Fluorid erfasst. Die Gesamtaufnahme schwankt individuell in Abhängigkeit von den Verzehrgeohnheiten und insbesondere dem Fluoridgehalt des zum Trinken und Kochen verwendeten Wassers (Hunt und Stoecker, 1996). Die folgende tägliche Fluoridaufnahme von Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland wurde geschätzt (Bergmann, 1994):

Tabelle 37: Geschätzte tägliche Fluoridaufnahme von Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland

Lebensmittel	15-18 Jahre		Erwachsene	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
feste Nahrung und Milch	0,119	0,097	0,129	0,112
Getränke (Säfte, Limonade, Bier, andere alkoholische Getränke, Tafel- und Mineralwasser, Tee)	0,339	0,308	0,366	0,265
Summe	0,458	0,405	0,495	0,377
+ 500 ml Trinkwasser mit 0,13 mg F ⁻ /L	0,065	0,065	0,065	0,065
Endsumme	0,523	0,470	0,560	0,442

Allgemein liegt die geschätzte tägliche Aufnahme von Fluorid bei Erwachsenen in Deutschland zwischen 0,4 und 1,5 mg und bei Kindern zwischen 0,1 und 0,2 mg/Tag (Bergmann, 1994; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000; Hesecker, 1999; WHO, 1996). Dem steht die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene Zufuhr gegenüber. Das heißt, die empfohlene Zufuhr wird in der Regel nicht erreicht, auch nicht durch den Gebrauch von fluoridiertem Speisesalz. Einzelnen Großküchen wurde genehmigt, fluoridiertes (und jodiertes) Speisesalz zur Speisenzubereitung zu verwenden, damit auch Personen, die außer Haus essen, in den Genuß einer verbesserten Fluoridzufuhr kommen (Schulte, 2003).

Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Einzelpersonen auch in Deutschland die Empfehlungen zur Fluoridzufuhr erreichen oder sogar überschreiten, z.B. wenn es sich um Teetrinker handelt, wenn statt des in der Regel fluoridarmen Leitungswassers fluoridreiches Mineralwasser getrunken wird, wenn fluoridhaltige Zahnpflegemittel in größeren Anteilen verschluckt werden oder fluoridhaltige Supplemente eingenommen werden. Fluoridhaltige Supplemente sind zur Zeit noch ausschließlich Arzneimittel.

12.3 Risikocharakterisierung

12.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Die Toxizität von Fluor bzw. Fluoriden ist von mehreren Organisationen kürzlich bewertet worden. Fluorid erwies sich in Studien an männlichen Ratten als fraglich carcinogen, nicht jedoch bei weiblichen Ratten und bei anderen Tierspezies. Fluorid ist nicht mutagen in prokaryoten Zellen, aufgetretene Effekte bei hohen Konzentrationen werden auf Chromosomenschäden zurückgeführt. Fluorid führt in Tierversuchen nicht zu beeinträchtigter Reproduktion oder Fehlbildungen. Epidemiologische Studien an Menschen geben keine Hinweise auf eine erhöhte Erkrankungsrate oder Sterblichkeit durch isolierte Fluoridexposition, ebenso wenig wie auf erhöhte Fehlgeburts- oder Fehlbildungsraten. Unerwünschte Effekte durch Fluorid betreffen das Skelett (Fluorose und/oder erhöhte Frakturanfälligkeit) und die Zähne (Zahnfluorose) (ATSDR, 2002; IPCS, 2002).

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss bzw. die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit haben ihre Bewertung von Fluorid noch nicht abgeschlossen. Eine Experten-Gruppe des Vereinigten Königreiches hat zwar einen Bericht über die gesundheitlichen Effekte von Fluorid verfasst und veröffentlicht (EVM, 2001), sich aber im Januar 2002 ausdrücklich für nicht zuständig erklärt, zur Höhe des Zusatzes von Fluorid zu Lebensmitteln Stellung zu nehmen, da dies eine Maßnahme der öffentlichen Gesundheitspolitik betreffe.

Das amerikanische Food and Nutrition Board hat einen Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) für Kinder unter acht Jahren auf der Basis von zunehmender Inzidenz und Schwere von Zahnfluorose bei Fluoridzufuhren von 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag definiert. Ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) von 10 mg Fluorid/Tag für Erwachsene wurde aus der Tatsache abgeleitet, dass bei Personen, die viele Jahre lang Trinkwasser mit einem Fluoridgehalt unter 4 mg/L getrunken hatten, keine röntgenologischen Zeichen einer Osteosklerose beobachtet wurden und bei Personen, die durchschnittlich 37 Jahre lang Trinkwasser mit einem Fluoridgehalt von 8 mg/L getrunken hatten, nur in 10-15% Zeichen einer symptomfreien Osteosklerose gefunden wurden. In beiden Fällen wurde wegen der breiten Datenbasis kein Unsicherheitsfaktor für notwendig befunden, so dass der UL dem LOAEL bzw. NOAEL entspricht, wie die folgende Tabelle 38 zeigt (IOM, 1997):

Tabelle 38: No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) und Lowest-Observed-Effect Level (LOAEL) von Fluorid

Alter	NOAEL [mg/Tag]	LOAEL [mg/kg/Tag]	Negative Wirkung
Säuglinge 0 bis 6 Monate	-	0,1	Moderate Zahnschmelzfluorose
Säuglinge 7 bis 12 Monate	-	0,1	Moderate Zahnschmelzfluorose
Kinder 1 bis 3 Jahre	-	0,1	Moderate Zahnschmelzfluorose
Kinder 4 bis 8 Jahre	-	0,1	Moderate Zahnschmelzfluorose
Kinder 9 bis 13 Jahre	10	-	Skelettfluorose
Jugendliche 14 bis 18 Jahre	10	-	Skelettfluorose
Erwachsene über 19 Jahre	10	-	Skelettfluorose
Schwangere	10	-	Skelettfluorose
Stillende	10	-	Skelettfluorose
Ältere über 70 Jahre	10	-	Skelettfluorose

12.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Beim Menschen sind keine Fluormangelsymptome bekannt. Eine völlig fluoridfreie Ernährung ist nicht möglich. Es ist noch nicht endgültig geklärt, ob Fluorid zu den für den Menschen essentiellen Nährstoffen zählt (Bergmann, 1994; Bergmann und Bergmann, 1987). Zwischen der geschätzten Fluoridaufnahme mit der Nahrung inklusive des Trinkwassers und der für die Kariesprophylaxe empfohlenen Fluoridzufuhr besteht in Deutschland in jeder Altersgruppe eine erhebliche Diskrepanz. Legt man die D-A-CH-Referenzwerte für eine angemessene Fluoridzufuhr zugrunde, so erreichen Erwachsene üblicherweise etwa 10-30% der Empfehlungen, Kleinkinder durchschnittlich etwa 30%. Gestillte Säuglinge erhalten auf Grund des geringen Fluoridgehaltes der Frauenmilch weniger als 0,01 mg Fluorid am Tag, etwa 5-7% der empfohlenen Zufuhr. Bei nicht-gestillten Kindern hängt die Fluoridzufuhr weitgehend vom Fluoridgehalt des zur Zubereitung verwendeten Wassers ab, da die meisten Produkte fluoridarm sind und bei Zubereitung mit demineralisiertem Wasser einen Fluoridgehalt von unter 0,05 mg/L aufweisen. Würden diese Produkte mit Wasser zubereitet, das 0,3 mg Fluorid/L enthält, würde ein Kind, das 5 kg wiegt, 70 µg Fluorid/kg Körpergewicht/Tag oder weniger erhalten (Kramb et al., 2001).

Zahnkaries ist jedoch keine Fluoridmangelkrankheit. Fluorid ist einer der drei Eckpfeiler der Kariesprävention, die beiden anderen sind eine gesunde Ernährung und eine zweckmäßige Zahn- und Mundhygiene (Einwag et al., 2000).

12.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Eine Fluoridzufuhr von mehr als 100 µg/kg/Tag während der Zahnentwicklung, also bis etwa zum Alter von acht Jahren, führt zu einer Dentalfluorose auch der bleibenden Zähne (Einwag et al., 2000). Eine Zahnfluorose ist in ihren milden Ausprägungen in erster Linie ein ästhetisches Problem, verringert die Anfälligkeit für Karies und verschwindet oft durch natürliche Abnutzung der äußeren Schmelzpartien (Hetzer, 1999; Mascarenhas, 2000; NRC, 1993). Dentalfluorose tritt weltweit besonders in Regionen mit einem hohen Fluoridgehalt (>1,00 ppm) im Trinkwasser auf (NRC, 1993). Bei jungen Kindern kann Fluorose auch durch Verschlucken fluoridhaltiger Zahnpasta ausgelöst werden, weshalb bei jungen Kindern fluoridfreie oder -reduzierte (bis zu 500 ppm Fluorid) Kinderzahnpasta verwendet werden soll (DAKJ, 2000). Bei weit höherer Fluoridzufuhr in diesem Alter kommt es zu braunen Verfärbungen der Zähne mit Zahnschmelzdefekten und erhöhter Brüchigkeit (NRC, 1993). Bei langjähriger (10 bis 20 Jahre) hoher Fluoridaufnahme (10-25 mg/Tag) kann eine Skelettfluorose auftreten, die zunächst nur eine Zunahme der röntgenologischen Knochendichte sein kann, gefolgt durch Knochenschmerzen, Gelenksteifigkeit, Osteosklerose und Verkalkung von Bändern, im schlimmsten Fall mit Knochendeformitäten, Muskelschwund und neurologischen Symptomen. Die Symptomatik geht dem Fluoridgehalt des Knochens parallel. In allen Fällen werden Störungen der Mineralisation des Knochens beobachtet und gelegentlich eine Osteomalazie, vor allem wenn die Calciumzufuhr mit der Nahrung gering ist. Verkrüppelnde Knochenfluorose wird überwiegend in tropischen Gebieten mit einem hohen natürlichen Gehalt des Trinkwassers bzw. mit hoher Fluoridexposition durch Industrieanlagen gesehen (Heseker, 1999; IOM, 1997; NRC, 1993;). Nach extrem hohen Fluoridaufnahmen (300-600 mg/Tag) über mehrere Monate wurden bei Tieren Nierenschäden beobachtet (Einwag et al., 2000).

Während in einigen Studien die Knochendichte in Gegenden mit fluoridiertem Trinkwasser (0,7-1,0 mg/L) zuzunehmen und die Frakturrate abzunehmen scheint (Phipps et al., 1994), sprechen Erhebungen z.B. in China dafür, dass ein natürlich hoher Fluoridgehalt des Wassers (über 4 mg/L) mit geschätzter täglicher Zufuhr von 14 mg Fluorid zu einer Zunahme der Rate an Knochenbrüchen führt. Ein Trend zum vermehrten Auftreten von Frakturen außerhalb der Wirbelsäule wurde bereits ab einer Zufuhr von mehr als 6 mg Fluorid/Tag beobachtet (Li et al., 2001). Interventionsstudien mit Fluorid in hoher Dosierung zur Prävention und zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose über Zeiträume von zwei bis sechs Jahre, zeigen, dass zwar die Knochendichte zunimmt, mit Ausnahme des Radius, dass aber das Risiko für Nicht-Wirbelkörper-Frakturen bei behandelten Frauen dreimal so hoch ist wie bei Frauen, die Placebo erhalten hatten (Riggs et al., 1990; 1994). Durchschnittlich erhielten die behandelten Frauen 0,57 mg Fluorid/kg Körpergewicht/Tag. Diese Dosis kann als LOAEL für eine besondere Bevölkerungsgruppe angesehen werden (ATSDR, 2002).

Akute Vergiftungen mit Fluorid beim Menschen sind beschrieben, verursacht durch Unfälle, in suizidaler Absicht oder durch fehlerhafte Fluoridierung des Trinkwassers. Die Symptome bestehen in Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, starkem Speichelfluss, Herzstillstand, Krämpfen und Koma. Schwere Hypocalcämien wurden beobachtet (Augenstein et al., 1991; Boink et al., 1994; Infante, 1974; Spak et al., 1999; Whitford, 1996). Als sicher tödliche Dosis ("certainly lethal dose" = CLD) wurde für Erwachsene eine Menge von 5-10 g Fluorid berechnet (Hellwig, 1996).

12.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Fluorid

In den USA wurden folgende Tolerable Upper Intake Levels definiert (IOM, 1997):

Alter	UL [mg/Tag]
Säuglinge 0 bis 6 Monate	0,7
Säuglinge 7 bis 12 Monate	0,9
Kinder 1 bis 3 Jahre	1,3
Kinder 4 bis 8 Jahre	2,2
Kinder 9 bis 13 Jahre	10
Jugendliche 14 bis 18 Jahre	10
Erwachsene über 19 Jahre	10
Schwangere	10
Stillende	10
Ältere über 70 Jahre	10

Die deutschsprachigen Ernährungsgesellschaften schließen sich diesen Werten in Bezug auf Kinder bis zu acht Jahren an (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). ULs für ältere Kinder und Erwachsene sind in den Ländern der EU noch nicht definiert worden.

Akzeptiert man die Fluoridzufuhr von 14 mg/Tag, die in China mit einer Zunahme der Rate an Knochenbrüchen, insbesondere des Hüftgelenks einherging (Li et al., 2001) als LOAEL und verwendet einen Unsicherheitsfaktor von 2 wegen des nachweislich zunehmenden Risikos für Frakturen ab einer täglichen Zufuhr von 6 mg Fluorid, würde sich ein UL von 7 mg Fluorid ergeben.

Verwendet man dagegen als LOAEL die Fluoriddosis von (aufgerundet) 0,6 mg/kg Körpergewicht/Tag, die sich aus den therapeutischen Interventionsstudien an Frauen mit Osteoporose ableiten lässt (Riggs et al., 1990; 1994), und verwendet, wie vorgeschlagen (ATSDR, 2002), einen Unsicherheitsfaktor von 10, ergibt sich unter Addition der möglichen täglichen Fluoridzufuhr aus anderen Quellen von 7,5 mg/Tag, ein UL von 0,07 mg/kg Körpergewicht/Tag. Auf das Körpergewicht von 70 kg umgerechnet ergäbe das eine tolerierbare Fluoridzufuhr von 5 mg/Tag.

Eine Fluoridzufuhr von 5-7 mg/Tag ist bei Personen, die viel Tee trinken, die Wasser mit Fluoridgehalten über 1 mg/L trinken und zum Kochen verwenden, die fluoridhaltige Zahnpflegemittel nicht sachgerecht anwenden, die fluoridhaltige Arzneimittel nehmen und viel Fisch essen, durchaus möglich, ohne dass Zahlen verfügbar wären, wie viele Personen davon betroffen wären. Wenn alle genannten Quellen für Fluorid genutzt werden, ist auch eine Zufuhr von 10 mg Fluorid/Tag nicht ausgeschlossen.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass eine Beschränkung der Zahl der möglichen Quellen für Fluorid auf die, die zur Zeit zur Verfügung stehen, sinnvoll ist, um eine Kontrolle der Zufuhr zu gewährleisten.

12.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Fluorid in Nahrungsergänzungsmitteln

Fluoridhaltige Supplemente sind zur Zeit nur als registrierte Arzneimittel verfügbar. Etwa 80% der Säuglinge erhalten regelmäßig Fluoridtabletten, in der Regel kombiniert mit Vitamin D. Vor der Verschreibung von Fluoridtabletten soll der Arzt eine Anamnese erheben und weitere Fluoridquellen erfragen (DAKJ, 2000). Frei verfügbare fluoridhaltige Nahrungsergänzungsmittel, die unkontrolliert eingenommen werden, stellen ein Risiko dar für eine zu hohe Gesamtaufuhr von Fluorid unter Einschluss anderer möglicher Quellen, ohne dass der gleiche kariespräventive Effekt wie durch fluoridhaltige Zahnpflegemittel und die Verwendung von fluoridiertem Speisesalz zu erreichen ist. Aus Lebensmitteln, besonders aber aus fluo-

ridhaltigem Wasser und fluoridhaltigen Zahnpflegemitteln kann bereits eine Fluoridmenge resultieren, die in der Höhe von tolerierbaren Zufuhrwerten liegt. Damit ist kein Raum für eine sichere Höchstdosis von Fluorid in Nahrungsergänzungsmitteln vorhanden.

Das BfR erachtet eine Höchstdosis für Fluorid von Null in Nahrungsergänzungsmitteln als die einzig sichere Handlungsoption.

12.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Fluorid in angereicherten Lebensmitteln

Seit 1991 ist in Deutschland fluoridiertes Speisesalz für den häuslichen Gebrauch verfügbar und macht 75% des verkauften Haushaltssalzes aus. Es enthält 0,25 mg Fluorid pro Gramm Salz, so dass bei dem durchschnittlichen Verzehr von 2 g dieses Salzes eine zusätzliche Fluoridzufuhr von etwa 0,5 mg/Tag resultiert. Der Verzehr von Salz begrenzt sich aus Geschmacksgründen selbst. Darum ist Salz ein gutes Trägerlebensmittel für Mikronährstoffe, die in überschaubaren Mengen zusätzlich zugeführt werden sollen. Kein anderes Lebensmittel bietet diesen Vorteil, da bei diesen die Höhe des Verzehrs durch Appetit oder Durst bestimmt wird. Wegen der theoretisch möglichen Gesamtfluoridzufuhr aus verschiedenen Quellen in Höhe von Fluoridmengen, die mit unerwünschten gesundheitlichen Wirkungen einhergehen – ohne dass einigermaßen genaue Zahlen über die Fluoridaufnahme der Bevölkerung in Deutschland vorliegen – bleibt kein Raum für weitere Fluoridzusätze zu Lebensmitteln und sollte fluoridiertes Speisesalz das einzig verfügbare mit Fluorid angereicherte Lebensmittel bleiben. Sollten in Zukunft Daten über die Fluoridversorgung der deutschen Bevölkerung verfügbar werden und die Vermutung bestätigen, dass die Mehrheit der Bevölkerung weniger Fluorid aufnimmt, als empfohlen wird, sollte einer Anpassung der Fluoridmenge im Speisesalz der Vorzug vor einer Anreicherung weiterer Lebensmittel gegeben werden.

Neben der Aufnahme von Fluorid aus natürlichen Lebensmitteln und Wasser, sollte nur eine Form der systemischen Fluoridierung gewählt werden, entweder fluoridiertes Speisesalz oder Fluoridsupplemente als Arzneimittel. Zusätzlich sollte Fluorid durch die Verwendung von fluoridhaltigen Zahnpflegemitteln lokal appliziert werden. Die Zufuhr von Fluorid aus weiteren zusätzlichen Quellen, wie z.B. Nahrungsergänzungsmitteln, würde ebenso wie der Zusatz von Fluorid zu anderen Lebensmitteln außer Speisesalz zu einer nicht kontrollierbaren Aufnahme führen. Unerwünschte gesundheitliche Wirkungen könnten nicht ausgeschlossen werden. Das BfR empfiehlt, Fluorid in Nahrungsergänzungsmitteln nicht zu verwenden und den Zusatz von Fluorid zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs auf Speisesalz zu beschränken.

12.5 Literatur

ATSDR (2002) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for fluorides. U.S. Department of Health and Human Services.

Augenstein WL, Spoerke DG, Kulig KW, Hall AH, Hall PK, Riggs BS, El Saadi M, Rumack BH (1991) Fluoride ingestion in children: a review of 87 cases. *Pediatrics* 88: 907-912.

Bergmann KE, Bergmann RL (1987) Fluorid als ein Nahrungsfaktor. *Zahnärztl. Mittlg.* 77: 2544-2551.

Bergmann KE, Manz F (1994) Jodmangel- und Kariesprophylaxe bei Einführung von fluoridiertem und jodiertem Speisesalz. *Kinderarzt* 25: 1561-1562.

Bergmann RL (1994) Fluorid in der Ernährung des Menschen - Biologische Bedeutung für den wachsenden Organismus. Habilitationsschrift für das Fach Kinderheilkunde im Fachbereich Humanmedizin, FU Berlin.

- Boink ABTJ, Wemer J, Meulenbelt J, Vaessen HAMG, de Wildt DJ (1994) The mechanism of fluoride-induced hypocalcaemia. *Hum. Exp. Toxicol.* 13: 149-155.
- Bowman BA, Russell RM (2001) *Present Knowledge in Nutrition*. 8th Edition, ILSI Press, Washington, DC.
- Chan JT, Koh SH (1996) Fluoride content in caffeinated, decaffeinated and herbal teas. *Caries Res.* 30:88-92.
- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- DAKJ (2000) Deutsche Akademie für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Empfehlungen zur Kariesprophylaxe mit Fluoriden. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 148: 1154-1157.
- Einwag J, Hetzer G, Hey HW, Hirschmann E, Marthaler TM, Micheelis W, Päßler J, Reihlen E, Staehle HJ, Strubelt O, Zimmer S (2000) Fluoride in der Kariesprophylaxe. *Deutscher Arbeitskreises für Zahnheilkunde (DAZ)* 3: 1-20.
- Ekstrand J, Koch G, Petersson LG (1983) Plasma fluoride concentrations in pre-school children after ingestion of fluoride tablets and toothpaste. *Caries Res.* 17:379-384.
- EVM (2001) Expert Group on Vitamins and Minerals. Review of fluoride. EVM/01/03/P.
- Hellwig E (1996) Fluoride - Chemie und Biochemie. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 51: 638-648.
- Heseker H (1999) Fluorid. Funktionen, Physiologie, Stoffwechsel, Empfehlungen und Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 46: 305-307.
- Hetzer G (1997) Speisesalzfluoridierung - Ergebnisse, Erfahrungen, Anwendungsempfehlungen. *Prophylaxe impuls* 3: 110-116.
- Hetzer G (1999) Dentalflecken: Prävalenz, Risiko und Bewertung von Schmelzflecken. *Oralprophylaxe (Sonderheft)*: S36-S39.
- Hunt CD, Stoecker BJ (1996) Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for boron, chromium and fluoride dietary recommendations. *J. Nutr.* 126: 2441S-2451S.
- Infante PF (1974) Communication of a reader: acute fluoride poisoning - North Carolina. *J Public Health Dent* 34:281.
- IOM (1997) Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride*. National Academy Press, Washington, DC.
- IPCS (2002) International Programme on Chemical Safety. Fluorides. *Environmental Health Criteria* 227, World Health Organization, Genf.
- Kramb A, Pioch Th, Koch MJ (2001) Fluorid in Formulanahrungen in den Jahren 1992 und 1998. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 149:485-488.
- Li Y, Liang C, Slemenda CW, Ji R, Sun S, Cao J, Emsley CL, Ma F, Wu Y, Ying P, Zhang Y, Gao S, Zhang W, Katz BP, Niu S, Cao S, Johnston CC (2001) Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *J. Bone Miner. Res.* 16: 932-939.
- Mascarenhas AK (2000) Risk factors for dental fluorosis: A review of the recent literature. *Pediatr. Dent.* 22: 269-277.
- NRC (1993) National Research Council. *Health effects of ingested fluoride*. National Academy Press, Washington, DC.

Phipps KR, Orwoll ES, Mason JD, Cauley JA (2000) Community water fluoridation, bone mineral density, and fractures: prospective study of effects in older women. *Br. Med. J.* 321: 860-864.

Richards A, Banting DW (1996) Fluoride toothpastes. In: *Fluoride in Dentistry*. 2. Auflage. O Fejerskov, J Ekstrand, BA Burt (Eds.) Munksgaard, Copenhagen, p. 328-346.

Richtlinie 2001/15/EG der Kommission vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* vom 22.02.2001, L52/19-25.

Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* vom 12.07.2002, L183/51-57.

Richtlinie 2003/40/EG der Kommission vom 16. Mai 2003 zur Festlegung des Verzeichnisses, der Grenzwerte und der Kennzeichnung der Bestandteile natürlicher Mineralwässer und der Bedingungen für die Behandlung natürlicher Mineralwässer und Quellwässer mit ozonangereicherter Luft. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* vom 22.05.2003, L126/34-39.

Richtlinie 76/768/EWG des Rates vom 27. Juli 1976 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über kosmetische Mittel. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* vom 27.09.1976, L262/169-200.

Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EYS, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ (1990) Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 322: 802-809.

Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, Hodgson SF, Wahner HW, Muhs J, Chao E, Melton LJ (1994) Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *J. Bone Miner. Res.* 9: 265-275.

SCCNFP (2003) Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers. The safety of fluorine compounds in oral hygiene products for children under the age of 6 years. Verabschiedet am 24./25. Juni 2003. SCCNFP/0653/03.

SCF (1993) Scientific Committee on Food. Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food. Thirty First Series. European Commission, Luxembourg. <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out89.pdf>.

Schleyer R, Kerndorf H (1992) Die Grundwasserqualität westdeutscher Trinkwasserreserven. VCH, Weinheim.

Schulte A (2003) Fluoridiertes Speisesalz für Großküchen. *Zahnmedizin* 11: 38-41.

Schulte A, Schiefer M, Stoll R, Pieper K (1996) Fluoridkonzentration in deutschen Mineralwässern. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 51: 763-767.

Spak CJ, Sjostedt S, Eleborg L, Veress B, Perbeck L, Ekstrand J (1990) Studies of human gastric mucosa after application of 0.42% fluoride gel. *J. Dent. Res.* 69: 426-429.

Stipanuk MH (2000) *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*, W.B. Saunders Company.

Whitford G (1996) *The metabolism and toxicity of fluoride*. 2nd revised edition. *Monographs in Oral Science* 16: 1-156.

WHO (1994) Report of a WHO Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use. Fluorides and oral health. WHO Technical Report Series No. 846, Weltgesundheitsorganisation, Genf.

WHO (1996) *Trace Elements in Human Nutrition and Health*. WHO, Genf.

13 Risikobewertung von Zink

13.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Zufuhr von Zink deuten darauf hin, dass bei gesunden Personen nicht mit einer unzureichenden Zinkversorgung zu rechnen ist. Valide und ausreichend evaluierte Biomarker zur Erfassung des Zinkstatus liegen bisher jedoch nicht vor (Versorgungskategorie 2).

Abweichende Ableitungen gesundheitlich unbedenklicher Obergrenzen durch verschiedene wissenschaftliche Gremien (SCF, FNB, EVM, WHO/FAO) weisen auf Unsicherheit bei der Risikobewertung von Nährstoffen hin. Seitens des BfR wird dem Vorsorgegedanken Rechnung getragen, und es wird für die Ableitungen von Höchstmengen für Zink in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln der niedrigste UL, der von den genannten Gremien für Erwachsene abgeleitet wurde, zugrunde gelegt, d.h. der des SCF in Höhe von 25 mg/Tag (bei Kindern und Jugendlichen entsprechend). Zink ist damit gemäß der vom BfR übernommenen Risikoklassifikation von Nährstoffen der Risikoklasse "hohes Risiko" zuzuordnen.

Bei Erwachsenen kommt die 97,5. Perzentile der Zufuhr (NVS/VERA-Studie: 20,5 mg) dem UL (25 mg/Tag) bereits sehr nahe. Bei Kindern und Jugendlichen liegt die 97,5. Perzentile der Zinkzufuhr bei einigen männlichen Altersklassen bereits oberhalb der abgeleiteten ULs (4-6 Jahre, 7-9 Jahre, 13-14 Jahre). Daher besteht bei Kindern und Jugendlichen kein Spielraum für eine zusätzliche Zinkzufuhr über Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Lebensmittel.

Für Nahrungsergänzungsmittel wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen auf eine Supplementierung mit Zink zu verzichten und bei Erwachsenen den Zusatz auf eine Tageshöchstmenge von 2,25 mg Zink zu reduzieren. Eine Ausweitung der gegenwärtigen Praxis des Zusatzes von Zink zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs kann nicht befürwortet werden.

Zufuhrempfehlung	10 mg/Tag (m)	7 mg/Tag (w)
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	12,1	9,7
P 2,5	6,4	5,1
P 97,5	20,5	16,0
Tolerable Upper Intake Level	25 mg/Tag	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	2,25 mg/Tagesdosis (keine zinkhaltigen Nahrungsergänzungsmittel für Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 17. Lebensjahr)	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

13.2 Nährstoffbeschreibung

13.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Zink (CAS-Nr. 7440-66-6) gehört zu den Nebengruppenelementen und weist ein Atomgewicht von 65,38 auf. Zulässige Zinkverbindungen, die diätetischen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden können, umfassen: Zinkacetat (CAS-Nr. 557-34-6), Zinkchlorid (CAS-Nr. 7646-85-7), Zinkcitrat (CAS-Nr. 546-46-3), Zinkgluconat (CAS-Nr. 4468-02-4), Zinklactat (Dihydrat; CAS-Nr. 16039-53-5), Zinkoxid (CAS-Nr. 1314-13-2), Zink-

carbonat (CAS-Nr. 5970-47-8) und Zinksulfat (Anhydrat: CAS-Nr. 7733-02; Heptahydrat: CAS-Nr. 7446-20-0) (Verordnung über diätetische Lebensmittel; Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel und zur Änderung der Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel).

13.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Zink ist erforderlich für Wachstum und Entwicklung, testikuläre Reifung, neurologische Funktion, Wundheilung und Immunabwehr. Auf molekularer Ebene erfüllt Zink strukturelle, regulatorische und katalytische Aufgaben bei einer Vielzahl von Enzymen und ist für die Konfiguration nicht-enzymatischer Proteine von Bedeutung (SCF, 2003).

Zink wird im Dünndarm resorbiert. Neben einer carriervermittelten Resorption erfolgt die Aufnahme, vor allem bei höheren Zufuhren über passive Diffusion (SCF, 2003). Die Zinkausscheidung erfolgt vorwiegend über den Darmkanal, ein kleinerer Teil (<10%) wird renal ausgeschieden. Weitere Verluste treten über Haut, Schweiß, Sperma, Haare und Menstruationszyklus auf (FAO/WHO, 2002; IOM, 2002).

Die Bioverfügbarkeit von Zink aus Lebensmitteln wird durch hohe Phytatgehalte negativ beeinflusst. Weitere negative gegenseitige Interaktionen sind mit Kupfer, Eisen und Calcium bekannt, auch Proteine wirken in Abhängigkeit ihrer Verdaubarkeit fördernd oder hemmend auf die Zinkresorption.

Die D-A-CH-Zufuhrempfehlungen betragen für jugendliche und erwachsene Frauen 7 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag für Männer, sowie 10 mg/Tag für Schwangere und 11 mg/Tag für Stillende. Für Kinder bis 15 Jahre werden alters- und geschlechtsabhängig Zufuhren von 3-9,5 mg/Tag genannt (D-A-CH, 2000). Seitens des SCF wurden Zufuhrempfehlungen (Population Reference Intake) von 7 mg für Frauen und 9,5 mg für Männer veröffentlicht (SCF, 1992).

Bei Vegetariern, besonders bei strikten Vegetariern, deren Hauptlebensmittelquellen Getreide und Hülsenfrüchte darstellen und deren Ernährung ein hohes Phytat-Zink-Verhältnis (>15:1) aufweist, kann der Zinkbedarf um bis zu 50% erhöht sein (IOM, 2002). Jedoch wurden für diese Personengruppe wegen mangelnder Daten bisher keine speziellen Zufuhrempfehlungen abgeleitet.

13.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen, Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Zink kommt in einer Vielzahl von Lebensmitteln vor. Mageres rotes Muskelfleisch, Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte weisen bei unterschiedlicher Bioverfügbarkeit hohe Zinkgehalte auf (25-50 mg/kg Rohgewicht), während bei Fisch, Wurzel- und Knollenfrüchten, grünem Blattgemüse und Früchten nur bescheidene Gehalte (<10 mg/kg Rohgewicht) gegeben sind (FAO/WHO, 2002).

Arzneimittel: In der Arzneimittelmonographie zu Zink werden zur Therapie des nachgewiesenen Zinkmangels (z.B. Akrodermatitis enteropathica), des Morbus Wilson und bei Therapie mit Penicillamin Tagesdosen von 10-50 mg genannt (bei Akrodermatitis bis zu 100 mg/Tag) (BGA, 1994). Zinksalze bzw. -oxid unterliegen als Arzneimittel bei Überschreitung einer Dosierung von 25 mg/Tag der Verschreibungspflicht (BMG, 1991; BMJFFG, 1990).

