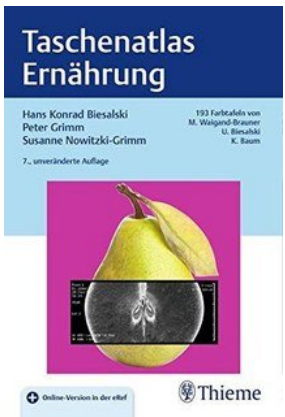
Biesalski, Hans Konrad / Grimm, Peter / Nowitzki-Grimm, Susanne
Taschenatlas Ernährung

Leseprobe

Taschenatlas Ernährung
von Biesalski, Hans Konrad / Grimm, Peter / Nowitzki-Grimm, Susanne
Herausgeber: MVS Medizinverlage Stuttgart



https://www.narayana-verlag.de/b24336

Im Narayana Webshop finden Sie alle deutschen und englischen Bücher zu Homöopathie, Alternativmedizin und gesunder Lebensweise.

Das Kopieren der Leseproben ist nicht gestattet.
Narayana Verlag GmbH, Blumenplatz 2, D-79400 Kandern
Tel. +49 7626 9749 700
Email info@narayana-verlag.de
https://www.narayana-verlag.de

Narayana Verlag

Interaktionen der B-Vitamine

Ein aktuelles Beispiel für die Interaktionen von wasserlöslichen Vitaminen bietet der **Homocysteinmetabolismus**.

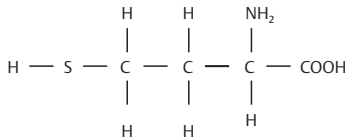
Homocystein (**A**) entsteht bei der Übertragung von Methylgruppen (**B**) aus Methionin. Zur Regenerierung wird es in einem Vitamin-B_{12}-abhängigen Schritt (Homocystein-Methyltransferase) remethyliert, wobei 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure (5-Methyl-THF oder H_3C-PteGLU) als Methylgruppendonator fungiert (S. 200). Eine weitere Möglichkeit der Homocysteineliminination besteht im Umbau zu Cystein – hier ist Pyridoxalphosphat (PLP) (S. 196) Coenzym der Cystathioninsynthase.

▶ **Vitamin-B-Mangel.** Am gesamten Metabolismus sind folglich die wasserlöslichen B-Vitamine Folsäure, B_{12} und B_6 beteiligt. Ein Mangel an diesen Vitaminen – theoretisch bereits an einem dieser Vitamine – äußert sich daher in erhöhten Blut-Homocystein-Spiegeln. Diese können daher als Marker für die Versorgung mit Folsäure, B_{12} bzw. B_6 herangezogen werden. Finden sich erhöhte Blutwerte, so lassen sich diese durch Supplementation der Vitamine berichtigen: Wie in der Theorie zu erwarten, ist die Kombination aller drei Vitamine am wirksamsten (**C**). Die Versorgung mit Folsäure scheint für den Homocysteinmetabolismus weitaus wichtiger zu sein als B_{12} bzw. B_6, da die alleinige Supplementation von Folsäure die besten Resultate der Einzelkomponenten erzielt.

Homocystein wird heute als eine der Ursachen für die Entstehung der **Arteriosklerose** diskutiert. Dies beruhte ursprünglich auf der Beobachtung, dass bei der Homocystinurie, einem hereditären Stoffwechseldefekt mit stark erhöhten Blut-Homocystein-Spiegeln, ausgeprägte arteriosklerotische Veränderungen auftreten. Die Patienten sterben an den Folgeschäden (Embolien etc.) meist vor dem 30. Lebensjahr.
Inzwischen konnten zahlreiche epidemiologische und Fall-Kontroll-Studien den Zusammenhang zwischen Homocysteinämie und Arteriosklerose bestätigen. Es wird vermutet, dass Homocystein über die endständige Thiolgruppe zur Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) führt. Dies wiederum fördert die Sekretion von Wachstumsfaktoren und damit die Zellproliferation der glatten Gefäßmuskulatur. Zusätzlich können verstärkt weiße Blutzellen in den Subendothelialraum migrieren, wo sie zu Makrophagen differenzieren. Diese können oxidiertes LDL aufnehmen und sich damit zu fettreichen Schaumzellen entwickeln. Im weiteren Verlauf bilden sich die typischen Gefäßveränderungen: Verdickungen aus Schaumzellen, Lymphozyten, Lipiden und Muskelzellen und schließlich unter Einschluss von Bindegewebe die Entwicklung sog. fibröser Plaques.

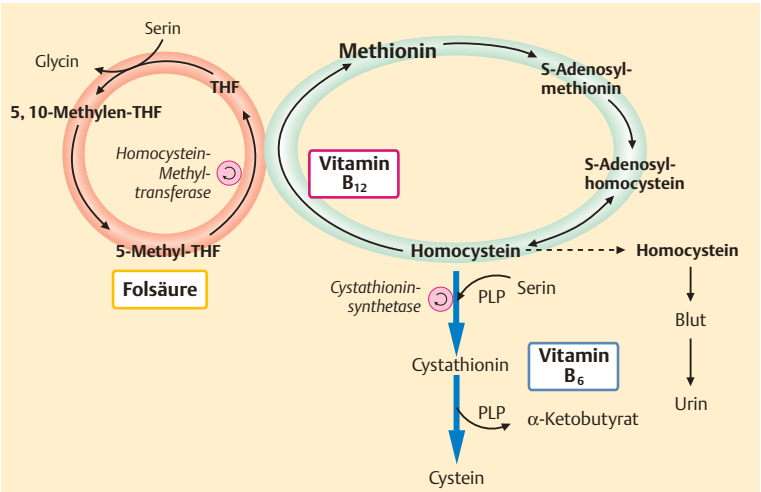
Auch diese Zusammenhänge sprechen für eine Kost mit hohem Obst- und Gemüseanteil, da hierdurch v. a. Folsäure zugeführt wird. Vitamin B_6 scheint im Homocysteinmetabolismus von untergeordneter Bedeutung, während B_{12} aufgrund großer Speicher i. a. ausreichend vorhanden sein dürfte. Liegt der Homocysteinämie ein hereditärer Stoffwechseldefekt zugrunde, ist eine entsprechende Supplementation mit pharmakologischen Dosen des betroffenen Vitamins angezeigt.

A. Chemie



Homocystein

B. Vitamin-B-Interaktionen im Homocystein-Metabolismus



C. Effekte der Supplementierung

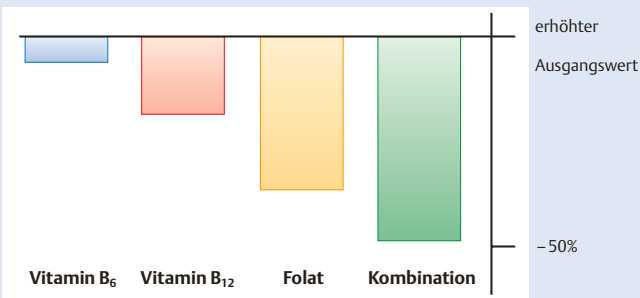


Abb. 10.1

Freie Radikale: Bildung und Wirkung

Reaktive Sauerstoffverbindungen (**ROS**) wie Singulettsauerstoff und die freien Radikale Superoxid und Hydroxylradikal entstehen als Nebenprodukte einer Vielzahl metabolischer Vorgänge (**A**). In den Mitochondrien werden etwa 3–10% des O_2 nicht vollständig zu Wasser reduziert, was zu Radikalformen des Sauerstoffs führt. Die Autoxidation von z. B. Chinon oder reduzierten Fe-Komplexen kann ebenfalls eine O_2-Aktivierung auslösen. Im Metabolismus des EDRF (S. 124) entsteht aus Arginin der relaxing factor NO, als Nebenprodukte jedoch auch Hydroxylradikale. Als eine Schlüsselreaktion für zahlreiche toxische Prozesse wird heute die **Fenton-Reaktion** angesehen, bei der (in der Summe) aus Superoxid und Wasserstoffperoxid unter Beteiligung des Fe^{3+}/Fe^{2+}-Redoxsystems ebenfalls ein Hydroxylradikal entsteht. Darüber hinaus gibt es enzymatische Reaktionen, u. a. durch Oxidasen (z. B. Xanthinoxidase), Oxidoreduktasen und Peroxidasen, die die O_2-Reduktion katalysieren. Durch Licht angeregte Pigmente, ionisierende Strahlung oder toxische Chemikalien können ebenfalls zur Bildung von ROS (z. B. Singulettsauerstoff) führen.

▸ **Reaktionsfähigkeit von freien Radikalen.** Ein Charakteristikum von freien Radikalen ist deren hohe Reaktionsfähigkeit, die jedoch zwischen den verschiedenen Radikalspezies stark variiert: Während z. B. das Tocopherolradikal (Vitamin E) relativ stabil ist, hat das Hydroxylradikal eine Lebensdauer von weniger als 1 µsec und führt damit in der unmittelbaren Umgebung des Entstehungsortes zu Folgereaktionen. Hauptangriffsort aller ROS sind die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Lipiden.

▸ **Angriffspunkte von freien Radikalen.** Da mehrfach ungesättigte Fettsäuren z. B. in Lipiddoppelschichten von **Membranen** eng gepackt liegen, ruft jedes Radikal zwangsläufig eine Kettenreaktion hervor – Veränderungen der Membranstruktur sind wahrscheinlich. Weitere Angriffspunkte (Targets) von freien Radikalen bilden **Proteine** und DNA. Aus H_2O_2 können mittels proteingebundenem Fe^{2+} ROS entstehen (Fenton-Reaktion), die mit Aminosäureresten reagieren können (**B**). Dies führt zur Bildung eines Proteincarbonyls über eine oxidative Desaminierung der Seitenkette oder durch oxidative Spaltung der Bindung zwischen α-C-Atom und Stickstoff. Hydroxylradikale können durch die Fenton-Reaktion in unmittelbarer Nähe der **DNA** (**C**) entstehen. Der dadurch erzeugte DNA-Schaden kann sich als Strangbruch, Basenmodifizierung oder Desoxyribosefragmentierung äußern. Bei der Basenmodifizierung entsteht aus Guanosin das 7,8-Dihydro-8-Hydroxyguanosin, das im Blut nachgewiesen werden kann und als Marker für den Grad des oxidativen Schadens angenommen wird.

Die Bildung freier Radikale im Organismus muss als normal und durch einen gesunden Organismus beherrschbar angesehen werden. Eine gezielte Produktion freier Radikale findet in Leukozyten und Makrophagen statt, die sich deren bakterizide Wirkung zur Zerstörung von Bakterien zu Nutze machen. Bei intensiven immunologischen Prozessen können jedoch u. U. auch freie Radikale aus Leukozyten und Makrophagen (auch aus Mikroorganismen) verstärkt austreten und zur Schädigung intakter Strukturen führen.

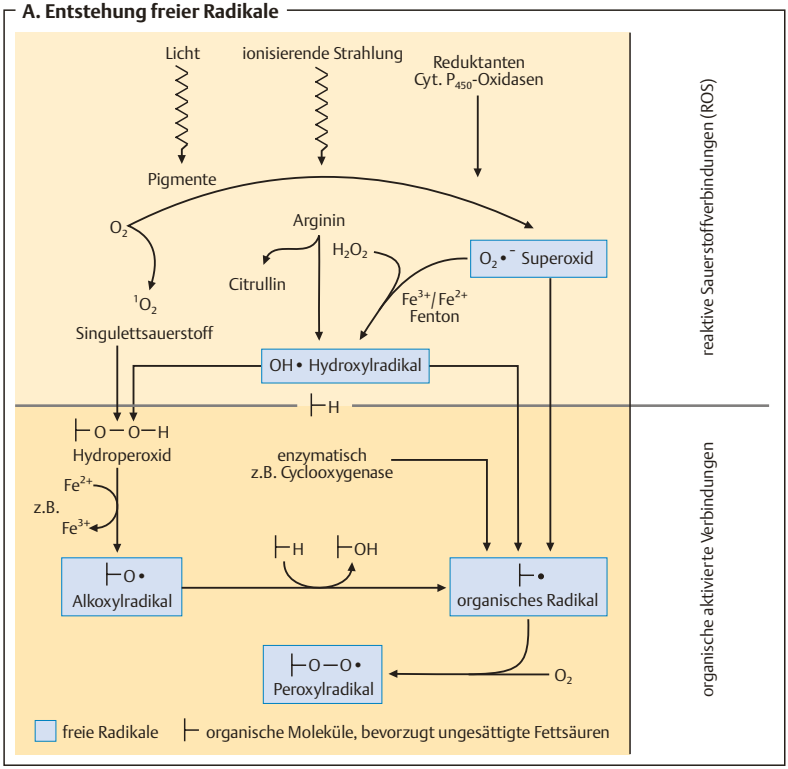

A. Entstehung freier Radikale
Licht
ionisierende Strahlung
Reduktanten
Cyt. P450-Oxidasen
Pigmente
O2
Arginin
H2O2
O2•¯ Superoxid
Citrullin
1O2
Fe3+/Fe2+
Fenton
Singulettsauerstoff
OH• Hydroxylradikal
reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS)
H
O–O–H
Hydroperoxid
enzymatisch
z.B. Cyclooxygenase
Fe2+
z.B.
Fe3+
H
OH
O•
Alkoxylradikal
•
organisches Radikal
O–O•
Peroxylradikal
O2
organische aktivierte Verbindungen
freie Radikale
organische Moleküle, bevorzugt ungesättigte Fettsäuren
B. Schädigung von Proteinen
Proteine
oxidative Desaminierung
Fe2+
Komplex
H2O2
oxidative Modifizierung
Lysin-Seitenkette
beliebige Seitenkette
Aminosäure der Seitenkette
NH3
Proteincarbonyl
C. Schädigung der DNA
OH•
Hydroxyl-radikal
Strangbruch
Basenmodifizierung
Desoxyribose-fragmentierung
Guanosin
7,8-Dihydro-8-Hydroxyguanosin

Abb. 10.2

Freie Radikale: Endogene Abwehrsysteme

Ein Beispiel für die Wechselwirkungen zwischen ROS und endogener Abwehr stellt die Unterbrechung der Blutzufuhr dar. Sie führt im betroffenen Gewebe mehr oder weniger rasch zu einem Sauerstoffmangel. Eine solche **Ischämie** mit nachfolgender **Reperfusion** kann auftreten z. B. bei kurzfristiger Belastung der Muskulatur, bei schlecht durchbluteten Kapillargebieten oder bei lokalen Entzündungen. Häufigste Ursache sind jedoch chirurgische Eingriffe mit Gefäßunterbindungen.

► **Schäden durch Ischämie und Reperfusion.** Die Folge dieses Ereignisses ist ein Erliegen der ATP-Synthese, da der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung der Sauerstoff für die ATP-Bildung fehlt. Je nach Gewebe resultieren daraus nach mehr oder weniger langer Zeit irreversible Funktionsverluste. Die Wiederherstellung der Durchblutung (Reperfusion) führt paradoxerweise zu stärkeren Schäden als die Ischämie selbst. Die Ursache hierfür (**A**) liegt einerseits im verstärkten ATP-Abbau (fehlender Nachschub) mit Kumulierung des Hypoxanthins und andererseits in der proteolytischen Transformierung der Xanthindehydrogenase zur Xanthinoxidase (XO) infolge verstärkten Ca^{2+}-Einstroms in die Zelle (Störung ATP-abhängiger Ionenpumpen). Mit wiedereinsetzender Sauerstoffversorgung metabolisiert die XO Hypoxanthin zu Xanthin und Harnsäure, wobei ROS entstehen. Die einsetzende Lipidperoxidation führt zu Membranschäden und dadurch auch zu verstärktem Ca^{2+}-Einstrom in die Zelle. Über die Stimulierung der Phospholipase A_2 kommt es dadurch zur Bildung des Platelet Activation Factors (PAF), der Leukozyten aktiviert (zu PMN). Diese PMN binden an Adhäsionsfaktoren (ICAM), deren Expression ebenfalls durch ROS induziert wurde. Die durch aktivierte PMN gebildeten ROS und Proteasen tragen zur weiteren Schädigung der Endothelzellen bei.

► **Enzyme des endogenen Abwehrsystems.** Im Fall der Reperfusion steht der gesteigerten ROS-Produktion ein überlastetes **endogenes Abwehrsystem** (**B**) gegenüber. Dieses besteht im Wesentlichen aus drei Enzymsystemen (**C**). Superoxid kann durch die **Superoxiddismutase** (SOD) rasch zu H_2O_2 dismutieren. H_2O_2 kann auf zwei Wegen entgiftet werden: Durch die **Katalase** zu Wasser und Sauerstoff sowie durch die Selen-abhängige **Glutathionperoxidase** zu Wasser. Bei letzterer Reaktion wird das reduzierte Glutathion (GSH) in die oxidierte Form (GSSG) überführt. Die Glutathionreduktase sorgt dafür, dass daraus schnell wieder GSH hergestellt wird, um genügend reduziertes Glutathion in der Zelle zu gewährleisten. Das Glutathionsystem schützt auch schwefelhaltige Proteine (Prot-SH) wie z. B. Thiolgruppen im Hämoglobin vor oxidativer Schädigung.

Eine exogene Zufuhr dieser antioxidativen Enzyme ergibt wenig Sinn, da diese im komplexen Organismus die Zielzelle nicht erreichen. Die Wirkung einer Verbesserung dieser endogenen Systeme ist jedoch experimentell erwiesen:

So ist es z. B. bei der Konservierung von für die Transplantation bestimmten Organen geläufig, der Nährlösung eine Antioxidanzienmischung (u. a. SOD, Allopurinol zur Hemmung der Xanthinoxidase) zuzusetzen. Hierdurch wird eine entscheidende Verbesserung der Überlebensrate der Organe nach Reperfusion (d. h. nach Transplantation und Wiederinbetriebnahme) erreicht.

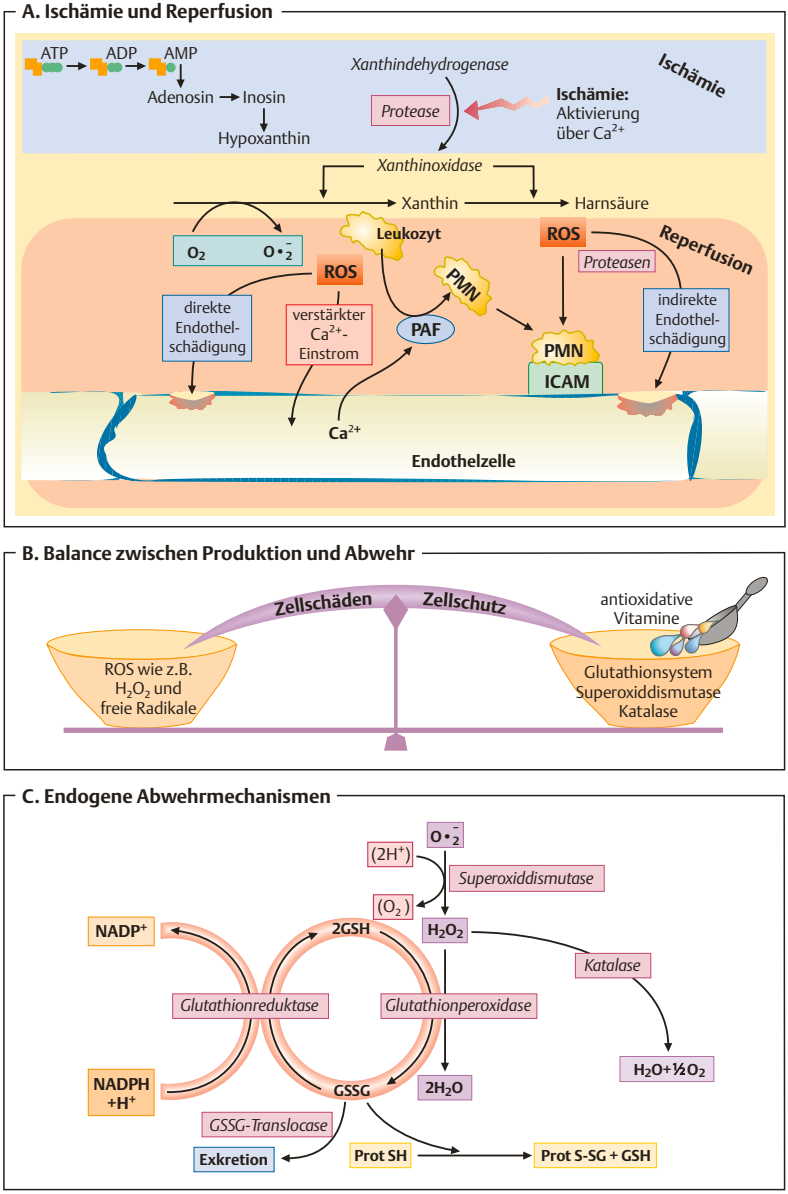

A. Ischämie und Reperfusion
ATP
ADP
AMP
Adenosin
Inosin
Hypoxanthin
Xanthindehydrogenase
Protease
Ischämie
Ischämie:
Aktivierung
über Ca2+
Xanthinoxidase
Xanthin
Harnsäure
Leukozyt
ROS
Reperfusion
Proteasen
O2
O•2−
ROS
PMN
direkte
Endothel-
schädigung
verstärkter
Ca2+-
Einstrom
PAF
PMN
ICAM
indirekte
Endothel-
schädigung
Ca2+
Endothelzelle
B. Balance zwischen Produktion und Abwehr
Zellschäden
Zellschutz
antioxidative
Vitamine
ROS wie z.B.
H2O2 und
freie Radikale
Glutathionsystem
Superoxiddismutase
Katalase
C. Endogene Abwehrmechanismen
O•2−
(2H+)
Superoxiddismutase
(O2)
NADP+
2GSH
H2O2
Katalase
Glutathionreduktase
Glutathionperoxidase
H2O+½O2
NADPH
+H+
GSSG
2H2O
GSSG-Translocase
Exkretion
Prot SH
Prot S-SG + GSH

Abb. 10.3

Freie Radikale: Exogene Abwehrsysteme

Exogene Antioxidanzien sind Substanzen, die in der Regel nur mit der Nahrung zugeführt werden und als solche antioxidativ wirksam werden. **Klassische exogene Substanzen** in diesem Sinne sind die Vitamine E und C sowie die Carotinoide. Antioxidativ wirksam, aber selbst keine Antioxidanzien, sind Elemente wie Selen, Mangan oder Magnesium. Sie sind Bestandteile endogener Abwehrmechanismen, werden dabei aber selbst nicht verändert.

► **Eigenschaften von Antioxidanzien.** Oxidative Prozesse laufen in verschiedenen Kompartimenten der Zelle ab, sodass Antioxidanzien unterschiedliche chemische Eigenschaften aufweisen müssen. So besteht ein Organismus im einfachsten Fall aus wäßrigen Phasen (z. B. Zytosol) und Lipidphasen (z. B. alle Membranen). Wichtigstes lipidlösliches Antioxidans ist Vitamin E. Die Struktur der Tocopherole (S. 164) prädestiniert durch ihre lange Seitenkette für den Einbau in biologische Membranen. Allerdings sind hier nur ca. 0,5–3 Moleküle Tocopherol auf 1000 ungesättigte Fettsäuren vertreten, sodass der Regeneration des Tocopherolradikals (s. u.) große Bedeutung zukommt.

Die Tocopherole bewirken in der Membran durch Kettenabbruch bzw. Quenchen von Singulettsauerstoff eine Begrenzung der Lipidperoxidation (**A**). Daneben sind sie auch für die Integrität der Membran erforderlich.

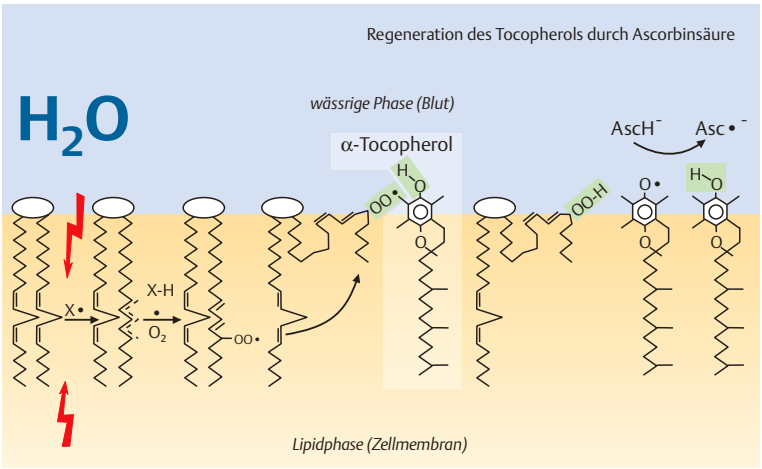
Neue Untersuchungen lassen zudem Effekte auf die Genexpression und die intrazelluläre Signaltransduktion vermuten. So wird z. B. der Transkriptionsfaktor NFκB (u. a. bei der Vermehrung von Viren beteiligt) durch ROS aktiviert und durch Tocopherole inhibiert. Proteinkinase C spielt bei der Übertragung intrazellulärer Signale eine wichtige Rolle. Sie wird durch Tocopherole inhibiert, was zu verminderter Zellproliferation führt und dadurch den antikanzerogenen Effekt von Vitamin E hervorrufen könnte.

► **Wirkungsweise der Carotinoide.** Die Wirkungsweise der Carotinoide ist weitaus schlechter erforscht. Sie können Singulettsauerstoff, wie er z. B. durch UV-Licht entsteht, aufnehmen und die Energie als Wärme ableiten. Bei niedrigem Sauerstoffangebot scheinen Carotinoide auch die Lipidperoxidation zu hemmen. Unklar ist, wo sich Carotinoide in der Zelle befinden und wie sie nach ihrer antioxidativen Funktion wieder reduziert werden.

► **Aufgabe der Ascorbinsäure.** Die wichtigste Aufgabe der Ascorbinsäure besteht in der Regeneration des Vitamin-E-Radikals. Sie stellt das Bindeglied zwischen den in der Lipidschicht vorliegenden Tocopherolradikalen und einem komplexen Regenerationssystem im wäßrigen Milieu dar (**B**). Hierzu zählen Substanzen wie die α-Liponsäure und das Ubichinon (Coenzym Q_{10}), aber auch die endogenen Abwehrsysteme (S. 212).

► **Weitere exogene Antioxidanzien.** Zu den exogen zugeführten Antioxidanzien gehören auch eine Vielzahl von Lebensmittelinhaltsstoffen, deren genaue Bedeutung bis dato meist unbekannt ist. Pflanzliche Polyphenole, z. B. aus Gemüse, grünem Tee oder Rotwein, besitzen vielfältige biochemische und pharmakologische Wirkungen, die zumindest teilweise auf der Abwehr von ROS beruhen dürften.

A. Abbruchmechanismen an der Lipidmembran



B. Vitamin-E-Regenerationssysteme

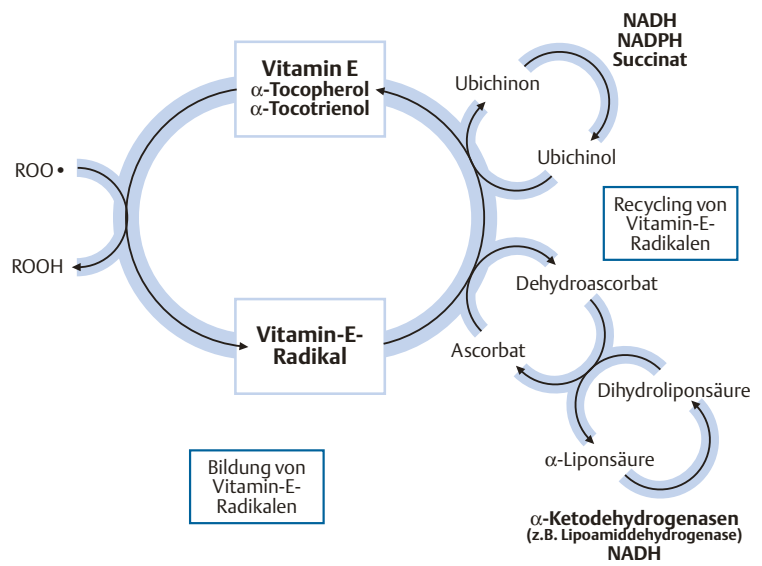


Abb. 10.4

Vitaminähnliche Substanzen: Cholin und Inositol

► **Cholin.** Bis vor ca. 40 Jahren galt **Cholin** als Vitamin. Schon damals war bekannt, dass für Cholin eine Eigensynthese nach dem Niacin-Prinzip vorliegt: Während Niacin aus der essenziellen Aminosäure Tryptophan gebildet werden kann, wird Cholin endogen aus der ebenfalls essenziellen Aminosäure Methionin synthetisiert. Beide Synthesevorgänge setzen jedoch voraus, dass die essenziellen Ausgangssubstanzen im Überschuss – d. h. nicht zur Proteinsynthese benötigt – vorhanden sind.

Cholin dient im Organismus v. a. als Phosphatidylcholin (**Lecithin**) in allen Membranen, als **Acetylcholin** bei der Übertragung von Nervenimpulsen, aber auch als Methylgruppendonator im Intermediärstoffwechsel.

Obwohl Cholin natürlicherweise in **Nahrungsmitteln** weit verbreitet ist und in Form von Lecithin einer Vielzahl von verarbeiteten Lebensmitteln zugesetzt wird, ist nach neueren Untersuchungen die **tatsächliche Zufuhr** wesentlich geringer als früher angenommen. Dies hängt z. T. damit zusammen, dass chemisch der Begriff „Lecithin" nur für das Phosphatidylcholin gilt, während im allgemeinen Sprachgebrauch damit ein Substanzgemisch erfasst wird. So besteht z. B. das heute meist angewandte Sojalecithin nur zu 22 % aus Phosphatidylcholin. Die mit neuen Methoden ermittelte tägliche Zufuhr von ca. 300 mg wirft die alte Frage nach dem Vitamincharakter von Cholin neu auf. Derzeit gilt jedoch für den Mensch – v. a. auch vor dem Hintergrund der bei uns üblichen hohen Proteinzufuhr – die endogene Cholinsynthese als ausreichend.

► **Inositol.** Inositol ist ein zyklischer sechswertiger Alkohol, der folglich nur OH-Gruppen an den C-Atomen enthält. Es kommen mehrere Isomere vor, von denen myo-Inositol die wichtigste freie Inositolform darstellt.

In der Nahrung, v. a. in äußeren Getreideschichten, kommt vorwiegend **Phytinsäure** vor, bei der alle OH-Gruppen des Inositols mit Phosphorsäure verestert sind. Phytinsäure ist im Magen-Darm-Trakt kaum spaltbar und trägt durch ihre Ionenbindungskapazität zum Verlust von v. a. Spurenelementen bei.

Freies Inositol wird energieabhängig resorbiert (**A**), in der Darmmukosa zu Phosphatidylinositol aufgebaut und bildet so einen wichtigen Bestandteil aller **Lipoproteinfraktionen**. In dieser Form wird Inositol v. a. der Muskulatur und dem Gehirn zur Verfügung gestellt. Von größter Bedeutung für die Versorgung der Gewebe ist jedoch endogen aus Glucose synthetisiertes Inositol, das v. a. durch die Niere in den Blutkreislauf abgegeben wird. Diese Eigensynthese ist um ein Vielfaches höher als die potenzielle nutritive Aufnahme.

Die Bedeutung von Inositol im Organismus ist einerseits in der Beteiligung in Membranen zu suchen, andererseits bildet Inositol in Form seiner Phosphatide ein wichtiges System der Signaltransduktion. Dabei wird durch Phospholipase C, die über ein rezeptorgesteuertes G-Protein an der Innenseite der Membran reguliert ist, Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) freigesetzt. Dieses bindet am ER an einen spezifischen Rezeptor und setzt so Ca frei, wodurch der Anschluss an den intrazellulären Second Messenger gegeben ist. Auch für Inositol gilt derzeit, dass die endogene Synthese ausreichend ist.

A. Inositol (semiessenzielles B-Vitamin) und Inositolphosphate

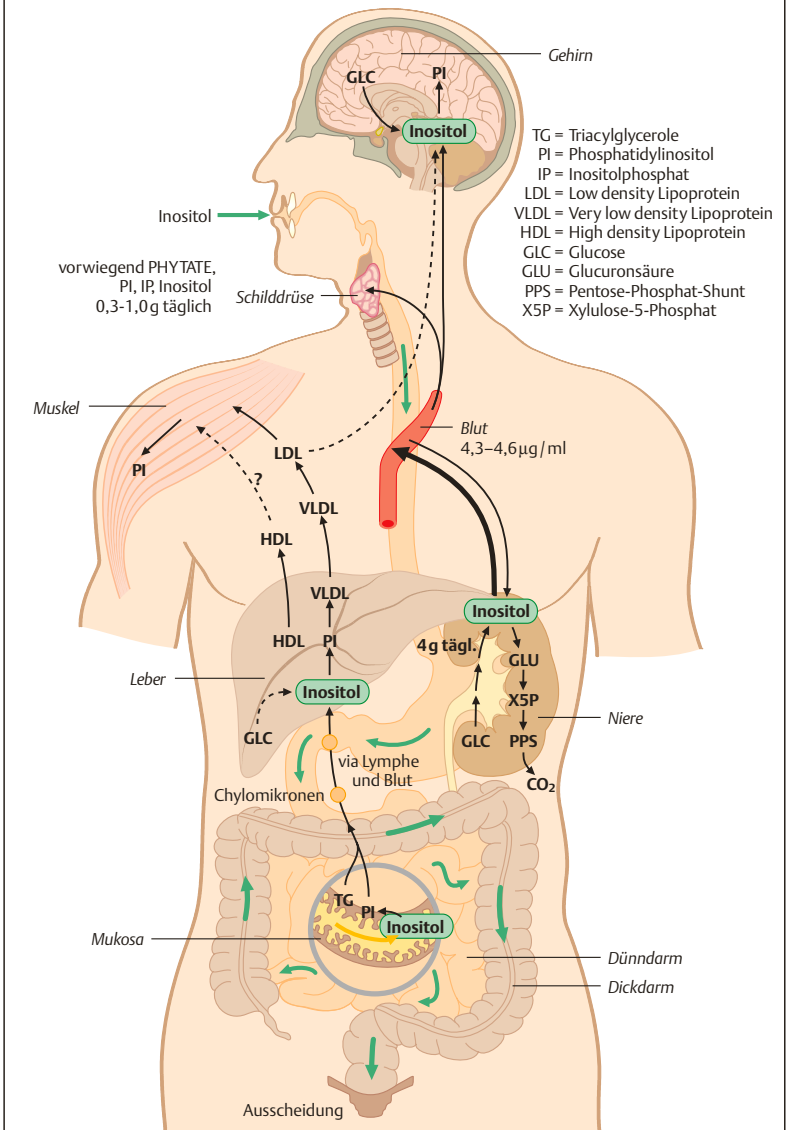


Abb. 10.5

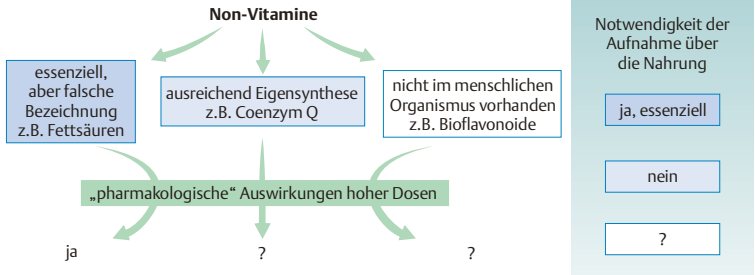
Vitaminähnliche Substanzen: Non-Vitamine

In den Anfangsstadien der Vitaminforschung war einerseits der Begriff „Vitamine“ noch nicht exakt definiert, andererseits wurde neu entdeckten Substanzen schnell eine Vitamineigenschaft zugeschrieben, ohne dass ihre Wirkungsweise bekannt gewesen wäre. Aus diesen Gründen existieren heute noch eine Vielzahl von „Pseudo-Vitaminen“ (**A**). Hierzu gehören z. B. die essenziellen Fettsäuren, die früher als Vitamin F bezeichnet wurden. Diese sind zwar weiterhin essenziell, gehören jedoch schon von der Quantität her (g-Bereich) nicht zu den Vitaminen. Für andere Substanzen wurde inzwischen eine ausreichende Eigensynthese nachgewiesen, sodass die „Essenzialität“ entfällt. Eine dritte Gruppe wurde von vornherein fälschlicherweise den Vitaminen zugeordnet, obwohl sie im menschlichen Organismus gar nicht vorkommt.