Versorgungszustand: Nach den Ergebnissen der VERA-Studie betrug der Median der Zufuhr bei Frauen 9,7 mg/Tag und bei Männern 12,1 mg/Tag. Die 97,5. Perzentile lag bei Frauen bei 16,0 mg/Tag bzw. bei 20,5 mg/Tag bei Männern (Heseker et al., 1994). Die neueren Untersuchungen des Bundes-Gesundheitssurveys ermittelten bei Personen, die keine Nahrungsergänzungsmittel verzehrten, mittlere Zufuhren (Mittelwerte) von 10,9 mg/Tag bei

Frauen und 14,5 mg/Tag bei Männern. Angaben zur 95. oder 97,5. Perzentile der Zinkzufuhr liegen aus dieser Untersuchung nicht vor (Mensing und Ströbel, 1999).

Bei Kindern und Jugendlichen lagen die in der Vera-Studie ermittelten 97,5. Perzentilen der Zufuhr der weiblichen Probanden in allen Altersklassen niedriger als der männlichen. Bei letzteren betrug sie in der Altersklasse 4-6 Jahre 12,6 mg/Tag, in der Klasse 7-9 Jahre 14,6 mg/Tag, in der Klasse 10-12 Jahre 17,8 mg/Tag, in der Klasse 13-14 Jahre 20,2 mg/Tag und der Klasse 15-18 Jahre 21,9 mg/Tag (Adolf et al., 1995).

Valide und ausreichend evaluierte Biomarker zur Erfassung des Zinkstatus liegen bisher nicht vor. Zwar sind einige Parameter (Zinkkonzentration im Plasma, in Erythrozyten und Haaren, Zinkausscheidung im Urin) bei schwerem Zinkmangel erniedrigt, sie werden jedoch auch von anderen, vom Zinkstatus unabhängigen Größen beeinflusst (FAO/WHO, 2002)

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Zink weisen darauf hin, dass bei gesunden Personen nicht mit einer unzureichenden Zinkversorgung zu rechnen ist. Valide und ausreichend evaluierte Biomarker zur Erfassung des Zinkstatus liegen bisher jedoch nicht vor (Versorgungskategorie 2).

13.3 Risikocharakterisierung

13.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Zur chronischen und subchronischen Toxizität von Zink wurde seitens des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der EU (SCF) festgehalten, dass bei Menschen nach längerem Verzehr von Zinksupplementen in Bereichen von 50-300 mg/Tag verschiedene Veränderungen beobachtet wurden. Diese schließen Hypocuprämie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie, beeinträchtigte Immunfunktion, erniedrigte Aktivität der Superoxid Dismutase und des Ceruloplasmins sowie veränderten Lipoprotein-Cholesterinmetabolismus ein. Viele der Veränderungen werden in ähnlicher Weise bei Kupfermangel beobachtet, jedoch sind die Veränderungen für einen solchen Mangel nicht spezifisch und die klinische Relevanz mancher Veränderungen unklar (SCF, 2003).

Hinsichtlich des Einflusses von Zink auf die Kupferbilanz deuten die vorhandenen Studienergebnisse darauf hin, dass Zinkzufuhren, die ungefähr 9 mg/Tag oder mehr über den vom SCF empfohlenen Zufuhrmengen liegen (Männer 9,5 mg/Tag) (SCF, 1992), die Kupferbilanz zumindest kurzzeitig beeinflussen können. Jedoch wird die Aussagekraft dieser Studienergebnisse hinsichtlich langfristiger Auswirkungen auf die Kupfer-Homöostase in Frage gestellt (SCF, 2003). Ferner wird darauf verwiesen, dass die erniedrigte Aktivität der erythrozytären Superoxid Dismutase, als eine der am häufigsten beobachteten Auswirkungen erhöhter Zinkzufuhren (Fischer et al., 1984; Milne et al., 2001; Samman und Roberts, 1988; Yadrick et al., 1989), mit keinen negativen Wirkungen verbunden ist und nicht als Indikator eines erniedrigten Kupferstatus herangezogen werden kann und daher die physiologische Relevanz dieser Beobachtung unklar bleibt (SCF, 2003).

Zu negativen Wirkungen erhöhter Zinkzufuhren (50-160 mg/Tag) auf den Lipoprotein- und Cholesterinmetabolismus, die in Studien beobachtet wurden (Black et al., 1988; Hooper et al., 1980) wird unter Berücksichtigung weiterer Untersuchungen festgehalten, dass bei Zufuhrmengen im Bereich von 40-160 mg/Tag keine einheitlichen Ergebnisse über negative Auswirkungen vorliegen (SCF, 2003).

Langanhaltende erhöhte Zinkzufuhren verursachten Anämien und Veränderungen bei roten und weißen Blutzellen (wobei die Symptome auf einen induzierten Kupfermangel hinweisen). Einzelfallberichte mit Auftreten von Hypocuprämie, Anämie, Leuco- und Neutropenie bei Zufuhren von 150-300 mg/Tag liegen vor (Hoffmann et al., 1988; Porter et al., 1977; Prasad

et al., 1978; Salzman et al., 2002; SCF, 2003). Zusätzlich wurden bei Zinkgaben von 50 mg/Tag erniedrigte Hämatokritwerte beobachtet (Yadrick et al., 1989). Jedoch kommt der SCF unter Würdigung weiterer Studien, die keine negativen Effekte beobachteten, zu dem Schluss, dass bei Zufuhrmengen unter 60 mg/Tag keine einheitlichen Ergebnisse über negative Wirkungen auf Parameter des Blutbilds vorliegen (SCF, 2003).

Als weitere negative Wirkungen erhöhter Zinkzufuhren wurde eine Beeinträchtigung der Immunabwehr beobachtet (300 mg über 6 Wochen); bei Zufuhr von 53 mg über 90 Tage eine erhöhte Aktivität der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (Chandra, 1984; Davis et al., 2000). Diabetiker wiesen bei Zufuhr von 50 mg/Tag Zink (28 Tage) erhöhte Hämoglobin A_{1c}-Werte auf, wobei die klinische Bedeutung dieser Erhöhung unklar bleibt (Cunningham et al., 1994; SCF, 2003).

Weiterhin wurde in einer epidemiologischen Untersuchung zur Assoziation zusätzlicher Zinkzufuhren über Supplemente und dem Auftreten fortgeschrittener Prostatacarcinome bei Zufuhren bis zu 100 mg/Tag kein erhöhtes relatives Risiko (RR) gegenüber der Kontrollgruppe (Non-User) beobachtet. Jedoch war eine zusätzliche Zinkzufuhr von mehr als 100 mg/Tag mit einem erhöhten relativen Risiko (RR = 2,29; 95% Konfidenz-Intervall = 1,06-4,95) assoziiert. Bei Untersuchung zur Dauer der Supplementierung wurde (ohne Differenzierung nach supplementierten Zinkmengen) ein erhöhtes Risiko nach mehr als 10-jähriger Supplementierung beobachtet (RR = 2,37; 95% Konfidenz-Intervall = 1,42-3,95). Zumal die Autoren eine Verfälschung der Ergebnisse durch "restliche Störfaktoren" ("residual confounding") nicht ausschließen konnten, bleibt die Bedeutung dieser neueren epidemiologischen Untersuchung unklar (Leitzmann et al., 2003).

Zusammenfassend leitet der SCF einen NOAEL von 50 mg/Tag ab, der darauf gründet, dass in der Studie, die von Davis et al. und Milne et al. publiziert wurde, sowie der Studie von Bonham et al. keine unerwünschten Auswirkungen auf eine Reihe relevanter Parameter des Kupferstoffwechsels, als dem kritischen Endpunkt, beobachtet wurden (Bonham et al., 2003a; b; Davis et al., 2000; Milne et al., 2001). Die Zufuhrmenge bei Davis et al. und Milne et al. betrug 53 mg Zink pro Tag (Davis et al., 2000; Milne et al., 2001). Bei Bonham et al. betrug sie 30 mg über Supplemente plus der (kalkulierten) Zufuhr von 10 mg über die normale Ernährung (Bonham et al., 2003a; b).

13.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Klinischer Zinkmangel tritt in westlichen Ländern selten auf. Bei kranken Personen wurde Zinkmangel bei Malabsorptionssyndrom, parenteraler Ernährung, Behandlung mit Chelatbildnern (z.B. Pencillinamin) und bei Acrodermatitis enteropatica beobachtet (D-A-CH, 2000; SCF, 2003).

13.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Negative Wirkungen höherer Zinkaufnahmen aus herkömmlichen Lebensmitteln wurden bisher nicht beschrieben, jedoch bei zusätzlicher Zufuhr über Supplemente und Arzneimittel. Zu den hierbei beobachteten negativen Auswirkungen langanhaltender erhöhter Zufuhren wird auf Kapitel 13.3.1 "Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)" verwiesen.

13.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Zink

Der SCF hat, basierend auf einem NOAEL von 50 mg/Tag und Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 2, für Erwachsene ein Tolerable Upper Intake Level (UL) von 25 mg/Tag abgeleitet. Die Höhe des Unsicherheitsfaktors wird mit geringen Probandenzahlen und kurzen Studiendauern begründet (SCF, 2003). Das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB) leitete für Erwachsene einen UL von 40 mg/Tag ab. Es legte hierbei einen LOAEL

(Lowest Observed Adverse Effect Level) von 60 mg/Tag und einen Unsicherheitsfaktor von 1,5 zugrunde (IOM, 2002). Die britische Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) leitete ein Safe Upper Level für die zusätzliche Zufuhr von Zink (als Supplement) von 25 mg/Tag ab, basierend auf einem LOAEL von 50 mg für die zusätzliche Zufuhr als Supplement und einem Unsicherheitsfaktor von 2. Unter der Annahme einer Zufuhr von 17 mg über die übliche Ernährung (= 97,5. Perzentil) wird eine Gesamtzufuhr von 42 mg/Tag als verträglich angesehen (Food Standards Agency, 2003). Die WHO nennt als Upper Level für Erwachsene einen Wert von 45 mg (FAO/WHO, 2002).

Auf der Grundlage des Tolerable Upper Intake Level für Erwachsene wurden seitens des SCF ULs für Kinder und Jugendliche extrapoliert. In der Altersklasse 1-3 Jahre beträgt der UL 7 mg/Tag, bei 4-6 Jahren 10 mg/Tag, bei 7-10 Jahren 13 mg/Tag, bei 11-14 Jahren 18 mg/Tag und bei 15-17 Jahren 22 mg/Tag.

Als mögliche Risikogruppen werden Personen, die an Hämochromatose leiden und Diabetiker eingestuft, jedoch liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor, um sichere Gesamtzufuhren für diese Gruppen abzuleiten (Food Standards Agency, 2003; SCF, 2003).

SCF, FNB und EVM stellen zur Ableitung des Tolerable Upper Intake Level Wechselwirkungen von Zink mit dem Kupferstoffwechsel in den Vordergrund. Auch wenn im Detail unterschiedliche Wertungen von Studienergebnissen bestehen und teilweise unterschiedliche Endpunkte und Studien zur Ableitung der ULs herangezogen werden, so liegen doch die hierfür jeweils zugrunde gelegten NOAEL bzw. LOAEL in engen Bereichen (50-60 mg/Tag). Die Unterschiede in der Höhe der abgeleiteten Obergrenzen resultieren im wesentlichen aus der Anwendung verschieden hoher Unsicherheitsfaktoren (Faktor 1,5 versus 2) bzw. aus der Zugrundelegung unterschiedlicher Bezugsgrößen (UL für Gesamtzufuhr versus UL für Zufuhr über Supplemente). Dies verdeutlicht ein gewisses Maß an Unsicherheit, das über die Wertung von Studienergebnissen hinaus, bei der Ableitung von Obergrenzen für Nährstoffe besteht. Seitens des BfR wird dem Vorsorgegedanken Rechnung getragen und es wird für die Ableitungen von Höchstmengen für Zink in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln der niedrigste UL, der von den genannten Gremien für Erwachsene abgeleitet wurde, zugrunde gelegt, d.h. der des SCF in Höhe von 25 mg/Tag.

13.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Zink in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln

Der SCF hat in seiner Stellungnahme zu Zink festgestellt, dass die 97,5. Perzentile der Zinkzufuhr in Ländern der EU bei allen Altersgruppen nahe der ULs liegt. Er sieht hierin keinen Anlass zur Sorge.

Bei Erwachsenen können jedoch aufgrund der Tatsache, dass die 97,5. Perzentile der Zufuhr (VERA-Studie: 20,5 mg) dem UL (25 mg/Tag) bereits sehr nahe kommt und der Tatsache, dass Zink entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifikation von Nährstoffen der höchsten Risikogruppe zuzuordnen ist, Höchstmengen in Nahrungsergänzungsmitteln und eine Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln, die zu höheren Tageszufuhren an Zink führen, nicht befürwortet werden. Es besteht daher kein Anlass die gegenwärtige Praxis des Zusatzes von Zink zu Nahrungsergänzungsmitteln und zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs auszuweiten.

Bei Kindern und Jugendlichen liegt die 97,5. Perzentile der Zinkzufuhr bei einigen männlichen Altersklassen bereits oberhalb der abgeleiteten ULs (4-6 Jahre, 7-9 Jahre, 13-14 Jahre). Daher besteht bei Kindern und Jugendlichen kein Spielraum für eine zusätzliche Zinkzufuhr über Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Lebensmittel.

13.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

13.4.1.1.1 Nahrungsergänzungsmittel

- a) Beibehaltung der gegenwärtigen Praxis für Erwachsene und Änderung bei Kindern und Jugendlichen

Gegenwärtig werden bei Nahrungsergänzungsmitteln pro empfohlener Tagesverzehrsmenge Zinkzusätze von 5 mg akzeptiert (BgVV, 2001). Hinsichtlich Erwachsener besteht aus den oben genannten Gründen kein Anlass, den Zusatz von Zink zu Nahrungsergänzungsmitteln über das gegenwärtig tolerierte Maß hinaus zu erhöhen. Zudem ist der Abstand zwischen UL und 97,5. Perzentile der Zinkzufuhr (über die übliche Ernährung) so gering (= 4,5 mg/Tag), dass er bereits mit dem Verzehr eines Nahrungsergänzungsmittels ausgeschöpft und sogar gering überschritten wird.

Bei Kindern und Jugendlichen (bis zum vollendeten 17. Lebensjahr) sollte aus den oben genannten Gründen auf den Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln mit Zinkzusätzen verzichtet werden.

- b) Änderung der bestehenden Praxis für Erwachsene, Kinder und Jugendliche

Bei der Ableitung von Obergrenzen für Nahrungsergänzungsmittel muss ein nicht auszuschließender Mehrfachverzehr dieser Produkte berücksichtigt werden. Die hierfür vorgeschlagene Vorgehensweise zur Ableitung von Obergrenzen wird in Kapitel 3.3.2 dargelegt.

Die für eine zusätzliche Zinkzufuhr über Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel zur Verfügung stehende Restmenge (R)² von 4,5 mg wird wegen der geringen Höhe (45% der D-A-CH-Zufuhrempfehlungen) und der geringen Zusatzmengen, die sich bei einer Aufteilung auf Nahrungsergänzungsmittel und angereicherte Lebensmittel ergäben in gesamtlicher Höhe der Kategorie der Nahrungsergänzungsmittel zugeschlagen. Zur Berücksichtigung eines möglichen Mehrfachverzehrs von Nahrungsergänzungsmitteln und weil eine Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln entfällt, wird ein Faktor von 2 zugrunde gelegt. Hieraus errechnet sich eine tolerierbare Tageshöchstmenge von **2,25 mg**.

Für Kinder und Jugendlichen gilt das Gleiche wie in Option a).

13.4.1.1.2 Angereicherte Lebensmittel

Wegen der hohen Risikokategorie von Zink und wegen des geringen Abstandes zwischen UL und dem 97,5. Perzentil der Zufuhr kann eine Ausweitung der gegenwärtigen Praxis des Zusatzes von Zink zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs nicht befürwortet werden.

² R = UL - DINF
4,5 mg (R) = 25 mg (UL) - 20,5 mg (DINF)
DINF = 97,5. Perzentile der Zinkzufuhr über die übliche Ernährung

Zink ist entsprechend der von BfR übernommenen Risikoklassifikation von Nährstoffen der höchsten Risikoklasse zuzuordnen. Es besteht kein gerechtfertigter Anlass für eine Ausweitung der gegenwärtigen Praxis des Zusatzes von Zink zu Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln. Das BfR empfiehlt bei Nahrungsergänzungsmitteln eine Reduktion der gegenwärtig tolerierten Obergrenze auf 2,25 mg. Kinder und Jugendliche sollten von einer Supplementierung mit Zink ausgenommen werden (Option b). Bei herkömmlichen Lebensmitteln sollte wie bisher auf einen Zusatz von Zink verzichtet werden.

13.5 Literatur

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

BGA (1994) Aufbereitungsmonographien für den humanmedizinischen Bereich. Monographie: Zink. Bundesanzeiger Nr. 39 vom 25.02.1994.

BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil 1: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente).

http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.

Black MR, Medeiros DM, Brunett E, Welke R (1988) Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am. J. Clin. Nutr.* 47: 970-975.

BMG (1991) Bundesministerium für Gesundheit. 25. Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel vom 13.06.1991. Bundesgesetzblatt Nr. 36 vom 20.06.1991, S. 1241.

BMJFFG (1990) Bundesministerium für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit. 24. Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel vom 14.12.1990. Bundesgesetzblatt Nr. 70 vom 21.12.1990, S. 2827.

Bonham M, O'Conner J, McAnena LB, Walsh PM, Downes SC, Hannigan BM, Strain JJ (2003b) Zinc supplementation has no effect on lipoprotein metabolism, homeostasis, and putative indices of copper status in healthy men. *Biol. Trace Elem. Res.* 93:75-86.

Bonham M, O'Conner JM, Alexander HD, Coulter J, Walsh PM, McAnena LB, Downes CS, Hannigan BM, Strain JJ (2003a) Zinc supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men. *Br. J. Nutr.* 89: 695-703.

Chandra RK (1984) Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA* 252: 1443-1446.

Cunningham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG (1994) Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: current zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism* 43: 1558-62.

Davis CD, Milne DB, Nielsen FH (2000) Changes in dietary zinc and copper affect zinc-status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxid dismutase and amyloid precursor proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 781-788.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Brauns GmbH, Frankfurt/Main.

- FAO/WHO (2002) Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation Bangkok, Thailand. FAO.
- Fischer PWF, Giroux A, Abbé MRL (1984) Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am. J. Clin. Nutr.* 40: 743-746.
- Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals, May 2003. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>
- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Hoffmann HN, Phyllyk R, Fleming RC (1988) Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology* 94: 508-512.
- Hooper PL, Visconti L, Grarry PJ, Johnson GE (1980) Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA* 244: 1960-1961.
- IOM (2002) Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Borone, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. National Academy Press, Washington, USA.
- Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL (2003) Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 95: 1004-1007.
- Mensing GBM, Ströbel A (1999) Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten und Ernährungsverhalten. *Gesundheitswesen* 61: S132-S137.
- Milne DB, Davis CD, Nielsen FH (2001) Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition* 17: 701-708.
- Porter KG, McMaster D, Elmes ME, Love AHG (1977) Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet* 2: 774.
- Prasad AS, Bewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P (1978) Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 240: 2166-2168.
- Salzman MB, Smith EM, Koo C (2002) Excessive oral zinc supplementation. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 24: 582-584.
- Samman S, Roberts DCK (1988) The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis* 70: 247-252.
- SCF (1992) Directorate-General International Market and Industrial Affairs: Reports of the Scientific Committee for Food. Nutrient and Energy Intakes for the European Community. Thirty-first series.
- SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/62. Final, 19 March 2003 (expressed on 5 March 2003).
- Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA (1989) Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 145-150.

14 Risikobewertung von Selen

14.1 Zusammenfassung

Es gibt in Deutschland keine repräsentativen Verzehrerhebungen mit Daten über die Selenaufnahme, und es existieren nur Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr dieses Nährstoffes. Daher ist es schwer zu beurteilen, wie die deutsche Bevölkerung mit Selen versorgt ist. Die verfügbaren Daten aus regionalen Verzehrerhebungen deuten darauf hin, dass die durchschnittliche Selenzufuhr im unteren Bereich der Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr liegt. Die in der Bevölkerung gemessenen Selen-Plasmaspiegel liegen jedoch höher, als es die alimentäre Zufuhr erwarten ließe. Klinische Symptome, die eindeutig auf eine defizitäre Selenversorgung in Deutschland zurückgeführt werden könnten, sind nicht bekannt (Versorgungskategorie 2).

Selen lässt sich nicht eindeutig in eine der vom BfR definierten Risikokategorien für Nährstoffe einordnen [der Abstand zwischen RDA (bzw. dem Schätzwert) und dem UL wäre < 5 (hohes Risiko), wenn man den höheren Schätzwert von $70 \mu\text{g}$ zugrundelegt, und läge bei 10 (mäßiges Risiko), wenn man den unteren Schätzwert von $30 \mu\text{g}$ berücksichtigt].

Das BfR empfiehlt für Nahrungsergänzungsmittel auch weiterhin eine Höchstmenge, die sich am geschätzten Bedarf orientiert. Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs sollten nach Einschätzung des BfR auch in Zukunft nicht mit Selen angereichert werden.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr	30-70 $\mu\text{g}/\text{Tag}$	
Zufuhr [$\mu\text{g}/\text{Tag}$]	m	w
Median	? *	? *
P 2,5	? *	? *
P 97,5	? *	? *
	* keine repräsentativen Zufuhrdaten für die Bundesrepublik Deutschland	
Tolerable Upper Intake Level	300 $\mu\text{g}/\text{Tag}$	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	25-30 $\mu\text{g}/\text{Tagesdosis}$	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

14.2 Nährstoffbeschreibung

14.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Selen (CAS-Nr. 7782-49-2) zählt zu den essentiellen Spurenelementen. In der Nahrung liegt es vorwiegend in organischer Form als selenhaltige Aminosäuren vor – in pflanzlichen Lebensmitteln meist als Selenomethionin und in tierischen Lebensmitteln als Selenocystein. Anorganische Selenverbindungen, wie Natriumselenit (Na_2SeO_3) und Natriumselenat (Na_2SeO_4), spielen in der Ernährung des Menschen nur insofern eine Rolle, als dass sie in Nahrungsergänzungsmitteln oder Arzneimitteln zur Supplementierung und Therapie verwendet werden (Ekmekcioglu, 2000).

Der Zusatz von Selen zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs war in Deutschland bisher ausschließlich über Ausnahmegenehmigungen und Allgemeinverfügungen möglich.

Im Anhang 2 der Europäischen Richtlinie 2002/46/EG (vom 10.06.2002) ist vorgesehen, dass die Verbindungen Natriumselenat (CAS-Nr. 13410-01-0), Natriumhydrogenselenit (CAS-Nr. 7782-82-3) und Natriumselenit (CAS-Nr. 10102-18-8) Nahrungsergänzungsmitteln

zugesetzt werden dürfen. Die genannten drei Selenverbindungen dürfen auch "Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken" zugesetzt werden (RL 2001/15/EG, 2001), und sie sind im Anhang des Entwurfes für eine "Verordnung über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie anderen Stoffen zu Lebensmitteln" (COM(2003)671 final vom 27.08.2003) aufgelistet.

Die Verwendung von organischen Selenverbindungen und Selenhefen ist entsprechend der o.g. Richtlinien bzw. Verordnungen weder für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln noch zur Anreicherung von Lebensmitteln erlaubt. Sie bleiben daher bei der Ableitung von Höchstmengen für Einzelprodukte unberücksichtigt.

14.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Stoffwechsel: Mit der Nahrung aufgenommenes Selenomethionin folgt den Stoffwechselwegen der Aminosäure Methionin. Es wird im Dünndarm über ein Natrium-abhängiges neutrales Aminosäuren-Transportsystem aufgenommen und kann unspezifisch anstelle der schwefelhaltigen Aminosäure Methionin in Proteine (z.B. Albumin, Hämoglobin), insbesondere in der Skelettmuskulatur, aber auch in den Erythrocyten, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, den Nieren und im Magen, eingebaut werden. Der Austausch von Methionin gegen Selenomethionin ist vom Selenomethionin-Methionin-Verhältnis in der Ernährung abhängig und scheint nicht unter homöostatischer Kontrolle zu stehen (Behne und Kyriakopoulos, 2001; Daniels, 1996). Selenomethionin wird im Zuge des Protein- und Aminosäureabbaus zu Selenocystein transseleniert, während nicht in Proteine eingebautes Selenomethionin durch Transsulfurierung direkt in Selenocystein umgewandelt werden kann (Brigelius-Flohé et al., 2001).

Aus der Nahrung stammendes oder durch den Umbau von Selenomethionin gebildetes Selenocystein folgt im Gegensatz zu Selenomethionin nicht dem Stoffwechselweg der Aminosäure Cystein. Statt dessen wird es in den Erythrocyten der Leber durch eine Selen-Lyase unter Bildung von elementarem Selen zu Serin und Selenid abgebaut, wobei letzteres entweder für die Selenoproteinsynthese verwendet oder nach Methylierung zu Methylselenol, Dimethylselenid oder Trimethylselenoniumionen ausgeatmet bzw. über den Urin ausgeschieden wird (Schrauzer, 2000a).

Selenit wird durch passive Diffusion aufgenommen und Selenat durch ein Natrium-abhängiges Transportsystem (Brigelius-Flohé et al., 2001). Ohne Zwischenspeicherung werden beide Formen in der Leber in Selenid umgewandelt, wobei Selenit durch die Glutathion-reduktase NADPH-abhängig direkt zu Selenid reduziert werden kann (Ganther, 1999), während Selenat zunächst zu Selenit und dann erst weiter zu Selenid umgewandelt wird (Brigelius-Flohé et al., 2001).

Selenoproteinsynthese: Für die Selenoproteinsynthese wird aus Selenid Selenophosphat gebildet, das mit Serin, welches an eine spezifische tRNA(ser)_{sec} gebunden ist, zu Selenocystein reagiert. Die entstehende mit Selenocystein beladene tRNA(ser)_{sec} stellt Selenocystein für den Einbau in die Peptidkette zur Verfügung. Eine Bedingung für den reibungslosen Verlauf der Proteinsynthese in Eukarionten ist das Vorhandensein einer selenocystein-inserting sequence (SECIS) auf der mRNA (Brigelius-Flohé et al., 2001).

Während der Selenoproteinsynthese bieten sich eine Reihe von Regulationsmöglichkeiten, die in ihrer Gesamtheit als "Hierarchie der Selenproteine" bezeichnet werden (Allan et al., 1999; Brigelius-Flohé et al., 2001; Hesketh und Villette, 2002): Bei marginaler Selenversorgung wird Selen nur noch in einige bevorzugte Selenproteine eingebaut, so dass manche Proteine relativ schnell an Aktivität verlieren, während andere erst bei chronischem schweren Mangel inaktiv werden. Proteine, die langsamer auf eine Unterversorgung reagieren, werden andererseits durch eine Selensupplementierung rascher reaktiviert, als die anderen. Das

heißt, Proteine, die auf einen Selenmangel spät mit Aktivitätsverlust reagieren, sind in der Hierarchie höher angesiedelt und scheinen gegenüber den anderen Selenproteinen im Organismus von größerer Bedeutung zu sein. Es wurde außerdem festgestellt, dass Selenproteine bei Unterversorgung in bestimmten Geweben weniger anfällig gegenüber einem Aktivitätsverlust sind als in anderen Geweben. Das lässt darauf schließen, dass einige Organe weniger empfindlich gegenüber einer Selenunterversorgung sind als andere (Hesketh und Villette, 2002): So wird z.B. die Aktivität der Phospholipidhydroperoxid-GPx vorzugsweise im Gehirn, in den reproduzierenden Organen und den endokrinologischen Geweben aufrechterhalten, so dass hier eine besonders wichtige Funktion dieser Glutathionperoxidase angenommen werden kann (Arthur, 2000).

Der Gesamtkörperbestand an Selen beträgt beim erwachsenen Menschen ca. 5-15 mg (0,12-0,9 mmol). Selen befindet sich in allen Organen in unterschiedlichen Konzentrationen. In der Skelettmuskulatur werden 40-50% des Gesamtbestandes gespeichert (Gaßmann, 1996). Nieren und Leber sind ebenfalls reich an Selen. Die Halbwertszeit von Selen in Form von Selenomethionin beträgt beim Menschen 252 Tage, in Form von Selenit nur 102 Tage (Schrauzer, 2000a). Selenomethionin führt außerdem zu höheren Selenplasmaspiegeln, als die Zufuhr gleicher Mengen anorganischer Selenverbindungen (Barcelouox, 1999).

Im Unterschied zu anderen Spurenelementen wird die Selenhomöostase nicht durch die Zufuhr sondern über die Urinausscheidung reguliert (Sunde, 2001; Wolfram, 2000 in: Fischer, 2002) und bei sehr großen Selenmengen auch über die Atmung (z.B. als Dimethylselenid) (Henning und Zidek, 1998). Die renale Ausscheidung liegt in selenarmen Gebieten Europas bei 10-30 µg/L, in gut versorgten Regionen, wie in den USA bei 40-80 µg/L (Daniels, 1996). Selen geht vom mütterlichen Organismus in die Muttermilch und über die Plazenta in den Föten über.

Bioverfügbarkeit: Selenomethionin hat eine Bioverfügbarkeit von über 90% und auch die von Selenocystein ist sehr gut, während die anorganischen Selenformen Selenit und Selenat zu 50-60% bioverfügbar sind (IOM, 2000).

Aus pflanzlichen Lebensmitteln ist Selen besser verfügbar (85-100%) als aus tierischen (~15%). Fisch enthält zwar relativ hohe Mengen an Selen, die Bioverfügbarkeit des Selens aus Fisch ist jedoch verhältnismäßig gering (20-50%; meist < 25%) (Combs Jr., 2001; Hesketh et al., 1992; Navarro-Alarcón und López-Martínez, 2000). Insgesamt liegt die Verfügbarkeit von Selen aus gemischter Kost zwischen 60 und 80% (Daniels, 1996). Die Bioverfügbarkeit von Selen aus Wasser ist geringer als die aus der Nahrung (Valentine, 1997 in: Barcelouox, 1999).

Bei der Verwendung von Selen in Nahrungsergänzungsmitteln hängt die Bioverfügbarkeit von verschiedenen Faktoren ab. Abgesehen von der Tagesdosis beeinflussen z.B. die Form, in der Selen zugesetzt wird, Interaktionen mit anderen Nährstoffen, die eventuelle gleichzeitige Einnahme von Medikamenten oder auch die Einnahmezeit (nüchtern oder in Verbindung mit Mahlzeiten) die Bioverfügbarkeit. Grundsätzlich ist die Verfügbarkeit von anorganischen Selenverbindungen aus Nahrungsergänzungsmitteln geringer als von organischen (Navarro-Alarcón und López-Martínez, 2000).

Funktion: Selen hat viele verschiedene Funktionen im Organismus, die es in der Regel als integraler Bestandteil von Proteinen ausübt. Die Anzahl der Selenproteine wird in Säugetieren auf 30-50 geschätzt. Zu den bislang charakterisierten und identifizierten zählen selenhaltige Glutathionperoxidasen (GPxs), wie z.B. die cytosolische GPx, die gastrointestinale GPx, die Plasma-GPx und die Phospholipidhydroperoxid-GPx, weiterhin drei Thioredoxinreduktasen (TrxR), drei Dejodasen, die Selenophosphatsynthetase sowie Selenoprotein P und Selenoprotein W (Allan et al., 1999; Arthur, 2000; Behne und Kyriakopoulos, 2001; Brigelius-Flohé et al., 2001; Holben und Smith, 1999).