Auch wenn diese Substanzen heute als Non-Vitamine oder Vitaminoide **(B)** bezeichnet werden, schließt dies eine Wirkung auf den Organismus nicht zwangsläufig aus. Da sie heute vorwiegend als Nahrungsergänzungen mit angepriesener pharmakologischer Wirkung verkauft werden, müssen sie sich auch mit pharmakologischen Maßstäben messen lassen. Dies bedeutet auf einen Nenner gebracht: Was sich nicht in einer Doppel-Blind-Studie beweisen lässt, existiert nicht. Diesen strengen Maßstäben genügen die Non-Vitamine nicht, sodass bei den meisten der angepriesenen Wirkungen von reinem Wunschdenken ausgegangen werden muss.
Musterbeispiele für solche den Vitaminen nahegerückten Präparate finden sich v. a. im Sportbereich unter den sog. „Nichtdrogen-Dopingmitteln“. **L-Carnitin** wirkt beim Transport langkettiger Fettsäuren an der inneren Mitochondrienmembran mit. Das daraus abgeleitete Verkaufsargument mutet so einfach wie logisch an: Bei erhöhtem Energieumsatz (Sport) müssen Fettsäuren zur β-Oxidation gelangen; wird der Transportmechanismus für die Fettsäuren optimiert, so steht mehr Energie zur Verfügung, es resultiert eine Leistungssteigerung. Auf dieser Argumentationsweise basieren viele der heute verkauften Substanzen. Da sie nicht als Pharmaka registriert sind, ist der genaue Umsatz unbekannt: In der Sportszene – vom Radfahrer bis zum Bodybuilder – finden sich jedoch wenige, die nicht auf solche Präparate zurückgreifen. Die Wirkung einer exogen zugeführten Substanz kann jedoch nicht aus seiner Rolle im Stoffwechsel extrapoliert werden. Den letzten Beweis können nur Interventionsstudien (Supplementation mit der Substanz) bringen: Im Fall von L-Carnitin ist der Erfolg – wie zu erwarten – in offenen Studien überwältigend, in Doppel-Blind-Studien jedoch gleich Null. Nach neueren Untersuchungen muss davon ausgegangen werden, dass supplementiertes Carnitin zwar den Plasmaspiegel erhöht, jedoch nicht im Muskel angereichert wird und folglich auch keine Wirkung entfalten kann.

Ähnliches lässt sich für Coenzym Q, Orotsäure etc. sagen. Der gesunde Organismus profitiert meist nicht von der exogenen Zufuhr dieser Substanzen – bei definierten Krankheitszuständen muss diese Aussage relativiert werden. Eine Ausnahme stellen die Bioflavonoide und andere sekundäre Pflanzenstoffe (S. 276) dar, denen evtl. bereits in nutritiver Dosierung protektive Wirkungen zukommen.

A. Non-Vitamine



B. Struktur ausgewählter Non-Vitamine

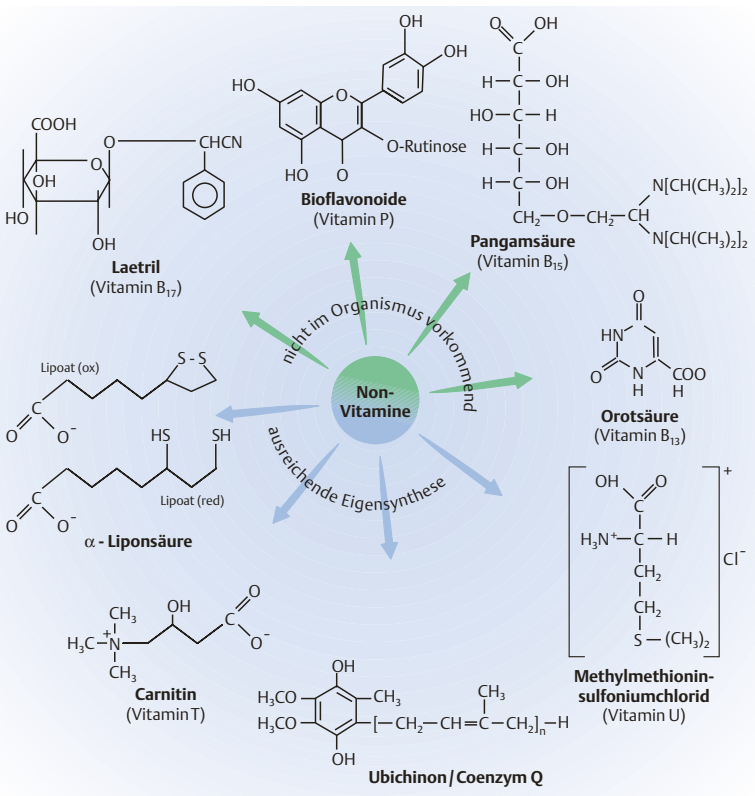


Abb. 10.6

Calcium: Metabolismus und Funktion

Der gesunde männliche Erwachsene enthält – je nach Skelettbau – mehr als 1 kg Calcium (Ca), Frauen ca. 800 g, Neugeborene ca. 30 g (1 mmol = 40 mg). Hiervon sind mehr als 99,5 % in Knochen und Zähnen lokalisiert, der Rest befindet sich vorwiegend intrazellulär. Die Gesamtmenge an extrazellulärem Calcium macht mit 35 mmol nur ca. 0,1 % des Körperbestands aus. Die Plasma-Ca-Konzentration liegt normalerweise bei ca. 2,5 mmol/l: Hiervon sind 47 % an Proteine, vorwiegend an Albumin gebunden. Vom verbleibenden „freien" Ca sind 6 % an niedermolekulare organische Komplexbildner wie z. B. Citrat komplexiert, sodass nur 47 % als wirksames, ionisiertes Ca^{2+} vorliegen.

► **Resorption, Speicherorgan und Ausscheidung von Ca.** Die **Resorption** (**A**) von Ca erfolgt auf zwei Wegen: Ein transzellulärer, aktiver, steuerbarer Transport findet sich in Duodenum und proximalem Jejunum, während eine nicht beeinflussbare, passive parazelluläre Aufnahme im ganzen Darm nachweisbar ist. Die Resorptionsquote beträgt zwischen 20 % und 60 %. Sie wird durch viele Faktoren beeinflusst: hormonelle Steuerung (S. 222), Löslichkeit der aufgenommenen Ca-Verbindungen, fördernde Faktoren wie organische Säuren und einige Aminosäuren, sowie resorptionshemmende Substanzen wie Oxalat oder Phytinsäure, die durch Bildung unlöslicher Ca-Komplexe eine Aufnahme verhindern. Die häufig beschriebene resorptionsfördernde Wirkung von Lactose ist eine Wirkung der entstehenden Monosaccharide Glucose und Galactose; bei Lactasemangel wirkt Lactose daher resorptionshemmend. Nach Aufnahme ins Blut erfolgt durch hormonelle Gegenregulation sehr schnell eine Verteilung in intrazelluläre Kompartimente, sodass sich der Plasmaspiegel kaum ändert. **Hauptspeicherorgan** ist der Knochen, in dem bis zu 1000 mg Ca pro Tag ausgetauscht werden. Hierfür ist neben einer Aktivierung von Osteoblasten (Knochenaufbau) bzw. Osteoklasten (Knochenabbau) auch die Bereitstellung von Phosphat durch die alkalische Phosphatase notwendig. Eine hormonell regulierte **Ausscheidung** erfolgt nur über die Niere. Zusätzlich gehen größere Mengen Ca via Galle- und Pankreassekretion und Schweiß verloren. Der große Ca-Bestand bei der Geburt sowie seine Verdopplung in den ersten 4 Lebensmonaten geht via Plazenta bzw. Muttermilch zu Lasten des mütterlichen Pools.

► **Wirkungen von Ca.** Neben seiner Bedeutung für die **Mineralisation** von Knochen und Zähnen lassen sich die mannigfaltigen Wirkungen von Ca auf seine **Funktion** als **Second Messenger** und die Rolle bei der **elektromechanischen Kopplung** zurückführen. Hierzu ist ein komplexes System von chemisch oder elektrisch steuerbaren Ca-Kanälen, verschiedenen Ca-transportierenden Austauschern und Pumpen sowie intrazellulären Ca-bindenden Proteinen notwendig (**B**). Die zur Signalauslösung notwendige Erhöhung des intrazellulären freien Ca^{2+} wird nicht nur durch den Konzentrationsgradienten über die Zellmembran erreicht, sondern auch durch die gesteuerte Ca-Freisetzung aus intrazellulären Puffern. Die Kontraktion einer Skelettmuskelzelle bietet ein Beispiel beider Funktionen: Die Ca-Troponin C-Bindung löst die Kontraktion aus, gleichzeitig sorgt die Ca-Calmodulin-Bindung über eine Kaskade zur Energiebereitstellung.

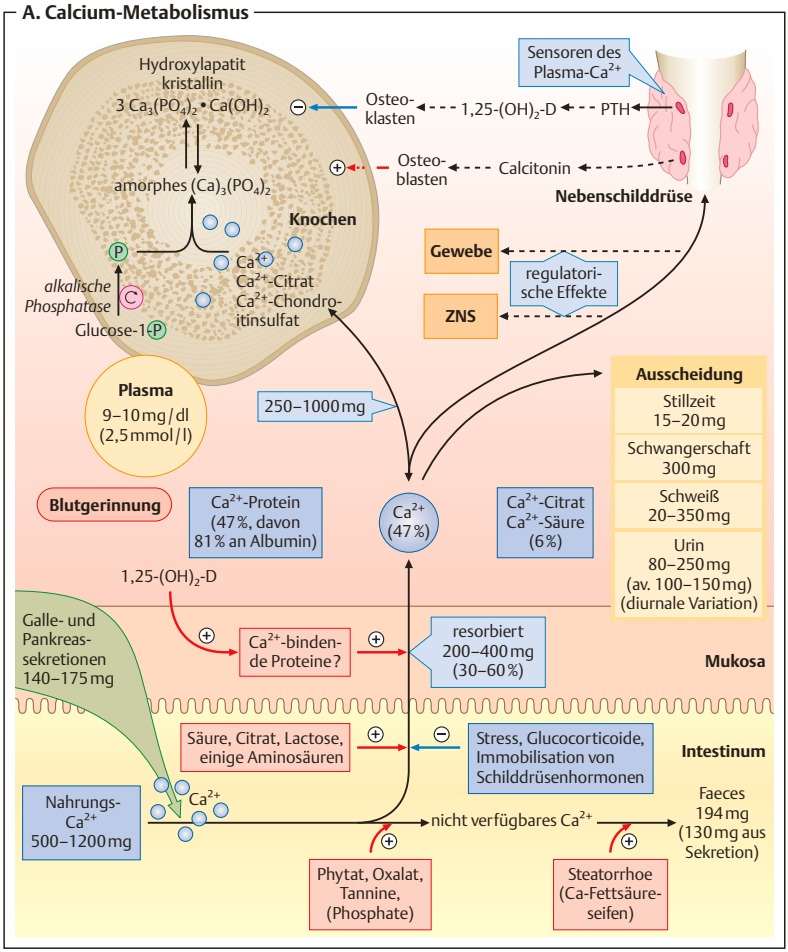

A. Calcium-Metabolismus
Hydroxylapatit kristallin
3 $Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$
amorphes $(Ca)_3(PO_4)_2$
Knochen
Osteo-klasten
1,25-$(OH)_2$-D
PTH
Sensoren des Plasma-Ca^{2+}
Osteo-blasten
Calcitonin
Nebenschilddrüse
Gewebe
regulatorische Effekte
ZNS
Ca^{2+}
Ca^{2+}-Citrat
Ca^{2+}-Chondroitinsulfat
alkalische Phosphatase
Glucose-1-P
Plasma
9–10 mg/dl
(2,5 mmol/l)
250–1000 mg
Ausscheidung
Stillzeit
15–20 mg
Schwangerschaft
300 mg
Schweiß
20–350 mg
Urin
80–250 mg
(av. 100–150 mg)
(diurnale Variation)
Blutgerinnung
Ca^{2+}-Protein
(47 %, davon
81 % an Albumin)
Ca^{2+}
(47 %)
Ca^{2+}-Citrat
Ca^{2+}-Säure
(6 %)
1,25-$(OH)_2$-D
Galle- und Pankreassekretionen
140–175 mg
Ca^{2+}-bindende Proteine?
resorbiert
200–400 mg
(30–60 %)
Mukosa
Säure, Citrat, Lactose, einige Aminosäuren
Stress, Glucocorticoide, Immobilisation von Schilddrüsenhormonen
Intestinum
Nahrungs-Ca^{2+}
500–1200 mg
Ca^{2+}
nicht verfügbares Ca^{2+}
Faeces
194 mg
(130 mg aus Sekretion)
Phytat, Oxalat, Tannine, (Phosphate)
Steatorrhoe (Ca-Fettsäureseifen)
B. Calmodulin als Ca-bindendes Protein
Endoplasmatisches Retikulum
1
2
3
Calmodulin
Calmodulin Ca^{2+}-Komplex
inaktives Enzym
aktives Enzym
Substrat
Produkt

Abb. 11.1

Calcium: Homöostase

Die Stellgröße für die Calcium-Homöostase ist der Serum-Ca-Spiegel, der in engen Grenzen (2,2–2,6 mmol/l) gehalten wird.

▶ **Ca-Metabolismus.** Ein geringfügiger **Abfall des Serum-Ca** (nur des freien, ionisierten Anteils) wird von Ca-sensitiven Oberflächenrezeptoren registriert und führt zu erhöhter **Parathormon** (PTH)-Freisetzung in den Nebenschilddrüsen **(A)**. Das freigesetzte PTH stimuliert eine Hydroxylase in der Niere, die zirkulierendes 25-OH-D in die aktive Form 1,25-(OH)2-D (S. 164) überführt. Zusammen mit PTH kommt es zur Bildung und Aktivierung von Osteoklasten, woraus in der Summe die Freisetzung von Ca und Phosphat aus dem **Skelett** resultiert. Gleichzeitig wird in den **Nierentubuli** durch PTH und 1,25-$(OH)_2$-D die Ca-Rückresorption angeregt. Die Induktion des **intestinalen Ca-Transports** durch 1,25-$(OH)_2$-D sorgt bei entsprechendem Angebot im Darmlumen ebenfalls für die Erhöhung des Serum-Ca-Spiegels. Da bei diesem Resorptionsprozess große Ca-Mengen durch die Zelle transportiert werden, würde dies zu einer Erhöhung des intrazellulären Ca^{2+} mit Auswirkungen auf zelluläre Prozesse (Ca als Second Messenger) führen. Durch sofortige Bindung des freien Ca^{2+} an ein Protein (CaBP) wird dies unterbunden.

▶ **Regulation des Blut-Ca-Spiegels.** Der bereits nach kurzer Zeit einsetzende **Anstieg des Blut-Ca-Spiegels** wird durch mehrere Mechanismen begrenzt. Der über Ca-sensitive Rezeptoren vermittelte **PTH-Abfall** reagiert eher verzögert. Schneller wirkt eine direkte negative Rückkopplung auf die beteiligten Organe. So führen ein erhöhtes Ca- und Phosphatangebot zu einer **Hemmung der Osteoklastenaktivität**. An der **Niere** hat ein Anstieg des freien Ca im Blut mehrere Auswirkungen: Hemmung der 1-Hydroxylase, Erniedrigung der glomerulären Filtrationsrate, diuretische Wirkung im proximalen Tubulus und eine Hemmung des Antidiuretischen Hormons (ADH). Auch hier ist wahrscheinlich ein Ca-sensitiver Rezeptor auf Nierenzellen beteiligt. Längerfristig wird der Blut-Ca-Spiegel durch das Hormon **Calcitonin** gesenkt, das in den C-Zellen v. a. der Schilddrüse bei erhöhtem Serum-Ca gebildet wird. Es hemmt die Osteoklastenaktivität und induziert damit die Ca-Resorption im Knochen; gleichzeitig wird der intestinale Ca-Transport gehemmt – eine Senkung des Serum-Ca-Spiegels tritt ein. Beim Mensch ist die Regulation über Calcitonin eher von untergeordneter Bedeutung. Entscheidend für die Ca-Homöostase ist die Höhe der PTH-Spiegel, wobei eine ausreichende Vitamin D-Versorgung vorausgesetzt werden muss.

Da der Knochenspeicher ein nahezu unendliches Ca-Reservoir darstellt, ist bei funktionierender Homöostase ein Ca-Mangel erst spät an den Auswirkungen auf das Skelett zu diagnostizieren. Die Plasmawerte bleiben unter diesen Bedingungen im Normbereich (ionisiertes Ca: 1,12–1,23 mmol/l). Eine Hyper- bzw. Hypocalcämie ist daher selten auf nutritive Faktoren zurückzuführen. Eine langfristige marginale Versorgung resultiert jedoch in einer mangelhaften Kalzifizierung des Skeletts, was v. a. in der Jugend entscheidend ist. Da physiologisch ab dem 4. Lebensjahrzehnt die Knochenmasse abnimmt, ist die **Spitzenknochenmasse** (Peak Bone Mass) für die Gesamt-Ca-Menge in höherem Alter mitentscheidend.

Präventives Ziel ist eine möglichst hohe Spitzenknochenmasse, die durch ausreichend Bewegung und ausgewogene, Ca-reiche Ernährung erreicht wird.

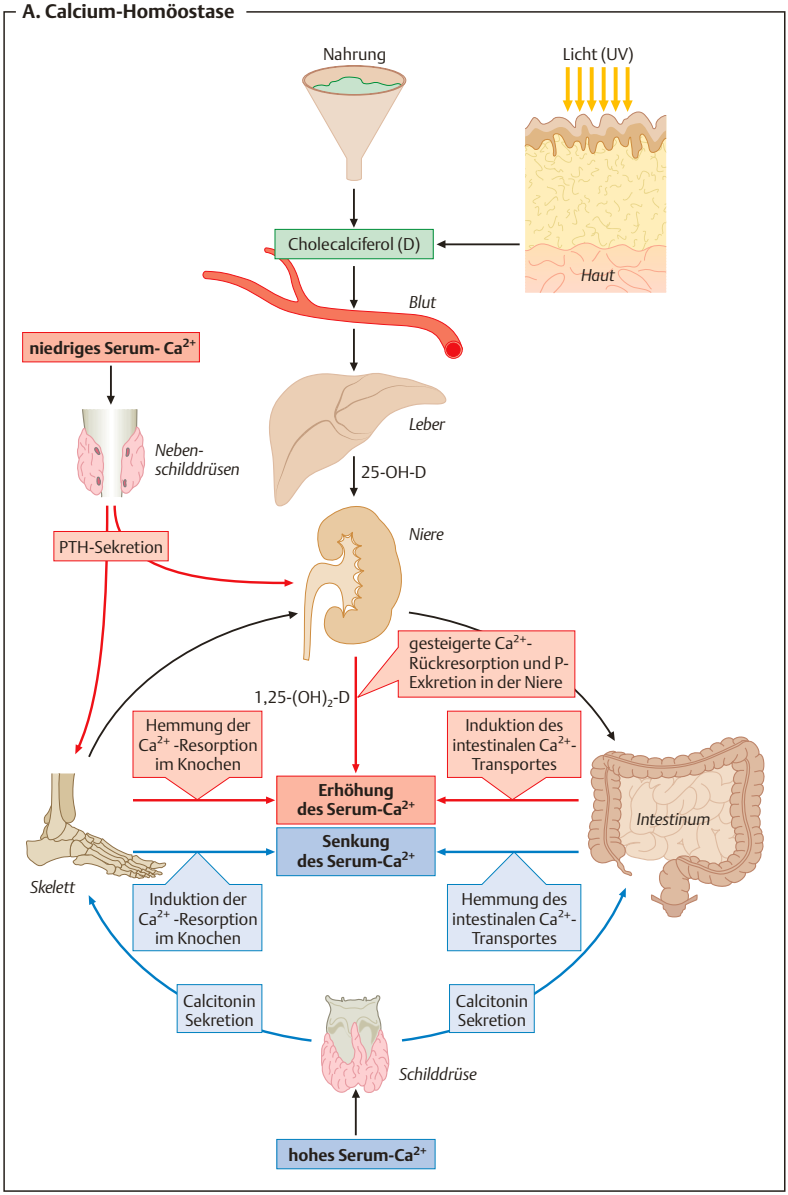

A. Calcium-Homöostase
Nahrung
Licht (UV)
Cholecalciferol (D)
Haut
Blut
niedriges Serum- Ca2+
Leber
Neben-
schilddrüsen
25-OH-D
PTH-Sekretion
Niere
gesteigerte Ca2+-
Rückresorption und P-
Exkretion in der Niere
1,25-(OH)2-D
Hemmung der
Ca2+ -Resorption
im Knochen
Induktion des
intestinalen Ca2+-
Transportes
Erhöhung
des Serum-Ca2+
Senkung
des Serum-Ca2+
Intestinum
Skelett
Induktion der
Ca2+ -Resorption
im Knochen
Hemmung des
intestinalen Ca2+-
Transportes
Calcitonin
Sekretion
Calcitonin
Sekretion
Schilddrüse
hohes Serum-Ca2+

Abb. 11.2

Calcium: Vorkommen und Bedarf

Das Vorkommen (**A**) von Ca ist im Wesentlichen auf Milch und Milchprodukte sowie einige Gemüsesorten, Mineralwässer, Kräuter und Nüsse beschränkt. Muskelfleisch, Fisch, Obst oder Getreide sind dagegen Ca-arm.

In Milch sind ca. 1200 mg Ca/l enthalten. In Milchprodukten, die im allgemeinen „angereicherte" Milch durch verminderten Wassergehalt darstellen, findet sich entsprechend mehr Ca. Gute **Ca-Quellen** sind daher Hartkäse wie z. B. Emmentaler (ca. 900 mg/100 g) – das Ca-reichste Lebensmittel ist alter, dehydrierter Parmesan mit ca. 1200 mg/100 g. Weichkäsesorten wie z. B. Camembert enthalten ca. 500–700 mg/100 g. Ausnahmen bilden Milchprodukte, bei denen Ca durch Säurefällung aus den Bindungsstellen verdrängt und anschließend mit der Molke entfernt wird (z. B. Speisequark, 90 mg Ca/100 g, oder Frischkäse, 80 mg Ca/100 g). Auch macht sich der Fettgehalt eines Milchprodukts im Ca-Gehalt bemerkbar: je fetter, desto weniger Ca. Einige grüne Gemüsesorten enthalten größere Mengen Ca: So ist z. B. in 100 g Broccoli, Fenchel, Grünkohl oder Lauch zwischen 50 und 120 mg Ca enthalten. Grüne Kräuter wie Basilikum (bis zu 1000 mg/100 g), Petersilie, Schnittlauch oder Kerbel bieten noch mehr Ca, werden bei uns jedoch nur als Gewürze benutzt und spielen daher quantitativ keine Rolle. Haselnüsse, Mandeln und Sesamsamen sind ebenfalls gute Ca-Lieferanten (225–785 mg Ca/100 g), allerdings mit dem Nachteil eines hohen Fettgehalts.

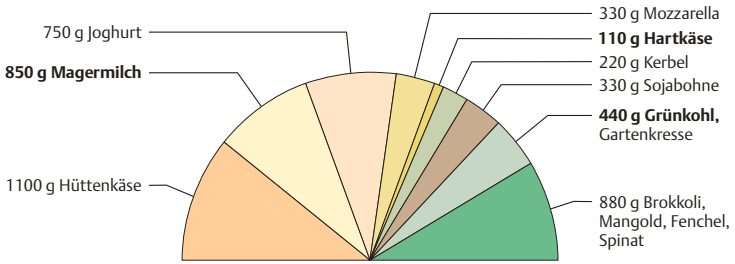
► **Ca-Bedarf und -Zufuhr.** Der Ca-Bedarf (**B**) ist aufgrund der Ca-Homöostase und fehlender (zugänglicher) Messgrößen nicht aus Bilanzuntersuchungen zu ermitteln. Obwohl sich der Mensch kurzfristig an sehr geringe Ca-Mengen (< 200 mg) anpassen kann, muss davon ausgegangen werden, dass langfristig die **Mindestzufuhr** bei Erwachsenen 500 mg/Tag nicht unterschreiten sollte. Um individuelle Schwankungen abzufangen, sind Sicherheitszuschläge notwendig. Die derzeitigen DGE-Empfehlungen berücksichtigen, dass in Zeiten des Körperwachstums zur Sicherung der maximalen Skelettkalzifizierung größte Mengen an Ca zugeführt werden sollten. Der **Erhaltungsbedarf** in höherem Lebensalter hingegen wird mit 1000 mg/Tag wieder niedriger angesetzt. Diese Bedarfszahlen werden von vielen Wissenschaftlern nicht als „optimale Versorgung" angesehen: So schlägt z. B. das NIH (US National Institute of Health) im Wachstum und für Frauen nach der Menopause bis zu 1500 mg Ca/Tag vor. Es wird derzeit davon ausgegangen, dass eine **optimale Ca-Zufuhr** zu allen Lebenszeiten, besonders aber bis zum 35. Lebensjahr, positiv in die Ca-Bilanz eingeht und damit im Sinne einer Osteoporoseprävention wirkt. Eine hoch dosierte Supplementation ist jedoch wahrscheinlich mit einem höheren Risiko für Herzinfarkt assoziiert; jede Supplementation sollte daher mit der Zufuhr über die Nahrung abgestimmt sein, um im Bereich der Empfehlung zu bleiben.

Die **tatsächliche Ca-Zufuhr** weicht von diesen Mengen ab. So werden heute im Durchschnitt, über alle Altersstufen betrachtet, 650–900 mg/Tag aufgenommen, was die Referenzwerte z. T. nur zu 56 % erfüllt. Das größte Defizit ist in der Altersgruppe Jugendliche zu verzeichnen.

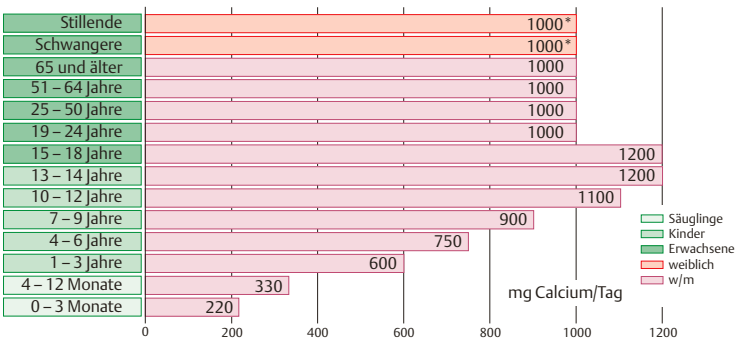
Von den möglichen **Ca-Mangelerscheinungen (C)** ist heute die Osteoporose (S. 388) von größter Bedeutung. Sie äußert sich bei Frauen nach der Menopause in Form von Wirbelbrüchen, in höherem Alter auch bei Männern als Oberschenkelhalsfraktur.

A. Vorkommen und Tagesbedarf

Der Tagesbedarf von 1000 mg Calcium ist enthalten in:

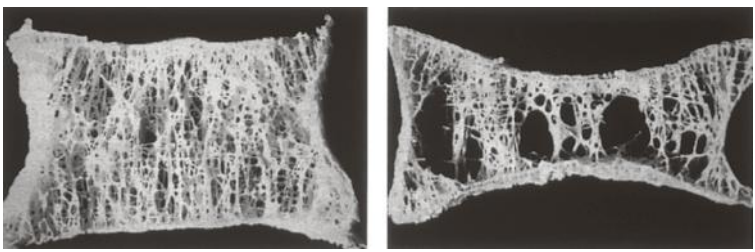


B. Zufuhrempfehlungen (DACH, 2013)



*Schwangere und Stillende unter 19 Jahren: 1200 mg

C. Mangelerscheinungen



normaler Wirbelkörper | Osteoporose

Abb. 11.3

Phosphor

Phosphor (1 mmol = ca. 31 mg) liegt im Körper fast ausschließlich in Form von Phosphat vor und ist so an der Bildung von z. B. Hydroxylapatit (Ca-Phosphat) im Knochen sowie organischen Estern, wie z. B. ATP und Phospholipiden, beteiligt. Von den ca. 700 g Gesamtkörperbestand (als Phosphor berechnet) befinden sich 85 % im Knochen und nur ca. 1 % in der Extrazellulärflüssigkeit.

► **Regulation des Phosphats.** Obwohl die Regulationsmechanismen des Phosphathaushalts eng mit denen der Ca-Homöostase verknüpft sind, unterliegt der Plasma-Phosphat-Spiegel wesentlich größeren Schwankungen (0,7– 1,5 mmol/l). Da aufgrund des Löslichkeitsprodukts eine Erhöhung des Plasma-Phosphat-Spiegels (**A**) zu einer Verringerung des freien, ionisierten Ca führt, resultiert daraus eine vermehrte PTH-Sekretion. Dies führt an der Niere zwar zu einer gesteigerten Phosphatexkretion; die gleichzeitig zu erwartende Bildung von 1,25-$(OH)_2$-D wird jedoch durch die hohen Phosphatspiegel unterdrückt. Die verminderten 1,25-$(OH)_2$-D-Konzentrationen führen zu einer Reduktion der Phosphatresorption im Darm sowie zu verminderter Freisetzung in den Knochen. Diese Verknüpfungen sichern eine Senkung des Phosphatspiegels ohne gravierende Änderungen im Ca-Haushalt. Besteht diese Situation allerdings langfristig, so kommen Auswirkungen des erhöhten PTH und des erniedrigten 1,25-$(OH)_2$-D zum Tragen: Knochenveränderungen bis hin zu Spontanfrakturen. Dieses als „sekundärer Hyperparathyreodismus" bezeichnete Bild tritt v. a. bei Niereninsuffizienz auf, wenn Phosphat nicht mehr renal ausgeschieden werden kann.

► **Phosphor-Vorkommen.** Phosphor kommt in allen **Lebensmitteln** (**B**) als Phosphat vor. Fleisch und Fisch enthalten ca. 200 mg/100 g (Angaben als Phosphor), Milchprodukte bis zu 1100 mg/100 g. Schmelzkäse ist sehr phosphatreich, da bei der Herstellung Phosphate als Schmelzsalze zugesetzt werden. Getreidemehl enthält je nach Ausmahlungsgrad 100–400 mg/100 g; allerdings wird der in den äußeren Randschichten als Phytat gebundene Phosphor schlecht resorbiert.

► **Phosphor-Zufuhr.** Neuerdings wird für Phosphor eine **Zufuhrempfehlung** ausgesprochen (**C**). Vom früher üblichen Hinweis auf ein wünschenswertes Ca:P-Verhältnis von 1:1 wird abgerückt. Die **tatsächliche Zufuhr** liegt über den Zufuhrempfehlungen. Neuere Untersuchungen zeigen bei Frauen eine tägliche Phosphoraufnahme von ca. 1200 mg, bei Männern von ca. 1300 mg. Im Vergleich liegt die Zufuhr an Phosphor immer über der Ca-Aufnahme (Ca:P-Verhältnis 1:1,5 = ca. 0,65). Phosphor gilt daher nicht als kritischer Mineralstoff. Eine Besonderheit stellt die ausschließliche Ernährung mit Muttermilch dar. Für den voll gestillten Säugling ist nicht etwa Ca, sondern Phosphor das limitierende Element für die Knochenmineralisation. Muttermilch enthält nur ca. halb soviel Phosphor wie Ca, was zu einer Entlastung der bei Neugeborenen noch unreifen Niere führt.

Ein alimentärer **Phosphormangel** ist nicht bekannt. Nur bei parenteraler Ernährung sind Mangelerscheinungen beschrieben. Diese äußern sich zuerst als allgemeine körperliche Schwäche, wobei langfristig Auswirkungen auf das Skelett wahrscheinlich sind.