Obwohl jede der **Glutathionperoxidasen** (GPx) ihre spezifischen Funktionen hat, lässt sich allgemein formulieren, dass GPxs die Reduktion von organischen Peroxiden, wie Wasserstoffperoxid und Lipidhydroperoxiden, katalysieren und dadurch Zellen vor oxidativer Schädigung schützen. Selen ist in hohen Konzentrationen in der Schilddrüse vorhanden und trägt als Bestandteil der Glutathionperoxidase zum Schutz dieses Organs vor Wasserstoffperoxidexposition während der Schilddrüsenhormonsynthese bei. Eine ausreichende Selenzufuhr ist somit Voraussetzung für eine normale Schilddrüsenfunktion.

Als Bestandteil der **Dejodasen** katalysiert Selenocystein die Dejodierung des Prohormons Thyroxin (T4) zum aktiven Schilddrüsenhormon 3,3',5-Trijodothyronin (T3) und die Dejodierung von T3 und reversem T3 (rT3) zu inaktivem 3,3'-Dijodothyronin (T2) (Dejodase Typ 1). Bei unzureichender Selenversorgung erhöht sich das Verhältnis von T4 zu T3 im Serum, was zu Störungen in der Schilddrüsenfunktion führen und als funktioneller Marker des Selenstatus genutzt werden kann (Brown und Arthur, 2001). Durch die Dejodase Typ 2 wird T4 aus dem Plasma intrazellulär in T3 und rT3 in T2 umgewandelt (gewebespezifische Regulierung), und die Inaktivierung der Schilddrüsenhormone durch Dejodierung von T4 zu rT3 und von T3 zu T2 wird durch die Dejodase Typ 3 katalysiert. Durch letztere wird während der Schwangerschaft die Versorgung mit T4 und T3 von der Mutter zum Feten reguliert und dieser vor exzessiven Mengen an T3 geschützt (Anke et al., 2000). Auch in anderen Organen, insbesondere im Gehirn, wird durch die Typ 3 Dejodase die lokale Konzentration von T3 reguliert.

Die verschiedenen Formen der **Thioredoxinreduktasen** katalysieren die Reduktion von oxidiertem Thioredoxin und anderen Substanzen, so z.B. auch von Dehydroascorbinsäure und Lipidhydroperoxiden. Thioredoxinreduktasen sind außerdem für die DNA-Synthese, für die Redoxregulation von Transkriptionsfaktoren und für die Regulation von Zellwachstum und Apoptose essentiell (Behne und Kyriakopoulos, 2001).

Selenoprotein P stellt den größten Anteil (65%) des Selens im Plasma dar. Es wird vermutet, dass Selenoprotein P als extrazelluläres Antioxidans von Bedeutung ist (Burk et al., 2003). Außerdem könnte das Protein auch für die Verteilung von Selen aus der Leber in andere Organe, wie Gehirn und Niere, verantwortlich sein (Schomburg et al., 2003).

Selenoprotein W ist beim Tier für den Muskelstoffwechsel von Bedeutung. Welche Funktion es im menschlichen Muskelstoffwechsel hat, ist noch nicht vollständig geklärt. Muskeldystrophien konnten allerdings auch beim Menschen durch Selensupplementierung positiv beeinflusst werden (Brown und Arthur, 2001).

Nährstoffinteraktionen: Selen und Vitamin E wirken beim Schutz vor Lipidoxidation synergistisch (Henning und Zidek, 1998; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Dies ist auf die Funktion der Phospholipidhydroperoxid-GPx zurückzuführen, die genau wie Vitamin E Peroxide reduziert und somit zum Abbruch der Kettenreaktion im Rahmen einer Autoxidation von ungesättigten Membranlipiden führt (Fischer, 2002). Außerdem ist die Thioredoxinreduktase von Bedeutung für die Regenerierung von Vitamin E (Sunde, 2001).

Selen und Vitamin B₆: Vitamin B₆ ist an der Umwandlung von Selenomethionin in Selenocystein beteiligt. Daher wird bei Mangel an diesem Vitamin die Selenocysteinbildung und in der Folge die Bildung von Serin und Selenid als Ausgangsstoff für die Selenoproteinsynthese behindert (Biesalski et al., 1997).

Selen und Vitamin B₁₂: In Ratten war bei Vitamin-B₁₂-Mangel die Methylierung und Ausscheidung von Selen behindert (Chen et al., 1993). Da Vitamin B₁₂ ein Cofaktor der Methioninsynthetase ist, steht bei einem Mangel an diesem Vitamin nicht genügend Methionin für die Bildung von S-Adenosylmethionin zur Verfügung, welches für die Selenmethylierung und

damit für dessen Ausscheidung notwendig ist. Daher könnte eine hohe Selenzufuhr bei gleichzeitigem Vitamin-B₁₂-Mangel zu einer unerwünschten Erhöhung der Selenkonzentration im Organismus führen.

Selen und Jod: Da Selen in Form von Selenocystein Bestandteil der Dejodasen ist, ist eine ausreichende Selenversorgung während der gesamten Phase von intrauteriner Entwicklung bis zum Erwachsenenalter von außerordentlicher Bedeutung für den Jodhaushalt. Sowohl eine unzureichende als auch eine über den Bedarf hinausgehende Selenzufuhr führt zu Veränderungen im Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone (Anke et al., 2000; Eder et al., 1995). Die Selenkonzentration in der Schilddrüse ist sehr hoch, so dass auch bei mäßigem Selenmangel die Dejodaseaktivität aufrecht erhalten werden kann (vgl. Kapitel 11.2.2).

Selen und Zink: Zink und Selen scheinen sich gegenseitig bei der Resorption zu hemmen (Schrauzer, 2000a). Außerdem wurde in selenreichen Regionen von Venezuela, wo die Selenzufuhr zwischen 250 und 980 µg/Tag (Mittelwert: 552 µg/Tag) liegt, gezeigt, dass mit steigender Selenkonzentration offenbar der Gehalt an Zink-bindenden Proteinen in der Muttermilch abnimmt und dadurch selbst bei ausreichender Zinkversorgung der Mutter wenig Zink in die Muttermilch gelangt. In diesen Regionen führte die reduzierte Zinkkonzentration in der Muttermilch zu vermindertem Wachstum der Kinder (Brätter et al., 1997). Das Phänomen könnte auch bei hohen Selenaufnahmen in anderen Regionen, z.B. über Supplemente, von Bedeutung sein.

Selen und Metalle: Eine Reihe von Metallen, die in Lebensmitteln, in der Umwelt oder in Trinkwasser vorkommen, konkurrieren mit der Selenaufnahme, formen nicht reagierende Selenide oder Proteinkomplexe und/oder inhibieren die selenabhängigen Enzyme. Dadurch kann Selen die toxische Wirkung von Metallen, wie As, Ba, Pb, Cd, Hg, Ag, Tl, Sn, abschwächen (Goyer, 1997; Henning und Zidek, 1998; UBA, 2002). Andererseits steigt durch die Exposition gegenüber diesen Metallen der Bedarf an Selen (Schrauzer, 2000a).

Bedarf: Der definitive Bedarf an Selen ist bislang noch nicht geklärt, eine Zufuhr von 1 µg/kg Körpergewicht scheint für die Bedarfsdeckung auszureichen (Biesalski et al., 1997). Studien, die mit chinesischen Männern durchgeführt wurden, belegen, dass eine Selenzufuhr von 40 µg/Tag zur Sättigung der Aktivität der Plasma-GPx ausreicht (Yang et al., 1989 in: Erdinger und Stelle, 1992). Andererseits wurde in Studien in Neuseeland festgestellt, dass die GPx bei einer Selenaufnahme von 60-80 µg/Tag ihr Aktivitätsmaximum erreicht (Thomson et al., 1993). Im Jahr 2000 hat das FNB die Studien aus China und Neuseeland noch einmal vor dem Hintergrund neuer Kenntnisse über Selen ausgewertet und für nordamerikanische Frauen und Männer aller Altersgruppen über 14 Jahre einen EAR von 45 µg/Tag definiert. Daraus wurde unter Annahme eines Variationskoeffizienten von 10% ein RDA von 55 µg/Tag berechnet. Für Schwangere wird eine Mehraufnahme von 5 µg/Tag empfohlen, und für Stillende eine Mehraufnahme von 15 µg/Tag (Gaßmann, 2000; IOM, 2000; Monsen, 2000).

In vielen anderen Ländern der Welt werden die amerikanischen RDA nicht erreicht, ohne dass offensichtliche gesundheitliche Beeinträchtigungen durch eine Selenunterversorgung beobachtet werden. Es könnte daher durchaus sein, dass die amerikanischen Empfehlungen zu hoch angesetzt sind (Sunde, 2001).

Der SCF hält eine Zufuhr von 40 µg/Tag für erwachsene Männer und 30 µg/Tag für Frauen für ausreichend (SCF, 2000). Die WHO empfiehlt als individuellen Grundbedarf eine tägliche Selenaufnahme von 0,2 µg/kg KG (Frauen) bzw. 0,22 µg/kg KG (Männer); der normative Speicherbedarf wird für Frauen mit 0,39 µg/kg KG und für Männer mit 0,42 µg/kg KG angegeben (WHO, 1996).

Von DGE, ÖGE, SGE und SVE wurden Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr definiert, die in der folgenden Tabelle für die unterschiedlichen Altersgruppen aufgeführt sind (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000):

Tabelle 39: Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr von Selen

Alter (Jahre)	Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr (µg)
Kinder	
1 - 3	10 - 40
4 - 6	15 - 45
7 - 9	20 - 50
10 - 12	25 - 60
13 - 14	25 - 60
Jugendliche und Erwachsene	
15 - 18	30 - 70
> 19	30 - 70
Schwangere	
	30 - 70
Stillende	
	30 - 70

14.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Der Selengehalt in Lebensmitteln ist von der Selenaufnahme der Pflanzen und Tiere abhängig und kann daher in Abhängigkeit von der Herkunftsregion sehr variieren. In Deutschland wurden in Getreide Selengehalte zwischen 13 und 24 µg/kg TS gemessen und in Brot 1-2 µg/100 g (Kanadische Brotsorten enthalten bis zu 60 µg/100 g). In Weizenmehl, Grieß, Graupen, geschälten Erbsen und Reis lagen die Selenmengen bei 25-49 µg/kg TS und in Eierteigwaren und Leguminosen bei 100 bis > 500 µg/kg TS (Anke et al., 2002; Bialski et al., 1997).

Außerordentlich hohe Selengehalte sind in Paranüssen gemessen worden: Laut Lebensmitteldatenbank des US Department of Agriculture (USDA) enthalten 100 g Paranüsse 1917 µg Selen. Mit einer Nuss würde man demzufolge ca. 70-90 µg Selen aufnehmen; Erwachsene könnten so problemlos die geschätzte für den Bedarf ausreichende Zufuhrmenge aufnehmen. Kinder bis zum Alter von 6 Jahren würden durch den Verzehr einer Paranuss sogar den für diese Altersgruppen definierten UL erreichen (s. auch Kapitel 14.4: Sichere Gesamttageszufuhr von Selen). Die Paranuss wächst im Amazonasgebiet, vornehmlich in Brasilien und Peru; sie wird kaum kultiviert, so dass auch die in Deutschland im Handel angebotenen Paranüsse mit großer Wahrscheinlichkeit aus Südamerika kommen und davon ausgegangen werden kann, dass die in der USDA-Datenbank angegebenen Selengehalte auch auf die hier verzehrten Nüsse zutreffen. Hierzulande sind Paranüsse Bestandteil von Nussmischungen (z.B. Studentenfutter), abgesehen davon besitzen sie eine untergeordnete Bedeutung in der Ernährung der deutschen Bevölkerung.

Besonders selenreiche tierische Lebensmittel sind Nieren, Geflügelfleisch und Leber(wurst) mit Gehalten zwischen 300 und 9000 µg/kg TS. Schaf-, Rind- und Schweinefleisch enthalten 200 bis 300 µg/kg TS. Aufgrund der in Deutschland praktizierten Selenanreicherung von Tierfutter, insbesondere für Schweine und Geflügel, wird automatisch auch der Selengehalt des für die Humanernährung bestimmten Fleisches erhöht. In Fisch ist der Selengehalt von der Konzentration des Wassers abhängig; er liegt zwischen 500 und 2000 µg/kg TS. In Milch, Käse und Quark wurden Selenmengen von 100 bis 200 µg/kg TS gemessen (Anke et al., 2002).

In Trinkwasser liegt der Selengehalt meist unter 1 µg Selen pro Liter. In natürlichen Mineralwässern darf Selen bis zu einem Grenzwert von 0,01 mg/L enthalten sein (Mineral- und TrinkwasserVO, Anlage 1 zu § 2, Stand: 03.03.2003).

In Deutschland sind Fisch, Fleisch, Wurst und Eier die besten Selenlieferanten (Biesalski et al., 1997). In einer Untersuchung über den Beitrag der verschiedenen Lebensmittel zur Selenversorgung fanden Anke et al. (2002), dass 2/3 bis 3/4 des täglich aufgenommenen Selen aus tierischen Lebensmitteln stammt. Männer nehmen dieser Studie zufolge 44% des Selen über Fleisch und Wurst, 16% über Fisch, 8% über Molkereierzeugnisse und 7% über Eier auf. Bei Frauen ist der Anteil aus Fleisch, Wurst und Eiern geringer als bei Männern. Backwaren liefern 14% (Frauen) bzw. 9% (Männer) der täglichen Selenaufnahme (Anke et al., 2002).

Es darf nicht außer acht gelassen werden, dass die Bioverfügbarkeit von Selen aus pflanzlichen Lebensmitteln weitaus besser ist als aus tierischen (s. auch Kapitel 14.2.2: Bioverfügbarkeit). Obwohl die Bioverfügbarkeit von Selen aus Fisch relativ gering ist, kann der Verzehr von Fisch einen Beitrag zur Deckung des Selen- und des Jodbedarfes leisten, was im Hinblick auf die enge Beziehung zwischen dem Stoffwechsel von Selen und Jod von Bedeutung ist.

Nahrungsergänzungsmittel: Es gibt keine Übersicht über die derzeit auf dem Markt angebotenen selenhaltigen NEM und deren Dosierungen, und es ist nicht bekannt, ob und in welchen Mengen selenhaltige NEM von der Allgemeinbevölkerung eingenommen werden.

Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes hatte das BgVV für Selen eine Höchstmenge von 30 µg pro Tagesverzehrdosis eines NEM vorgeschlagen (BgVV, 1998). Diese Höchstmenge wurde auf der Grundlage der von der DGE (1991) angegebenen Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr von Selen abgeleitet (sie orientiert sich also an dem geschätzten Bedarf), wobei aus Vorsorgegründen empfohlen wurde, die Hälfte des mittleren Schätzwertes als Tagesdosis für die zusätzliche Zufuhr über Nahrungsergänzungsmittel nicht zu überschreiten. Aus Vorsorgegründen hatte das BgVV/BfR außerdem einen **Warnhinweis** empfohlen, dass selenhaltige NEM **nicht für Kinder unter 7 Jahren** geeignet sind. Die Höchstmenge war nach folgender Formel berechnet worden:

$$\left[\frac{\text{unterer Schätzwert} + \text{oberer Schätzwert}}{2} \right] \cdot 0,5 = \left[\frac{20 \mu\text{g} + 100 \mu\text{g}}{2} \right] \cdot 0,5 = 30 \mu\text{g}$$

* DGE, 1991

Obwohl laut Anlage 2 der Nahrungsergänzungsmittel-Richtlinie RL 2000/46/EG nur Natriumselenat, Natriumhydrogenselenit und Natriumselenit als Selenquellen verwendet werden dürfen, werden in Deutschland Selenhefe-Präparate über Apotheken, Reformhäuser, Supermärkte und über den Versandhandel im Internet vermarktet. Die Hersteller, die ihre Präparate im Internet anbieten, geben selten an, in welchen Mengen Selen (und auch andere Nähr- bzw. Inhaltsstoffe) zugesetzt werde(n). Es ist daher weder für den Verbraucher noch für die Risikobewertung bzw. die Überwachung abschätzbar, welche zusätzlichen Selenmengen aus diesen Quellen aufgenommen werden können. Es gibt Hinweise dafür, dass die Selengehalte derartiger Präparate in vielen Fällen bei weitem die bislang vom BgVV/BfR für unbedenklich erachtete Höchstmenge von 30 µg pro Tagesdosis überschreiten.

Arzneimittel: Zur Behebung eines nachgewiesenen Selenmangels, der durch die Ernährung nicht normalisiert werden kann, sind apotheken- bzw. verschreibungspflichtige (ab 100 µg

Selen) Arzneimittel mit 50 bis maximal 300 µg Selen pro Tagesdosis erhältlich (Fachinformation, 2003/1).

Versorgungszustand:

Zufuhr. In repräsentativen Verzehrerhebungen, wie der Nationalen Verzehrstudie (NVS), der EPIC-Studie oder dem im Rahmen des Bundesgesundheits surveys durchgeführten Ernährungssurvey, wurden keine Selenzufuhren für die deutsche Bevölkerung ermittelt.

In den 80er Jahren wurde eine tägliche Brutto-Selen-Aufnahme durch die in Westdeutschland verzehrten Lebensmittel von 73,8 (Männer) bzw. 61,3 (Frauen) µg pro Tag errechnet und unter Berücksichtigung von möglichen Verlusten bei der Speisenzubereitung eine tatsächliche Aufnahme von 47 (Männer) bzw. 38 (Frauen) µg/Tag geschätzt (Oster und Prellwitz, 1989).

Im Jahr 1995 wurde mit Hilfe von Duplikatstudien in Ostdeutschland eine mittlere Selenzufuhr von 30 bzw. 42 µg/Tag bei Frauen und Männern, die sich von Mischkost ernährten, ermittelt. Obwohl die Zufuhr im Vergleich zu 1988 um 60% gestiegen war, nahmen insgesamt 20% der Männer und Frauen weniger als 25 bzw. 20 µg Selen pro Tag auf. Eine Vergleichsstudie mit Vegetariern zeigte, dass diese Männer eine nicht signifikante durchschnittlich geringere Selenzufuhr (34 µg/Tag) aufwiesen als die "Mischköstler". Frauen, die sich vegetarisch ernährten, hatten keine geringere Selenzufuhr als die Vergleichsgruppe (Anke et al., 2000; Drobner et al., 1996).

Es gibt Hinweise dafür, dass Individuen aufgrund von Genpolymorphismen in der Lage sind, sich auf sehr unterschiedliche Selenversorgungssituationen einzustellen, ohne Mangelerscheinungen zu entwickeln (Hesketh und Villette, 2002). Entsprechende Untersuchungen wurden im Vereinigten Königreich durchgeführt, wo die durchschnittliche Zufuhr bei 0,5 µg/kg KG (also bei ca. 30 µg/Tag bei einer 60 kg schweren Person) liegt (Jackson et al., 2003), aber bisher keine offensichtlich auf Selenmangel zurückzuführenden Krankheiten registriert wurden.

Da heute in Deutschland Lebensmittel aus allen Teilen der Welt verfügbar sind, werden die geringen natürlichen Selenvorkommen aus hierzulande erzeugten pflanzlichen Lebensmitteln möglicherweise bei einem Teil der Bevölkerung ausgeglichen. Es ist weiterhin zu berücksichtigen, dass ein nicht abschätzbarer Teil der Bevölkerung vermutlich regelmäßig hohe Mengen an Selen aus Nahrungsergänzungsmitteln aufnimmt, die den bisher in Deutschland vereinbarten Höchstmengenregelungen nicht entsprechen (s. auch Kapitel 14.2.3: Quellen, Vorkommen/Nahrungsergänzungsmittel). Zuverlässige Aussagen über die Selenzufuhr der Bevölkerung können daher anhand der vorliegenden Daten nicht getroffen werden.

Die durchschnittlichen Selenaufnahmen in anderen europäischen Ländern liegen zwischen 30 und 90 µg/Tag, mit Ausnahme von Finnland (100-110 µg/Tag), da hier gezielt selenhaltige Düngemittel eingesetzt werden (SCF, 2000).

Selenstatus im Plasma: Die Plasmaselenkonzentration und die Konzentration in Erythrozyten (bezogen auf Hb) scheinen verlässliche Indikatoren für den mittel- bzw. langfristigen Selenstatus zu sein. Ein Problem besteht jedoch in der Festlegung von Normal- und Referenzbereichen, die nur auf Schätzungen aus Studien beruhen (Bähr et al., 1999).

Biesalski et al. (1997) geben an, dass eine Beeinträchtigung der Enzymaktivität der GPxs erst bei Serumspiegeln unter 50 µg/L (0,6 µmol/L) eintritt, darunter also bei Erwachsenen von einem suboptimalen Selenstatus gesprochen werden muss. Von anderen Autoren werden Konzentrationen unter 40 µg/L (0,5 µmol/L) (Thomson et al., 1993), unter 70 µg/L (0,9 µmol/L) (Nève, 1995) oder unter 80 µg/L (1 µmol/L) (Hambidge, 2003) als Indikator für einen marginalen Selenstatus gewertet. In einem aktuellen Review wird eine Selenkonzentration

im Blut von 80-95 µg/L (1,0-1,2 µmol/L) als notwendig für eine maximale GPx- und Selenoprotein-P-Aktivität erachtet (Thomson, 2004).

In Deutschland wurden im Rahmen der Nationalen Verzehrstudie bei einem Teilkollektiv von 652 Männern und 832 Frauen Selenkonzentrationen im Serum gemessen:

Die Medianwerte lagen bei beiden Geschlechtern bei ca. 80 µg/L (1 µmol/L). Bei Männern lagen die Serumwerte zwischen 54 µg/L (0,7 µmol/L) (P 2,5) und 111 µg/L (1,4 µmol/L) (P 97,5) und bei den Frauen zwischen 57 µg/L (0,7 µmol/L) (P 2,5) und 115 µg/L (1,4 µmol/L) (P 97,5). Bei den Männern wurden die niedrigsten Werte in der Gruppe der ≥ 65-Jährigen gemessen, während bei den Frauen die 18-24-Jährigen die niedrigsten Konzentrationen aufwiesen (Erdinger und Stelte, 1992; Hesecker et al., 1992).

In 15 in Deutschland durchgeführten Studien, in denen der Selenstatus bei Erwachsenen untersucht wurde, lagen die Plasmawerte im Mittel zwischen 63 µg/L (0,8 µmol/L) und 94 ± 27 µg/L ($1,2 \pm 0,3$ µmol/L) (Behne und Wolters, 1979; Bergmann et al., 1998; Bononmini et al. 1995; Kasperek et al., 1982; Koehler et al., 1988; Meissner, 1997; Oster et al., 1983; 1986; 1988a; Oster und Prellwitz, 1982; 1990b; Reinhold et al., 1989; Rukgauer et al., 1997; Theile et al., 1995; Thorling et al., 1986 (alle zit. in: Combs Jr., 2001)). In vier Studiengruppen lag der Mittelwert unter 70 µg/L (0,9 µmol/L) und nur in einer Gruppe unter 50 µg/L, nämlich bei 48 µg/L (0,6 µmol/L). Laut GISELA-Studie wiesen auch die darin untersuchten Senioren einen Selenstatus auf, der auf eine ausreichende Versorgung hindeutet (Gritscheneder et al., 1998).

Bei 1918 Schulkindern aus Baden-Württemberg (mittleres Alter: 10,3 Jahre) wurden durchschnittliche Selenkonzentrationen zwischen $54,5 \pm 10,5$ µg/L ($0,7 \pm 0,1$ µmol/L) und $71,9 \pm 15,1$ µg/L ($0,9 \pm 0,2$ µmol/L) ermittelt. Das Minimum betrug 14 µg/L (0,2 µmol/L), das Maximum 216 µg/L (2,7 µmol/L). Das 5. Perzentil lag in fast allen Teilkollektiven unterhalb von 45 µg/L (0,6 µmol/L) (Piechotowski et al., 2002). Es ist zu berücksichtigen, dass Selenspiegel im Kindesalter signifikant geringer sind als die von Erwachsenen; erst im Schulkindalter werden ca. 90% der normalen Spiegel von Erwachsenen erreicht (Robberecht und Deelstra, 1994).

Selenstatus in der Muttermilch: In Mitteleuropa liegt der Selengehalt von Frauenmilch in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme der Mutter zwischen 5 µg/L (0,06 µmol/L) und 20 µg/L (0,25 µmol/L) (Anke et al., 2002; Gaßmann, 1996). In Deutschland wurden Medianwerte zwischen 9,9 µg/L (0,1 µmol/L) (Jochum et al., 1995) und 59 µg/L (0,7 µmol/L) (Brätter, 1996 in: Dorea, 2002) gemessen.

Es gibt in Deutschland keine repräsentativen Verzehrerhebungen mit Daten über die Selenaufnahme, und es existieren nur Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr dieses Nährstoffes. Daher ist es schwer zu beurteilen, wie die deutsche Bevölkerung mit Selen versorgt ist. Die verfügbaren Daten aus regionalen Verzehrerhebungen deuten darauf hin, dass die durchschnittliche Selenzufuhr im unteren Bereich der Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr liegt. Die in der Bevölkerung gemessenen Selen-Plasmaspiegel liegen jedoch höher, als es die alimentäre Zufuhr erwarten ließe. Klinischen Symptome, die eindeutig auf eine defizitäre Selenversorgung in Deutschland zurückgeführt werden könnten, sind nicht bekannt (Versorgungskategorie 2).

14.3 Risikocharakterisierung

14.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Die Toxizität von Selen ist von der jeweiligen Verbindung abhängig, in der es vorliegt; sie ist im allgemeinen gering. Insbesondere toxische Reaktionen auf Selenexpositionen aus der Umwelt sind beim Menschen äußerst selten (Barceloux, 1999). Für nahrungsrelevante Selenverbindungen ist keine Kanzerogenität bekannt, allerdings fehlen Daten aus Humanstu-

dien darüber. Auch eine Genotoxizität wurde bei Zufuhr üblicher Mengen beim Menschen nicht beobachtet, und es gibt keine Hinweise auf eine Teratogenität von Selen (SCF, 2000). Daten zur Mutagenität von Selen sind nicht vorhanden.

Lösliche Selensalze (aus Supplementen oder Trinkwasser) scheinen eine höhere akute Toxizität zu haben, als organisches Selen aus der Nahrung. Andererseits weisen organische Verbindungen bei chronischer Zufuhr wahrscheinlich eine höhere Toxizität auf. Aus Tierstudien ist bekannt, dass Selenit leicht toxischer ist als Selenat und Selenocystein eine ähnliche Toxizität besitzt wie Selenit, während Selenomethionin weniger toxisch ist als Selenit.

Kenntnisse über Intoxikationen durch Selen beim Menschen beruhen meist auf Untersuchungen, die in Gebieten mit selenreichen Böden und akuten oder chronischen Vergiftungen durchgeführt wurden. Retrospektive Auswertungen von Studien aus dem Westen Chinas zeigten, dass erst Selenaufnahmen ab 800 µg/Tag (819 ± 126 µg/Tag) zu toxischen Effekten beim Menschen führten; als NOAEL wurde eine Aufnahme von 600 µg und als maximale sichere Zufuhr 400 µg/Tag definiert (Yang und Zhou, 1994). In einzelnen Falluntersuchungen wurde beschrieben, dass die Zufuhr von 5-22 mg Natriumselenat pro kg Körpergewicht zu unerwünschten gesundheitlichen Effekten (z.B. häufige weiche Stühle, erhöhte Leberenzymwerte, Übelkeit und Erbrechen) führte, die jedoch reversibel waren (Barceloux, 1999).

Die bislang längste gezielte Studie, in der Gaben von 200 µg Selen (als Selenhefe) pro Tag über 4,5 Jahre hinweg ohne Symptome einer Überversorgung vertragen wurden, war eine Interventionsstudie, in der der Einfluss von Selen auf die Entstehung von Krebs untersucht wurde (Clark et al., 1996).

Der SCF, die EVM und das FNB haben zur Beschreibung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung die Studien von Yang et al. aus China herangezogen, die in selenreichen Gebieten mit endemischer Selentoxizität durchgeführt wurden (Yang et al., 1983; 1989a; b; Yang et al., 1994 in: SCF, 2000). In der darin untersuchten Bevölkerung wurden ab einer Selenzufuhr von 1200 µg/Tag Symptome einer Selenose beobachtet. Unterhalb von 850 µg/Tag traten die Symptome nicht mehr auf. Aus diesen Ergebnissen hat der SCF einen LOAEL von 1200 µg/Tag und einen NOAEL von 850 µg/Tag abgeleitet (SCF, 2000). Die britische Expertenkommission leitete daraus einen LOAEL von 910 µg/Tag ab (EVM, 2003), und das FNB setzte den NOAEL auf 800 µg/Tag (IOM, 2000).

14.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Klinische Symptome eines Selenmangels sind Macrozytose, Pseudoalbinismus, gestreifte Fingernägel und Myopathien, die so stark sein können, dass das Gehvermögen eingeschränkt wird (Biesalski et al., 1997). Derartige Symptome sind beim Menschen ab einer Selenzufuhr von weniger als 20 µg pro Tag aufgetreten.

Eine mit Selenmangel assoziierte Krankheit ist die Keshan-Krankheit (endemische Kardiomyopathie), die insbesondere bei Kindern und jungen Frauen in selenarmen Gebieten Chinas diagnostiziert wurde. Eine vorbeugende Einnahme von Selensupplementen konnte die Krankheitshäufigkeit und deren Verlauf positiv beeinflussen, sie aber nicht gänzlich beseitigen. So wurde in epidemiologischen Studien beobachtet, dass nicht alle selenunterversorgten Personen diese Krankheit entwickelten und dass es saisonale Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit gab. Daraus wurde geschlossen, dass auch diese Krankheit keine klare Selenmangelkrankheit ist, sondern vermutlich durch Viren und andere Faktoren mitbedingt ist (Brigelius-Flohé et al., 2001; Burke und Opeskin, 2002; Henning und Zidek, 1998; SCF, 2000). Es ist inzwischen nachgewiesen, dass neben einem Selenmangel auch die Infektion mit dem Coxsacki-Virus entscheidend ist für die Krankheitsentstehung (Beck et al., 2003).

Eine weitere mit Selenmangel assoziierte Krankheit ist die Kashin-Beck-Krankheit, eine Osteoarthropathie, deren Ätiologie noch ungeklärt ist. Neben Selenmangel werden Jodmangel, der Verzehr von Getreide, das mit Mykotoxin-produzierenden Pilzen kontaminiert ist, und mit organischen Substanzen und Fulvinsäure verunreinigtes Trinkwasser als Ursachen für die Entstehung dieser Krankheit diskutiert. Eine aktuelle Studie mit Kashin-Beck-Kranken in Tibet weist darauf hin, dass eine Selensupplementierung keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatte, während die Gabe von Jod deutlich zu einer Verbesserung des Zustandes der Menschen führte (Moreno-Reyes et al., 2003).

In Industrieländern ist ein offensichtlicher Selenmangel bisher bei gesunden Menschen nicht beobachtet worden. Diskutiert wird allerdings, ob die Versorgung mit diesem Spurenelement optimal ist und welche Folgen eine suboptimale Versorgung haben könnte. So wird Selen aufgrund der vielfältigen antioxidativen Mechanismen, in die es als Bestandteil des aktiven Zentrums der GPxs und anderer Selenproteine involviert ist, seit einigen Jahren im Zusammenhang mit einem möglichen antikanzerogenen Potential diskutiert. In einer Reihe von Fall-Kontroll-Studien wurde ein geringer Selenstatus mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen assoziiert. Prospektive Studien lieferten jedoch widersprüchliche Ergebnisse, und eine Ursache-Wirkungs-Beziehung konnte bislang nicht bewiesen werden (Brigelius-Flohé et al., 2001; Clark et al., 1996; Navarro-Alarcón und López-Martínez, 2000; Rayman, 2002; Sanz Alaejos et al., 2000; Schrauzer, 2000b). Ein positiver Einfluss von Selen auf das Risiko für koronare Herzkrankheiten, Diabetes oder Lebererkrankungen konnte bisher ebenfalls nicht bewiesen werden (Brigelius-Flohé et al., 2001; Navarro-Alarcón und López-Martínez, 2000).

Aufgrund der engen Beziehung zwischen dem Selen- und dem Jodstoffwechsel führt die alleinige Selensupplementierung ohne vorherige Beseitigung des Jodmangels in Regionen mit schwerem Mangel an Jod und Selen zu einer zunehmenden Verschlechterung des Schilddrüsenhormonstatus bis hin zu myxödematösem Kretinismus (Vanderpas et al., 1993). Bei mäßigem Jodmangel, wie er in Deutschland weit verbreitet ist (s. auch Kapitel 11.3.2.1 in dieser Dokumentation) scheint eine zusätzliche Selenzufuhr keinen negativen Effekt auf den Schilddrüsenhormonstatus zu haben.

Zu den Risikogruppen für einen nutritiven Selenmangel zählen Veganer (Larsson und Johansson, 2002) und Menschen, die sich sehr einseitig ernähren. Darüber hinaus können Selenunterversorgungen bei Menschen mit Essstörungen (Anorexia nervosa, Bulimie) und bei Patienten, die spezielle Diäten einhalten müssen (z.B. PKU), mit selenarmen Formuladiäten oder parenteral ernährt werden, auftreten. Aber auch bei Dialysepatienten sowie bei Krankheiten, wie akutem Myokardinfarkt, koronaren Herzkrankheiten und Leberzirrhose und bei Absorptionsstörungen (Mukoviszidose, Kurzdarmsyndrom, etc.) kann es zu einer Selenunterversorgung kommen.

Hohe Selenverluste als Risiko für einen Selenmangel können z.B. durch schwere und langanhaltende Diarrhöen, Maldigestion, Malabsorption, Nierenkrankheiten, starke Blutungen oder eine sehr lange Stilldauer entstehen.

14.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Selenintoxikationen durch Dämpfe sind wiederholt aus der Industrie berichtet worden, wo Selen in Lacken und Elektroartikeln verwandt wird. Aber auch kritische Konzentrationen von Selen im Erdreich können durch den Übergang in die Nahrung in bestimmten Regionen der Welt zu chronischer Selenüberladung führen (z.B. Hubel-Provinz in China) (Henning und Zidek, 1998).

Typische Zeichen einer Selenintoxikation sind Übelkeit, Brechreiz, Veränderungen der Nägel, Austrocknung der Haare, Haarausfall, Erschöpfung und intensiver Geruch der Atemluft

nach Knoblauch (Dimethylselenid) oder auch des Achselschweißes. Beschriebene Vergiftungssymptome sind außerdem (Sunde, 2001):

- gastrointestinale Beschwerden
- Müdigkeit, Erschöpfung, Kopfschmerz, Heiserkeit
- Selenrhinitis
- Hautekzeme, Haarausfall, weiche Nägel
- Gewichtabnahme.

Durch Verabreichung sehr selenreicher Kost (~300 µg/Tag) wurde bei gesunden Männern eine Gewichtszunahme beobachtet, die offenbar auf eine Veränderung des Energiestoffwechsels zurückzuführen war (Anstieg von TSH im Serum, Abnahme von T3) (Hawkes et al., 2003; Hawkes und Keim, 2003). Diese Beobachtung erfordert weitere Studien, um deren Risiko auf die gesamte Bevölkerung abschätzen zu können. Eine Abnahme der T3-Bildung bei hoher Selenzufuhr wird darauf zurückgeführt, dass ab 350-450 µg Selen/Tag die Aktivität der Dejodase Typ 1 reduziert ist (Brätter und Negretti de Brätter, 1996).

Bei der in Deutschland üblichen Ernährungsweise ist mit einer Selenübersversorgung im allgemeinen nicht zu rechnen, sofern nicht Nahrungsergänzungsmittel mit hohen Selengehalten, wie sie z.B. im Internethandel erhältlich sind, oder Arzneimittel unkontrolliert eingenommen werden.

14.4 Sichere Gesamttageszufuhr

Auf der Basis des NOAEL von 850 µg/Tag und einem Unsicherheitsfaktor von 3 hat der SCF einen UL für Erwachsene von 300 µg aus allen Quellen abgeleitet. Der UL gilt auch für schwangere und stillende Frauen. Da keine Daten dafür vorliegen, dass Kinder und Jugendliche empfindlicher gegenüber schädigenden Wirkungen von Selen wären, wurde der für Erwachsene festgelegte UL auf das jeweilige Körpergewicht von Kindern umgerechnet. Es wird betont, dass der UL für Nahrungsselen und darüber hinaus nur für Natriumselenat, Natriumselenit und Natriumhydrogenselenit gilt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die ULs in den verschiedenen Altersgruppen (SCF, 2000):

Altersgruppe (Jahre)	UL [µg/Tag]
1 - 3	60
4 - 6	90
7 - 10	130
11 - 14	200
15 - 17	250
Erwachsene	300

Die EVM gibt einen "Safe Upper Level" (SUL) von 450 µg/Tag für Selen aus allen Quellen an (EVM, 2003). Dieser liegt aufgrund eines geringeren Unsicherheitsfaktors (UF=2) 1,5-fach über dem UL vom SCF, obwohl der von der EVM definierte LOAEL geringer ist (910 µg/Tag), als der vom SCF.

Auch das FNB hält zum Schutz von sensiblen Individuen einen Unsicherheitsfaktor von 2 für angemessen und legt, ausgehend von einem etwas geringeren NOAEL von 800 µg/Tag, einen UL von 400 µg/Tag für Jugendliche (14-18 Jahre) und Erwachsene >19 Jahre fest. Dieser UL gilt auch für Schwangere und Stillende (IOM, 2000).

14.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Selen in Nahrungsergänzungsmitteln

Die Ableitung der Höchstmenge für Selen in Einzelprodukten ist nicht mit Hilfe der vom BfR vorgeschlagenen Formel möglich, da keine Perzentildaten über die Selenzufuhr existieren. Statt dessen basiert sie auf den folgenden Überlegungen:

Der Selenbedarf des Menschen ist nicht genau bekannt. Daher wurden von den D-A-CH-Gesellschaften (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000) nur Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr angegeben. Darüber hinaus gibt es in Deutschland keine repräsentativen Verzehrerhebungen, in denen die Selenzufuhr für die unterschiedlichen Perzentilen ermittelt worden wäre. Plasmaspiegel, die in repräsentativen Studien gemessen wurden, deuten auf eine ausreichende Selenversorgung des größten Teils der Bevölkerung hin, und es ist bisher in Deutschland keine endemische Symptomatik beobachtet worden, die eindeutig auf einen Selenmangel zurückzuführen wäre.

Langzeiterfahrungen mit der Einnahme von anorganischen Selensupplementen in Dosierungen oberhalb der Schätzwerte für eine angemessene Selenzufuhr sind beim gesunden Menschen nicht vorhanden: In der Clark-Studie wurde zwar eine zusätzliche Zufuhr von 200 µg Selen pro Tag über mehrere Jahre toleriert, ohne dass unerwünschte Wirkungen aufgetreten wären. In dieser Studie wurde jedoch eine selenangereicherte Hefe zur Supplementierung verwendet, und das Studienkollektiv bestand aus Patienten, bei denen in der Vergangenheit Hautkrebs diagnostiziert worden war. Da die verschiedenen Selenverbindungen im Organismus unterschiedlich verstoffwechselt werden, sind auf der Basis dieser Studie keine Aussagen über die Verträglichkeit ähnlich hoch dosierter anorganischer Selensupplemente für die gesunde Normalbevölkerung möglich.

Selen interagiert mit einer Reihe anderer Nährstoffe bzw. ist seine normale Verstoffwechslung von dem ausreichenden Vorhandensein anderer Nährstoffe abhängig. Eine alleinige Erhöhung der Selenzufuhr würde das Gleichgewicht der mit Selen interagierenden Nährstoffe verschieben und könnte zu unerwünschten Wirkungen führen.

Nach Ansicht des BfR erscheint es aufgrund der bestehenden Wissenslücken über die Selenzufuhr in Deutschland und wegen der fehlenden Langzeiterfahrungen mit der Einnahme von anorganischen Selensupplementen geboten, Höchstmengen für Selen am (geschätzten) Bedarf bzw. an den durchschnittlichen Zufuhrmengen zu orientieren, dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass ein positiver Effekt höherer Selenzufuhren auf die Entstehung von Krebs u.a. chronischen Krankheiten bislang nicht bewiesen werden konnte.

14.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung der bisherigen Höchstmenge von 30 µg Selen in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesdosis

Vorteile: Unter der bisher verwendeten Höchstmenge sind uns keine Nebenwirkungen bekannt geworden. Der Wert orientiert sich am geschätzten ernährungsphysiologischen Bedarf. Selbst wenn angenommen wird, dass pro Tag zwei selenhaltige Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden, bleibt die zusätzliche Zufuhr in einem Bereich, bei dem nicht mit negativen Wirkungen gerechnet werden muss.

Nachteile: keine bekannt

- b) Orientierung am geschätzten Bedarf und an dem bisherigen Ableitungsverfahren (wie Kapitel 14.2.3 beschrieben), aber Berücksichtigung der D-A-CH-Schätzwerte aus dem Jahr 2000, so dass pro Tagesdosis eine Höchstmenge von 25 µg Selen in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden könnte

Vorteile: Selbst bei einer geringen Selenzufuhr über die normale Nahrung dürfte die Supplementierung mit einer Menge von 25 µg pro Tagesverzehrerdosis bei der gesunden Normalbevölkerung ausreichen, um Mangelercheinungen vorzubeugen. Mit einer Überschreitung des ULs durch die zusätzliche Zufuhr von 25 µg Selen pro Tag ist nicht zu rechnen.

Nachteile: keine bekannt

14.4.1.2 Ableitung der Höchstmenge für Selen in angereicherten Lebensmitteln

Bei unkontrollierter Anreicherung von Lebensmitteln mit Selen können Nährstoffimbancen und Überschreitungen des UL in gut versorgten Bevölkerungsgruppen nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten über den tatsächlichen Bedarf und die Selenzufuhr aus der üblichen Nahrung. Da bei einer abwechslungsreichen Ernährung eine ausreichende Selenversorgung möglich ist, sollten zur Sicherstellung eines optimalen Selenstatus natürliche Nahrungsquellen bevorzugt werden. Das BfR empfiehlt aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes, Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs auch in Zukunft nicht mit Selen anzureichern. Sollten in der Zukunft Symptome einer Selenunterversorgung endemisch sichtbar werden, wären allgemeine (gesundheits-)politisch gesteuerte Maßnahmen notwendig, ähnlich wie dies bei Jod geschehen ist.

Selen lässt sich nicht eindeutig in eine der vom BfR definierten Risikokategorien für Nährstoffe einordnen [der Abstand zwischen RDA (bzw. dem Schätzwert) und dem UL wäre < 5 (hohes Risiko), wenn man den höheren Schätzwert von 70 µg zugrundelegt, und läge bei 10 (mäßiges Risiko), wenn man den unteren Schätzwert von 30 µg berücksichtigt].

Das BfR empfiehlt für Nahrungsergänzungsmittel auch weiterhin eine Höchstmenge, die sich am geschätzten Bedarf orientiert (Option a oder b). Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs sollten auch in Zukunft nicht mit Selen angereichert werden.

14.5 Wissenslücken

- Es fehlen repräsentative Daten über die Zufuhr an Selen in Deutschland, einschließlich der Aufnahme aus Nahrungsergänzungsmitteln.
- Der Bedarf an Selen ist nicht genau bekannt.
- Die Referenzwerte zur Beurteilung der Plasmaspiegel beruhen nur auf Schätzungen, so dass anhand der Biomarker keine verlässliche Aussage zur Versorgungssituation getroffen werden kann.

14.6 Literatur

Alfthan G, Neve J (1996) Reference values for serum selenium in various areas-evaluated according to the TRACY protocol. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 10: 77-87.

Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC (1999) Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annu. Rev. Nutr.* 19: 1-16.

Anke M, Drobner C, Röhrig B, Schäfer U, Müller R (2002) The selenium content of the flora and plant and animal foodstuffs in Germany. *Ernährungsforschung* 47: 67-79.

Anke M, Gleis M, Rother C, Vormann J, Schäfer U, Röhrig B, Drobner C, Scholz E, Hartmann E, Möller E, Sülzle A (2000) Die Versorgung Erwachsener Deutschlands mit Iod, Selen, Zink bzw. Vanadium und mögliche Interaktionen dieser Elemente mit dem Iodstoffwechsel. In:

Aktuelle Aspekte des Iodmangels und Iodüberschusses. K Bauch (Hrsg.) Interdisziplinäres Iodsymposium. Blackwell-Wiss. Verl., Berlin, Wien, S.147-176.

Arthur JR (2000) The glutathione peroxidases. *Cell. Mol. Life Sci.* 57: 1825-35.

Arthur JR, Beckett GJ, Mitchell JH (1999) The interactions between selenium and iodine deficiencies in men and animals. *Nutr. Res. Rev.* 12: 55-73.

Bähr K, Dreher I, Köhrle J (1999) Selensupplementation durch Selenhefe und Natriumsele-nit: Analyse des Selenstatus sowie Risiken des Mangels und der Intoxikation. *J. Lab. Med.* 23: 594-599.

Barceloux DG (1999) Selenium. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37:145-172.

Beck MA, Levander OA, Handy J (2003) Selenium deficiency and viral infection. *J. Nutr.* 133:1463S-1467S.

Behne D, Kyriakopoulos A (2001) Mammalian selenium-containing proteins. *Annu. Rev. Nutr.* 21: 453-473.

Bergmann S, Neumeister V, Siekmeier R, Mix C, Wahrburg U, Jaross W (1998) Food supply abundant increase of serum selenium concentrations in middle-aged Dresden women between 1990 and 1996. DRECAN-Team. Dresden Cardiovascular Risk and Nutrition. *Toxicol. Lett.* 96-97: 181-187.

BgVV (1998) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt BgVV, September 1998. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.

Biesalski HK, Berger MM, Braetter P, Brigelius-Flohé R, Fuerst P, Köhrle J, Oster O, Shenkin A, Viell B, Wendel A (1997) Kenntnisstand Selen - Ergebnisse des Hohenheimer Konsensusmeetings. *Akt. Ernähr.-Med.* 22: 224-231.

Brätter P, Negretti de Brätter VE (1996) Influence of high dietary selenium intake on the thyroid hormone level in human serum. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 10: 163-166.

Brätter P, Negretti De Brätter VE, Recknagel S, Brunetto R (1997) Maternal selenium status influences the concentration and binding pattern of zinc in human milk. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 11: 203-209.

Brigelius-Flohé R, Maiorino M, Ursini F, Flohé L (2001) Selenium: an antioxidant? In: Handbook of Antioxidants. Sec. Ed., rev. & exp. E Cadenas, L Packer (Eds.) Marcel Dekker, Inc., New York, Basel.

Brown KM, Arthur JR (2001) Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 4: 593-599.

Burk RF, Hill KE, Motley AK (2003) Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J. Nutr.* 133: 1517S-1520S.

Burke MP, Opeskin K (2002) Fulminant heart failure due to selenium deficiency cardiomyopathy (Keshan disease). *Med. Sci. Law* 42: 10-13.

Chen CL, Whanger PD (1993) Effect of vitamin B12 status on selenium methylation and toxicity in rats: in vivo and in vitro studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 118: 65-72.

Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. (1996) Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 276:1957-1963.

Combs GF Jr (2001) Selenium in global food systems. *Br. J. Nutr.* 85: 517-547.

Daniels LA (1996) Selenium metabolism and bioavailability. *Biol. Trace Elem. Res.* 54: 185-199.

DGE (1991) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. Umschau-Verlag, Frankfurt/Main.

- DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main.
- Dorea JG (2002) Selenium and breast-feeding. Review article. *Br. J. Nutr.* 88: 443-461.
- Drobner C, Anke M, Thomas G (1996) Selenversorgung und Selenbilanz Erwachsener in Deutschland. In: Mengen und Spurenelemente. M Anke, W Arnhold, H Bermann et al. (Hrsg.) 16. Arbeitstagung. 1. Aufl., Jena, S. 627-634.
- Eder K, Kralik A, Kirchgessner M (1995) Beeinflussung des Stoffwechsels der Schilddrüsenhormone bei defizitärer bis subtoxischer Selenversorgung. *Z. Ernährungswiss.* 34: 277-283.
- Ekmekcioglu C (2000) Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert - zunehmende Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink. *J. Ernährungsmed.* 2: 18-23.
- Erdinger U, Stelte W (1992) Spurenelement- und Magnesiumversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 39: 203-210.
- Fachinformation (2003/1) BPI Service GmbH (Hrsg.).
- FAO/WHO (2002) Human vitamin and mineral requirements: A Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO.
- Fischer A (2002) Untersuchungen zum Einfluss von Selen und Vitamin E auf differentielle Genexpression, antioxidative Schutzmechanismen und Zellschädigungen bei der Ratte. (Diss.), Gießen.
- Ganther HE (1999) Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carinogenesis* 20: 1657-1666.
- Gaßmann B (1996) Selen. Vorkommen, Ernährungsphysiologie, Biochemie, Empfehlungen für die nutritive Zufuhr, Versorgung und Versorgungszustand in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 43: 464-467.
- Gaßmann B (2000) Dietary Reference Intakes, Report 3: Vitamine C und E, Selen und Carotinoide. *Ernährungs-Umschau* 47: 265-270.
- Goyer RA (1997) Toxic and essential metal interactions. *Annu. Rev. Nutr.* 17: 37-50.
- Gritscheneder K, Herbert B, Lührmann P, Neuhäuser-Berthold M (1998) Versorgungszustand von Teilnehmern der Gießener Seniorenlangzeitstudie (GISELA) mit antioxidativ wirkenden Vitaminen und Selen. *Z. Gerontol. Geriat.* 31: 448-53.
- Hambidge M (2003) Biomarkers of trace mineral intake and status. *J. Nutr.* 133: 948S-955S.
- Hawkes WC, Alkan FZ, Oehler L (2003) Absorption, distribution and excretion of selenium from beef and rice in healthy North American men. *J. Nutr.* 133: 3434-3442.
- Hawkes WC, Keim NL (2003) Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *J. Nutr.* 133: 3443-3448.
- Henning BF, Zidek W (1998) Störungen im Spurenelementhaushalt. *Internist* 39: 831-839.
- Heseker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W (1992) Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band IV. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Hesketh JE, Villette S (2002) Intracellular trafficking of micronutrients: from gene regulation to nutrient requirements. *Proc. Nutr. Soc.* 61: 405-414.
- Holben DH, Smith AM (1999) The diverse role of selenium within selenoproteins: A review. *J. Am. Diet. Assoc.* 99: 836-843.

IOM (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy of Sciences, Washington, DC.

Jackson MJ, Broome CS, McArdle F (2003) marginal dietary selenium intake in the UK: are there functional consequences? *J. Nutr.* 133: 1557S-1559S.

Jochum F, Fuchs A, Menzel H, Lombeck I (1995) Selenium in German infants fed breast milk or different formulas. *Acta Paediatr.* 84: 859-862.

Kosch M, Schaefer RM, Bahner U (2002) Substitution mit Mineralstoffen und Spurenelementen. *Internist* 43: 1299-1307.

Larsson Ch, Johansson GK (2002) Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 100-106.

Monsen ER (2000) Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J. Am. Diet. Assoc.* 100: 637-640.

Moreno-Reyes R, Mathieu F, Boelaert M, Begaux F, Suetens C, Rivera MT, Neve J, Perlmutter N, Vanderpas J (2003) Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin-Beck osteoarthropathy. *Am. J. Clin. Nutr.* 78:137-144.

Navarro-Alarcón M, López-Martínez MC (2000) Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci. Total Env.* 249: 347-371.

Nève J (2000) New approaches to assess selenium status and requirement. *Nutr. Rev.* 58: 363-369.

Oster O, Prellwitz W (1989) The daily dietary selenium intake of West German adults. *Biol. Trace Elem. Res.* 20: 1-14.

Piechotowski I, Weidner U, Zöllner I, Gabrio T, Link B, Schwenk M (2002) Serumselektkonzentrationen bei Schulkindern in Baden-Württemberg und ihre gesundheitliche Bewertung. *Gesundheitswesen* 64: 602-607.

Rayman MP (2002) The argument for increasing selenium intake. *Proc. Nutr. Soc.* 61: 203-215.

Robberecht H, Deelstra H (1994) Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 8: 129-143.

Sanz Alaejos M, Díaz Romero FJ, Díaz Romero C (2000) Selenium and cancer: some nutritional aspects. *Nutrition* 16: 376-383.

SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. SCF/CS/NUT/UPPLEV/25 Final.

Schomburg L, Schweizer U, Holtmann B, Flohe L, Sendtner M, Kohrle J (2003) Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem. J.* 370: 397-402.

Schrauzer GN (2000a) Selenomethionine: A review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J. Nutr.* 130: 1653-1656.

Schrauzer GN (2000b) Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell. Mol. Life Sci.* 57: 1864-1873.

Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000) Die Zusammensetzung der Lebensmittel Nährwert-Tabellen. 6, revidierte und ergänzte Auflage. Bearbeitet von H Scherz und F Senser, medpharm, Scientific Publishers Stuttgart.

Sunde RA (2001) Selenium. In: Present Knowledge in Nutrition. 8th ed. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, International Life Sciences Institute, Washington, DC.

Thomson CD (2004) Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur. J. Clin. Nutr* 58: 391-402.

Thomson ChD, Robinson MF, Butler JA, Whanger PD (1993) Long-term supplementation with selenate and selenomethionine: selenium and glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) in blood components of New Zealand women. *Br. J. Nutr.* 69: 577-588.

Thorling EB, Overvad K, Geboers J (1986) Selenium status in Europe - human data. A multi-center study. *Ann. Clin. Res.* 18: 3-7.

UBA (2002) Selen und Human-Biomonitoring: Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 45: 190-195.

Vanderpas JB, Contempre B, Duale NL, Deckx H, Bebe N, Longombe AO, Thilly C-H, Diplock AT, Dumont JE (1993) Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine-deficient subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 57: 271S-275S.

WHO (1996) Selenium. In: *Trace Elements in Human Nutrition and Health*. Geneva, p. 105-122.

Yang G, Zhou R (1994) Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 8: 159-165.

15 Risikobewertung von Kupfer

15.1 Zusammenfassung

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Kupfer weisen darauf hin, dass bei sonst gesunden Personen nicht mit einer unzureichenden Versorgung mit dem Spurenelement Kupfer zu rechnen ist (Versorgungskategorie 3).

Kupfer ist entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen wegen des relativ geringen "Abstandes" zwischen UL und der 97,5 Perzentile der Kupferzufuhr der höchsten Risikokategorie zuzuordnen.

Aufgrund der guten Versorgungslage der hiesigen Bevölkerung mit Kupfer und der Tatsache, dass die 97,5-Perzentile der Gesamt-Kupferaufnahme für alle Altersgruppen eng bei den vom SCF genannten ULs liegt, kann aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes ein Zusatz von Kupfer zu Nahrungsergänzungsmitteln nicht empfohlen werden.

Bei herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs sollte wie bisher auf einen Anreicherung mit Kupfer verzichtet werden.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr	1,0-1,5 mg/Tag (ab 15 Jahre)	
Zufuhr [mg/Tag] (NVS, 1994)	m	w
Median	2,25	1,84
P 2,5	1,27	0,91
P 97,5	4,0	3,3
Tolerable Upper Intake Level	Erwachsene 5 mg/Tag Kinder/Jugendliche altersabhängig 1-4 mg/Tag für Schwangere und Stillende nicht bestimmbar	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	kein Zusatz	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

15.2 Nährstoffbeschreibung

15.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement. Es ist ein ein- bis dreiwertiges Übergangsmetall (Schwermetall/Halbedelmetall), hat die Ordnungszahl 29 und eine Atommasse von 63,546. Kupfer (Pulver) hat die CAS-Nr. 7440-50-8. Kupfer kommt hauptsächlich als Cu¹⁺ oder Cu²⁺ vor, wobei in biologischen Systemen Cu²⁺ überwiegt. Da Kupfer zur Komplexbildung neigt, liegt es weder in der Nahrung, noch im Organismus als freies Ion vor.

Nach EU-Richtlinien dürfen nur die entsprechend aufgeführten Kupferverbindungen zu Ernährungszwecken verwendet werden: Kupfercarbonat, Kupfercitrat, Kupfergluconat, Kupfersulfat, Kupferlysinkomplex (Richtlinie 2001/15/EG vom 15.02.2001; Richtlinie 2002/46/EG vom 10.06.2002). Daneben sind bestimmte Kupferverbindungen als Zusatzstoffe zugelassen, z.B. nach der Farbstoffrichtlinie als Lebensmittelfarbstoff E 141 Kupferhaltige Komplexe der Chlorophylle und Chlorophylline (quantum satis).

15.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Stoffwechsel: Kupfer wird vorwiegend aus dem Magen und oberen Dünndarm (Duodenum) aufgenommen (Löffler und Petrides, 2003). Die Resorptionsrate ist homöostatisch reguliert und beträgt 35-70% (Heseker, 1998). Andere Autoren geben sie in Abhängigkeit vom Kupferangebot mit 20% bis über 50% an (Turnlund, 1998). Bei normaler Ernährungsweise liegt die durchschnittliche Resorptionsrate im Bereich von 30-40% (SCF, 2003; Wapnir, 1998). Proteine, Aminosäuren, Citrate oder Oxalate steigern die Resorption, Faserstoffe, hohes Calcium- oder Phosphatangebot sowie Phytate reduzieren sie (Marquardt und Schäfer, 1994). Absorbiertes Kupfer wird zunächst an Albumine, Transcuprein und niedermolekulare Liganden (z.B. Aminosäuren) gebunden und via Pfortader zur Leber transportiert (BGA, 1994). In der Leber, dem zentralen Organ des Kupferstoffwechsels, wird Kupfer teilweise gespeichert, in die kupferhaltigen Leberenzyme eingebaut und an das anschließend ins Plasma sezernierte Coeruloplasmin gebunden, so dass es im Plasma zu 65% an Coeruloplasmin gebunden vorliegt (Heseker, 1998; Löffler und Petrides, 2003). Das Serum-Cu ist zu 95% an Coeruloplasmin gebunden (Turnlund, 1999), das der Erythrocyten zu 60% im Erythrocytprotein.

Die Regulation des Kupferbestandes im Körper erfolgt durch Anpassung der Galleausscheidung und der intestinalen Absorption. Im Mangelzustand ist die Absorptionsrate erhöht, während bei hoher Kupferzufuhr die weitere Aufnahme und Abgabe an die Zirkulation reduziert bzw. blockiert wird (SCF, 2003). Etwa 80% des Kupfers werden mit der Galle ausgeschieden, 15% werden über die Darmwand in das Lumen sezerniert und nur 2-4% werden mit dem Urin ausgeschieden (BGA, 1994). Über Leber und Galle werden 0,5-2,5 mg/Tag in den Darm ausgeschieden; der enterohepatische Kreislauf als weniger bedeutend eingestuft (Heseker, 1998; SCF, 2003). Verluste über den Urin werden mit 0,1-0,3 mg/Tag oder weniger angegeben (Heseker, 1998; Turnlund, 1999). Verluste an Kupfer über die Haut sind variabel und werden im Durchschnitt auf 0,34 mg/Tag geschätzt. Bei Erwachsenen sollen etwa 1,25 mg Kupfer pro Tag die Verluste über Stuhl und Urin ersetzen können (Klevay et al., 1980). Die biologische Halbwertszeit von Kupfer im Körper beträgt bei gesunden Erwachsenen etwa 20 Tage; bei marginaler Versorgung (0,6 mg/2500 kcal) erhöht sie sich auf 35 Tage.

Hohe Konzentrationen an Kupfer finden sich vor allem in Leber und Gehirn. Der Gesamtkörperbestand des Erwachsenen an Kupfer beträgt durchschnittlich 80-100 mg (D-A-CH, 2000) bzw. werden diesbezügliche Werte von 40-80 mg (Löffler und Petrides, 2003) und von 50-150 mg angegeben (SCF, 2003). Davon entfallen auf die Muskulatur etwa 40%, Skelett 20%, Leber 15%, Gehirn 10% und Vollblut 6%. Die Verteilung von Kupfer im Körper von Feten und Säuglingen weicht von der beim Erwachsenen ab, wobei zur Geburt die Hälfte des Körperbestandes auf Leber und Milz entfällt. Ein relativ hoher Kupfergehalt der fetalen und neonatalen Leber ist physiologisch normal.

Die normale Kupferkonzentration im Plasma beträgt 0,8-1,2 µg/ml. Bei Frauen werden gegenüber Männern durchschnittlich um 10% höhere Kupferkonzentrationen gemessen (Heseker, 1998). Der Plasmaspiegel ist in der Schwangerschaft und unter der Einnahme von Ovulationshemmern erhöht (Löffler und Petrides, 2003). Der Kupfergehalt des Serums ist erhöht bei Infektionen, Glomerulonephritis, Myocardinfarkt, Thyreotoxikose, Lupus erythematodes, biliärer Leberzirrhose, akuter Leukämie, aplastischer Anämie und bei Gabe von Östrogenen, sowie erniedrigt z.B. bei Kwashiorkor (Buddecke, 1980; Failla et al., 2001).

Interaktionen: Der Kupferstoffwechsel kann durch Interaktionen mit anderen Elementen, insbesondere durch hohe Aufnahmen von Zink, Cadmium, Molybdän oder Eisen beeinflusst werden, was zu Veränderungen in der Absorptions- und Ausscheidungsrate und der Kupferverteilung im Körper führen kann. Hochdosierte Antacidatherapie oder Penicillamingaben können sich negativ auf die Kupferversorgung auswirken (Heseker, 1998).

Funktionen: Kupfer ist Bestandteil vieler Metalloproteine bzw. für deren Enzymfunktion notwendig (Tabelle 40). Daneben ist Kupfer teilweise an organspezifische Proteine gebunden. Seine beiden Oxidationsstufen befähigen das Spurenelement, an elektronenübertragenden Enzymreaktionen teilzunehmen, wobei die Kupfer-Proteinezyme meist zur Klasse der Oxidasen oder Hydroxylasen gehören (Buddecke, 1980; Löffler und Petrides, 2003). Kupferhaltige Enzyme sind von essentieller Bedeutung für den zellulären Energiestoffwechsel (Atmungskette), für die Synthese von Bindegewebe und von neuroaktiven Peptidhormonen (Katecholamine, Enkephaline). Die kupferhaltigen Enzyme Coeruloplasmin und Ferroxidase sind wegen ihrer Fähigkeit, Eisen zu oxidieren, direkt in den Eisenstoffwechsel involviert. Im Nervensystem ist Kupfer für die Myelinbildung von Bedeutung. Die Melaninsynthese ist ebenfalls kupferabhängig (Heseker, 1998).

Tabelle 40: Kupfer als Cofaktor von Metalloenzymen

Cuproenzym	Funktion
Coeruloplasmin	Multiple Oxidase-Aktivität, Kupfer-, Eisen-, Mangantransport
Cytochrom-C-Oxidase	Elektronentransport, oxidative Phosphorylierung
Cu/Zn-Superoxiddismutase	Antioxidans, Entgiftung von Peroxidradikalen
Dopamin- β -Hydroxylase	Synthese von Katecholaminen
Tyrosinase	Melaninbiosynthese
Lysyloxidase	Desaminierung von Lysin und Hydrolysin, Quervernetzung von Elastin- und Kollagen-Mikrofibrillen
Thioloxidase	Bildung von Disulfidbrücken, z.B. im Keratin
Uratoxidase	Abbau von Harnsäure

nach: Failla et al., 2001; Löffler und Petrides, 2003

Bedarf: Die Bedarfsschätzung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung aus dem Jahre 1991 in Höhe von 1,5-3,0 mg/Tag wurde mit den neuen D-A-CH-Werten im Jahre 2000 als Schätzung einer angemessenen Zufuhr für Kinder ab 7 Lebensjahre, Jugendliche und Erwachsene auf 1,0-1,5 mg reduziert (Tabelle 41, nach D-A-CH, 2000).