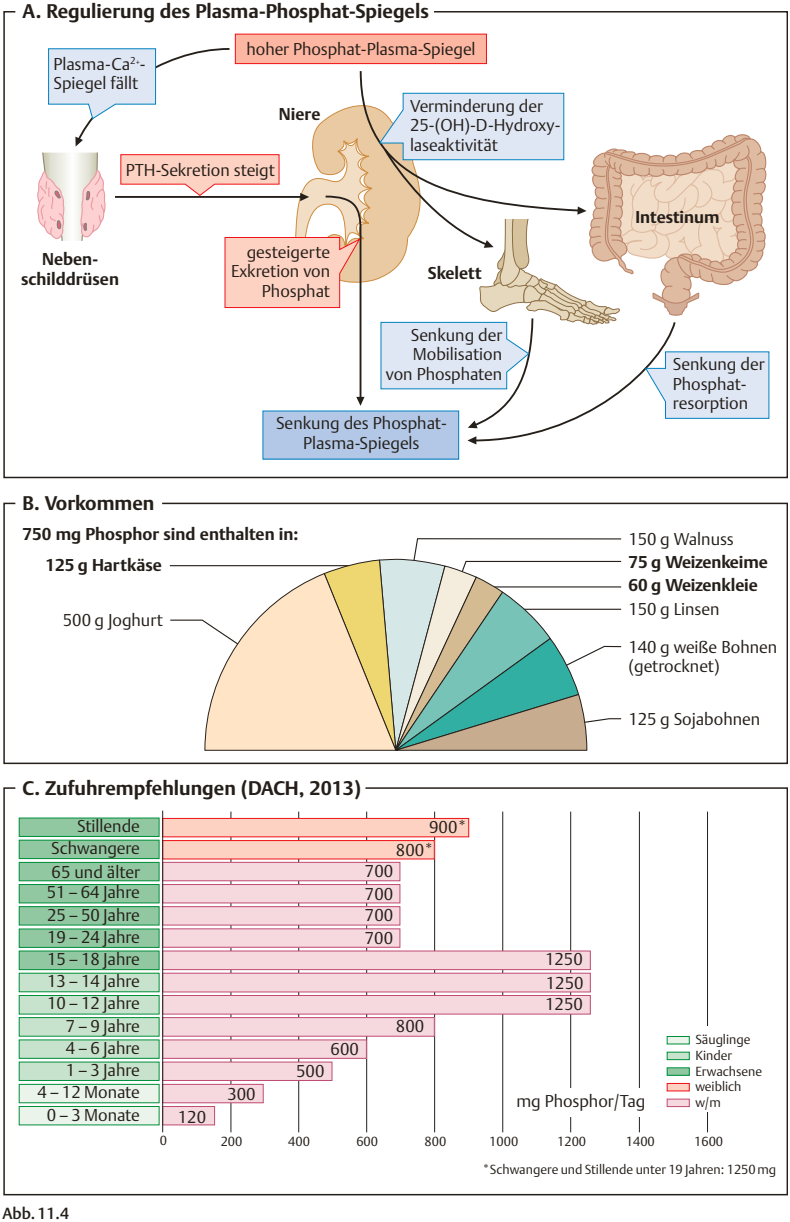

A. Regulierung des Plasma-Phosphat-Spiegels
hoher Phosphat-Plasma-Spiegel
Plasma-Ca²⁺-Spiegel fällt
Niere
Verminderung der 25-(OH)-D-Hydroxy-laseaktivität
PTH-Sekretion steigt
Intestinum
Neben-schilddrüsen
gesteigerte Exkretion von Phosphat
Skelett
Senkung der Mobilisation von Phosphaten
Senkung der Phosphat-resorption
Senkung des Phosphat-Plasma-Spiegels
B. Vorkommen
750 mg Phosphor sind enthalten in:
125 g Hartkäse
500 g Joghurt
150 g Walnuss
75 g Weizenkeime
60 g Weizenkleie
150 g Linsen
140 g weiße Bohnen (getrocknet)
125 g Sojabohnen
C. Zufuhrempfehlungen (DACH, 2013)
Stillende 900*
Schwangere 800*
65 und älter 700
51 – 64 Jahre 700
25 – 50 Jahre 700
19 – 24 Jahre 700
15 – 18 Jahre 1250
13 – 14 Jahre 1250
10 – 12 Jahre 1250
7 – 9 Jahre 800
4 – 6 Jahre 600
1 – 3 Jahre 500
4 – 12 Monate 300
0 – 3 Monate 120
0 200 400 600 800 1000 1200 1400 1600
mg Phosphor/Tag
Säuglinge
Kinder
Erwachsene
weiblich
w/m
*Schwangere und Stillende unter 19 Jahren: 1250 mg

Abb. 11.4

Magnesium

Der Körperbestand an Magnesium (Mg) beträgt etwa 1000 mmol (1 mmol = 24 mg), wovon nur ca. 1 % in der Extrazellulärflüssigkeit lokalisiert sind (**A**). Ca. 65 % befinden sich im Knochen – teilweise als mobilisierbarer Speicher. Mg ist ein typisches intrazelluläres Ion. Der Normbereich im Plasma (0,75–1,1 mmol/l) ist daher nur bedingt als Marker für den Mg-Status geeignet.

▶ **Mg-Resorption.** Die Resorption von Mg (**A**) erfolgt über den gesamten Dünndarm, wobei sowohl eine sättigbare Komponente (erleichterte Diffusion) als auch eine rein passive Diffusion nachgewiesen sind. Bei physiologischen Konzentrationen wird die Resorptionsrate durch Ca und Phosphat nur unwesentlich beeinflusst, auch scheint 1,25-$(OH)_2$-D für die Mg-Resorption nicht entscheidend zu sein. Da mehr als 60 % des Blut-Mg als freies, ionisiertes Mg^{2+} und weitere 10 % komplexiert an kleine organische Moleküle wie z. B. Citrat vorliegen, werden große Mengen (ca. 200 mmol/Tag) in der Niere filtriert. Die Rückresorption, v. a. in der Henle-Schleife, ist sehr effektiv und so reguliert, dass im Mg-Mangel die Ausscheidung im Urin gegen 0 geht.

▶ **Wirkungen von Magnesium.** Magnesium ist in seiner **Funktion** als **Cofaktor** von ca. 300 Enzymen an fast allen anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen beteiligt. In vielen Reaktionen tritt Mg^{2+} als ATP-Mg^{2+}-Komplex auf, der während der Reaktion mit dem Enzym und dem Substrat komplexiert und so die Übertragung eines Phosphatrestes ermöglicht. Viele andere Mg-Wirkungen sind auf dessen Ähnlichkeit mit Ca zurückzuführen, weshalb Mg auch als physiologischer **Ca-Antagonist** angesehen wird. Durch Mg wird sowohl der Einstrom extrazellulären Ca durch spezifische Ca-Kanäle als auch die intrazelluläre Ca-Wirkung moduliert. Auch K^+-Kanäle, v. a. am Herzmuskel, werden durch intrazelluläres Mg^{2+} beeinflusst.

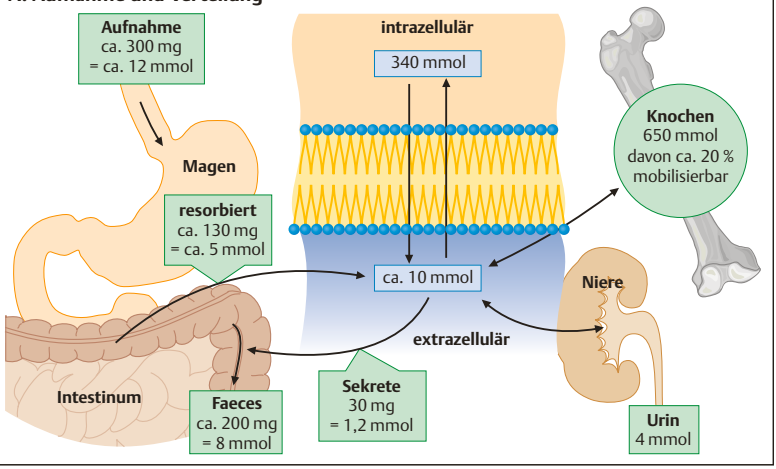
▶ **Vorkommen von Magnesium.** Magnesium ist nur in wenigen **Lebensmitteln** (**B**) reichlich vertreten. So enthalten zwar Weizenkeime und -kleie oder Sonnenblumenkerne bis zu 500 mg/100 g, sind aber quantitativ unbedeutend. Gängige Grundnahrungsmittel wie Getreidemehle, Fleisch und Gemüse sind eher Mg-arm, wobei generell Vollkornprodukte bessere Quellen darstellen.

▶ **Magnesium-Bedarf.** Der Mg-Bedarf (**C**) wurde in Bilanzstudien mit 3–4,5 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Zusätzlich können Verluste über Schweiß oder Medikamente wie z. B. Diuretika den Bedarf wesentlich erhöhen. Die DGE empfiehlt für den Erwachsenen 300 bzw. 350 mg Mg/Tag. In der Stillzeit wird von leichten Verlusten über Muttermilch ausgegangen, während für die Schwangerschaft kein Mehrbedarf gesehen wird. Angesichts der gerade bei Schwangeren verbreiteten Mangelsymptomatik ist diese Angabe jedoch umstritten.

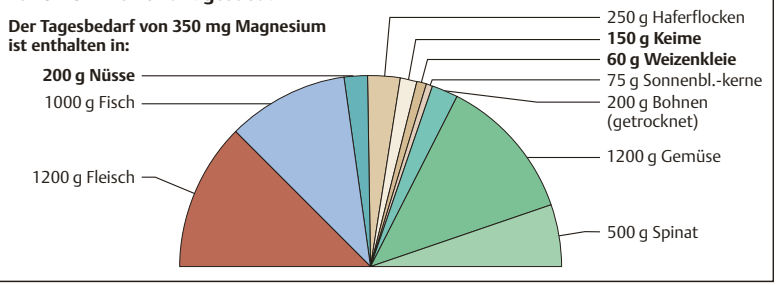
▶ **Magnesium-Zufuhr.** Die **tatsächliche** Zufuhr erreicht bei Erwachsenen annähernd die Empfehlungen. Mg gilt daher zwar nicht als Problemmineralstoff, jedoch wird eine eher marginale Versorgung in allen Altersklassen angenommen.

Die klassische **Mg-Mangel-Symptomatik** – neuromuskuläre Störungen bis hin zur Tetanie – ist bei westlicher Ernährung nicht zu erwarten. Von weitaus größerer Bedeutung sind prophylaktische und therapeutische Wirkungen optimaler oder sogar erhöhter Mg-Pools, z. B. in Hinblick auf eine Kardioprotektion, nächtliche Wadenkrämpfe oder Wehenhemmung.

A. Aufnahme und Verteilung



B. Vorkommen und Tagesbedarf



C. Zufuhrempfehlungen (DACH, 2013)

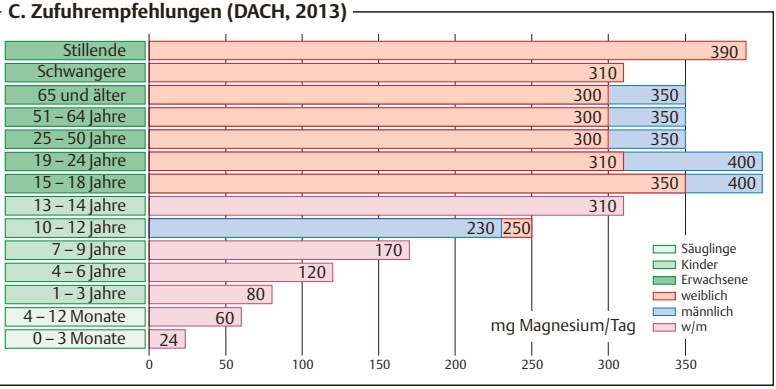


Abb. 11.5

Schwefel

Obwohl Schwefel (S, 1 mmol = 32 mg) im Organismus eine Vielzahl wichtiger Funktionen ausübt, wird er in Abhandlungen über essenzielle Nährstoffe selten erwähnt.

► **Aufnahme und Ausscheidung von Schwefel.** Da die **Aufnahme** vorwiegend in Form der S-haltigen Aminosäuren Methionin und Cystein erfolgt, entspricht der Resorptionsmechanismus dem der Aminosäuren (S. 134). Die **Ausscheidung** erfolgt vorwiegend via Niere in Form von anorganischem Sulfat (**A**). Der Abbauweg der beiden Aminosäuren führt über Sulfonylpyruvat und Schwefeldioxid (SO_2) zu **Sulfit** (SO_3^{2-}), einer sehr reaktionsfähigen Substanz. Da sie mit Thiamin, Proteinen, NAD und anderen wichtigen Zellbestandteilen reagiert, muss sie schnell durch eine Sulfitoxidase entfernt werden. Dadurch bleibt die intrazelluläre Sulfitkonzentration sehr niedrig; das Oxidationsprodukt Sulfat (SO_4^{2-}) ist untoxisch und wird in der Niere filtriert. Sulfit wird in geringen Mengen auch mit der Nahrung aufgenommen, da eine Reihe von Produkten „geschwefelt" werden (mit SO_2 behandelt), um damit oxidativen und mikrobiellen Veränderungen vorzubeugen.

Ein Nebenweg des Cysteinabbaus führt zu Taurin, welches mit Gallensäuren konjugiert wird. Der Abbau von S-haltigen Glykosaminoglycanen liefert ebenfalls direkt Sulfat, wobei hier spezielle Sulfatasen die Abspaltung von der Aminogruppe übernehmen. Die Ausscheidung von z. B. Steroiden erfolgt durch Veresterung mit Schwefelsäure, sodass ca. 10 % des S im Urin als Estersulfat (z. B. Östronsulfat) vorliegt.

Neben der Bedeutung von Methionin und Cystein für die Struktur von Proteinen (z. B. durch Disulfidbrücken) können endogen eine Vielzahl S-haltiger Substanzen synthetisiert werden (z. B. Heparin oder Cerebroside).

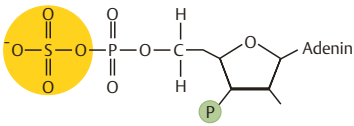
► **Vorkommen und Bedarf von Schwefel.** In allen Protein-haltigen **Lebensmitteln** (**B**) ist S enthalten. Die Konzentration korreliert meist gut mit dem Gehalt an Methionin und Cystein, wobei v. a. in Gemüse auch Nicht-Protein-S vorkommt (z. B. Allicin in Knoblauch). Eine Angabe zum **Bedarf** von Schwefel existiert nicht. Bei gemischter Ernährung werden ca. 1000–1300 mg S/Tag im Urin ausgeschieden, die wahrscheinlich die durchschnittliche, täglich resorbierte S-Menge widerspiegeln. **Mangelerscheinungen** sind nicht bekannt.

Es existieren jedoch einige Krankheitsbilder im Zusammenhang mit S. So gibt es sehr selten angeborene Störungen sowohl der Sulfatasen als auch der Sulfitoxidase, die mit mentalen Störungen gekoppelt sind. Hier wäre der Einsatz einer S-armen, Protein-reduzierten Diät denkbar.

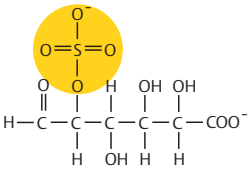
Toxische Reaktionen auf S-haltige Substanzen sind nicht selten. So kann sich z. B. durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff (H_2S), aber auch bei exzessivem Gebrauch von S als Abführmittel eine Sulfhämoglobinämie ausbilden, wodurch Hb irreversibel geschädigt wird und für den O_2-Transport nicht mehr zur Verfügung steht. Bekannt ist auch eine pseudoallergische Reaktion: 1–5 % aller Asthmatiker reagieren auf Sulfit. In diesen Fällen hilft nur die konsequente Vermeidung aller mit Schwefelverbindungen (E 220 – E 224 und E 226 – E 227) hergestellten Speisen. Da heute viele Halbfertigprodukte mit S konserviert werden, muss in Extremfällen auf jegliche industriell vorgefertigte Speise verzichtet werden.

A. Metabolismus

Aktivierte Formen von SO_4^{2-}

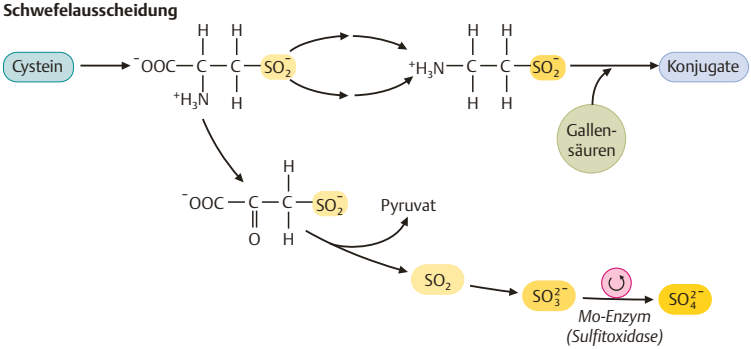


3'-Phosphoadenosin-5'-Phosphosulfat

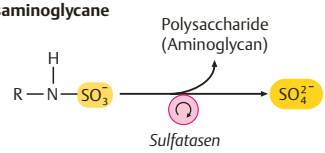


Ascorbinsäure-2-sulfat

Schwefelausscheidung



Glykosaminoglycane



B. Vorkommen

Die der täglichen obligaten Sulfatausscheidung im Urin entsprechende Menge Schwefel (1000 mg) ist enthalten in:

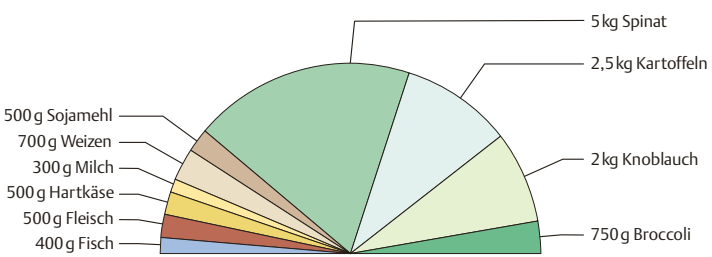


Abb. 11.6

Natrium und Chlorid

Natrium (Na, 1 mmol = 23 mg) und Chlorid (Cl, 1 mmol = 35 mg) sind die quantitativ wichtigsten Ionen des Extrazellulärraums und bestimmen damit dessen Gesamtvolumen und osmotischen Druck. Daneben haben Na und Cl eine Vielzahl von **Funktionen** auf zellulärer Ebene: Allein der Transport von anderen Ionen über die Zellmembran erfordert in den meisten Fällen Na^+- bzw. Cl^--abhängige Cotransporter oder Antiporter. Da sowohl für elektrische als auch für Transportvorgänge an Membranen ein primär Na^+-abhängiger elektrochemischer Gradient vorhanden sein muss, ist es nicht verwunderlich, dass v. a. Na^+ in engen Grenzen (im Plasma 135–145 mmol/l) reguliert wird.

► **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.** Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (**A**) hat zentrale Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Extrazellulärraums. V. a. in venösen Gefäßen findet eine kontinuierliche Messung der Wandspannung statt, die direkt mit dem osmotischen Druck und damit der Na^+-Konzentration verbunden ist. Ein Abfall führt zur Bildung von Angiotensin, welches wiederum in der Nebenniere die Freisetzung von Aldosteron bedingt – eine verstärkte Na-Rückresorption ist die Folge. Umgekehrt ruft eine Zunahme der Wandspannung in den Vorhöfen des Herzens die Bildung des atrialen natriuretischen Faktors (ANF) hervor, der an der Niere zu verstärkter Natriumausscheidung führt.

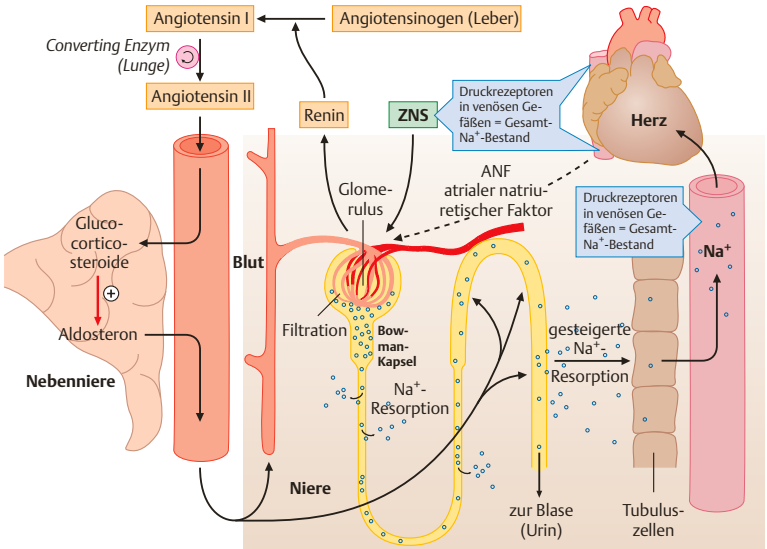
► **Vorkommen von Na.** In den **Grundnahrungsmitteln** (**B**) ist relativ wenig Na und Cl enthalten (Fleisch und Gemüse ca. 100 mg Na/100 g, in Getreide nur Spuren). Mit der Bearbeitung der Lebensmittel steigt der Gehalt jedoch sprunghaft an: Weizenmehl < 5 mg Na/100 g, Brot > 500 mg Na/100 g. „Gute" Na-Quellen finden sich heute reichlich: Käse oder Salami mit über 2000 mg/100 g, Salzheringe mit über 2500 mg Na/100 g stellen nur die Spitze des Eisbergs dar.

► **Zufuhr von Na und Cl.** Die **minimale** Zufuhr (**C**) an Na wurde aus Bilanzuntersuchungen für den Erwachsenen auf ca. 550 mg geschätzt. Alle Na-Angaben sind mit dem Faktor 1,5 zu multiplizieren, um auf die Werte für Chlorid zu kommen (= ca. 830 mg Cl/Tag für Erwachsene). Natrium lässt sich mit dem Faktor 2,5 in NaCl umrechnen, d. h. der Mindestbedarf an Na entspricht 1,5 g Kochsalz pro Tag. Die tatsächliche Aufnahme liegt bei ca. 3 g Na, entsprechend ca. 7,5 g Kochsalz pro Tag.

Ein **Na-** bzw. **Cl-Mangel** äußert sich identisch und ist aus der Funktion im Extrazellulärraum ableitbar. Messbar ist eine Hypoosmolarität im Plasma, was zu Wasserverschiebungen ins Gewebe, insbesondere ins Gehirn führt. Es dominieren daher zentralvenöse Symptome wie Kopfschmerz, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und generalisierte Krämpfe. Die bei Erkrankungen mit exzessiven Diarrhoen (v. a. Na-Verlust) bzw. Erbrechen (v. a. Cl-Verlust) auftretende Dehydratation kann bis zum Tod führen.

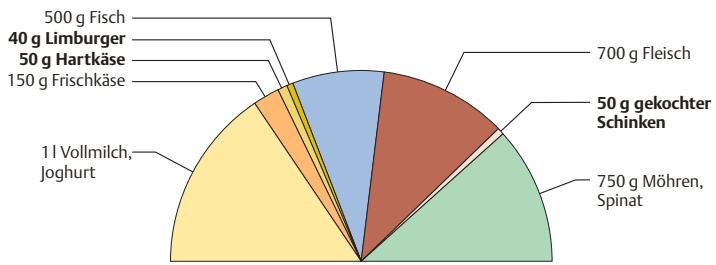
Von größerer Bedeutung ist heute die **überhöhte Na-Zufuhr** (verstärkt durch Cl) für die Pathogenese und Behandlung der Hypertonie. Bei entsprechender genetischer Prädisposition kann sich durch erhöhte NaCl-Zufuhr ein Bluthochdruck entwickeln. Da unbekannt ist, wer zu diesen „Salz-sensitiven" Menschen gehört, wird allgemein eine Reduktion des NaCl-Verzehrs zur Prophylaxe der Hypertonie angestrebt (< 6 g NaCl/Tag).

A. Regulation des Na-Haushalts



B. Vorkommen und Tagesbedarf von Natrium

Der geschätzte Tagesbedarf von 550 mg Natrium ist enthalten in:



C. Schätzwerte für minimale Zufuhr (DACH, 2013)

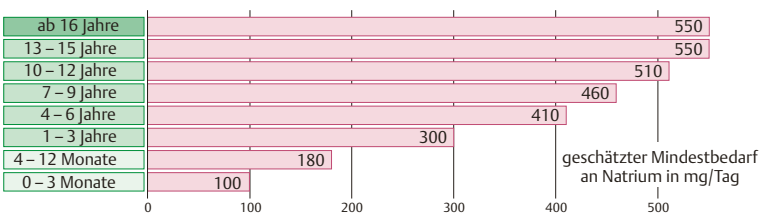


Abb. 11.7

Kalium

Der Kaliumbestand des Menschen hängt vom Anteil der stoffwechselaktiven Körpermasse (Lean Body Mass) ab; er beträgt bei Frauen ca. 100 g, bei Männern ca. 150 g (1 mmol = ca. 39 mg).

► **Resorption, Funktionen und Elimination von Kalium.** Die **Resorption** von Kalium (K) erfolgt nahezu quantitativ im oberen Dünndarm. Die Plasmakonzentration beträgt 3,5–5 mmol/l. Kalium ist das bestimmende intrazelluläre Ion (140 mmol/l) und ist zusammen mit Phosphat und Proteinen für den osmotischen Druck in der Zelle verantwortlich. Daneben wird das Ruhepotenzial einer Zelle durch die K^+-Leitfähigkeit (K-Ausstrom) bestimmt. Obwohl nur 2 % des K im Extrazellulärraum lokalisiert sind, reagiert der Organismus sehr empfindlich auf Schwankungen des Plasmaspiegels. So würde z. B. die Aufnahme einer großen Portion Pommes frites (ca. 70 mmol K) den Plasma-K-Spiegel nahezu verdoppeln und damit tödlich wirken. Da postprandial nur ca. 50 % dieses K im Urin erscheinen, kommt der Verschiebung in intrazelluläre Kompartimente große Bedeutung zu. Dies erfolgt nach einer Mahlzeit primär durch Insulin, welches über den Insulinrezeptor die Na^+-K^+-ATPase aktiviert und so K in die Zelle einschleust. Die renale **Elimination** läuft primär über aktive Sekretion in den distalen Tubulus – sie wird u. a. durch Aldosteron reguliert. Dieser Weg bietet den Vorteil, dass auch bei eingeschränkter Filtrationsrate zumindest teilweise noch K ausgeschieden werden kann und so lebensbedrohliche Blut-K-Spiegel lange Zeit verhindert werden.

► **Vorkommen von Kalium.** Kalium ist in allen **Lebensmitteln** (**A**) vorhanden. Gute Quellen sind einige Gemüsesorten wie Spinat, Mangold oder Feldsalat sowie einige Obstsorten. Am bekanntesten ist die Banane: Sie enthält zwar ca. 250 mg K/100 g, ist aber gleichzeitig auch sehr energiereich. Bezogen auf die Nährstoffdichte schneiden andere Obstsorten daher ebenso gut ab. Für alle Lebensmittel gilt: Bei der Zubereitung kann viel K via Wasch- und Kochwasser verloren gehen.

► **Bedarf und Zufuhr von Kalium.** Ein exakter **Bedarf** lässt sich für K nicht ermitteln, weshalb auch hier ein Mindestbedarf geschätzt wurde (**B**). Für Erwachsene werden 2 g K/Tag als ausreichend angesehen, was jedoch nicht mit einer optimalen Versorgung gleichzusetzen ist. So wirkt eine reichliche K-Zufuhr blutdrucksenkend – dies rechtfertigt eine Empfehlung über dem Mindestbedarf. Die **tatsächliche Zufuhr** liegt mit ca. 2,5 g K/Tag über dem Minimum und lässt in keiner Altersgruppe klinische Mangelsymptome erwarten.

Ein rein alimentärer **K-Mangel** ist selten. Häufiger kommt es durch Diarrhoen, Laxanzien- oder Diuretikagebrauch zu massiven K-Verlusten. Auch wird von Hypokaliämien durch exzessiven Lakritzekonsum berichtet: Lakritze hat aldosteronähnliche Wirkungen und fördert so die tubuläre K-Sekretion in der Niere. Die klinischen Folgen betreffen die Skelettmuskulatur (Schwäche bis zu Lähmungen), den Magen-Darm-Trakt (Obstipation bis zu Ileus) sowie das Herz: Typische Verlängerung des Aktionspotenzials der Herzmuskelzellen (**C**). Durch Azidose (z. B. bei diabetischem Koma), Digitalisintoxikation bzw. Niereninsuffizienz kann es zur lebensbedrohlichen **Hyperkaliämie** kommen. Bereits bei Plasmawerten > 6,5 mmol/l muss von einem akuten Notfall ausgegangen werden (Rhythmusstörungen bis hin zu Kammerflimmern).

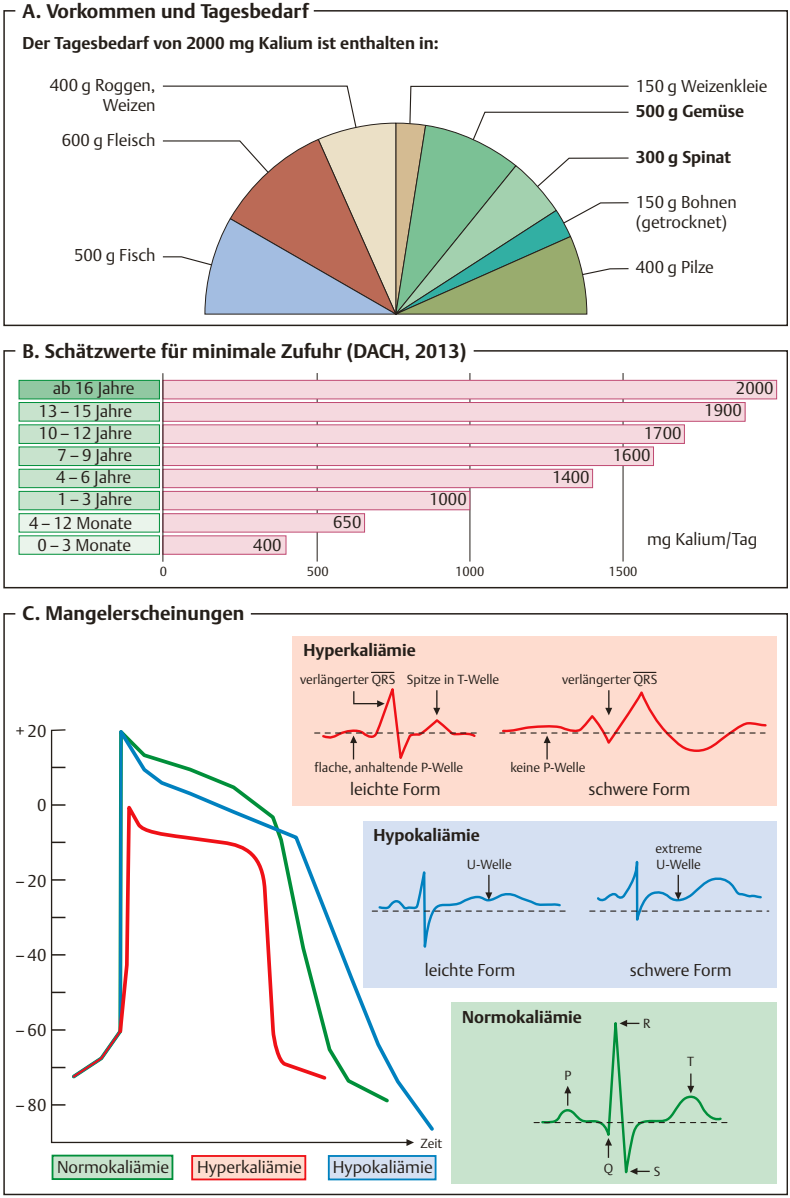

A. Vorkommen und Tagesbedarf
Der Tagesbedarf von 2000 mg Kalium ist enthalten in:
400 g Roggen, Weizen
600 g Fleisch
500 g Fisch
150 g Weizenkleie
500 g Gemüse
300 g Spinat
150 g Bohnen (getrocknet)
400 g Pilze
B. Schätzwerte für minimale Zufuhr (DACH, 2013)
ab 16 Jahre
13 – 15 Jahre
10 – 12 Jahre
7 – 9 Jahre
4 – 6 Jahre
1 – 3 Jahre
4 – 12 Monate
0 – 3 Monate
2000
1900
1700
1600
1400
1000
650
400
mg Kalium/Tag
0
500
1000
1500
C. Mangelerscheinungen
Hyperkaliämie
verlängerter QRS
Spitze in T-Welle
flache, anhaltende P-Welle
leichte Form
verlängerter QRS
keine P-Welle
schwere Form
Hypokaliämie
U-Welle
leichte Form
extreme U-Welle
schwere Form
Normokaliämie
R
P
T
Q
S
+ 20
0
– 20
– 40
– 60
– 80
Zeit
Normokaliämie
Hyperkaliämie
Hypokaliämie

Abb. 11.8

Eisen: Metabolismus

Eisen (Fe, 1 µmol = ca. 56 µg) ist für nahezu alle lebenden Organismen ein essenzieller Nährstoff. Der Gesamtkörperbestand beträgt 2,5–4 g; wichtigste Speicherorgane sind Leber, Milz, Darmschleimhaut und Knochenmark. Mehr als ⅔ des Bestandes befinden sich in der aktiven Arbeitsphase als Bestandteil des Hämoglobins. Die Serumkonzentration beträgt für Frauen 11–25 µmol/l, für Männer 12–30 µmol/l.

▶ **Eisenmetabolismus.** Der Metabolismus (**A**) des Fe stellt ein komplexes Zusammenspiel zwischen intra- und extrazellulären Proteinen dar. Damit wird erreicht, dass trotz minimalem Angebot, schlechter Verfügbarkeit, relativ kleinen Speichern, aber großen täglichen Umsatzraten auch unter Extrembedingungen lange Zeit der Bedarf gesichert werden kann. Mit der Nahrung werden pro Tag ca. 10–15 mg Fe zugeführt, die durch geringe Sekretion via Galle ergänzt werden. Resorbiert werden nur ca. 0,5–2 mg, die im Serum als **Fe-Transferrin** zirkulieren. Hierbei handelt es sich um ein Serumglykoprotein, das 2 Fe^{3+}-Ionen komplex bindet. In dieser Form wird Fe auch aus den Speichern, v. a. der Leber, aufgenommen. Auf diese Art werden pro Tag ca. 20–24 mg Fe im Serum transportiert. Trotzdem ist das Serumtransferrin normalerweise nur zu ca. ⅓ mit Fe^{3+} gesättigt, sodass für überschüssig aufgenommenes oder aus einem Zellabbau stammendes Fe eine große Eisenbindungskapazität zur Verfügung steht. Das zirkulierende $(Fe^{3+})_2$-Transferrin bindet an den **Eisen-Transferrin-Rezeptor** (TfR) der Zellen, worauf der gesamte Komplex mittels Endozytose in die Zelle aufgenommen wird. In den so entstandenen Vesikeln wird intrazellulär der pH-Wert durch eine H^+-ATPase in der Vesikelmembran abgesenkt. Dadurch löst sich Fe^{3+} vom Protein und steht der Zelle zur Verfügung. Das entstandene Apotransferrin wird in den Vesikeln wieder zur Zellmembran transportiert, ins Blut abgegeben und steht so für den erneuten Fe-Transport zur Verfügung.