Tabelle 41: Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr von Kupfer (nach D-A-CH, 2000)

Alter	Kupfer (mg/Tag)
Säuglinge	
0 bis unter 4 Lebensmonate	0,2 - 0,6
4 bis unter 12 Lebensmonate	0,6 - 0,7
Kinder	
1 bis unter 7 Lebensjahre	0,5 - 1,0
7 bis unter 15 Lebensjahre	1,0 - 1,5
Jugendliche und Erwachsene, sowie Schwangere und Stillende	
	1,0 - 1,5

Andere Gremien benennen Bedarfswerte unter 1 mg/Tag (WHO, 1998) bzw. beziffern den Durchschnittsbedarf von Erwachsenen mit 11 µg/kg Körpergewicht (WHO, 1996). In Europa wurde im Jahre 1992 ein Population Reference Intake (PRI) für Erwachsene von 1,1 mg/Tag festgelegt (SCF, 1993). In den USA wurden für die tägliche Kupferzufuhr in Abhängigkeit vom Lebensalter Recommended Dietary Allowances (RDA) bzw. Adequate Intakes (AI) wie folgt festgelegt (FNB, 2001):

0-6 Monate:	200 µg (AI)	7-12 Monate:	220 µg (AI)
1-3 Jahre:	340 µg (RDA)	4-8 Jahre:	440 µg (RDA)
9-13 Jahre:	700 µg (RDA)	14-18 Jahre:	890 µg (RDA)
Erwachsene:	900 µg (RDA)	Schwangere:	1000 µg (RDA)
Stillende:	1300 µg (RDA)		

15.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen:

Lebensmittel: Gute Kupferlieferanten sind Getreideprodukte, Innereien (Leber und Nieren von Wiederkäuern können besonders hohe Kupfergehalte aufweisen), Fisch, Schalentiere, Leguminosen, Nüsse, Kakao, Schokolade, Kaffee, Tee und einige grüne Gemüse. Die Bioverfügbarkeit des Kupfers darin schwankt zwischen 35 und 70% (D-A-CH, 2000; Fairweather-Tait, 1997; SCF, 1993). Ausgemahlene Mehle, raffinierte Zucker, Milch und Milchprodukte, Kartoffeln, Hähnchenfleisch sind dagegen kupferarm (FNB, 2001; Hesecker, 1998).

Nahrungsergänzungsmittel: Alimentär bedingter Kupfermangel sollte mit geeigneter Diät behoben werden (BGA, 1994). Es liegen keine Belege dafür vor, dass bei normaler Ernährungsweise eine Supplementierung mit Kupfer erforderlich wäre oder günstige Auswirkungen hätte, auch in Bezug auf Sportler (Jellin et al., 2002). In Deutschland wurde für Kupfer in Nahrungsergänzungsmitteln aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes eine Höchstmenge von 1 mg bezogen auf die Tagesverzehrsmenge vorgeschlagen (BgvV, 2001).

Trinkwasser: Gesicherte Daten über das Vorkommen von Kupfer in Rohwässern und in vom Wasserwerk abgegebenen Reinwässern liegen nicht vor. Bei den in Deutschland gegebenen geologischen Verhältnissen ist nur in Einzelfällen damit zu rechnen, dass Kupferkonzentrationen von über 0,1 mg/L am Ausgang der Wasserwerke auftreten (Dieter et al., 1991). Jedoch kann in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. pH-Wert, Calciumcarbonatsättigung, Leitung des Wassers durch Kupferinstallationen, Verzehr von Stagnationswasser, der Kupfergehalt im Trinkwasser wesentlich ansteigen. Bei niedrigem pH-Wert (unter 7,3) kann Kupfer aus Kupferleitungen zunehmend in das Trinkwasser übergehen. Bei einem Gehalt von über 2 mg Kupfer pro Liter Wasser ist der Sicherheitsabstand zu möglicherweise gesundheitsschädlichen Konzentrationen nicht ausreichend (D-A-CH, 2000). In der Trinkwasserverordnung (TrinkwV 2001) und den diesbezüglichen EU-Standards (EU Directive 98/83) ist für den Gehalt an Kupfer in Trinkwasser eine maximale Konzentration von 2 mg pro Liter angegeben. Die WHO empfiehlt ebenfalls einen Richtwert von 2 mg pro Liter. In den USA gilt ein zulässiger Höchstwert von 1 mg/L (www.ifau.org/infos/smetalwinfo.htm). Als unbedenklich wird von der WHO ein vorläufiger Trinkwasser-Leitwert (guide value) von 2 mg/L betrachtet.

Arzneimittel: Kupfersalze finden topische Anwendung als Desinfiziens (in Augen- und Gurgelwässern; für Umschläge) und als äußerliche Ätzmittel, sowie Radiokupfer (= ^{64}Cu ; β^- , β^+ , γ ; HWZ 12,8 h) als Diagnostikum. Ferner sind einige Intrauterinpressare kupferhaltig. Für die im Rahmen der Aufbereitungsmonographie für Kupfer beanspruchten Anwendungsgebiete ergaben sich keine ausreichenden Wirksamkeitsbelege (nicht bezogen auf parenterale Ernährung) (BGA, 1994).

Versorgungszustand:

Zufuhr. In Deutschland ist die Zufuhr von Kupfer mit der Nahrung in den letzten 10 Jahren angestiegen und hat im Jahre 1996 durchschnittlich pro Tag bei Frauen 1,1 mg und bei Männern 1,2 mg erreicht (Anke et al., 1998; D-A-CH, 2000). Andere Autoren geben Medianwerte der täglichen Aufnahme von Kupfer mit der Nahrung in Deutschland bei Erwachsenen mit 1,8 mg/Tag für Frauen bzw. 2,2 mg/Tag für Männer an, wobei die 97,5 Perzentilen 3,3 mg/Tag bzw. 4,0 mg/Tag betragen (Heseker et al., 1994; SCF, 2003).

Zu Kindern ab vier Lebensjahren und Jugendlichen in Deutschland liegen auf Basis von Erhebungen aus den Jahren 1985-1988 Medianwerte der täglichen Kupferzufuhr bei weiblichen Personen von 1,4 mg/Tag bis 1,9 mg/Tag vor, für männliche Personen 1,6 mg/Tag bis 2,3 mg/Tag, wobei die 97,5 Perzentilen 3,0 mg/Tag bis 3,7 mg/Tag bzw. 3,2 mg/Tag bis 4,3 mg/Tag betragen (Adolf et al., 1995).

Die mittlere Aufnahme von Kupfer mit der Nahrung bei Erwachsenen in verschiedenen europäischen Ländern wurde geschätzt in Bereichen von 1,0-2,3 mg/Tag für Männer und 0,9-1,8 mg/Tag für Frauen (SCF, 2003; Van Dokkum, 1995).

Vegetarier zeigten mit einer Kupferaufnahme von ca. 2,1-3,9 mg/Tag eine höhere Aufnahme als Personen, welche sich nicht rein vegetarisch ernährten (1-1,5 mg/Tag) (Gibson, 1994; SCF, 2003).

Nach dem Ernährungsbericht 1992 liegt der Anteil von Lebensmittelgruppen an der Kupferversorgung für Brot und Backwaren bei 23,1%, für Kartoffeln, Gemüse und Obst bei 19,2%, gefolgt von Fleisch und Wurstwaren mit 18,3%, Getränke 15,3%, Milch und Milchprodukte, Käse und Quark 8,3% sowie übrige Lebensmittel 15,8%.

Der Kupfergehalt von Frauenmilch ist nicht konstant, sondern fällt während der Stillzeit in den ersten sechs Monaten von 0,6 auf 0,2 mg pro Liter ab. Das voll gestillte Kind erhält täglich im Durchschnitt etwa 60 µg Kupfer pro kg Körpergewicht. Wegen der bei Geburt vorhandenen Kupferspeicher in der Leber (Widdowson, 1974) und der hohen Absorptionsrate wird angenommen, dass der Kupferbedarf in den ersten Lebensmonaten allein durch Frauenmilch gedeckt werden kann (D-A-CH, 2000; Dörner et al., 1989). Andere Autoren beschreiben unter der Annahme einer sezernierten Milchmenge von 750 ml/Tag und einer Bioverfügbarkeit von 50% für Stillende einen zusätzlichen Bedarf von 0,3 mg Kupfer/Tag (Heseker, 1998).

Die WHO gibt die normale alimentäre Kupferaufnahme mit Werten von 0,94-2,2 mg/Tag an, für Kinder liegt sie häufig unter 1 mg/Tag (WHO, 1998).

In den USA werden Medianwerte für die alimentäre Kupferaufnahme genannt, die für Männer im Bereich von 1,2 bis 1,6 mg/Tag und für Frauen von 1,0 bis 1,1 mg/Tag liegen. Personen, die kupferhaltige Nahrungsergänzungen (copper supplements) verzehren (1986 waren das 15% der erwachsenen US-Bürger), nehmen im Mittel zusätzlich 0,3-0,5 mg/Tag auf (FNB, 2001).

Biomarker. Die Kupferversorgung kann durch Bestimmung eines einzigen Parameters nicht zuverlässig beurteilt werden, vielmehr ist die Messung mehrerer Kenngrößen erforderlich (Failla et al., 2001). Neben der Analyse der Kupferkonzentrationen in Serum, Urin, und Haaren können zur Beurteilung der Kupferversorgung die Bestimmung der Coeruloplasminkonzentration und der Aktivität der erythrozytären Superoxiddismutase herangezogen werden. Durch Messung der Coeruloplasminkonzentration können Kupfertransportstörungen erfasst werden. Ein marginaler Kupfermangel kann durch eine Haaranalyse oder durch Bestimmung der Kupferkonzentrationen im Serum und Urin nicht sicher festgestellt werden (Heseker, 1998).

15.3 Risikocharakterisierung

15.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Vom FNB wurde im Jahre 2001 ein NOAEL (No observed adverse effect level) beim Menschen auf 10 mg Kupfer pro Tag festgelegt, bezogen auf die Endpunkte Lebereffekte, gastrointestinale Effekte und verschiedene andere Laborparameter (FNB, 2001). In einer klinischen Studie erhielten 7 Studienteilnehmer täglich 10 mg Kupfer als Kupfergluconat für die Dauer von 12 Wochen, als Kontrolle diente die Placebogabe (Pratt et al., 1985).

15.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Ein Kupfermangel zeigt sich am ehesten in einer Abnahme der Aktivitäten der Cuproenzyme, insbesondere des Coeruloplasmins wegen der kurzen Halbwertszeit von 5 Tagen und der erythrozytären Superoxiddismutase. Bei marginalen Kupfermangelzuständen sind die Serumwerte kein verlässlicher Indikator. Das typische Kupfermangelsyndrom wurde erstmals bei Frühgeborenen infolge ungenügender fetaler Speicher und bei ausgetragenen, reifen Säuglingen, die mit nicht modifizierter Kuhmilch ernährt wurden ("Kuhmilchanämie"), beobachtet. Ferner wurde es bei Kindern, die sich von einer schweren Protein-Energiemangelernährung erholen, sowie bei Patienten mit langfristiger parenteraler Ernährung festgestellt. Bei erworbenem Kupfermangel ist eine mikrozytäre, hypochrome, eisenrefraktäre Anämie zu beobachten. Auffällig ist die erhöhte Anfälligkeit für Atemwegserkrankungen. Daneben finden sich infolge der Störungen des Elastin- und Kollagenstoffwechsels Knochenabnormalitäten mit Osteoporose und Spontanfrakturen sowie Gefäßanomalien mit spontanen Gefäßrupturen. Weiter finden sich eine herabgesetzte Pigmentation der Haare und der Haut und im fortgeschrittenen Stadium neurologische Störungen (Heseker, 1998).

Das Menkes-Syndrom (Kraushaarsyndrom, Kinky-hair syndrome) ist eine seltene angeborene Störung mit X-chromosomal-rezessivem Erbgang, welche zu Kupfermangel und schweren Entwicklungsstörungen führt. Es finden sich Symptome wie stählerne Verfärbung der Haare, Minderwuchs, schwere neurologische Veränderungen bis zur Degeneration des ZNS, hierbei Schlingelung der Hirnarterien, Gefäßaneurysmen, als Folge einer intrazellulären Kupferverteilungsstörung (Löffler und Petrides, 2003).

Auftreten und Symptomatik eines Kupfermangels sind beim Erwachsenen weniger gut dokumentiert und insgesamt selten, z.B. bei Patienten mit längerfristig bestehender parenteraler Ernährung (SCF, 2003). Es gibt experimentelle Hinweise, dass bei Erwachsenen ein Kupfermangel zu Störungen des Herz-Kreislauf-Systems und des Immunsystems führen kann (FNB, 2001). Der postulierte Zusammenhang zwischen chronisch suboptimaler Kupferversorgung und erhöhtem atherogenen Risiko ist bisher nicht ausreichend belegt, so dass diesbezüglich weitere Untersuchungen notwendig sind (Heseker, 1998). Dabei könnte es auch zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion mit Rhythmusstörungen kommen, möglicherweise im Zusammenhang mit Veränderungen im Katecholaminmetabolismus (FNB, 2001).

Die für die Bundesrepublik Deutschland vorliegenden Daten zur Aufnahme von Kupfer weisen darauf hin, dass bei sonst gesunden Personen nicht mit einer unzureichenden Versorgung mit dem Spurenelement Kupfer zu rechnen ist (Versorgungskategorie 3).

15.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

15.3.3.1 Überversorgung

Die Toxizität von Kupfer nach oraler Aufnahme wird uneinheitlich beschrieben. So soll die versehentliche Aufnahme von 15-75 mg Kupfer gastrointestinale Störungen verursachen

können (Aaseth und, 1986). Die emetische Dosis soll bei 25-75 mg liegen (Bergquist und Sundbom, 1980). Andere Autoren berichten, dass Erbrechen und Magenbrennen als reversible Wirkungen bereits bei oralen Dosen von 10-15 mg beobachtet werden. Mit Trinkwasser aufgenommenes Kupfer führte bereits bei deutlich kleineren Dosen zu toxischen Wirkungen. Zwei Studien identifizierten die Schwelle für akute gastrointestinale Effekte von Kupfer in Wasser bei ca. 4,8 mg/Tag, basierend auf einer Konzentration von 3 mg Kupfer pro Liter Wasser und einer mittleren Wasseraufnahme von 1,6 Liter pro Tag (Donohue, 1997; Pizarro et al., 1999; SCF, 2003). Nach einer weiteren Arbeit liegt die Schwelle zur akuten Toxizität von Kupfer in Trinkwasser bei etwa 6 mg pro Liter (Araya et al., 2001; SCF, 2003).

Beim Menschen werden akute Vergiftungserscheinungen (Kuprismus) eher selten beobachtet, z.B. nach Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln oder Getränken aus kupferhaltigen Behältnissen oder durch sonstige Aufnahme von Kupfersalzen (v.a. Kupfersulfat, basisches Kupferacetat = Grünspan). Die Symptome umfassen verstärkten Speichelfluss, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und blutig-wässrige Diarrhoe (Heseker, 1998). Bei höheren Dosen treten schwere bis schwerste Verlaufsformen auf, die zu Geschwürbildung, Hämorrhagien im Gastrointestinaltrakt, intravasaler Hämolyse, Hämoglobinurie, Hypotonie, Lebernekrose und Leberversagen sowie zu Nieren- und Kreislaufversagen, Kollaps, Koma und schließlich zum Tod führen können. Die tödliche Dosis von Kupfersalzen (meist Kupfersulfat) soll bei ca. 200 mg/kg Körpergewicht liegen (WHO, 1993). Die Einatmung metallischen Kupfers kann zu Gießereifieber ("Metallfieber") führen. Eine längere Kupferstaubexposition führt zu Grünfärbung von Haut, Haaren, Zähnen und Zahnfleisch ("Kupfersaum") sowie zu Konjunktivitis.

Bei chronisch überhöhter Exposition akkumuliert Kupfer in der Leber, die zunächst durch Komplexierung an Metallothionein oder das sog. Mitochondriocuprein längere Zeit geschützt zu sein scheint. Chronische Vergiftungserscheinungen sind insgesamt weniger markant und treten erst auf, wenn die Eliminationsfunktion der Leber für Kupfer überschritten wird. Bei einem Überangebot an Kupfer wird die biliäre Exkretion deutlich gesteigert. Da dieser Exkretionsmechanismus seine volle Leistungsfähigkeit erst im Laufe der ersten Lebensjahre entwickelt, sind Kleinkinder trotz ihres höheren Kupferbedarfs bei einem Überangebot an Kupfer eher gefährdet als Erwachsene. Es kann zu Leberparenchymschädigung, Hepatitis, Leberzirrhose und zu einer hämolytischen Krise kommen (Heseker, 1998). Besonders empfindlich reagieren Säuglinge und Kleinkinder, bei denen es zu frühkindlicher Leberzirrhose kommen kann, wenn deren Nahrung mit saurem und über längere Zeit in Kupferinstallationen (Rohre, Boiler, Armaturen) abgestandenem Wasser ("Stagnationswasser") aus Hausbrunnen zubereitet worden war. Andere Faktoren, wie Virusinfektionen, Mangel anderer Spurenelemente, genetische Disposition bzw. angeborene Gallenwegs- und Stoffwechselanomalien, sind ebenfalls von Bedeutung (Dassel de Vergara et al., 2000; Müller et al., 1999; Schimmelpfennig und Dieter, 1995). Eine hohe Kupferaufnahme kann, neben anderen möglichen Faktoren, zu der als "Indian Childhood Cirrhosis" (ICC) bekannt gewordenen Erkrankung führen und wird als Hauptauslöser für die Entstehung der "Idiopathic Copper Toxicosis" (ICT) angesehen (Dassel de Vergara et al., 2000; FNB, 2001; SCF, 2003).

Bei Patienten mit Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration), einem seltenen autosomal-rezessiv vererbten Gendefekt, ist die Kupferhomöostase gestört. Die Inzidenz weltweit ist 1:30.000 (SCF, 2003). Es handelt sich um eine Defektparaproteinämie mit Störung der Coeruloplasmin-Synthese ("Coeruloplasmosen") verbunden mit einer Abnahme der biliären Kupferausscheidung (Löffler und Petrides, 2003). Die Störung führt (trotz normaler Kupferzufuhr) bei erniedrigten Plasmakonzentrationen von Kupfer und Coeruloplasmin und Anstieg der Kupferausscheidung im Urin zur toxischen Kupferakkumulation (SCF, 2003). Die klinischen Folgen dieser Kupferüberladung betreffen bei fehlender Behandlung insbesondere die Leber mit Zirrhose sowie das ZNS mit Degeneration der Stammganglien (Nucleus lenticularis der Basalganglien, "Linsenkerndegeneration"), darüber hinaus Augen (Cornea), Blut und Nieren (Buddecke, 1980; Heseker, 1998; Schmidt, 2003).

Hohe Serumkupferspiegel wurden in Zusammenhang gebracht als Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen (Ferns et al., 1997; SCF, 2003). Zur Rolle erhöhter Serumspiegel von Kupfer und Coeruloplasmin ("akute Phase Protein") im Rahmen von Entzündungsprozessen und zu etwaigen Zusammenhängen zwischen erhöhten Kupferspiegeln und oxidativer Schädigung als Mechanismus bei Arteriosklerose ist jedoch weitere Forschung notwendig.

15.3.4 Mögliche Risikogruppen für eine Überversorgung

Das Auftreten von akuten oder chronischen Kupferintoxikationen beim Menschen ist insgesamt eher selten. Am ehesten betroffen scheinen Bevölkerungsgruppen, welche einer überhöhten Kupferkonzentration im Trinkwasser ausgesetzt sind, die Kupfergefäße z.B. zum Kochen und Aufbewahren von Milch benutzen und Personen mit hereditärer Disposition (SCF, 2003). Insbesondere betroffen können Säuglinge sein, deren Nahrung unter Verwendung von "weichem" und "saurem" ($\text{pH} < 6,0$) über Kupferinstallationen zugeleitetes Leitungswasser (z.B. aus Hausbrunnen) hergestellt wird (Dieter, 1995; Schimmelpfennig et al., 1997; Schimmelpfennig und Dieter, 1995).

15.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Kupfer

Durch das FNB wurde der Tolerable Upper Intake Level (UL) für Erwachsene auf 10 000 μg Kupfer pro Tag (10 mg/Tag) festgelegt (FNB, 2001). Für Säuglinge (0-12 Lebensmonate) konnte vom FNB kein UL abgeleitet werden. Für Kinder (1-3 Lebensjahre) wurde ein UL von 1000 μg /Tag abgeleitet, für Kinder (4-8 Lebensjahre) 3000 μg /Tag, für Kinder (9-13 Lebensjahre) 5000 μg /Tag. Für Jugendliche (14-18 Lebensjahre) wurde ein UL von 8000 μg /Tag abgeleitet. Für Schwangere ein UL von 8000 μg /Tag und für Stillende ein UL von 8000-10000 μg /Tag (FNB, 2001).

Vom Vereinigten Königreich wurden ebenfalls Überlegungen zur Ableitung eines UL für Kupfer vorgelegt (EVM, 2003). Auf Basis tierexperimenteller Daten (Toxizitätsstudie an Nagetieren) ergab sich ein NOAEL von 16 mg/kg/KG/Tag (Hebert et al., 1993). Davon ausgehend wurde von der EVM unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 100 und Berücksichtigung von Daten aus Humanstudien (Pratt et al., 1985; Turnlund et al., 1989) bezogen auf Erwachsene ein UL von 0,16 mg/kg/KG/Tag abgeleitet, entsprechend pro Tag ca. 10 mg Kupfer bei einem Erwachsenen von 60 kg Körpergewicht. Dieser Wert liegt damit in Übereinstimmung mit dem des FNB. Gemäß EVM ist für Kupfer von einem "worst-case maximum estimated daily exposure" aus Lebensmitteln und Trinkwasser in Höhe von 9 mg auszugehen, so dass lediglich ein Spielraum von ca. 1 mg pro Tag für eine Supplementierung oder eine sonstige zusätzliche Kupferaufnahme verbleiben würde (EVM, 2003).

Der Tolerable Upper Intake Level (UL) für Kupfer wurde kürzlich durch den wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU (SCF) abgeleitet und veröffentlicht (SCF, 2003). Kritische Endpunkte zur Ableitung eines UL beim Menschen stellen bezüglich akuter Effekte gastrointestinale Störungen dar, während bei der Betrachtung toxischer Langzeiteffekte eher Leberstörungen zu fokussieren sind (SCF, 2003).

Unter Berücksichtigung des o.g. Wertes von 10 mg Kupfer/Tag (FNB, 2001), der sonstigen diesbezüglichen wissenschaftlichen Datenlage und Hinzuziehung eines "Unsicherheitsfaktors UF" von 2, leitete der SCF für Erwachsene einen UL von 5 mg Kupfer pro Tag ab, für Kinder und Jugendliche erfolgten Extrapolationen in Abhängigkeit vom Lebensalter (SCF, 2003).

Tolerable Upper Intake Level (UL) für Kupfer in mg pro Tag (nach SCF, 2003):

01-03 Lebensjahre	1 mg pro Tag	04-06 Lebensjahre	2 mg pro Tag
07-10 Lebensjahre	3 mg pro Tag	11-14 Lebensjahre	4 mg pro Tag
15-17 Lebensjahre	4 mg pro Tag	Erwachsene	5 mg pro Tag

Schwangere/Stillende: wegen unzureichender Datenlage UL nicht bestimmbar.

Die verfügbaren Studien zeigen, dass die mittlere Kupferaufnahme von Erwachsenen und Kindern in der EU unterhalb dieser genannten ULs liegt. Die 97,5-Percentile der Gesamtkupferaufnahme für alle Altersgruppen liegt eng bei den genannten ULs, wobei nach dem SCF kein Anlass zur Besorgnis bestehe. In diesem Zusammenhang wird betont, dass die zusätzliche Kupferaufnahme durch Trinkwasser beträchtlich sein kann und zu berücksichtigen ist (SCF, 2003).

15.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Kupfer in Nahrungsergänzungsmitteln

Seitens des BfR wird dem Vorsorgegedanken Rechnung getragen, und es wird für die Ableitung von Höchstmengen für Kupfer in Nahrungsergänzungsmitteln der niedrigere UL, der von den genannten Gremien für Erwachsene abgeleitet wurde, zu Grunde gelegt, d.h. der des SCF in Höhe von 5 mg pro Tag (SCF, 2003).

Die verfügbaren Studien zeigen, dass die mittlere Kupferaufnahme unterhalb des UL von 5 mg pro Tag liegt, wobei die 97,5-Percentile der Gesamtkupferaufnahme für alle Altersgruppen eng bei den genannten ULs liegt und die zusätzliche Kupferaufnahme durch Trinkwasser beträchtlich sein kann und zu berücksichtigen ist (SCF, 2003). Für Deutschland liegen Werte zur 97,5 Percentile der Kupferaufnahme von Frauen bzw. Männern von 3,3 mg/Tag bzw. 4,0 mg/Tag vor (Heseker et al., 1994; SCF, 2003). Dementsprechend ist Kupfer im Rahmen der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen der höchsten Risikogruppe zuzuordnen (Risikokategorie "hohes Risiko").

Da in Deutschland die 97,5 Percentile der Kupferzufuhr mit 3,3 mg/Tag für Frauen bzw. 4,0 mg/Tag für Männer dem UL von 5 mg pro Tag bereits sehr nahe kommt, verbleibt für die zusätzliche Zufuhr von Kupfer in Nahrungsergänzungsmitteln für Erwachsene rechnerisch nur ein relativ geringer Spielraum.

Zu Kindern ab vier Lebensjahren und Jugendlichen in Deutschland liegen auf Basis von Erhebungen aus den Jahren 1985-1988 Medianwerte der täglichen Kupferzufuhr bei weiblichen Personen von 1,4 mg/Tag bis 1,9 mg/Tag vor, für männliche Personen 1,6 mg/Tag bis 2,3 mg/Tag, wobei die 97,5 Percentilen 3,0 mg/Tag bis 3,7 mg/Tag bzw. 3,2 mg/Tag bis 4,3 mg/Tag betragen (Adolf et al., 1995). Da die Werte zum UL für Kinder ab vier Lebensjahren und Jugendliche wie oben dargelegt altersabhängig zwischen 2 und 4 mg betragen, ergibt sich rechnerisch für diese Personengruppen keinerlei Spielraum für eine zusätzliche Zufuhr von Kupfer über Nahrungsergänzungsmittel.

15.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

- a) Beibehaltung der gegenwärtigen Praxis für Erwachsene und Änderung bei Kindern und Jugendlichen

Gegenwärtig besteht in Deutschland im Rahmen koordinierter Verwaltungspraxis für Kupferzusätze in Nahrungsergänzungsmitteln pro Tagesverzehrsmenge bezogen auf Erwachsene eine Obergrenze von 1 mg Kupfer (BgVV, 2001). Unerwünschte Wirkungen sind unter dieser bestehenden Praxis bisher nicht bekannt geworden. Aus den oben dargelegten Gründen besteht kein Anlass, den Zusatz von Kupfer zu Nahrungsergänzungsmitteln über das gegenwärtig tolerierte Maß hinaus zu erhöhen. Der "Ab-

stand" zwischen UL und 97,5 Percentile der Kupferzufuhr über die übliche Ernährung ist mit rechnerisch ca. 1 mg pro Tag so gering, dass er bereits mit dem Verzehr eines Nahrungsergänzungsmittels ausgeschöpft wird. Bei etwaigem Mehrfachverzehr von Kupfer enthaltenden Nahrungsergänzungsmitteln würde der UL rasch überschritten werden. Für Kinder und Jugendliche ergibt sich rechnerisch kein Spielraum für eine Supplementierung mit Kupfer über Nahrungsergänzungsmittel.

b) Änderung der bestehenden Praxis mit Reduzierung der bisherigen Höchstmenge

Bei der Ableitung von Obergrenzen für Nahrungsergänzungsmittel ist ein etwaiger Mehrfachverzehr dieser Produkte zu berücksichtigen. Der "Abstand" zwischen UL und 97,5 Percentile der Kupferzufuhr über die übliche Ernährung ist mit rechnerisch ca. 1 mg pro Tag relativ gering. Wird bei angenommenem Mehrfachverzehr ein Faktor von 2 zu Grunde gelegt, könnte sich hieraus für Erwachsene eine tolerierbare Tageshöchstmenge von maximal 0,5 mg Kupfer für das einzelne Nahrungsergänzungsmittel rechnerisch ergeben. Bei höherem Mehrfachverzehr entsprechend weniger. Für Kinder und Jugendliche ergibt sich rechnerisch kein Spielraum für eine Supplementierung mit Kupfer über Nahrungsergänzungsmittel.

c) Änderung der bestehenden Praxis in der Weise, dass Kupfer Nahrungsergänzungsmitteln nicht zugesetzt wird

Aufgrund der guten Versorgungslage der hiesigen Bevölkerung mit Kupfer und der Tatsache, dass die 97,5-Percentile der Gesamt-Kupferaufnahme für alle Altersgruppen eng bei den vom SCF genannten ULs liegt, kann aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes ein Zusatz von Kupfer zu Nahrungsergänzungsmitteln nicht empfohlen werden.

15.4.2 Ableitung der Höchstmenge für Kupfer in angereicherten Lebensmitteln

Wegen der hohen Risikokategorie von Kupfer, wegen des relativ geringen "Abstandes" zwischen UL und der 97,5 Percentile der Kupferzufuhr und weil der verbleibende Spielraum einer zusätzlichen Kupfergabe im Falle eines Kupferzusatzes in Nahrungsergänzungsmitteln rechnerisch bereits vollständig ausgeschöpft würde (siehe 3.1), kann ein Zusatz von Kupfer zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs nicht empfohlen werden.

Kupfer ist entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifizierung von Nährstoffen wegen des geringen "Abstandes" zwischen UL und der 97,5 Percentile der Kupferzufuhr der höchsten Risikokategorie zuzuordnen.

Für Nahrungsergänzungsmittel kann vom BfR ein Zusatz von Kupfer im Sinne der oben dargelegten Option c) aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes nicht empfohlen werden.

Bei herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs sollte wie bisher auf eine Anreicherung mit Kupfer verzichtet werden.

15.5 Literatur

Aaseth J, Norseth T (1986) Copper; In: Handbook on the Toxicology of Metals. Volume II. L Friberg et al. (Eds.) Elsevier.

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutsch-

land. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

Anke M, Gleis M, Groppel B, Rother C, Gonzales D (1998) Mengen-, Spuren- und Ultra-spurenelemente in der Nahrungskette. *Nova Acta Leopoldina* 79: 157-190.

Araya M, McGoldrick MC, Klevay L, Strain JJ, Robson P, Nielsen F, Olivares M, Pizarro F, Johnson L, Baker SR, Poirier KA (2001) Determination of an acute no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for copper in water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 34: 137-145.

Bergquist U, Sundbom M (1980) Copper - Health and Hazard; Gov. Reports, Announcements & Index (GRA&I), Issue 14, 1981, Stockholm University - Fysika Institutionen.

BGA (1994) Monographie für den humanmedizinischen Bereich, Bundesgesundheitsamt, Kommission B5 (Gastroenterologie, Stoffwechsel) vom 13.12.1993: Monographie: Kupfer. *Bundesanzeiger* Nr. 39 vom 25.02.1994, Seiten 1790-1791.

BgVV (September 2001) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Pressereferat des BgVV. <http://www.bfr.bund.de/cm/238/nahrungserganzungsmittel.pdf>.

Buddecke E (1980) Grundriss der Biochemie. Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York, 6. Neubearbeitete Auflage, p. 307-308.

D-A-CH (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main. 1. Auflage.

Dassel de Vergara J, Zietz B, Dunkelberg H (2000) Gesundheitliche Gefährdung ungestillter Säuglinge durch Kupfer in Haushalten mit kupfernen Trinkwasserleitungen - Erste Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43: 272-278.

Dieter HH (1995) Ist Kupfer giftig? Ist Kupfer gesund? *Bundesgesundhbl.* 1: 1.