▶ **Eisen-Resorption.** Aufgrund der schlechten Verfügbarkeit ist die **Resorption** von Fe im oberen Dünndarm von besonderer Bedeutung (**B**). In tierischen Produkten überwiegt an Hämoglobin gebundenes Fe^{2+} (Häm-Fe), welches an einen bis dato unbekannten Rezeptor bindet und so komplett in die Mukosazelle eingeschleust wird. Erst intrazellulär wird der Komplex durch die Hämoxygenase, die bei Fe-Mangel verstärkt exprimiert wird, aufgelöst. Nicht-Häm-Fe^{3+} wird im Darmlumen durch Reduktionsmittel wie z. B. Ascorbinsäure zu Fe^{2+} reduziert (Magen-HCl notwendig) und über einen speziellen Rezeptor aufgenommen. Häm- und Nicht-Häm-Fe wird nach Oxidation zu Fe^{3+} an der basolateralen Membran ausgeschleust und auf Apoferritin übertragen. Da freies Fe z. B. Zelllipide oxidieren kann, muss in allen Zellen mit hohem Fe-Gehalt eine Bindung an **Ferritin** erfolgen.

Der Enterozyt ist durch variable nutritive Zufuhr großen Schwankungen an freiem Fe unterworfen, die durch schnell induzierbare Ferritingehalte kompensiert werden. Der Komplex kann in Lysosomen aufgenommen werden und bildet so einen Teil des Fe-Speichers des Organismus. Die längerfristige Adaptation an wechselnde Fe-Angebote erfolgt durch Variation der Rezeptorenzahl an der Lumenseite.

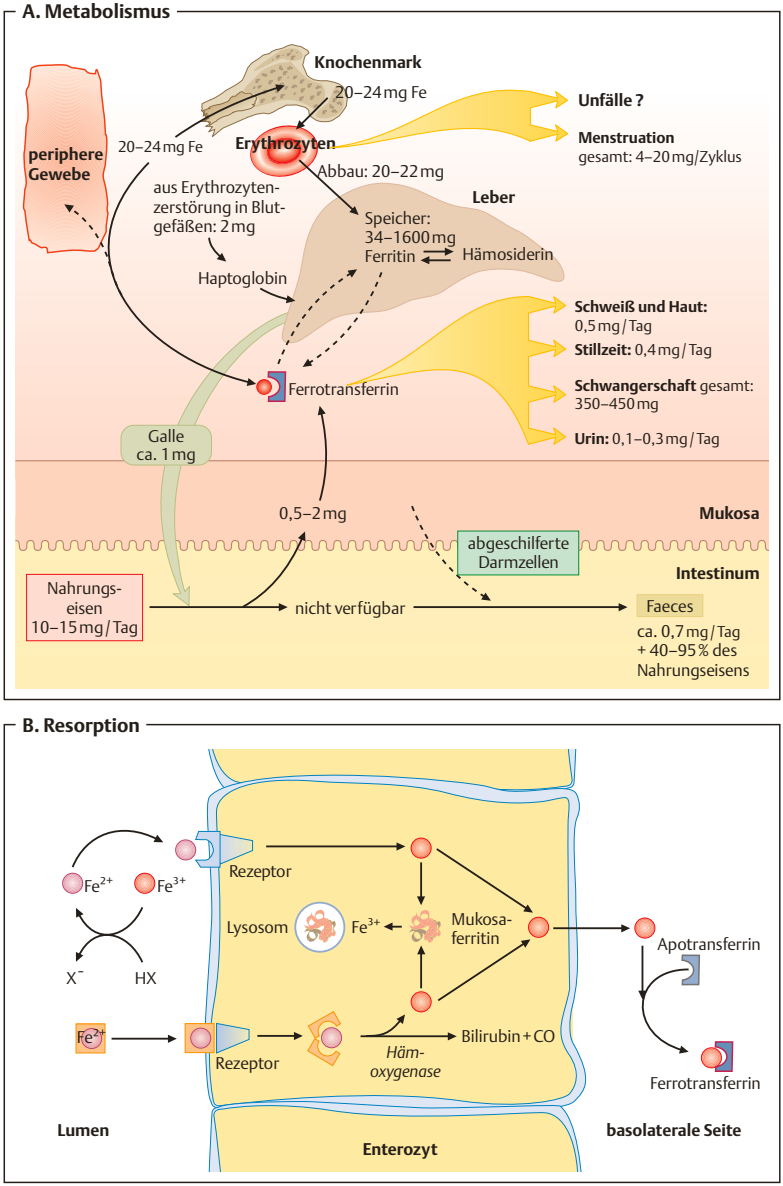

A. Metabolismus
Knochenmark
20–24 mg Fe
periphere Gewebe
20–24 mg Fe
Erythrozyten
Abbau: 20–22 mg
Unfälle ?
Menstruation
gesamt: 4–20 mg/Zyklus
aus Erythrozyten-zerstörung in Blut-gefäßen: 2 mg
Leber
Speicher: 34–1600 mg
Ferritin
Hämosiderin
Haptoglobin
Schweiß und Haut: 0,5 mg / Tag
Stillzeit: 0,4 mg / Tag
Schwangerschaft gesamt: 350–450 mg
Ferrotransferrin
Urin: 0,1–0,3 mg / Tag
Galle ca. 1 mg
0,5–2 mg
Mukosa
abgeschilferte Darmzellen
Intestinum
Nahrungs-eisen 10–15 mg / Tag
nicht verfügbar
Faeces
ca. 0,7 mg / Tag + 40–95 % des Nahrungseisens
B. Resorption
Rezeptor
Fe2+
Fe3+
Lysosom
Fe3+
Mukosa-ferritin
Apotransferrin
X−
HX
Fe2+
Rezeptor
Häm-oxygenase
Bilirubin + CO
Ferrotransferrin
Lumen
Enterozyt
basolaterale Seite

Abb. 11.9

Eisen: Funktion

Die **biochemischen Funktionen** des Eisens lassen sich in 3 Klassen zusammenfassen (**A**): Transport und Speicherung von Sauerstoff, Elektronentransport und enzymatische Reaktionen zur Substratoxidation bzw. -reduktion.

► **Transport von O_2.** Zur Bewegung von Sauerstoff (O_2) von der Umgebung (Lunge) hin zu zellulären Oxidasen wird O_2 reversibel an das zentrale Fe-Atom eines Porphyrinringes gebunden. In dessen Syntheseweg (**B**) ist die Aminolävulinatsynthase das geschwindigkeitsbestimmende Enzym. Da es eine sehr kurze Halbwertszeit hat (80 min), erfolgt die Regulation bereits auf der Ebene der Transkription: Freies Häm hemmt die Synthese des Enzyms. Der Einbau des Fe erfolgt durch die Ferrochelatase, die ebenfalls durch Häm gehemmt wird. Umgekehrt fördert freies Häm die Synthese des Proteinanteils (2α-, 2β-Ketten), sodass für die **Hämoglobinsynthese** ein Gleichgewicht der Substrate vorliegt. Wird die Bereitstellung von Fe aus Ferritin und/oder Transferrin zum begrenzenden Faktor, so kommt es zwangsläufig zu einer eingeschränkten Erythropoese und damit zur Anämie.

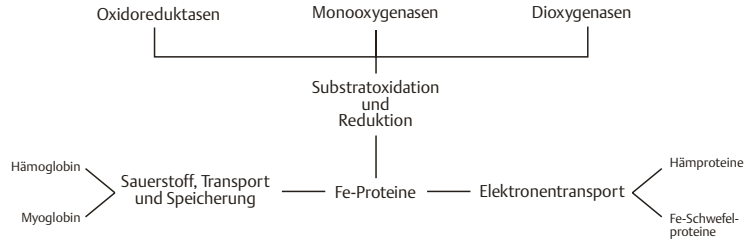
Das **Myoglobin**, das sich im Zytoplasma von Muskelzellen findet, enthält ebenfalls Häm, jedoch nur eine Proteinkette. Es erleichtert die Übergabe des O_2 von den Erythrozyten der Kapillaren ins Zytoplasma und in die Mitochondrien. Im Fe-Mangel ist Myoglobin drastisch reduziert, was für die stark Sauerstoff-abhängigen Muskelkontraktionen zum begrenzenden Faktor wird.

► **Elektronentransportkette.** Die Elektronentransportkette der inneren Mitochondrienmembran dient der Übertragung der Elektronen auf O_2. Sie besteht aus drei fest verankerten Enzymkomplexen sowie zwei beweglichen Überträgermolekülen, Ubichinon und Cytochrom C. Insgesamt sind an diesem Prozess 40 verschiedene Proteine beteiligt.

► **Fe als Elektronenüberträger bei Enzymen.** Vielen Enzymen zur Oxidation oder Reduktion von Substraten dient Fe ebenfalls als Elektronenüberträger. **Oxidoreduktasen** katalysieren z. B. die Oxidation von Aldehyden oder anorganischem Sulfit. Zur großen Gruppe der **Monooxygenasen** zählen z. B. die Aminosäuremonooxygenasen zur Bildung von 5-OH-Tryptophan und L-Dopa, beides Vorstufen von ZNS-Transmittern. Hierzu gehören auch die Cytochrome P_{450} – eine Enzymfamilie, der aufgrund geringer Substratspezifität Hunderte von Reaktionen zugeschrieben werden können. Zu den **Dioxygenasen** zählen die Amin- oder Aminosäuredioxygenasen, die z. B. an der L-Carnitin-Synthese und am Abbau verschiedener Aminosäuren beteiligt sind. Mit Ausnahme der Glutathionperoxidase enthalten alle Peroxidasen Fe. Auch NO-Synthasen gehören zu den Dioxygenasen. Mindestens zwei Isoformen enthalten nach derzeitigem Wissensstand Fe in Form von Häm, eventuell sind auch weitere Nicht-Häm-Fe-haltige katalytische Zentren beteiligt.

► **Folgen eines Fe-Mangels.** Trotz der Vielzahl der Fe-abhängigen Funktionen sind von einem Fe-Mangel nicht alle gleichmäßig betroffen. Bei einer nicht durch erhöhte Resorption oder verbessertem Recycling kompensierbaren Unterversorgung werden zuerst die Speicher entleert. Dieser symptomfreien Zeit schließt sich die verminderte Erythropoese an. Erst dann reduziert sich die Aktivität Fe-abhängiger Enzyme.

A. Funktion



B. Metabolismus des Häm-Eisens

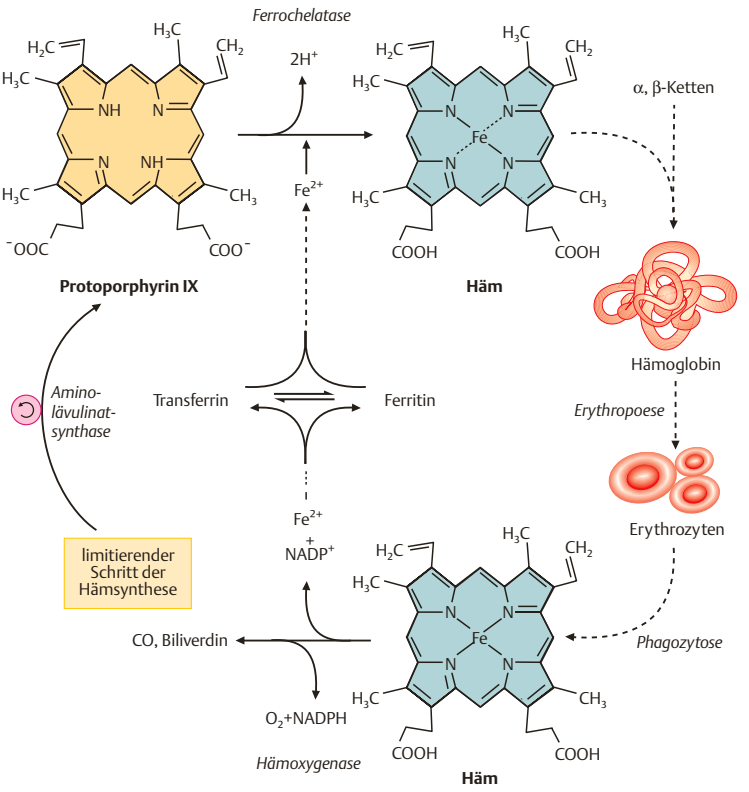


Abb. 11.10

Eisen: Vorkommen und Bedarf

Eisen (Fe) ist zwar in fast allen **Lebensmitteln** (**A**) vertreten, jedoch meist in sehr geringen Mengen. Der Gehalt in Obst oder Milchprodukten ist zu vernachlässigen, während einige Gemüsesorten und Getreideprodukte (z. B. Haferflocken 4,6 mg/100 g) durchaus gute Quellen darstellen können. Bei letzteren ist der Ausmahlungsgrad entscheidend: Der Fe-Gehalt sinkt bei der Verarbeitung zu Weißmehl um mehr als ⅔. Obwohl Fe Bestandteil des Myoglobins ist, sind Fleischprodukte nicht zwangsläufig als Fe-reich zu bezeichnen. So enthält Muskelfleisch nur ca. 2 mg/100 g; eine Ausnahme bildet Schweineleber (bis zu 15 mg/100 g).

► **Resorption von Fe.** Bei der Betrachtung von Fe-Gehalten in Lebensmitteln muss immer die **Verfügbarkeit** einbezogen werden. Prinzipiell gilt: Häm-Fe aus tierischen Produkten ist besser verfügbar und die Resorption ist weitgehend unabhängig von anderen Nahrungsinhaltsstoffen. Die Resorptionsquote wird mit 10–25 % angegeben. Nicht-Häm-Fe wird weitaus schlechter resorbiert (3–8 %), wobei die Verfügbarkeit entscheidend von anderen Nahrungsinhaltsstoffen abhängt: So können z. B. 75 mg Ascorbinsäure die Resorptionsquote um das 4-fache steigern. Alle Komplexbildner sowie große Mengen Ca-Salze oder Ballaststoffe verschlechtern die Verfügbarkeit.

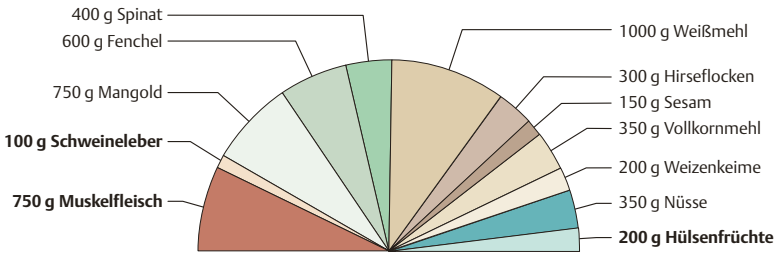
► **Bedarf und Zufuhr von Fe.** Der Bedarf (**B**) wird für den Mann mit 10 mg, für die menstruierende Frau mit 15 mg Fe/Tag angegebenen. Die **tatsächliche Zufuhr** liegt bei Männern über den Empfehlungen (15 mg/Tag), bei Frauen mit ca. 12 mg/Tag jedoch darunter.

In der **Schwangerschaft** nimmt der Bedarf sehr schnell zu. Es wird daher in Deutschland eine Empfehlung von 30 mg Fe/Tag für Schwangere ausgesprochen – angesichts einer realen Aufnahme von 12 mg/Tag ein diätetisch nicht erreichbarer Wert. Jahrzehntelang wurden daher prophylaktisch jeder Schwangeren Fe-Präparate verordnet. Gegen diese Praxis sprechen viele Befunde: So korreliert z. B. die Inzidenz von schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck mit der Höhe des Hämoglobin (Hb)-Spiegels. In den letzten Jahren tritt auch immer mehr die Frage in den Vordergrund, ob eine hohe Fe-Aufnahme die Entstehung freier Radikale in verschiedenen Geweben induzieren kann. So ist z. B. nicht auszuschließen, dass die Krebs-protektive Wirkung von Ballaststoffen im Kolon auf deren Fe-Bindungsvermögen beruht. Da bei geringer Fe-Aufnahme die Resorptionsquote um ein Vielfaches steigt, wird heute das Streben nach einer hohen Fe-Zufuhr immer mehr bezweifelt.

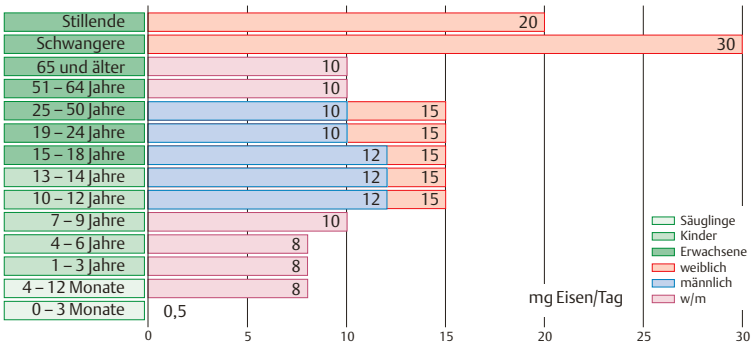
Unbestritten ist jedoch, dass weltweit Millionen Menschen eine klinisch manifeste **Fe-Mangelsymptomatik (C)** zeigen. Diese äußert sich früh in Form von Schleimhautveränderungen in Mund und Ösophagus. Auch Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Ermüdbarkeit werden oft einem latenten Fe-Mangel zugeschrieben. Wenn die Fe- und Hb-Werte einen manifesten Mangel mit charakteristischer **hypochromer Anämie** belegen, kommen z. B. Störungen der Thermoregulation (Kältegefühl), des sympathischen Nervensystems, der Schilddrüse sowie des Immunsystems hinzu. Vor allem bei Kindern kann sich die Anämie in Form verzögerter geistiger Entwicklung und Verhaltensstörungen äußern.