Dieter HH, Meyer E, Möller R (1991) Kupfer - Vorkommen, Bedeutung und Nachweis. In: Die Trinkwasserverordnung, Einführung und Erläuterungen für Wasserversorgungsunternehmen und Überwachungsbehörden. K Aurand, U Hässelbarth, H Lange-Asschenfeldt, W Steuer (Hrsg.) 3. neubearbeitete Auflage, Erich Schmidt Verlag, Berlin.

Donohue J (1997) New ideas after five years of the lead and copper rule: A test look at the MCLG for copper. In: *Advances in Risk Assessment of Copper in the Environment*. GE Lagos, R Badilla-Ohlbaum (Eds.). Santiago, Chile: Catholic University of Chile, p. 265-272.

Dörner K, Dziadzka S, Hohn A, Oldigs HD, Schulz-Lell G, Schaub J (1989) Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas. *Br. J. Nutr.* 61: 559-572.

EVM (2003) Expert Group on Vitamins and Minerals, May 2003. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals (Copper p. 187-196).

Failla ML, Johnson MA, Prohaska JR (2001) Copper. Chapter 35. In: *Present Knowledge in Nutrition*. BA Bowman, RM Russel (Eds.) Eighth Edition. ILSI Press, Washington, DC, p. 373-383.

Fairweather-Tait SJ (1997) Bioavailability of copper. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51: S24-S26.

Ferns GA, Lamb DJ, Taylor A (1998) The possible role of copper ions in atherogenesis: the blue Janus. *Atherosclerosis* 133: 139-152.

FNB (2001) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Food and Nutrition Board (FNB) / Institute of Medicine (IOM). National Academy Press, Washington, DC, USA.

- Gibson RS (1994) Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 59: 265S-296S.
- Hädrich J (1996) Auffallend hohe Kupferkonzentrationen in Lebern von Mastkälbern. *Dtsch. Lebensm.-Rdsch.* 92: 103-113.
- Hebert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, Bucher JR (1993) Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21: 461-475.
- Heseker H (1998) Kupfer - Funktionen, Physiologie, Stoffwechsel, Empfehlungen und Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 45: 215-217.
- Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band III. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen, M Kohlmeier (Hrsg.) Zweite, überarbeitete Auflage. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.
- Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K et al. (2002) Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 4th ed. Stockton, CA, USA: Therapeutic Research Faculty; p. 395-397 Copper.
- Klevay LM, Reck SJ, Jacob RA, Logan GM Jr, Munoz JM, Sandsteadt HH (1980) The human requirement for copper. I. Healthy men fed conventional American diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 45-50.
- Löffler G, Petrides PE (Hrsg.) (2003) Biochemie und Pathobiochemie. Kapitel 24.2.2: Kupfer, Seite 709-713. 7, völlig neu bearbeitete Auflage. Springer Verlag, Heidelberg.
- Marquardt H, Schäfer SG. (Hrsg.) (1994) Lehrbuch der Toxikologie. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich.
- Müller T, van de Sluis B, Müller W, Pearson P, Wijmenga C (1999) Non-Indian Childhood Cirrhosis. *Eur. J. Med. Res.* 4: 293-297.
- Pizarro F, Olivares M, Uauy R, Contreras P, Rebelo A, Gidi V (1999) Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. *Environ. Health Persp.* 107: 117-121.
- Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR (1985) Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 42: 681-682.
- Report of the UK Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) on "Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals", May 2003, Copper, p. 187-196.
- Richtlinie 2001/15/EG der Kommission vom 15.02.2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, 22.02.2001, L 52/19-L52/25.
- Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10.06.2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, 12.07.2002, L183/51-L183/57.
- Schimmelpfennig W, Dieter HH (1995) Kupfer und frühkindliche Leberzirrhose. *Bundesgesundheitsblatt* 1: 2-10.
- Schimmelpfennig W, Dieter HH, Tabert M, Meyer E (1997) Frühkindliche Leberzirrhose (FKZ) und Kupferexposition über das Leitungswasser. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 2: 63-70.
- Schmid HH-J (2003) Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson. *Dt. Ärztebl.* 100: A192-A197.
- Schümman K, Classen HG, Dieter HH et al. (1999) Hohenheimer Konsensusgespräch Kupfer. *Akt. Ernähr.-Med.* 24: 283-296.

Scientific Committee for Food (SCF) (1993) Reports of the Scientific Committee for Food of the European Community. Thirty-first series. Nutrient and energy intakes for the European Community. Commission of the European Communities, Luxembourg.

Scientific Committee on Food, European Commission (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper (expressed on 5 March 2003). SCF/CS/NUT/UPPLEV/57 Final, 27 March 2003, Bruxelles/Brussels, Belgium.

Turnlund JR (1998) Human whole-body copper metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 67: 960S-964S.

Turnlund JR (1999) Copper. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. ME Shils, JA Olson, M Shike, AC Ross (Eds.) Ninth Edition. Williams & Wilkins, Baltimore, p. 241-252.

Turnlund JR, Keys WR, Anderson HL, Acord LL (1989) Copper absorption, excretion, and retention in young men at three levels of by use of the stable isotope ^{65}Cu . *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 870.

Van Dokkum W (1995) The intake of selected minerals and trace elements in European countries. *Nutr. Res. Rev.* 8: 271-302.

Wapnir RA (1998) Copper absorption and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 67: 1054S-1060S.

WHO (1993) *Guidelines for Drinking Water Quality*. Second Edition. Geneva. World Health Organisation.

WHO (1996) *Trace Elements in Human Nutrition and Health*. Chapter 7: Copper, p. 123-143. World Health Organization, Geneva.

WHO (1998) Copper. *IPCS Environmental Health Criteria, Document 200*, World Health Organization, Geneva.

Widdowson EM (1974) Trace elements in foetal and early postnatal development. *Proc. Nutr. Soc.* 33: 275-284.

16 Risikobewertung von Mangan

16.1 Zusammenfassung

Für die Bundesrepublik Deutschland liegt kein Hinweis vor auf einen unzureichenden Versorgungsstatus an Mangan. Allerdings fehlen repräsentative Verzehrdaten (Versorgungskategorie 2). Mangan wird aufgrund des geringen Abstandes zwischen der geschätzten Aufnahme und den Mengen, bei denen bereits unerwünschte Effekte beobachtet wurden, der höchsten Risikokategorie zugeordnet. Das BfR empfiehlt aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes auf den Zusatz von Mangan zu Nahrungsergänzungsmitteln und zu angereicherten Lebensmitteln zu verzichten.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr	2,0-5,0 mg/Tag	
Zufuhr [mg/Tag]	m	w
Median	? *	? *
P 2,5	? *	? *
P 97,5	? *	? *
	* keine repräsentativen Zufuhrdaten für die Bundesrepublik Deutschland	
Tolerable Upper Intake Level	nicht definiert Datenbasis nicht ausreichend sehr geringe Sicherheitsspanne	
Vorschlag für Höchstmengen in: Nahrungsergänzungsmitteln	kein Zusatz	
angereicherten Lebensmitteln	keine Anreicherung	

16.2 Nährstoffbeschreibung

16.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Elementares Mangan (Mn) ist ein weiß- bis silbergraues, sprödes Metall. Es ist das zwölft-häufigste Element. Nach Eisen und Titan ist es das häufigste Übergangsmetall, von denen einige in biologischen Systemen eine wichtige Rolle spielen. Mit Ausnahme von Manganphosphat und Mangancarbonat sind Mangan-II-Salze zumeist wasserlöslich. Mangan ist Bestandteil von mehr als hundert Mineralien einschließlich der Sulfide, Oxide, Karbonate, Silikate, Phosphate und Borate. Mangan wird in den Oxidationsstufen von Mn^{-3} bis Mn^{+7} angetroffen, wobei Mn^{2+} , Mn^{4+} und Mn^{7+} die wichtigsten sind. In biologischen Systemen ist Mn^{2+} (Mangan (II)) neben Mn^{3+} , das Bestandteil der Superoxid Dismutase ist, die vorherrschende Form.

16.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Mangan ist ein essentielles Spurenelement und im Organismus Bestandteil verschiedener Fermente (Arginase, Pyruvat Carboxylase und Superoxid Dismutase). Außerdem spielt es in bestimmten Enzymsystemen eine Rolle als Kofaktor. Oral aufgenommenes Mangan wird über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorptionsrate beträgt 3-8%, kann bei Säuglingen und Kleinkindern allerdings auch höher liegen. Mit steigenden Aufnahmemengen nimmt die Bioverfügbarkeit ab. Nahrungscalcium und -phosphate beeinträchtigen die intestinale Absorption. Eisen und Mangan behindern sich gegenseitig bei der Absorption (Heseker, 2000). Absorbiertes Mangan wird in freier Form oder an α_2 -Makroglobuline gebunden via Pfortader zur Leber transportiert. In der Leber wird der größte Teil des Mangans aus dem portalen Kreislauf retiniert. Ein geringer Teil gelangt nach Bindung an Transferrin in extrahepatische Gewebe. Der Gesamtkörperbestand wird mit 10-40 mg (180-720 μ mol) angegeben. Im Knochen sind 25% der insgesamt retinierten Manganmenge lokalisiert. Die höchsten Gewebs-

konzentrationen finden sich in Leber, Niere, Pankreas und Nebenniere. Bei Kindern und juvenilen Tieren wird Mangan vorzugsweise in bestimmten Hirnregionen abgelagert. Spezifische Speicherproteine sind für Mangan nicht bekannt. Die Ausscheidung erfolgt über den Stuhl und verläuft beim Menschen zweiphasig mit Halbwertszeiten von 13 bis 34 Tagen (Hesseker, 2000; WHO, 1996).

Eine empfohlene tägliche Aufnahmemenge (RDA) für Mangan wurde bisher weder in den USA noch in Europa festgelegt. Es gibt jedoch eine Reihe von Schätzwerten. Das US-National Research Council nannte für Erwachsene eine geschätzte sichere und adäquate alimentäre Zufuhr (estimated safe and adequate dietary intake, ESADDI) in Höhe von 2 bis 5 mg pro Tag (Freeland-Graves, 1994). Für Kinder der Altersgruppen 1-3, 4-6 und 7-10 Jahre wurden 1989 noch 1,0-1,5 mg, 1,5-2,0 mg bzw. 2,0-3,0 mg/Tag genannt (US-NRC, 1989). 2001 hat das US-Food and Nutrition Board (US-FNB) neuere Empfehlungen für angemessene Mangan-Aufnahmen ("adequate intakes") genannt, die nach Geschlecht und Altersgruppen sehr differenziert wurden. Sie reichen von 0,003 mg/Tag für Säuglinge bis 6 Monate über 1,9 mg/Tag für 9 bis 13-jährige Jungen bis zu 2,6 mg/Tag für laktierende Frauen (US-FNB, 2001).

Für Deutschland, Österreich und die Schweiz werden für verschiedene Altersgruppen ebenfalls unterschiedliche Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr genannt; sie liegen für Säuglinge von 4 bis 12 Monate bei 0,6-1,0 mg/Tag, für Kinder von 1 bis 4 Jahren bei 1,0-1,5 mg/Tag, für Kinder von 4 bis 7 Jahren bei 1,5-2,0 mg/Tag und für Personen ab 13 Jahren bei 2,0-5 mg/Tag (D-A-CH, 2000).

16.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Hauptquellen der normalen, nicht beruflich bedingten Exposition des Verbrauchers gegenüber Mangan sind Lebensmittel. Die Mangankonzentrationen in Lebensmitteln variieren erheblich. Die meisten Lebensmittel enthalten weniger als 5 mg/kg. Getreide, Reis und Nüsse können jedoch Manganmengen von mehr als 10 mg/kg und in einigen Fällen sogar mehr als 30 mg/kg enthalten. Besonders viel Mangan lässt sich häufig in Teeblättern nachweisen (bis über 900 mg/kg). Im Aufguss konnten immerhin noch 1,4 bis 3,6 mg/L gemessen werden (WHO, 1981; 1996).

Im Trinkwasser liegen die durchschnittlichen Mangangehalte üblicherweise zwischen 0,004 mg/L und 0,032 mg/L (US-ATSDR, 1992). Im Leitungswasser von hundert Städten der USA wurden Mangangehalte von "nicht nachweisbar" bis 1,1 mg/L mit einem Mittelwert von 0,005 mg/L gemessen (WHO-ICPS, 1981). In Deutschland ergaben Erhebungen im Rahmen des Umwelt-Surveys, dass 98% aller deutschen Haushalte Leitungswasser mit weniger als 23 µg Mangan pro Liter und 50% mit weniger als 3 µg pro Liter (Krause et al., 1991).

Mineralwässer können erheblich mehr Mangan enthalten. 98,1% der europäischen Mineralwässer enthielten weniger als 2 mg Mangan pro Liter, 2,3% der Gesamtproduktion zwischen 1 mg/L und 2 mg/L und 6,6% zwischen 0,5 mg/L und 1 mg/L (Chambre Syndicale des eaux minerales, 1994).

Die Luft in unkontaminierten Gegenden enthielt im Jahresmittel Mangan in Mengen von 0,01 µg/m³ bis zu 0,07 µg/m³. In der Nähe von Gießereien können die Werte im Jahresmittel bis zu 0,3 µg/m³ ansteigen und in der Umgebung von größeren Industrien bis über 0,5 µg/m³ und gelegentlich sogar bis zu 8 µg/m³ (WHO-ICPS, 1981).

In älteren Angaben wird die tägliche Manganaufnahme etwas niedriger geschätzt als in jüngeren. 1981 nennt die WHO für Erwachsene 2-9 mg (WHO, 1981). Es gibt aus Deutschland keine repräsentativen Daten über die Aufnahme von Mangan aus der Nahrung. Für Deutschland wurden für Erwachsene 0,9 bis 7 mg genannt (Schlettwein-Gsell und Momm-

sen-Straub, 1973) und in Holland 1,2 bis 9,4 mg Mangan pro Tag (Ellen et al., 1990). Die Manganaufnahme kann allein über den regelmäßigen Verzehr bestimmter Mineralwässer erheblich sein und bei Erwachsenen mehrere Milligramm pro Tag betragen (Dieter, 1992). Bei Analysen der Gesamtnahrung wurde in Deutschland eine durchschnittliche tägliche Manganzufuhr bei Männern und Frauen von 2,7 bzw. 2,4 mg ermittelt (Anke et al., 1998).

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der Eu-Kommission (SCF) und das US Food and Nutrition Board (FNB) gehen heute davon aus, dass ein erwachsener Verbraucher mit der Ernährung, wie sie in den westlichen Ländern typisch ist, normalerweise bis zu 10 bzw. 11 mg Mangan pro Tag aufnimmt. Bei besonderer vegetarischer Ernährung können dies sogar 13 bis 20 mg Mangan pro Tag sein (SCF, 2000; US-FNB, 2001).

16.3 Risikocharakterisierung

16.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Höhere Mangadosen bzw. größere Aufnahmemengen können nachteilige Effekte bis hin zu Vergiftungen verursachen. Die typischen Symptome einer Manganvergiftung, wie sie z.B. nach beruflich bedingter chronischer Zufuhr über das Einatmen manganhaltiger Stäube beobachtet wurden, sind Muskelschmerzen, allgemeine Schwäche und verlangsamte ungelentk wirkende Bewegungen der Glieder, maskenhafter Gesichtsausdruck, Appetitlosigkeit und Sprachstörungen infolge degenerativer Vorgänge im Zentralnervensystem. Sie sind im allgemeinen irreversibel. Eine Schwellendosis für neurologische Effekte konnte bisher nicht mit Sicherheit bestimmt werden, es wird jedoch angenommen, dass sie im Bereich zwischen 0,1 mg/m³ und 1 mg/m³ liegen muss (WHO, 1996). Ähnliche oder schwächere neurologische Effekte wurden auch nach oraler Zufuhr beschrieben. Die erhöhte Aufnahme von Mangan erfolgte zumeist über kontaminiertes Trinkwasser (He et al., 1994; Kawamura et al., 1941; Kondakis et al., 1989; Vieregge et al., 1995). Auch gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten Mangangehalten im Haar und Lernschwäche bei Kindern (Barlow und Kapel, 1979; Collipp et al., 1983; Pihl und Parkes, 1977). Es findet sich ein Hinweis auf klassische Symptome einer Manganvergiftung deren Ursache auf den vier- bis fünfjährigen Verzehr großer Dosen von Nahrungsergänzungsmitteln mit Vitaminen und Mineralstoffen zurückgeführt wird (Banta und Markesburg, 1977). Bei genauerem Studium all dieser Arbeiten muss jedoch festgestellt werden, dass die Autoren den eindeutigen Nachweis der kausalen Wirkung des Mangans in den beschriebenen Fällen nicht erbringen. Auch die Studien von Hejtmančík et al. (1987a; b), aus denen für Mangan ein genotoxisches Potential abgeleitet wurde, werden nach wie vor kontrovers diskutiert und lassen keine eindeutige Aussage zu.

Die verfügbaren Daten über dosisabhängige Veränderungen im Zentralnervensystem und im Reproduktionssystem erlauben es bisher nicht, einen no-effect level (NOAEL) für Mangan abzuleiten. Es gibt aber verschiedene Vorschläge, aus den Ergebnissen existierender Studien "akzeptable" oder "tolerable" Aufnahmemengen abzuleiten. Auch konnte bisher aus den verfügbaren Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung für nachteilige Effekte abgeleitet werden. Obwohl die tierexperimentelle Datenlage umfangreicher ist als die aus Erfahrungen am Menschen, konnte bisher kein NOAEL abgeleitet werden.

16.3.1.1 Mangel

In Tierversuchen zeigten sich bei Manganmangel nachteilige Effekte, wie Beeinträchtigung des Wachstums, Abnormalitäten des Skelettes, Reproduktionsstörungen, Koordinationsstörungen bei Neugeborenen und Fehler im Lipid- sowie Kohlehydratstoffwechsel.

Bei Menschen wurden bisher keine Mangelsymptome beobachtet, die eindeutig auf eine Manganunterversorgung zurückzuführen gewesen wären. Es gibt vage, nicht ausreichend gesicherte Hinweise aus wenigen experimentellen Studien, dass eine deutliche Verringerung der Manganaufnahme zu nachteiligen Effekten führen könnte. Diese Studien werden in dem Bericht der nationalen Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreichs genauer beschrieben (Food Standards Agency, 2003)

16.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Manganmangelzustände sind in in der bundesdeutschen Bevölkerung nicht bekannt geworden.

Für die Bundesrepublik Deutschland liegt kein Hinweis vor auf einen unzureichenden Versorgungsstatus an Mangan vor. Allerdings fehlen repräsentative Verzehrdaten (Versorgungskategorie 2).

16.4 Sichere Gesamttageszufuhr

Der sich enorm entwickelnde Markt mit überall frei verkäuflichen Nahrungsergänzungsmitteln und die wachsende Tendenz auch Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit Vitaminen und Mineralstoffen anzureichern und die damit verbundene Gefahr einer ungewollten Überdosierung durch den Verbraucher war mit Anlass dafür, dass sich in letzter Zeit mehrere Gremien mit der Ableitung von sicheren Aufnahmemengen für Vitamine und Mineralstoffe befassen.

Diesbezügliche Neubewertungen des Mangans erfolgten u.a. durch das Scientific Committee for Food (SCF, 2000), das US-Food and Nutrition Board (FNB, 2001) und durch die Expert Group on Vitamins and Minerals, eine nationale Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreichs (Food Standards Agency, 2003).

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF) nennt für Mangan einen akzeptablen Bereich für die Aufnahme ("Acceptable Range of Intake" von 1 bis 10 mg pro Person und Tag (SCF, 1993).

Nach Auffassung des SCF belegen die verfügbaren Daten eindeutig, dass zu hohe Manganzufuhren sowohl beim Menschen als auch bei Tieren nachteilige Effekte auslösen können. Weil sich aus den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen aber **kein oraler NO-AEL** ermitteln ließ, sah sich der SCF in seiner neueren Bewertung außer Stande, eine Obergrenze für die sichere Gesamtzufuhr von Mangan zu nennen. Er vertritt jetzt die Auffassung, das aus toxikologischer Sicht auf eine Zufuhr von Mangan, die über das hinausgeht, was üblicherweise über Getränke und feste Lebensmittel aufgenommen wird (bis zu 10 mg/Tag), verzichtet werden sollte (SCF, 2000).

Das US Food and Nutrition Board (US-FNB) geht in seiner 2001 publizierte Bewertung des Mangans größenordnungsmäßig von der gleichen alimentären Manganaufnahme aus wie der SCF. Es stellt fest, dass der Verbraucher mit einer Ernährung, wie sie in den westlichen Ländern typisch ist, bis zu 10,9 mg Mangan pro Tag aufnimmt. Bei besonderer vegetarischer Ernährung können sogar 13 bis 20 mg Mangan pro Tag aufgenommen werden. Weil bei Verbrauchern mit typisch westlicher Diät bisher keine nachteiligen Effekte beobachtet wurden, die auf Mangan zurückzuführen wären, betrachtet das FNB eine tägliche Manganaufnahme aus Lebensmitteln in Höhe von 11 mg als vernünftigen (reasonable) NOAEL und leitet daraus **unter Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von 1** einen Tolerable Upper Intake Level (UL) in Höhe von 11 mg/Tag ab.

Das BfR teilt die Auffassung des SCF, dass aufgrund der unzureichenden Datenlage für den Menschen und wegen des Fehlens von tierexperimentellen NOAEL's für kritische Endpunkte, ein so beträchtliches Maß an Unsicherheit besteht, dass die Ableitung eines numerischen UL nicht zu rechtfertigen ist. Unabhängig davon wird aber auch in der Bewertung des US-FNB deutlich, dass für eine zusätzliche Aufnahme von Mangan aus Nahrungsergänzungsmitteln kein Spielraum bleibt. In dieser Hinsicht besteht kein Dissens zur europäischen Auffassung, dass von einer Zufuhr, die über das hinausgeht, was üblicherweise über Getränke und feste Lebensmittel aufgenommen werden kann, ein Risiko für mögliche nachteilige Wirkungen ausgehen kann.

Die Expert Group on Vitamins and Minerals des Vereinigten Königreichs vertritt ebenfalls die Auffassung, dass die Datenlage nicht ausreicht, eine sichere Obergrenze (Safe Upper Level) für die Aufnahme von Mangan abzuleiten. Dieses Gremium war aber bereit, unter Heranziehung mehrerer Annahmen einen Orientierungswert (Guidance Level) zu nennen. Es nimmt an, dass unter Heranziehung des NOAEL aus der Vieregge et al.-Studie (1995) vernünftigerweise angenommen werden kann, dass für die Normalbevölkerung eine zusätzliche Manganaufnahme in Höhe von 4 mg/Tag neben der, die mit der normalen Nahrung aufgenommen wird, zu keinen nachteiligen Effekten führt. Unter Heranziehung des NOAEL aus der Kondakis et al.-Studie (1989) könnten danach von älteren Menschen zusätzlich 0,5 mg/Tag gefahrlos aufgenommen werden. Von der weiteren Annahme ausgehend, dass die normale alimentäre Manganaufnahme 8,2 mg/Tag beträgt, ergibt sich für die nationale Sachverständigengruppe des Vereinigten Königreichs ein "Acceptable Total Manganese Intake" von 12,2 mg/Tag für die Normalbevölkerung und 8,7 mg/Tag für ältere Menschen (Food Standards Agency, 2003).

16.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Mangan in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln

Der SCF hat in seiner Stellungnahme (Opinion) zum Mangan ausdrücklich erklärt, dass der Abstand zwischen dem Wirkungsbereich beim Menschen und den mit Lebensmitteln aufgenommenen Manganmengen sehr eng ist und dass angesichts der Neurotoxizität und der möglichen höheren Empfindlichkeit bestimmter Subpopulationen eine Manganaufnahme über das hinaus, was üblicherweise über Getränke und feste Lebensmittel aufgenommen wird, ein Risiko für mögliche nachteilige Wirkungen birgt, dem kein erkennbarer Nutzen einer zusätzlichen Manganzufuhr gegenübersteht (SCF, 2000).

Das ehemalige Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) hatte deswegen empfohlen, keine Allgemeinverfügungen oder Ausnahmegenehmigungen mehr für Produkte zu erteilen, denen Mangan zugesetzt wird. Diese Empfehlung wird vom Nachfolgeinstitut, dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) mitgetragen und gilt weiterhin.

So lange der SCF die Auffassung vertritt, dass eine Manganaufnahme über das hinaus, was üblicherweise über Getränke und feste Lebensmittel aufgenommen wird, ein Risiko für mögliche nachteilige Wirkungen birgt, gibt es aus Sicht des BfR im Sinne des vorsorglichen Verbraucherschutzes für die Empfehlung des Zusatzverbotes von Mangan zu Nahrungsergänzungsmitteln und anderen Lebensmitteln zur Zeit keine Alternative.

Mangan wird aufgrund des geringen Abstandes zwischen der geschätzten Aufnahme und den Mengen, bei denen bereits unerwünschte Effekte beobachtet wurden, der höchsten Risikokategorie zugeordnet. Das BfR empfiehlt, dass aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes auf den Zusatz von Mangan zu Nahrungsergänzungsmitteln und zu angereicherten Lebensmitteln verzichtet werden sollte.

16.5 Wissenslücken

Die von den genannten Bewertungsgremien angesprochenen Wissensdefizite und Fragen sollten von der Wissenschaft mit dem Ziel aufgegriffen werden, vernünftige Antworten zu finden. Für die Grundlagenforschung sind in erster Linie Studien gefordert, die für Mangan und seine relevanten Verbindungen toxikologische Wirkungsschwellen benennen und Studien, die zuverlässige Mindestmengen für die Bedarfsdeckung erkennen lassen. Des Weiteren werden dringend Marktanalysen benötigt, die quantitative Auskunft über die zusätzliche Manganzufuhr mit Nahrungsergänzungsmitteln und/oder mit entsprechend angereicherten Lebensmitteln geben.

16.6 Literatur

Anke M, Gleis M, Goppel B, Rother C, Gonzales D (1998) Mengen-, Spuren- und Ultraspurenelemente in der Nahrungskette. *Nova Acta Leopoldina* 79: 157-190.

Banta RG, Markesbury WR (1977) Elevated manganese levels associated with dementia and extrapyramidal signs. *Neurology* 27: 213-216.

Barlow PJ, Kapel M (1979) Hair metal analysis and its significance to certain disease conditions. 2nd Ann. Trace Mineral Health Seminar, Boston.

Chambre Syndicale des eaux minerales (1994) Eaux minerales naturelles - les reglementations nationales des Etats membres relatives aux teneurs limites admissibles dans les eaux minerales naturelles fixees pour certains parametres - les statistiques sur la production et la consommation d'eux minerales naturelles. Commission Europeenne, Groupe de travail (Contaminants). Document CS/CNTM/NMW/13.

Collipp PJ et al. (1983) Manganese in infant formulas and learning disability. *Ann. Nutr. Metab.* 27: 488-494.

D-A-CH (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 1. Auflage.

Dieter HH et al. (1992) Manganese in natural mineral waters from Germany. *Die Nahrung* 36: 477-484.

Ellen G et al. (1990) Dietary intakes of some essential and non-essential trace elements, nitrate, nitrite, and N-nitrosamines, by Dutch adults: estimated via a 24-hour duplicate portion study. *Food Addit. Contam.* 7: 207-221.

Food Standards Agency (2003): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. UK-Food Standard Agency. Expert Group on Vitamins and Minerals. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.

Freeland-Graves J (1994) Derivation of manganese estimated safe and adequate daily dietary intakes, In: Risk Assessment of Essential Elements. W Mertz et al. (Eds.) ILSI Press, p. 237-252.

He P et al. (1994) Effects of high-level-manganese sewage irrigation on children's neurobehavior. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 28: 216-218 (Abstract).

Hejtmančík M et al. (1987a) The chronic study of manganese sulfate monohydrate (CAS no. 10034-96-5) in F 344 rats. Report to National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, by Battelle's Columbus Laboratories.

Hejtmančík M et al. (1987b) The chronic study of manganese sulfate monohydrate (CAS no. 10034-96-5) in B6C3F₁ mice. Report to National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, by Battelle's Columbus Laboratories.

Heseker H (2000) Mangan. Funktionen, Physiologie, Stoffwechsel, Empfehlungen und Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 47: 64-65.

Kawamura R et al. (1941) Intoxication by manganese in well water. *Kitasato Arch. Exp. Med.* 18: 145-169.

Kondakis MD et al. (1989) Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch. Environ. Health* 44: 175-178.

Krause C et al. (1991) Umwelt-Survey, Band IIIb, Wohn-Innenraum: Trinkwasser. *WaBoLu-Hefte* 3/1991 (Bundesgesundheitsamt Berlin), S. 42-44.

Pihl RO, Parkes M (1977) Hair element contents in learning disabled children. *Science* 198: 204-206.

SCF (1993) Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food (Thirty-first series), p. 213-215.

SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of manganese (expressed on 19 October 2000). Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. SCF/CS/NUT/UPPLEV/11 Final.

Schlettwein-Gsell D, Mommsen-Straub S (Eds.) (1973) Spurenelemente in Lebensmitteln. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien. *Int. J. Vitam. Nutr., Supplement* 13 (Beiheft 13).

US-ATSDR (1992) Toxicological profile for manganese and compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA. Report: PB93-110781, July 1992.

US-FNB (2001) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Internet edition. <http://www.nap.edu/books/0309072794/html/>.

US-NRC (1989) Recommended Dietary Allowances, 10th edition. National Academy of Science, Washington, DC.

WHO (1981) Manganese. *Environmental Health Criteria* 17.

WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd edition. Vol. 2: Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva.

WHO-IPCS (1981) Manganese. *Environmental Health Criteria* 17. World Health Organization, Geneva.

17 Risikobewertung von Chrom

17.1 Zusammenfassung

Für die Bundesrepublik Deutschland liegt kein Hinweis auf einen unzureichenden Chrom-Versorgungszustand vor (Versorgungskategorie 2). Allerdings fehlen repräsentative Verzehrdaten.

Als Zusatz zu Lebensmitteln kommen nur dreiwertige Chromverbindungen in Frage.

Das gesundheitliche Risiko der Verwendung von Chrom (ausgenommen Chrompicolinat) in Nahrungsergänzungsmitteln wird vom BfR als gering eingeschätzt. Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF) konnte aufgrund der unzureichenden Datenlage keinen UL ableiten, ein Risiko jedoch nicht mit Sicherheit ausschließen. Deshalb und aus Gründen der Kontinuität der bisherigen Praxis sollte nach Ansicht des BfR die bisherige Obergrenze von 60 µg in der Tagesdosis eines Nahrungsergänzungsmittels beibehalten und auf einen Zusatz von Chrom zum Zwecke der Anreicherung von Lebensmitteln verzichtet werden. Chrompicolinat sollte nicht eingesetzt werden.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr		30-100 µg/Tag	
Zufuhr [µg/Tag]		m	w
(Anke et al., 1998)			
Mittelwert		61 *	84? *
		* keine repräsentativen Zufuhrdaten für die Bundesrepublik Deutschland	
Tolerable Upper Intake Level		nicht definiert Datenbasis nicht ausreichend	
Vorschlag für Höchstmengen in:			
Nahrungsergänzungsmitteln		60 µg/Tagesration (kein Chrompicolinat)	
angereicherten Lebensmitteln		keine Anreicherung	

17.2 Nährstoffbeschreibung

17.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Das Übergangsmetall Chrom (Cr) existiert in den Oxidationsstufen Cr⁰ bis Cr⁺⁶ wobei elementares Chrom (Cr⁰) in der Natur nicht vorkommt. Chromverbindungen der Oxidationsstufen unterhalb +3 wirken reduzierend und solche der Oxidationsstufen oberhalb +3 oxidierend. In der Natur vorkommende Chromverbindungen sind fast immer Cr⁺³ Verbindungen. Sechswertige Chromverbindungen (Cr⁺⁶) kommen in der Natur nur selten vor und sind auf menschliche Aktivitäten zurückzuführen.

Die hohe Energie, die erforderlich ist, dreiwertiges Chrom in sechswertiges zu oxidieren, führt dazu, dass Chrom (VI) Verbindungen in biologischen Systemen praktisch nicht entstehen können. Wegen ihrer starken oxidierenden Eigenschaften sind Chrom (VI) Verbindungen unabhängig von ihrer Löslichkeit auch nicht stabil und werden spontan reduziert, weswegen sie in Lebensmitteln als natürlicher Bestandteil praktisch nicht anzutreffen sind.

Als Zusatz zu Nahrungsergänzungsmitteln kommen nur dreiwertige Verbindungen in Frage. Die EG-Richtlinie 2002/46/EG listet als zulässige Chromverbindungen für den Zusatz zu Nahrungsergänzungsmitteln nur Chrom(III)chlorid und Chrom(III)sulfat auf. In dieser Liste werden organische Chromverbindungen, wie sie in der Praxis bereits z.B. als Chrompicolinat Anwendung finden, nicht genannt.

In Deutschland wurden 2001 alle bestehenden Allgemeinverfügungen und Ausnahme genehmigungen für die Verwendung von Chrompicolinat in Nahrungsergänzungsmitteln mit der Begründung zurückgezogen, dass nach neueren Erkenntnissen nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit der Verbraucher nicht ausgeschlossen werden können (BMVEL, 2001).

17.2.2 Stoffwechsel, Funktion, Bedarf

Die Resorptionsrate des oral aufgenommenen Chroms wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen die chemischen Eigenschaften der aufgenommenen Chromverbindung, die Aufnahmemenge und die Art und Menge anderer gleichzeitig anwesender Nahrungskomponenten. So kann die Bioverfügbarkeit von Chrom durch Ascorbinsäure oder die Anwesenheit natürlicher Chelatbildner positiv beeinflusst werden. Die Resorption von Chrom aus Chrompicolinat ist deutlich effektiver als die z.B. aus Chromchlorid. Insgesamt ist die Resorption von Chrom aus der Nahrung sehr gering und liegt bei 0,5 bis 2% (Anderson et al., 1997a; Anderson und Kozlovsky, 1985; Offenbacher, 1994; Stoecker, 2001). Das meiste oral aufgenommene Chrom wird nicht absorbiert und mit den Fäzes wieder ausgeschieden (Stoecker, 1999; 2001). Im Blut wird Chrom über Transferrin gebunden zu den Geweben transportiert. Chrom akkumuliert in Leber, Milz, Weichteilgewebe und Knochen, obgleich die Konzentrationen sehr niedrig sind, z.B. in Leber 8 ng/g und Milz 15 ng/g (Lim et al., 1983; Vuori und Kumpulainen, 1987). Chrom wird über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Chrom für die Harnausscheidung beträgt 1,51 Tage bei gesunden Probanden und bei Diabetikern 0,97 Tage (do Canto et al., 1995).

Chrom ist ein essentielles Spurenelement und beeinflusst den Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel über die Einwirkung auf die Insulinaktivität. Weder ist der genaue Wirkmechanismus völlig geklärt, noch die genaue Struktur des so genannten "Glukose-Toleranzfaktors" (GTF), der biologisch aktiven Form des Chroms. Der "GTF" wurde näherungsweise als ein Chrom-Nikotinsäure-Komplex identifiziert, von dem angenommen wird, dass er bei Säugetieren über die Aktivierung eines bestimmten Enzyms wirkt (Davis et al., 1996; Mertz, 1993). Neuerdings wurde aus verschiedenen Geweben ein Chrombindendes Oligopeptid mit einem niedrigen Molekulargewicht von 1500 isoliert, das aus Glutamat, Aspartat, Glycin und Cystein besteht. Diese von Vincent als „Chromodulin“ bezeichnete Substanz soll für die Aktivierung der Tyrosinkinase Aktivität des Insulinrezeptors verantwortlich sein (Davis und Vincent, 1997; Vincent, 2000a; b).

Günstige Wirkungen einer Chromzufuhr zeigten sich bei Diabetikern, von denen angenommen wurde, dass sie unter Chrommangel leiden. Die Supplementierung der Diät mit Chrom verbesserte die Glukosetoleranz, erhöhte die (Nüchtern-) Blutzuckerwerte, erniedrigte den Insulinspiegel und die Gesamtcholesterin- sowie Triglyceridwerte, während die HDL-Cholesterinwerte anstiegen (Mooradian et al., 1994; Stoecker, 2001). Allerdings konnte in einer jüngeren Metaanalyse von 15 randomisierten klinischen Studien bei Nichtdiabetikern kein Einfluss der Chromsupplementierung auf die Glukose- oder Insulinkonzentration festgestellt werden und ein entsprechender Einfluss bei Diabetikern in China wurde als nicht ausreichend beweiskräftig beurteilt (Althuis et al., 2002).

In Deutschland, Österreich und der Schweiz werden für den Erwachsenen adäquate tägliche Chromaufnahmemengen zwischen 30 und 100 µg genannt (D-A-CH, 2000). Die WHO empfiehlt, dass eine Chromsupplementierung 250 µg/Tag nicht überschreiten sollte (WHO, 1996) und das US- National Research Council (NRC) nennt eine geschätzte sicherere und adäquate Chromaufnahme (ESADDI) von 50-200 µg/Tag für Erwachsene (US-NRC, 1989). Das US Food and Nutrition Board (FNB) leitete für verschiedene Altersgruppen adäquate Chromaufnahmen ab: z.B. für Männer im Alter von 19-50 Jahre 35 µg/Tag und für Frauen im gleichen Alter 25 µg/Tag (US-FNB, 2001).

Das UK-Committee on Medical Aspects of Food Policy (COMA) hat darauf hingewiesen, dass die adäquate Aufnahmemenge für dreiwertiges Chrom über 0,025 mg/Tag für Erwachsene beträgt und für Kinder zwischen 0,0001 und 0,001 mg/kg KG und Tag (COMA, 1991).

17.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Chrom ist ubiquitär und lässt sich in sehr unterschiedlichen Mengen in Wasser, Boden und Luft nachweisen. Somit ist es auch in biologischen Medien, also auch in Lebensmitteln, in unterschiedlichen Konzentrationen anzutreffen. In einer britischen Total Diet Study wurden die höchsten Chromgehalte in Fleischprodukten (230 µg/kg) gefunden, gefolgt von Fetten und Ölen (170 µg/kg), Brot (150 µg/kg), Nüssen und verschiedenen Zerealien (140 µg/kg), Fisch, Zucker und Lebensmittelkonserven (130 µg/kg). Die niedrigsten Gehalte wurden in Milch (10 µg/kg), frischen Früchten und grünem Gemüse (20 µg/kg) und in Eiern (40 µg/kg) gemessen. In den USA wurden die höchsten Gehalte in Meeresfrüchten (120-470 µg/kg) gefunden, gefolgt von Fleisch und Fisch (110-230 µg/kg), Getreide und Zerealien (40-220 µg/kg), frischen Früchten (90-190 µg/kg) und frischem Gemüse (30-140 µg/kg). Nicht kontaminiertes Trinkwasser enthält in der Regel weniger als 1 µg/L (UK-EVM 2002a).

Angaben über die alimentäre Chromaufnahme von vor 1980 sind fragwürdig, weil sie u.a. auf noch zu ungenauer Analytik basieren (WHO, 1996). Spätere Angaben deuten darauf hin, dass z.B. in den USA über den Lebensmittelverzehr weniger als 50 µg Chrom pro Tag aufgenommen werden (Anderson und Kozlovsky, 1986; Offenbacher et al., 1985).

In Deutschland ergaben Duplikatstudien tägliche Chromaufnahmen mit der Nahrung in Höhe von 61 µg für Männer und 84 µg für Frauen (D-A-CH, 2000). Im Vereinigten Königreich und in Schweden sowie Spanien wird die alimentäre Chromaufnahme mit etwas höheren und in den USA mit etwas niedrigeren Werten angegeben (vgl. Tabelle 42).

Tabelle 42: Alimentäre Chromaufnahme in µg/Tag

Land	Erhebungsmethode	Bereich	Mittelwert
Deutschland ¹	Duplikatstudie	— —	(M)* 61 (F)* 84
UK ²	Lebensmittel (total diet study in 1997)	bis 170 ^a	100
	Nahrungsergänzungsmittel	bis 100 ^b	—
	Trinkwasser	bis 2 ^c	—
Schweden ³	Zufällig ausgewählte 24-h Protokolle	50-580	160
Spanien ⁴	Berechnung aus Mittagsmahlzeit und auf 100% extrapoliert	—	120
Spanien ⁵	Duplikatstudie, Südspanien	9,4-205	100
USA ⁶	7-Tage Protokolle	(M)* 22-48	(M)* 33
		(F)* 13-36	(F)* 25
	Aus Nahrungsergänzungsmitteln ^e	(M)* 3,2-100 ^d (F)* 4,4-127 ^d	(M)* 29,5 (F)* 30,0

nach SCF, 2003

* (M) = Männer, (F) = Frauen

¹ D-A-CH, 2000; ² EGVM, 2002; ³ Abdulla et al., 1989; ⁴ Barberá et al., 1989; ⁵ Garcia et al., 2001; ⁶ FNB, 2001 (Ap C table C14);

^a UK-EVM: 97,5 Perzentile als "höchste tägliche Zufuhr"

^b bezogen auf tägliche Verzehrmenge

^c geschätzte Zufuhr durch 2 Liter Wasser mit < 1 µg Cr/l

^d Bereich 5. bis 95. Perzentile

^e Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994

17.3 Risikocharakterisierung

17.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Die Chromtoxizität wird in zahlreichen Berichten und Übersichtsarbeiten verschiedener internationaler Institutionen und Gremien ausführlich beschrieben (ATSDR, 2000; EGVM, 2002a; b; EPA, 1998a; b; c; d; FNB, 2001; IARC, 1990; IPCS, 1988; WHO, 1996). Die hier in Rede stehenden dreiwertigen Chromverbindungen zeichnen sich im Gegensatz zu den sechswertigen Verbindungen durch eine sehr geringe Toxizität aus.

Die orale LD₅₀ für dreiwertiges Chrom bei Ratten beträgt für Chromazetat 2365 mg/kg KG (ATSDR, 2000) und für Chromnitrat-Nonahydrat 3250 mg/kg KG (Registry of Toxic Effects, 1980). Die oralen LD₅₀ Werte für dreiwertige wasserlösliche Chromverbindungen variieren für Ratten und Mäuse von 140 mg/kg bis 422 mg/kg (UK-EVM, 2002).

In mehreren Untersuchungen, in denen Probanden bis zu 1 mg Chrom pro Tag zumeist als Picolinat, über mehrere Monate hinweg verabreicht wurde, zeigten sich keine nachteiligen Nebenwirkungen. Allerdings wurden diese Untersuchungen hauptsächlich zum Zwecke der Ermittlung von Nährstoffwirkungen konzipiert und nicht für die Ableitung toxischer Effekte (Anderson et al., 1997b; Campbell et al., 1999; Clancy et al., 1994; Hallmark et al., 1996; Hasten et al., 1992; Kato, et al., 1998; Lukaski et al., 1996; Pasman et al., 1997; Thomas und Gropper, 1996; Walker et al., 1998; Wilson und Gondy, 1995). Auch die aus Tierversuchen gewonnenen Daten weisen darauf hin, dass relativ hohe orale Dosen dreiwertiger Chromverbindungen ohne nachteilige Wirkungen vertragen werden.

In der früher für toxikologische Bewertungen des Chroms häufig herangezogenen Ivankovic- und Preussmann-Studie (1975) wurden Dosen bis zu 1500 mg Cr pro Kilogramm Körpergewicht über 840 Tage an 5 Tagen pro Woche von Ratten ohne nachteilige Wirkung vertragen. Allerdings lässt sich aus dieser Studie kein vernünftiger NOAEL ableiten, weil die verfütterte Chromverbindung ein in Wasser unlösliches Pigment (Cr₂O₃) war. Auch aus anderen Studien haben die einschlägigen Gremien bisher keinen NOAEL für dreiwertige Chromverbindungen ableiten können.

Die bisher vorliegenden Studien zur Nieren-, Leber- und Reproduktionstoxizität von Chrom III sowie zu Interaktionen mit der DNA erlauben ebenfalls weder die Ableitung eines LOAEL noch eines NOAEL, was für das US-Food and Nutrition Board (FNB) Grund genug war, für lösliche Chrom III-Salze keinen Upper Intake Level abzuleiten. Das FNB mahnt aber wegen des weit verbreiteten Gebrauchs von chromhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln (chromium supplements) ausdrücklich eine verstärkte Forschung zur gesundheitlichen Einschätzung von hohen Chromzufuhren an und rät bis zum Vorliegen entsprechender Daten zur Vorsicht bei der Chromaufnahme mit Nahrungsergänzungsmitteln (US-FNB, 2001).

17.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

17.3.2.1 Mangel

Ein Chrommangel beim Menschen konnte bisher nur bei Patienten nach langandauernder parenteraler Ernährung ohne Chromsupplementierung beobachtet werden. Die Mangelsymptome (Beeinträchtigung des Glukose- und Fettstoffwechsels, Gewichtsverlust, Neuropathie und Anomalien des Stickstoffstoffwechsels) waren reversibel und verschwanden rasch nach Gabe von 250 µg Chrom in Form von Chrom (III) -chlorid (CrCl₃) (Freund et al., 1979; Jeejeebhoy et al., 1977). In Tierversuchen bewirkte der Chrommangel eine Glukoseintoleranz ähnlich der, wie sie beim Diabetes mellitus auftritt. Weitere Symptome waren u.a. verzögertes Wachstum und erhöhte Serum-Cholesterinspiegel (Anderson, 1988).

17.3.3 Mögliche Risikogruppen für eine Unterversorgung

Mögliche Risikogruppen sind mit Ausnahme der oben erwähnten Patienten mit parenteraler Ernährung nicht bekannt.

Für die Bundesrepublik Deutschland liegt kein Hinweis auf einen unzureichenden Chrom-Versorgungszustand vor. Allerdings fehlen repräsentative Verzehrdaten (Versorgungskategorie 2).

17.4 Sichere Gesamttageszufuhr

Chrom (III) Verbindungen haben sich im Tierversuch auch nach wiederholter oraler Verabreichung als wenig toxisch erwiesen. Dennoch reichen nach Auffassung von internationalen Bewertungsgremien die bisher vorliegenden Daten am Menschen und aus Tierversuchen nicht aus, für die Gesamtaufnahme einen UL als sichere Obergrenze zu benennen. Stattdessen gibt es eine Reihe von Empfehlungen für den Bereich der Chromaufnahme, von dem angenommen wird, dass er zu keinen nachteiligen Effekten führt (SCF, 2003; US-FNB, 2001).

Das UK-EVM leitet aus der Rattenstudie von Anderson et al. (1997a) eine Gesamtaufnahme von ca. 0,15 mg/kg KG (oder 10 mg/Person) und Tag ab, von der angenommen wird, dass sie ohne nachteilige Effekte bleibt und verwendet diesen Wert als "Guidance Level" für die sichere Zufuhr von dreiwertigem Chrom, ebenfalls unter ausdrücklichem Ausschluss von Chrompicolinat (UK-EVM, 2003).

Erst kürzlich kam der SCF nach Auswertung verschiedener Untersuchungen am Menschen zu dem Schluss, dass Chromdosierungen bis zu 1 mg/Tag über Supplementierung als sicher zu betrachten sind und ohne nachteilige Effekte bleiben. Wegen der noch bestehenden Erkenntnislücken zur Toxizität von Chrompicolinaten gilt die Bewertung ausdrücklich nicht für diese organischen Chromverbindungen (SCF, 2003).

Die WHO geht dagegen davon aus, dass eine Chromsupplementierung 250 µg/Tag nicht überschreiten sollte (WHO, 1996).

17.4.1 Ableitung der Höchstmenge für dreiwertiges Chrom (ohne Chrompicolinat) in Nahrungsergänzungsmitteln

Die Ableitung der Höchstmenge beruht nicht auf einer quantitativen Risikoabschätzung, weil entsprechende Daten fehlen. Das BfR schlägt deshalb vor, die von seinem Vorläuferinstitut (BgVV) 1996 befürwortete Obergrenze in Höhe von **60 µg/Tagesration** beizubehalten.

Vorteile: Die Vorteile dieser Regelung liegen erstens in der Kontinuität der bisherigen Praxis, zweitens in der Einhaltung des von der WHO 1996 genannten Bereiches, der nicht überschritten werden sollte und drittens in der Gewährleistung einer ernährungsphysiologisch ausreichenden Bedarfsdeckung. Von höheren Dosierungen ist keine Steigerung der positiven Effekte zu erwarten.

Nachteile: Keine

17.4.2 Ableitung der Höchstmenge für dreiwertiges Chrom (ohne Chrompicolinat) in angereicherten Lebensmitteln

Wie zu Beginn des Kapitels dargelegt, besteht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Ergebnisse aus bisher vorliegenden Studien zur Toxizität von Chrom III weder die Ableitung eines LOAEL noch die eines NOAEL erlauben, was zur Folge hatte, dass weder der EU-SCF, noch das US-FNB und UK-EVM einen UL für Chrom III nennen konnte. Deswegen und

wegen der noch bestehenden Unsicherheiten bei der Bewertung einer längerfristigen Chromsupplementierung kann eine Änderung der bestehenden Praxis, die einen Zusatz von Chrom zu herkömmlichen Lebensmitteln nicht vorsieht, nicht befürwortet werden.

17.4.2.1 Chrompicolinat

Anders einzuschätzen ist dagegen der in letzter Zeit vermehrt zu beobachtende Einsatz von Chrom als Chrompicolinat zur Nahrungsergänzung. Es liegen mehrere Fallstudien am Menschen vor, die auf eine Reihe nachteiliger Effekte hinweisen (Cerulli et al., 1998; Huszonek, 1993; Martin und Fuller, 1998; Reading und Wecker, 1996; Wasser et al., 1997; Young et al., 1999). Auch weisen mehrere in vitro-Studien auf toxische Effekte des Chrompicolinats hin (Speetjens et al., 1999; Stearns et al., 1995b; Stearns et al., 2002; Vincent, 2000b; 2003; Voelker, 1999) und darauf, dass mit einer Akkumulation von Chrom in einzelnen Geweben zu rechnen ist (Stearns et al., 1995a).

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF) erklärt, dass Daten zur Bioverfügbarkeit des organisch gebundenen Chroms von entscheidender Bedeutung für die Bewertung von Chrompicolinat sind und dass, solange hierzu keine ausreichenden Daten vorliegen, eine Aussage über die Zulässigkeit der Verwendung dieser Chromverbindungen in Lebensmitteln für besondere Ernährungszwecke (PARNUTS) nicht möglich ist (SCF, 1999).

Die noch bestehenden Unsicherheiten bei der Bewertung von Chrompicolinaten veranlasst auch das BfR, die Verwendung dieser Verbindungen in Lebensmitteln weiterhin abzulehnen. Dabei sind "zwingende Gründe des Gesundheitsschutzes" nicht nur bei nachgewiesenen Gesundheitsschädigungen bzw. -gefahren geltend zu machen, sondern im Sinne des Grundprinzips der Risikominimierung in Verdachtslagen auch in Fällen, in denen Gesundheitsgefahren nicht zwingend nachzuweisen sind, sondern in der wissenschaftlichen Diskussion als möglich beschrieben werden. In Deutschland wurden deswegen alle bisher für die Verwendung von Chrompicolinat in Nahrungsergänzungsmitteln erteilten Allgemeinverfügungen nach § 47a Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) widerrufen (BMVEL, 2001).

Das gesundheitliche Risiko der Verwendung von Chrom (ausgenommen Chrompicolinat) in Nahrungsergänzungsmitteln wird vom BfR als gering eingeschätzt. Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist ein Risiko jedoch nicht mit Sicherheit auszuschließen. Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes sollte nach Ansicht des BfR die bisherige Obergrenze von 60 µg in der Tagesdosis eines Nahrungsergänzungsmittels beibehalten und auf einen Zusatz von Chrom zum Zwecke der Anreicherung von Lebensmitteln verzichtet werden.

17.5 Wissenslücken

- Über die Beeinflussung der Insulinaktivität greift Chrom III in den Stoffwechsel der Kohlenhydrate, Lipide und Proteine ein. Weitere Untersuchungen zur Klärung des genauen Wirkmechanismus der Chrombindenden Substanz und physiologischen Funktionen sind notwendig.
- Studien zur Klärung der für Chrompicolinat noch offenen toxikologischen Fragen sollten angeregt und gefördert werden.
- Es fehlen ausreichend repräsentative Daten über die Chromaufnahme, insbesondere über jene, die den Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln innerhalb verschiedener Bevölkerungsgruppen einschließt. Entwicklung von Methoden zur Erfassung des Chromversorgungsstatus wären dabei hilfreich.

17.6 Literatur

- Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT (2002) Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 148-155.
- Anderson RA (1988) Chromium. In: Trace minerals in foods. K Smith (Ed.) Marcel Dekker, New York, p. 231-247.
- Anderson RA, Kozlovsky AS (1985) Chromium intake, absorption, and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 41: 1177-1183.
- Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J (1997b) Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 46: 1786-1791.
- Anderson RA, Noella A, Bryden NA, Polansky MM (1997a) Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. *J. Am. Coll. Nutr.* 16: 273-279.
- ATSDR (2000) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chromium. Department of Health and Human Services, US.
- BMVEL (2001) Bekanntmachung des Widerrufs von Allgemeinverfügungen nach § 47a LMBG; Bundesanzeiger 53 (Nr. 90), 9497 vom 15. Mai 2001.
- Campbell WW, Joseph LJO, Davey SL, Cyr-Campbell D, Anderson RA, Evans WJ (1999) Effects of resistance training and chromium picolinate on body composition and skeletal muscle in older men. *J. Appl. Physiol.* 86: 29-39.
- Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD (1998) Chromium picolinate toxicity. *Ann. Pharmacother.* 32: 428-431.
- Clancy SP, Clarkson PM, DeCheke ME, Nosaka K, Freedson PS, Cunningham JJ, Valentine B (1994) Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength, and urinary chromium loss in football players. *Int. J. Sport Nutr.* 4: 142-153.
- COMA (1991) Committee on Medical Aspects of Food Policy. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Department of Health Report 41: p. 181-182. HMSO. London.
- D-A-CH (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 1. Auflage 2000, S. 179-184.
- Davis CM, Sumrall KH, Vincent JB (1996) A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP). *Biochemistry* 35: 12963-12969.
- Davis CM, Vincent JB (1997) Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 36: 4382-4385.
- do Canto OM, Sargent T III, Liehn JC (1995) Chromium (III) metabolism in diabetic patients. In: Kinetic models of trace element and mineral metabolism. KN Subramanian, ME Wastney (Eds.) CRC Press, Boca Raton, FL, p. 205-219.
- EPA (1998a) Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System file on line. Office of Health and Environmental Criteria and Assessment Office. Cincinnati, OH. <http://www.epa.gov/iris/subst/0144.htm>.
- EPA (1998b) Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Hexavalent Chromium. (CAS No.18540-29-9), Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0144-tr.pdf>.
- EPA (1998c) Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System file on line. Office of Health and Environmental Criteria and Assessment Office. Cincinnati, OH. <http://www.epa.gov/iris/subst/0028.htm>.

- EPA (1998d) Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Trivalent Chromium (CAS No. 16065-83-1). National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0028-tr.pdf>.
- Freund H, Atamian S, Fischer JE (1979) Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *JAMA* 241: 496-498.
- Hallmark MA, Reynolds TH, DeSouza CA, Dotson CO, Anderson RA, Rogers MA (1996) Effects of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. *Med. Sci. Sport Exerc.* 28: 139-144.
- Hasten DL, Rome EP, Franks BD, Hegsted M (1992) Effects of chromium picolinate on beginning weight training students. *Int. J. Sport Nutr.* 2: 243-250.
- Huszonek J (1993) Over-the-counter chromium picolinate. *Am. J. Psychiatry* 150: 1560-1561.
- IARC (1990) International Agency for Research on Cancer. Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 49, Lyon.
- IPCS (1988) International Programme on Chemical Safety. Chromium: Environmental Health Criteria 61, WHO, Geneva.
- Ivankovic S, Preussmann R (1975) Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long term feeding experiments in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 13: 347-351.
- Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A (1977) Chromium deficiency, glucose intolerance and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 30: 531-538.
- Kato I, Vogelman JH, Dilman V, Karkoszka J, Frenkel K, Durr NP, Orentreich N, Toniolo P (1998) Effect of supplementation with chromium picolinate on antibody titers to 5-hydroxymethyl uracil. *Eur. J. Epidemiol.* 14: 621-626.
- Lim TH, Sargent T III, Kusubov N (1983) Kinetics of trace element chromium (III) in the human body. *Am. J. Physiol.* 244: R445-R454.
- Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA, Milne DB (1996) Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men. *Am. J. Clin. Nutr.* 63: 954-965.
- Martin WR, Fuller RE (1998) Suspected chromium picolinate-induced rhabdomyolysis. *Pharmacotherapy* 18: 860-862.
- Mertz W (1993). Chromium in human nutrition: a review. *J. Nutr.* 123: 626-633.
- Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J (1994) Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care* 17: 464-479.
- Offenbacher EG (1994) Promotion of chromium absorption by ascorbic acid. *Trace Elem. Elect.* 11: 178-181.
- Offenbacher EG, Rinko CJ, Pi-Sunyer FX (1985) The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids, and plasma chromium in elderly subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 42: 454-461.
- Pasman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH (1997) The effectiveness of long-term supplementation of carbohydrate, chromium, fibre, and caffeine on weight maintenance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21: 1143-1151.
- Reading SAJ, Wecker L (1996) Chromium picolinate. *J. Florida M. A.* 89: 29-31.
- SCF (1999) Opinion on substances for nutritional purposes which have been proposed for use in the manufacture of foods for particular nutritional purposes ("PARNUTS"). Opinion

adopted by the Scientific Committee on Food on 12 May 1999. Available online at: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out31_en.pdf.

SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Trivalent Chromium (expressed in 4 April 2003).

Speetjens JK, Collins RA, Vincent JB, Woski SA (1999) The nutritional supplement chromium (III) tris(picilinate) cleaves DNA. *Chem. Res. Toxicol.* 12: 483-487.

Stearns DM, Belbruno JJ, Wetterhahn KE (1995a) A prediction of chromium (III) accumulation in humans from chromium dietary supplements. *FASEB J.* 9: 1650-1657.

Stearns DM, Silveira SM, Wolf KK, Luke AM (2002) Chromium (III) tris (picolinate) is mutagenic at the hypoxanthine (guanine) phosphoribosyltransferase locus in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.* 513: 135-142.

Stearns DM, Wise JP, Patierno SR, Wetterhahn KE (1995b) Chromium (III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *FASEB J.* 9: 1643-1648.

Stoecker BJ (1999) Chromium absorption, safety, and toxicity. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 12: 163-169.

Stoecker BJ (2001) Chromium. In: Present knowledge in nutrition. Eighth edition. BA Bowman, RM Russell (Eds.) ILSI Press, Washington, DC, p. 366-372.

Thomas VL, Gropper SS (1996) Effect of chromium nicotinic acid supplementation on selected cardiovascular disease risk factors. *Biol. Trace Elem. Res.* 55: 297-305.

UK-EVM (2002a) Expert Group on Vitamins and Minerals. Review of chromium. Paper for discussion prepared by the UK Department of Health and MAFF, EVM/99/26, revised August 2002, London.

UK-EVM (2002b) Expert Group on Vitamins and Minerals. Draft report on "Safe upper levels for vitamins and minerals", p. 169-177. August 2002. London. <http://www.foodstandards.gov.uk/science/ouradvisors/vitandmin/evmreport>.

UK-EVM (2003) Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Final Report.

US-FNB (2001) Dietary Reference Intakes: Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. National Academy Press. Washington, DC. Appendix C table C 14, p. 620.

US-NRC (1989) Recommended dietary allowances, 10th edition. National Research Council. National Academy of Sciences. Washington, DC.

Vincent JB (2000a) The biochemistry of chromium. *J. Nutr.* 130: 715-718.

Vincent JB (2000b) Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. *Nutr. Rev.* 58: 67-72.

Vincent JB (2003) The potential value and toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent and muscle development agent. *Sports Med.* 33: 213-230.

Voelker R (1999) Cancer risk in dietary supplement. *JAMA* 281: 1480.

Vuori E, Kumpulainen J (1987) A new low level of chromium in human liver and spleen. *Trace Elem. Med.* 4: 88-91.

Walker LS, Bemben MG, Bemben DA, Knehans AW (1998) Chromium picolinate effects on body composition and muscular performance in wrestlers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30: 1730-1737.

Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD (1997). Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. *Ann. Intern. Med.* 126: 410.

WHO (1996) World Health Organisation. Trace elements in human nutrition and health, (A Report of a re-evaluation of the role of trace elements in human health and nutrition). Geneva.

Wilson BE, Gondy A (1995) Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 28: 179-184.

Young PC, Turiansky GW, Bonner MW, Benson PM (1999) Acute generalized exanthematous pustulosis induced by chromium picolinate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 41: 820-823.

18 Risikobewertung von Molybdän

18.1 Zusammenfassung

Für die Bundesrepublik Deutschland bestehen keine Anhaltspunkte einer unzureichenden Molybdänzufuhr. Allerdings ist nach wie vor unklar, welche Molybdänmengen der Mensch wirklich benötigt, weshalb nur Schätzbereiche einer angemessenen Zufuhr angegeben werden können, zum andern liegen keine repräsentativen Daten zur Höhe der Molybdänzufuhr vor (Versorgungskategorie 2).

Voneinander abweichende Ableitungen gesundheitlich unbedenklicher Obergrenzen dreier renommierter wissenschaftlicher Gremien (SCF, FNB, EVM) verdeutlichen Unsicherheiten bei der Risikobewertung von Nährstoffen. Dem Vorsorgedanken folgend, wird für die Ableitung von Höchstmengen für Molybdän in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln der niedrigste numerische UL, der von o.g. Gremien für Erwachsene abgeleitet wurde, zugrunde gelegt, d.h. der des SCF in Höhe von 600 µg/Tag. Molybdän ist damit entsprechend der vom BfR übernommenen Risikoklassifikation von Nährstoffen der Risikoklasse "mäßiges Risiko" zuzuordnen.

Da keine repräsentativen Daten über hierzulande im oberen Perzentilbereich (95. bzw. 97,5. Perzentile) erreichte Molybdänzufuhren vorliegen, ist die vorgeschlagene formelmäßige Ableitung definierter Höchstmengen in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln nicht anwendbar. Zugleich besteht Unsicherheit darüber, ob überhaupt – und falls ja in welchem Umfang – die gegenwärtige Molybdänzufuhr im Bereich der 95. bzw. 97,5. Perzentile erhöht werden kann, ohne den UL zu überschreiten. Wegen dieser Unsicherheit können Höchstmengen in Nahrungsergänzungsmitteln und Anreicherungen von herkömmlichen Lebensmitteln, die zu Steigerungen der zurzeit erreichten Tageszufuhren führen, nicht befürwortet werden. Es wird deshalb vorgeschlagen, den Molybdänzusatz zu Nahrungsergänzungsmitteln auf eine Tageshöchstmenge von 80 µg zu beschränken, wobei derartige Produkte jedoch als ungeeignet für Kinder bis einschließlich 10 Jahren gekennzeichnet werden sollten. Auf einen Molybdänzusatz zu herkömmlichen Lebensmitteln sollte nach wie vor zu verzichtet werden.

Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr		50-100 µg/Tag	
Zufuhr [µg/Tag]		m	w
Median		? *	? *
P 2,5		? *	? *
P 97,5		? *	? *
		* keine repräsentativen Zufuhrdaten für die Bundesrepublik Deutschland	
Tolerable Upper Intake Level		600 µg/Tag	
Vorschlag für Höchstmengen in:			
Nahrungsergänzungsmitteln		80 µg/Tagesdosis (in dieser Dosierung nicht für Kinder bis 10 Jahren)	
angereicherten Lebensmitteln		keine Anreicherung	

18.2 Nährstoffbeschreibung

18.2.1 Stoffcharakterisierung, Bezeichnung

Molybdän (CAS-Nr. 7439-98-7) gehört zu den Übergangselementen und tritt in verschiedenen Oxidationsstufen auf, wobei Mo^{IV+} und Mo^{VI+} vorherrschend sind. Zulässige Molybdänverbindungen, die diätetischen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden können und die für die Anreicherung von Lebensmitteln vorgeschlagen wurden, um-

fassen: Natriummolybdat (Dihydrat: CAS-Nr. 10102-40-6) und Ammoniummolybdat (Anhydrat: CAS-Nr. 13106-76-8; Tetrahydrat: CAS-Nr. 12054-85-2) (Verordnung über diätetische Lebensmittel; Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel und zur Änderung der Verordnung über vitaminisierte Lebensmittel; Commission of the European Communities, 2003).

18.2.2 Stoffwechsel, Funktionen, Bedarf

Molybdän wird im Dünndarm resorbiert, wobei für den Menschen je nach Molybdänquelle Resorptionsquoten von ca. 35% bis über 90% beobachtet wurden (Turnlund et al., 1995; 1999; Werner et al., 1998). Die Ausscheidung erfolgt in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr vor allem über die Niere, weniger über Galle und Gastrointestinaltrakt (Food Standards Agency, 2002).

Molybdän ist im menschlichen Organismus als sogenannter "molybdenum cofaktor", einem Komplex aus Molybdän und Molybdopterin, Bestandteil der Enzyme Sulfioxidase, Xanthinoxidase/Dehydrogenase, Aldehydoxidase und ist z.B. beim Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren bzw. der Entgiftung von Sulfid zu Sulfat oder dem Purinabbau zu Harnsäure beteiligt (Food Standards Agency, 2002; Rajagoplan, 1988).

Interaktionen von Molybdän mit Kupfer- und Sulfationen mit negativen Auswirkungen auf Molybdän- bzw. Kupferresorption sind bekannt (Food Standards Agency, 2002).

Es ist nach wie vor unklar, welche Molybdän-Mengen der Mensch wirklich benötigt. Aus diesem Grunde können nur D-A-CH-Schätzbereiche für eine angemessene Zufuhr angegeben werden. Für Jugendliche und Erwachsene beträgt der Bereich 50-100 µg/Tag, für Kinder (1-15 Jahre) liegen die Bereiche altersabhängig zwischen 25-50 µg/Tag (1-4 Jahre) und 50-100 µg/Tag (10-15 Jahre). Für Schwangere und Stillende werden keine speziellen Schätzbereiche angegeben (D-A-CH, 2000).

18.2.3 Exposition (Quellen, Vorkommen und Versorgungszustand)

Quellen, Vorkommen: Molybdän-reiche Lebensmittelgruppen sind Hülsenfrüchte, Nüsse und Getreide (Pennington und Jones, 1987). Nach Untersuchungen aus Deutschland und USA trugen Brot und Backwaren mit über 40% (Deutschland) bzw. Getreide und Getreideprodukte mit über 30% (USA) am stärksten zur Molybdänversorgung Erwachsener bei (Glei et al., 1994; Pennington und Jones, 1987).

Versorgungszustand: Hinsichtlich aktueller Zufuhrmengen ist eine 5-Länder-Studie (Deutschland nicht eingeschlossen) aus 1991 anzuführen. In ihr wurden – normiert auf eine Energiezufuhr von 10 MJ/Tag – mediane Molybdänzufuhren von 80-250 µg/Tag gemessen, in Italien und Spanien lagen sie mit 83 µg/Tag am niedrigsten, im Iran mit 247 µg/Tag am höchsten (Parr et al., 1991). Für die Situation in Deutschland gibt nur eine regionale Studie mit geringer Probandenzahl aus dem Jahre 1996 Aufschluss. Hier wurden bei Frauen und Männern in Thüringen mittlere Aufnahmemengen von 89 bzw. 100 µg/Tag bei Mischkost (n=62) gemessen, bei Vegetariern (n=20) 179 bzw. 170 µg/Tag (Holzinger et al., 1997; 1998).

Anhaltspunkte für Unterversorgungszustände ergeben sich nicht. Valide und ausreichend evaluierte Biomarker zur Erfassung des Molybdänstatus existieren jedoch bisher nicht (IOM, 2002).

Repräsentative Studienergebnisse über in Deutschland erreichte Molybdänaufnahmen im oberen Zufuhrbereich (95. bzw. 97,5. Perzentil der Zufuhr) liegen nicht vor. Aus Großbritannien wird für die 97,5. Perzentile, ohne Berücksichtigung der Zufuhr über Trinkwasser, ein Wert von 210 µg/Tag genannt (230 µg/Tag inklusive kalkulierter Zufuhr über Trinkwasser)

(Food Standards Agency, 2003). Gewisse Anhaltspunkte ergeben sich auch aus Angaben der WHO, wonach die in einer Studie aus Literaturangaben ermittelte 90. Perzentile menschlicher Zufuhr bei 260 µg/Tag lag; als Maximalzufuhr wurden 520 µg/Tag angegeben (WHO, 1996)

Für die Bundesrepublik Deutschland bestehen keine Anhaltspunkte einer unzureichenden Molybdänzufuhr. Jedoch ist nach wie vor unklar, welche Molybdän-Mengen der Mensch wirklich benötigt und es liegen keine repräsentative Daten zur Höhe der Molybdänzufuhr vor (Versorgungskategorie 2).

18.3 Risikocharakterisierung

18.3.1 Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)

Insgesamt liegen keine systematischen oder adäquat konzipierten Untersuchungen zur Wirkung langandauernder erhöhter Molybdänzufuhren beim Menschen vor, die für eine Risikobewertung herangezogen werden können (SCF, 2000). Daher kommen Untersuchungen an Tieren besondere Bedeutung zu.

Beim Menschen wurde in Armenien in einem Gebiet mit hoher Molybdänzufuhr (10-15 mg/Tag Molybdän, 5-10 mg/Tag Kupfer) das Auftreten gichtähnlicher Symptome mit Arthralgien der Kniegelenke und bestimmten Gelenken an Händen und Füßen, wie auch mit Hepatomegalien beobachtet. Betroffene Personen wiesen im Vergleich zu Personen, die keine Symptome zeigten oder zu einer Kontrollgruppe aus einem anderen Gebiet erhöhte Harnsäuregehalte im Serum, Hyperuricosurie und erhöhte Molybdängehalte im Blut auf. Die Autoren gaben für Gebiete außerhalb der betroffenen Region tägliche Molybdänzufuhren von 1-2 mg an und Kupferzufuhren von 10-15 mg (Kovalsky et al., 1961). Die Validität dieser Studie wird jedoch wegen methodischer Mängel durch FNB und SCF in Frage gestellt (IOM, 2002; SCF, 2000).

Bei kurzzeitiger Zufuhr von 1,5 mg Molybdän/Tag wurden von Deosthale und Gopalan (7 Tage; 4 Probanden) keine erhöhten renalen Harnsäureausscheidungen beobachtet bzw. von Turnlund et al. (24 Tage, 4 Probanden) keine Auswirkungen auf den Harnsäurespiegel im Serum (Deosthale und Gopalan, 1974; Turnlund et al., 1995). Auswirkungen auf den Kupferstoffwechsel mit erhöhten Serumspiegeln und erhöhter renaler Kupferausscheidungen wurden von Deosthale und Gopalan bei steigender Molybdänzufuhr (160 µg Molybdän/Tag versus 540 µg Molybdän/Tag) beobachtet, während Turnlund und Keyes keine Beeinflussungen des Kupferstoffwechsels durch höhere Molybdänzufuhren (1,5 mg/Tag) feststellten (Deosthale und Gopalan, 1974; Turnlund und Keyes, 2000).

Die respiratorische Zufuhr über molybdänhaltigen Staub (kalkulierte Zufuhr ca. 10 mg/Tag) war bei Arbeitern einer molybdänverarbeitenden Fabrik mit erhöhten Serum-Ceruloplasminspiegeln, sowie geringgradig erhöhten Harnsäurespiegeln verbunden. Es wurden gesundheitliche Beschwerden der Beschäftigten beobachtet, entsprechende epidemiologische Untersuchungen waren jedoch wegen hoher Turnoverrate der Arbeiter nicht möglich (Walravens et al., 1979).

Im Tierversuch erwiesen sich Reproduktions- und Entwicklungsstörungen als die kritischsten bzw. empfindlichsten Indikatoren überhöhter Molybdänzufuhren. Bei Ratten, die steigende Mengen Molybdän über das Trinkwasser (0, 5, 10, 50, 100 mg/L) erhielten, wurden von Fungwe et al. bei Gehalten von ≥ 10 mg/L verlängerte Zyklen, geringere Körpergewichtszunahmen während der Trächtigkeit, geringere Gewichte der Würfe, erhöhte Anzahl der Resorptionen und verzögerte Embryonalentwicklungen beobachtet (Fungwe et al., 1990). Vyskočil und Viau (1999) berechneten aus Angaben der Studie zur Höhe der Molybdänaufnahme über das Wasser und unter Zugrundelegung verschiedener Annahmen tägliche Auf-

nahmen von 0,91, 1,6, 8,3 und 16,7 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag für o.g. Trinkwassergehalte bzw. leiteten einen NOAEL von 0,9 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag und einen LOAEL von 1,6 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag ab. Jeter und Davis (1954) beobachteten bei Gaben von Futter mit einem Molybdängehalt von 20 mg/kg und 5 mg/kg Kupfer bei männlichen Ratten signifikante Wachstumsdepressionen. Molybdängehalte von 80 mg/kg führten bei männlichen Tieren teilweise zu Unfruchtbarkeit und testikulären Degenerationen, bei weiblichen Tieren zu Wachstumsdepression. Von Vyskočil und Viau (1999) wurden für diesen Studienergebnissen unter verschiedenen Annahmen für Wachstumsdepressionen bei männlichen Tieren ein LOAEL von 2 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag bzw. bei weiblichen Tieren ein NOAEL von 2 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag abgeleitet. Schroeder und Mitchener (1971) beobachteten in einer Studie an Mäusen bei Molybdängaben über das Trinkwasser in Höhe von 10 mg/L erhöhte frühzeitliche Sterblichkeit der Nachkommen, tote Würfe, maternale Todesfälle und teilweise keine Nachkommen. Nach Kalkulationen von Vyskočil und Viau (1999) entspricht die zugeführte Molybdänmenge ca. 1,5 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag.

Zusammenfassend gelangen sowohl SCF als auch das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB) zu der Schlussfolgerung, dass keine angemessenen Humandaten für die Ableitung eines Tolerable Upper Intake Level von Molybdän vorliegen. Beide Gremien sehen Reproduktionsstörungen bei Ratten als die sensitivsten Indikatoren überhöhter Molybdänzufuhren an und leiten übereinstimmend einen NOAEL von 0,9 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag, basierend auf der Studie von Fungwe et al. ab (IOM, 2002; SCF, 2000).

18.3.2 Mangel, mögliche Risikogruppen

Molybdänmangel wurde bei gesunden Personen bisher nicht beobachtet. Für den Humanbereich wurden Mangelsymptome als Einzelfall bei künstlicher Ernährung und bei Kindern mit seltener angeborener Stoffwechselstörung berichtet (Abumrad et al., 1981; Food Standards Agency, 2002).

18.3.3 Überversorgung, mögliche Risikogruppen

Überhöhte Molybdänzufuhren, die aus dem Verzehr herkömmlicher Lebensmittel resultierten, wurden bisher nur regional begrenzt berichtet (Kovalsky et al., 1961). Zu den hierbei beobachteten negativen Auswirkungen wird auf Kapitel 18.3.1 "Gefährdungspotential (NOAEL, LOAEL)" verwiesen.

18.4 Sichere Gesamttageszufuhr von Molybdän

Der SCF hat basierend auf einem aus Studien an Ratten abgeleitetem NOAEL (0,9 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag), unter Zugrundelegung eines Unsicherheitsfaktors von 100 für Menschen einen Tolerable Upper Intake Level (UL) von 0,01 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag abgeleitet, entsprechend einer Zufuhrmenge von 600 µg/Tag für Erwachsene. Der Unsicherheitsfaktor umfasst einen Faktor von 10, um angesichts speziesabhängiger Unterschiede im Antagonismus von Molybdän und Kupfer, mögliche Risikogruppen mit inadäquaten Kupferaufnahmen oder gestörtem Kupferstoffwechsel zu schützen. Mit einem weiteren Faktor von 10 sollen Wissenslücken berücksichtigt werden, die beim Menschen hinsichtlich der Wirkungen von Molybdän auf die Reproduktion und hinsichtlich toxokinetischer Daten bestehen (SCF, 2000).

Für Kinder und Jugendliche wurden eigene Tolerable Upper Intake Level abgeleitet, da bei jungen Tieren negative Auswirkungen auf das Wachstum beobachtet wurden (Jeter und Davis, 1954; SCF, 2000). Basierend auf dem Körpergewicht und unter Zugrundelegung des UL für Erwachsene wurden, unterteilt in Altersklassen, folgende UL extrapoliert: 1-3 Jahre = 0,1

mg/Tag, 4-6 Jahren = 0,2 mg/Tag, 7-10 Jahren = 0,25 mg/Tag, 11-14 Jahren = 0,4 mg/Tag und 15-17 Jahren = 0,5 mg/Tag (SCF, 2000).

Im Unterschied zum SCF leitete das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB), basierend auf dem selben NOAEL (0,9 mg Molybdän/kg Körpergewicht/Tag), jedoch unter Zugrundelegung eines Unsicherheitsfaktors von 30 (Faktor 10 für die Extrapolation Tier – Mensch, Faktor 3 für intra-Spezies Variationen) einen UL für Erwachsene von 2 mg/Tag ab (IOM, 2002).

Anders als die zuvor genannten Gremien sah sich die britische Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) wegen ihrer Ansicht nach unzureichenden Daten nicht in der Lage, ein Safe Upper Level für Molybdän abzuleiten oder ein wissenschaftlich weniger fundiertes Guidance Level zu beziffern. Das Gremium geht jedoch davon aus, dass die in Großbritannien beobachtet maximale Zufuhr über die Ernährung (0,23 mg/Tag) kein Gesundheitsrisiko darstellt (Food Standards Agency, 2003).

Die trotz prinzipiell gleicher Datenlage, im Ergebnis von einander abweichenden Ableitungen gesundheitlich unbedenklicher Obergrenzen dreier renommierter wissenschaftlicher Gremien (SCF, FNB und EVM) verdeutlichen das Maß an Unsicherheit, das bei der Risikobewertung von Molybdän besteht. Seitens des BfR wird dem Vorsorgegedanken Rechnung getragen und es wird für Überlegungen zur Ableitungen von Höchstmengen für Molybdän in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln der niedrigste numerische UL, der von o.g. Gremien für Erwachsene abgeleitet wurde, zugrunde gelegt, d.h. der des SCF in Höhe von 600 µg/Tag.

18.4.1 Ableitung der Höchstmenge für Molybdän in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln

Es liegen nur wenige und zudem nicht repräsentative Daten über Molybdänzufuhren in Deutschland vor, wobei mittlere Zufuhren von 90-100 µg/Tag bei üblicher Ernährung und 170-180 µg bei vegetarischer Kost genannt werden. Studienergebnisse über hierzulande erreichte Molybdänzufuhren im oberen Perzentilbereich (95. bzw. 97,5. Perzentil der Zufuhr) liegen nicht vor (siehe Versorgungszustand, Kapitel 18.2.3). Aus letzterem Grund ist die vorgeschlagene formelmäßige Vorgehensweise zur Ableitung definierter Höchstmengen in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherte Lebensmittel nicht anwendbar. Zugleich besteht Unsicherheit darüber, ob überhaupt – und falls ja in welchem Umfang – die gegenwärtige Molybdänzufuhr im Bereich der 95. bzw. 97,5. Perzentile erhöht werden kann, ohne den UL zu überschreiten. Aufgrund dieser Unsicherheit können Höchstmengen in Nahrungsergänzungsmitteln und Anreicherungen von herkömmlichen Lebensmitteln, die zu Steigerungen der zur Zeit erreichten Tageszufuhren führen, nicht befürwortet werden. Es besteht kein wissenschaftlich begründeter Anlass, die gegenwärtige Praxis des Zusatzes von Molybdän zu Nahrungsergänzungsmitteln und zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehr auszuweiten.

Die oben geschilderten Unsicherheiten hinsichtlich täglicher Molybdänzufuhren bestehen auch bei Kindern und Jugendlichen. Aus Vorsorgegründen, zumal in Tierversuchen Wachstumsdepressionen beobachtet wurden, erachten wir es jedoch als notwendig, zumindest hilfsweise einige Kalkulationen zugrunde zu legen, um für diese Altersgruppen mögliche Überschreitungen der UL durch vorgeschlagene Tageshöchstmengen von Molybdän in Nahrungsergänzungsmitteln grob abzuschätzen zu können. Diese Kalkulationen gründen sich – mangels besserer Kalkulationsgrundlagen – auf die von Parr et al. (1991) mittels Duplikatmethode für 2 europäische Länder (Italien, Spanien) ermittelten und auf die Energiezufuhr bezogenen medianen täglichen Molybdänzufuhren (83 µg/10 MJ) sowie auf die in der Natio-

nenalen Verzehrsstudie ermittelten Energieaufnahmen (jeweils 97,5. Perzentil männlicher Probanden)^{*)} (Adolf et al., 1995).

18.4.1.1 Mögliche Handlungsoptionen

18.4.1.1.1 Nahrungsergänzungsmittel

a) Beibehaltung der gegenwärtig tolerierten Höchstmengen

Gegenwärtig werden bei Nahrungsergänzungsmitteln pro empfohlener Tagesverzehrsmenge Molybdänzusätze von 80 µg akzeptiert (BgVV, 1999; 2002). Es liegen bereits Erfahrungen mit dieser Obergrenze vor. Trotz fehlenden entsprechenden Untersuchungen kann davon ausgegangen werden, dass bei diesen Molybdänmengen keine gesundheitlichen Risiken für Erwachsene zu erwarten sind.

Bei dieser Höchstmenge ist jedoch nicht auszuschließen, dass zusätzlicher Verzehr Molybdän-haltiger Nahrungsergänzungsmittel bei Kindern verschiedener Altersklassen zur Überschreitung des Tolerable Upper Intake Level führen kann (siehe unten).

b) Beibehaltung der gegenwärtig tolerierten Höchstmengen für Erwachsene und (Warn)Hinweis für Kindern bis einschließlich 10 Jahren

Für erwachsene Verbraucher gilt das Gleiche wie in Option a).

Hinsichtlich Kindern und Jugendlichen ist festzuhalten, dass sich bei Anwendung o. g. Kalkulation und unter der Annahme eines zusätzlichen Verzehrs von bis zu 2 Molybdän-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln pro Tag bei Höchstmengen von 80 µg Überschreitungen der Tolerable Upper Intake Level bei 4-10-jährigen Kindern ergeben (Kinder im Alter bis 3 Jahren wurden nicht berücksichtigt).

Aus Vorsorgegründen sollten daher Nahrungsergänzungsmittel mit einer empfohlenen Tagesverzehrsmenge von 80 µg Molybdän als ungeeignet für Kinder bis einschließlich 10 Jahren gekennzeichnet werden.

18.4.1.1.2 Angereicherte Lebensmittel

Wegen der oben dargelegten Unsicherheiten kann eine Ausweitung der gegenwärtigen Praxis des Zusatzes von Molybdän zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs nicht befürwortet werden. Daher sollte wie bisher auf einen Zusatz von Molybdän zu herkömmlichen Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs zu Anreicherungs Zwecken verzichtet werden.

Molybdän ist entsprechend der von BfR übernommenen Risikoklassifikation von Nährstoffen der Risikoklasse "mäßiges Risiko" zuzuordnen. Aufgrund bestehender Unsicherheiten besteht kein wissenschaftlich begründeter Anlass für eine Ausweitung der gegenwärtigen Praxis des Zusatzes von Molybdän zu Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln. Das BfR empfiehlt bei Nahrungsergänzungsmitteln den Zusatz weiterhin auf 80 µg pro empfohlener Tagesverzehrsmenge zu beschränken, jedoch sollten derartige Produkte als ungeeignet für Kinder bis einschließlich 10 Jahren gekennzeichnet werden (Option b). Bei herkömmlichen Lebensmitteln sollte wie bisher auf eine Anreicherung mit Molybdän verzichtet werden.

^{*)} 4-6 Jahre: 11,9 MJ/Tag; 7-9 Jahre: 13,6 MJ/Tag; 10-12 Jahre: 16,2 MJ/Tag; 13-14 Jahre: 19,5 MJ/Tag; 15-18 Jahre: 20,0 MJ/Tag

18.5 Literatur

Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS (1981) Amino acid intolerance during prolonged total parental nutrition reversed by molybdate therapy. *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 2551-2559.

Adolf T, Schneider R, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Hesecker H, Hünchen K, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Rosenbauer J (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In: VERA-Schriftenreihe, Band XI. W Kübler, HJ Anders, W Heeschen (Hrsg.) Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen.

BgVV (1999) Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln. Informationsblatt 01/99 vom 01.02.1999. <http://www.bfr.bund.de/cd/860>.

BgVV (2002) Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil 1: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente).

http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_mineralstoffen_und_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf.

Commission of the European Communities (2003) Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the addition of vitamins, minerals and certain other substances to food. vom 10.11.2003, COM (2003) 671 final; 2003/0262.

D-A-CH (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, Umschau Braus GmbH, Frankfurt.

Deosthale YG, Goplan C (1974) The effect of molybdenum levels in sorghum (*Sorghum vulgare Pers.*) on uric acid and copper excretion in man. *Br. J. Nutr.* 31: 351-355.

Food Standards Agency (2002) Expert Group on Vitamins and Minerals: Review of Molybdenum. <http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/vitaandmin/evmpapers>.

Food Standards Agency (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals, May 2003. <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.

Fungwe TV, Buddingh F, Demick DS, Lox CD, Yang MT, Yang SP (1990) The role of dietary molybdenum on estrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. *Nutr. Res.* 10: 515-524.

Glei M, Anke M, Müller M, Lösch E (1994) Molybdänaufnahme und Molybdänbilanz Erwachsener in Deutschland. In: Defizite und Überschüsse an Mengen- und Spurenelementen in der Ernährung. M Anke, D Meißner, H Bergmann, H Bitsch, W Dorn, G Flachowsky, B Groppe, H Gürtler, I Lombeck, B Luckas, W Merbach, H-J Schneider (Hrsg.) 10. Arbeitstagung der Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente und 14. Arbeitstagung Mengen- und Spurenelemente, Jena. Verlag Harald Schubert, Leipzig, S. 251-256.

Holzinger S, Anke M, Jaritz M Seeber O, Seifert M (1997) Die Molybdänaufnahme und Molybdänausscheidung erwachsener Mischköstler in der Bundesrepublik Deutschland. In: Mengen- und Spurenelemente, 17. Arbeitstagung 1997. M Anke, W Arnhold, H Bergmann, R Bitsch, W Dorn, G Flachowsky, M Glei, B Groppe, M Grün, H Gürtler, I Lombeck, B Luckas, D Meißner, W Merbach, M Müller, H-J Schneider (Hrsg.) Verlag Harald Schubert, Leipzig, S. 778-785.

Holzinger S, Anke M, Röhrig B, Gonzalez D (1998) Molybdenum intake of adults in Germany and Mexico. *Analyst* 123: 447-450 (1998).

- IOM (2002) Institute of Medicine, Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. National Academy Press, Washington, USA.
- Jeter MA, Davis GF (1954) The effect of dietary molybdenum upon growth, hemoglobin, reproduction and lactation of rats. *J. Nutr.* 54: 215-220.
- Kovalsky VV, Yarovaya GA, Shmavonyan DM (1961) The change in purine metabolism of humans and animals under the condition of molybdenum biogeochemical provinces. *Zh. Obshch. Biol.* 22: 179-191.
- Parr RM, Abdulla M, Aras NK, Byrne AR, Camara-Rica C, Finnie S, Gharib AG, Ingrao G, Iyengar GV, Khangai FA, Krishnan SS, Kumpulainen J, Liu S, Schelenz R, Srianujata S, Tanner JT, Wolf W (1991) Dietary intakes of trace elements and related nutrients in eleven countries: Preliminary results from an International Atomic Energy Agency (IAEA) coordinated research programme. In: B Momcilovic (Ed.) Trace Elements in Man and Animals-TEMA 7 Zagreb, University of Zagreb, 13-3-13-5.
- Pennington JA, Jones JW (1987) Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium, and strontium in total diets. *J. Am. Diet. Assoc.* 87: 1644-1650.
- Rajagoplan KV (1988) Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. *Ann. Rev. Nutr.* 8: 401-427.
- SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Molybdenum. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/22. Final, 28 November 2000. (expressed on 19 October 2000).
- Schroeder HA, Mitchener M (1971) Toxic effects of trace elements in the reproduction of mice and rats. *Arch. Environ. Health* 23: 102-106.
- Turnlund JR, Keyes WR (2000) Dietary Molybdenum. Effect on copper absorption, excretion, and status in young men. In: Roussel et al. (Ed.) Trace Elements in Man and Animals 10: 951-953, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York.
- Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL (1995) Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am. J. Clin. Nutr.* 62: 790-796.
- Turnlund JR, Weaver CM, Kim SK, Keyes WR, Gizaw Y, Thompson KH, Peiffer GL (1999) Molybdenum absorption and utilization in humans from soy and kale intrinsically labeled with stable isotopes of molybdenum. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 1217-1223.
- Vyskočil A, Viau C (1999) Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J. Appl. Toxicol.* 19: 185-192.
- Walravens PA, Moure-Eraso R, Solomons CC, Chappell WR, Bentley G (1979) Biochemical abnormalities in workers exposed to molybdenum dust. *Arch. Environ. Health* 34: 302-308.
- Werner E, Giussani A, Heinrichs U, Roth P, Greim H (1998) Biokinetic studies in humans with stable isotopes as tracers. Part 2: Uptake of molybdenum from aqueous solutions and labelled foodstuffs. *Isotopes Environ. Health Study* 34: 297-301.
- WHO (1996) Trace elements in human nutrition and health. World Health Organization, Geneva.

19 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehungen zwischen der empfohlenen Aufnahmemenge (RDA) und LOAEL, NOAEL sowie der Ableitung des UL von Nährstoffen	16
Abbildung 2: Gliederung der Risikobewertung zur Ableitung von Höchstmengen in Einzellebensmitteln	18
Abbildung 3: Spektrum der Jodmangelkrankheiten	213

20 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Versorgungskategorien unter Berücksichtigung der Aufnahme bzw. des Versorgungsstatus	18
Tabelle 2:	Verschiedene Grade der Wahrscheinlichkeit, dass ein Nährstoff zu unerwünschten Wirkungen führt	19
Tabelle 3:	Übersicht über die Einteilung der Vitamine und Mineralstoffe in Versorgungs- und Risikokategorien	23
Tabelle 4:	Vorgeschlagene Höchstmengen für die Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln (NEM), bezogen auf die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis	24
Tabelle 5:	Vorgeschlagene Höchstmengen zur Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Vitaminen und Mineralstoffen bezogen auf die zu erwartende Tagesverzehrmenge eines Lebensmittels	25
Tabelle 6:	Übersicht über wichtige zulässige Natriumverbindungen und andere natriumhaltige Nährstoffverbindungen	47
Tabelle 7:	Referenzwerte für Natrium seitens der DGE (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000), der National Academy of Sciences (NAS (1989)), des SCF (1992) und des FNB (2004)	49
Tabelle 8:	Tägliche Natriumzufuhr (in g) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter (aus: Nationale Verzehrsstudie Band XI, VERA-Schriftenreihe 1995b)	49
Tabelle 9:	Tägliche Natriumzufuhr (in g) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter	50
Tabelle 10:	Natriumkonzentrationen im Serum (in mmol/L) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter	50
Tabelle 11:	Natriumausscheidung im Urin (in mmol/24h) nach Geschlecht (W = weiblich, M= männlich) und Alter	50
Tabelle 12:	Referenzwerte für Chlorid	59
Tabelle 13:	Schätzwerte für eine minimale Zufuhr für Kalium (D-A-CH, 2000) im Vergleich zu den PRI-Werten	68
Tabelle 14:	Empfohlene Zufuhr von Calcium	97
Tabelle 15:	Calciumzufuhr (mg/Tag) deutscher Frauen und Männer (n=4030)	99
Tabelle 16:	Empfohlene tägliche Zufuhr von Phosphor	117
Tabelle 17:	Phosphorgehalt verschiedener Lebensmittel	118
Tabelle.18:	Empfohlene tägliche Aufnahme (RDA) für Magnesium (FNB, 1997) im Vergleich zu der empfohlenen Zufuhr (D-A-CH, 2000)	131
Tabelle 19:	Zulässige Eisenverbindungen, ihre Synonyme und weitere Charakteristika	192
Tabelle 20:	Eisenstoffwechselstörungen und Messgrößen zur Bewertung des Eisenstatus	193
Tabelle 21:	Zufuhrempfehlungen für Eisen seitens der DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000), des FNB (2002) und des SCF (1992)	194
Tabelle 22:	Zufuhrempfehlungen der FAO/WHO (2001) für Eisen in Abhängigkeit von der Bioverfügbarkeit	194

Tabelle 23:	Eisengehalte einiger Lebensmittel	195
Tabelle 24:	Tägliche Eisenzufuhr (in mg) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter	195
Tabelle 25:	Tägliche Eisenzufuhr (in mg) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter	196
Tabelle 26:	Tägliche Eisenzufuhr (in mg) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Region (Potsdam/Heidelberg)	196
Tabelle 27:	Serum-Ferritinkonzentrationen (in µg/L) nach Geschlecht (W = weiblich, M = männlich) und Alter	196
Tabelle 28:	Übersicht über Studien zur Assoziation Eisen und kardiovaskuläres Krankheitsrisiko	197
Tabelle 29:	Empfohlene Zufuhr von Jod	206
Tabelle 30:	"Bilanz" der Jodierung von Futtermitteln (10 mg Jod/kg) (Großklaus, 1999)	207
Tabelle 31:	Geschätzter Jodgehalt von mit Jodsalz hergestellten Lebensmitteln	208
Tabelle 32:	Kriterien für eine ausreichende Jodversorgung und das Vorkommen von Jodmangelkrankheiten	209
Tabelle 33 :	Jodversorgungsstatus einiger europäischer Länder im Vergleich zu Deutschland	211
Tabelle 34:	Gegenüberstellung der ULs der FAO/WHO Expert Consultation, des FNB und des SCF	222
Tabelle 35:	Empfohlene Zufuhr von Fluorid	244
Tabelle 36:	Fluoridgehalte in Lebensmitteln des bundesdeutschen Marktes	245
Tabelle 37:	Geschätzte tägliche Fluoridaufnahme von Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland	246
Tabelle 38:	No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) und Lowest-Observed-Effect Level (LOAEL) von Fluorid	247
Tabelle 39:	Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr von Selen	266
Tabelle 40:	Kupfer als Cofaktor von Metalloenzymen	281
Tabelle 41:	Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr von Kupfer (nach D-A-CH, 2000)	281
Tabelle 42:	Alimentäre Chromaufnahme in µg/Tag	303

Bereits erschienene Hefte der Reihe BfR-Wissenschaft

- 01/2004 Herausgegeben von L. Ellerbroek, H. Wichmann-Schauer, K. N. Mac
Methoden zur Identifizierung und Isolierung von Enterokokken und deren
Resistenzbestimmung
€ 5,-
- 02/2004 Herausgegeben von M. Hartung
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2002
€ 15,-
- 03/2004 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel,
K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen
Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln-
Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte
€ 15,-

Die Hefte der Reihe BfR-Wissenschaft sind erhältlich beim:

Bundesinstitut für Risikobewertung
Pressestelle
Thielallee 88-92
14195 Berlin

Fax: 030-8412 4970
E-Mail: pressestelle@bfr.bund.de