A. Vorkommen und Tagesbedarf

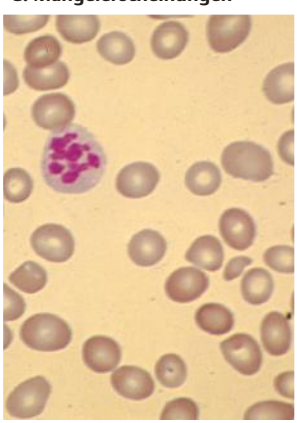
Der Tagesbedarf von 15 mg Eisen ist enthalten in:



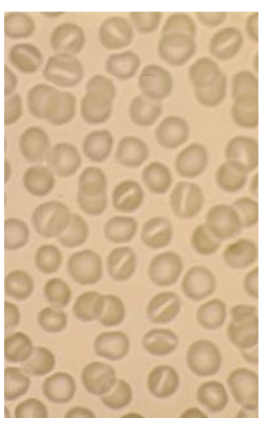
B. Zufuhrempfehlungen (DACH, 2013)



C. Mangelerscheinungen



normales Blutbild



Eisenmangelanämie

(aus: W. Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005)

Abb. 11.11

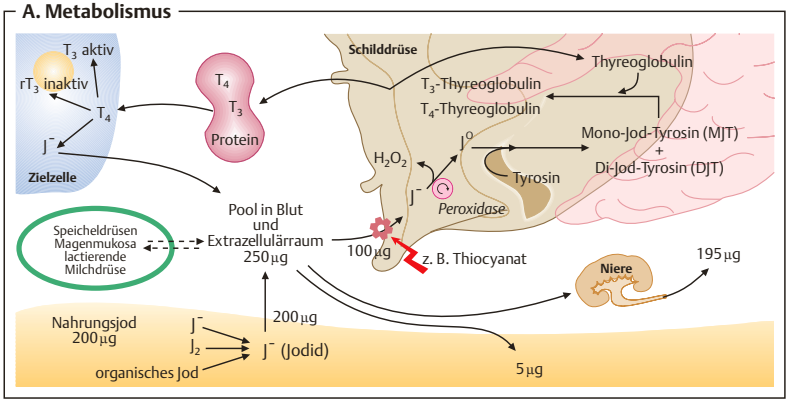
Jod: Metabolismus

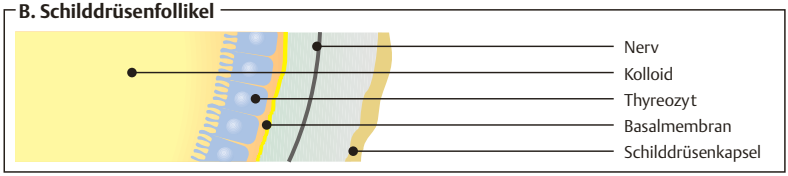
Jod (J, 1 µmol = 127 µg) kommt im Boden, in Pflanzen und im Meerwasser als Jodid (J^-) vor. Durch Sonnenlicht werden an den großen Meeresoberflächen täglich durch Oxidation von J^- etwa 400 000 t flüchtiges J_2 freigesetzt. Diese werden meist mit dem Regen wieder in Böden eingetragen – ein geschlossener Zyklus. Trotzdem sind in großen Teilen der Erde die Böden und damit auch die Nutzpflanzen an Jod verarmt. Dies führt dazu, dass weltweit etwa 1 Milliarde Menschen mit dem Risiko für Jod-Mangel-Erkrankungen leben. Jodmangel ist die häufigste Ursache für vermeidbare geistige Schäden.

Diese epidemiologischen Eckdaten sind v. a. angesichts des auf effektiven Recycling ausgelegten **Metabolismus (A)** verwunderlich. Von den täglich primär in Form von Jodid zugeführten 200 µg Jod (Empfehlung) werden nahezu 100 % als J^- resorbiert. Vom Gesamtkörperbestand (10–20 mg) befinden sich nur minimale Mengen im Extrazellulärraum (250 µg); ca. die Hälfte des Jods ist in der Schilddrüse, die verbleibenden 50 % im Intrazellulärraum lokalisiert. Eine relativ unbedeutende Speicherung erfolgt in Speicheldrüsen, Magenmukosa und der laktierenden Brustdrüse. Mittels eines aktiven, durch z. B. Thiocyanat (Zigarettenrauch) hemmbaren Prozesses wird J^- schnell in die Schilddrüse (Thyreoidea) aufgenommen. Überschüssiges J^- wird vorwiegend via Niere ausgeschieden.

► **Synthese und Speicherung der Schilddrüsenhormone.** In der Schilddrüse laufen mehrere räumlich getrennte Vorgänge ab. Die Schilddrüsenfollikel **(B)** bestehen aus einer einschichtigen Lage Thyreozyten, die ein Kolloid im Hohlraum begrenzen. Dieses Kolloid ist der Synthese- und Speicherort der Schilddrüsenhormone. Dazu wird im Thyreozyt ein Protein (Thyreoglobulin) gebildet, welches mittels Exozytose ins Kolloid abgegeben wird. Im gleichen Exozytosevesikel wird auch J° transportiert, das zuvor aus J^- durch Oxidation (Peroxidase) entstanden ist. Bei der anschließenden **Jodination** wird Jod in Tyrosylreste des Thyreoglobulins eingebaut, sodass Mono-Jod- und Di-Jod-Tyrosylreste gebildet werden. Durch die folgende Kopplung entsteht **Trijodthyronin T_3** bzw. **Tetrajodthyronin T_4 (C)**. Der so gebildete Schilddrüsenhormonspeicher im Kolloid reicht für ca. 2 Monate ohne Jodzufuhr aus.

Bei Bedarf wird das gesamte Thyreoglobulin mittels Endozytose in den Thyreozyten aufgenommen, durch Lysosomen proteolytisch gespalten und T_3 und T_4 ins Blut abgegeben. Das dabei zwangsläufig aus überschüssigen Mono- bzw. Di-Jod-Tyrosylresten anfallende Jod wird intrazellulär recycelt. Im Plasma sind T_3 und T_4 (auch Thyroxin genannt) an Proteine, v. a. dem in der Leber synthetisierten Thyroxin-bindenden Globulin (TBG), gebunden. Auf diese Weise wird eine Filtration in der Niere ausgeschlossen. Darüber hinaus wird in der Schilddrüse vorwiegend das relativ inaktive T_4 gebildet, sodass auch im Plasma T_4 ca. 20-fach höher konzentriert ist. In der Zielzelle wird T_4 in die aktive Form T_3 umgewandelt, wobei ein Jodmolekül frei wird. Auch dieses Jod verlässt als J^- die Zelle und geht erneut in den **Jodkreislauf** ein. Das T_4 kann aufgrund der gesteuerten Umwandlung zu T_3, einer effektiven Bindung an Plasmaproteine und einer langen Halbwertszeit (7 Tage) als wichtiger Speicher für die Schilddrüsenhormone angesehen werden.


A. Metabolismus
T3 aktiv
rT3 inaktiv
T4
J-
Zielzelle
T4
T3
Protein
Schilddrüse
Thyreoglobulin
T3-Thyreoglobulin
T4-Thyreoglobulin
J0
H2O2
J-
Peroxidase
Tyrosin
Mono-Jod-Tyrosin (MJT)
+
Di-Jod-Tyrosin (DJT)
Speicheldrüsen
Magenmukosa
lactierende
Milchdrüse
Pool in Blut
und
Extrazellulärraum
250 µg
100 µg
z. B. Thiocyanat
Niere
195 µg
Nahrungsjod
200 µg
J-
J2
organisches Jod
J- (Jodid)
200 µg
5 µg


B. Schilddrüsenfollikel
Nerv
Kolloid
Thyreozyt
Basalmembran
Schilddrüsenkapsel

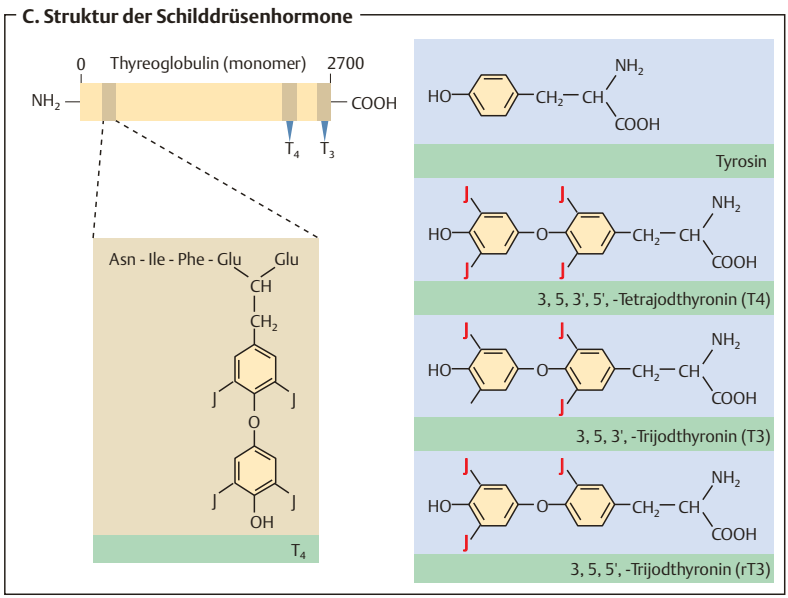

C. Struktur der Schilddrüsenhormone
0
Thyreoglobulin (monomer)
2700
NH2
COOH
T4
T3
Asn - Ile - Phe - Glu
Glu
CH
CH2
J
O
OH
T4
HO
CH2
CH
NH2
COOH
Tyrosin
3, 5, 3', 5', -Tetrajodthyronin (T4)
3, 5, 3', -Trijodthyronin (T3)
3, 5, 5', -Trijodthyronin (rT3)

Abb. 11.12

Jod: Funktion und Mangel

Die derzeit einzig bekannte **Funktion** von Jod besteht in dessen Beteiligung an den Schilddrüsenhormonen. Obwohl deren metabolische Wirkungen seit langem bekannt sind, ist der molekulare Mechanismus weitgehend ungeklärt. Das vorwiegend intrazellulär entstandene T_3 (**A**) kann aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften in den Zellkern eintreten und dort an einen spezifischen T_3-Rezeptor binden. Dieser mit der DNA verbundene Hormon-Rezeptor-Komplex induziert die Transkription in vielen Zellen.

► **Auswirkungen der Schilddrüsenhormon-induzierten Proteinsynthese.** Die Auswirkungen der damit einsetzenden Proteinsynthese sind vielfältig. Der Grundumsatz und damit der O_2-Verbrauch fast aller Gewebe sind erhöht. Durch Hydrolyse von ATP und Stimulation des Sympathicus erhöht sich die Körpertemperatur. Der gesamte Kohlenhydratmetabolismus wird stimuliert, zusätzlich kann die Lipolyse unterstützt werden. Die normale Reifung und Entwicklung des Nervensystems, aber auch der Knochen und anderer Gewebe ist von Schilddrüsenhormonen – z. T. durch synergistische Wirkung auf das Wachstumshormon – abhängig. Die Interaktionen mit Catecholaminen (z. B. Adrenalin) sind z. T. über die Beeinflussung der Anzahl an α- und β-Rezeptoren in verschiedenen Geweben bedingt. Dies äußert sich z. B. am Herz als positiv chronotrope Wirkung.

► **Regulation der Schilddrüsenhormone.** Wegen dieser vielseitigen Auswirkungen auf den Gesamtmetabolismus ist eine strenge **Regulation** (**B**) der Schilddrüsenhormonaktivität notwendig. Diese erfolgt prinzipiell auf 3 Ebenen. Das im Hypothalamus gebildete TRH (Thyreotropin Releasing Hormon) bewirkt in der Hypophyse die Freisetzung von TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon), das wiederum in der Schilddrüse sämtliche Synthese- und Sekretionsvorgänge für T_3/T_4 stimuliert. Diese **neuroendokrine Achse** wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst: So erhöhen z. B. Kälte und Stress die TRH-Ausschüttung, während T_4 über das intrazellulär in der Hypophyse gebildete T_3 im Sinne einer negativen Feedback-Regulation die TSH-Freisetzung hemmt. Die zweite Ebene bildet das **Angebot an Jodid**: Geringe Jodkonzentrationen stimulieren die Hormonsynthese unabhängig von TSH. Schließlich erfolgt eine Regulation in jeder Zielzelle. Zwei unterschiedliche, jeweils einzeln von verschiedenen Faktoren regulierte **Dejodasen** produzieren das aktive T_3 bzw. bei mangelndem Bedarf die inaktive Form rT_3.

Trotz dieser vielschichtigen Regulation sind Schilddrüsenerkrankungen mit Hypo- bzw. Hyperthyreose nicht selten. Häufigste Folge des **Jodmangels (C)** ist der Kropf (Struma), der eine kompensatorische Hypertrophie der Thyreoidea darstellt. Nach pessimistischen Schätzungen weisen bis zu 30 % der deutschen Bevölkerung ein Struma auf. Eine durch Jodmangel induzierte Hypothyreose hat v. a. bei Neugeborenen schwerwiegende Folgen. Sie äußert sich zu Beginn als Trinkfaulheit, Obstipation o. ä. Später werden Wachstumsrückstand und Störungen des ZNS sichtbar. Das Vollbild dieser Entwicklung wird als **Kretinismus** bezeichnet. In Deutschland wird bei Neugeborenen routinemäßig ein Suchtest auf TSH durchgeführt, der schwere Fälle ausschließen sollte.

Ein Struma kann sich innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre der Behandlung zurückbilden.

Eine englische Studie aus dem Jahre 2013 konnte zeigen, dass eine ungenügende Jodversorgung während der Schwangerschaft mit einer verzögerten Entwicklung kognitiver Fähigkeiten und anderen Entwicklungsstörungen einhergeht. Dies unterstreicht die Bedeutung einer ausreichenden Jodversorgung, auch jenseits der Entwicklung zum Struma bzw. Kretinismus.

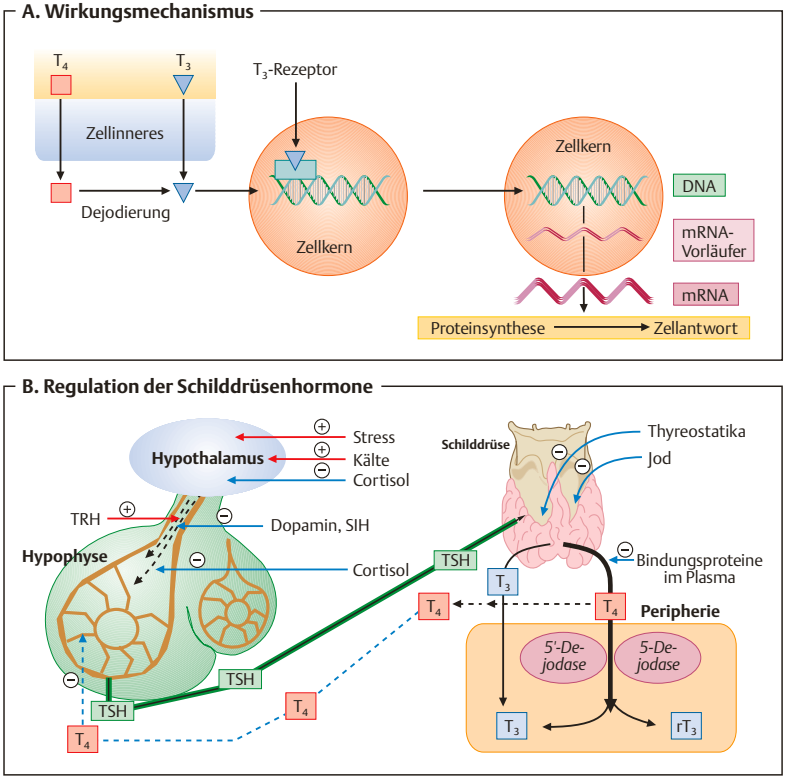

A. Wirkungsmechanismus
T4
T3
Zellinneres
Dejodierung
T3-Rezeptor
Zellkern
Zellkern
DNA
mRNA-Vorläufer
mRNA
Proteinsynthese
Zellantwort
B. Regulation der Schilddrüsenhormone
Hypothalamus
Stress
Kälte
Cortisol
TRH
Dopamin, SIH
Hypophyse
Cortisol
TSH
TSH
TSH
T4
T4
Schilddrüse
Thyreostatika
Jod
Bindungsproteine im Plasma
T4
T3
T4
Peripherie
5'-De-jodase
5-De-jodase
T3
rT3
C. Jodmangel
Kretinismus
Jodmangel-Struma

Abb. 11.13

Jod: Vorkommen und Bedarf

Jod kommt zwar in allen **Lebensmitteln** (**A**) in Spuren vor, größere Mengen finden sich jedoch ausschließlich in dem Meerwasser entstammenden Produkten. Da Algen bei uns nicht zu den gängigen Nahrungsmitteln gehören und aufgrund des nicht standardisierten Jodgehaltes vor deren Verzehr gewarnt wird, kommen in der Praxis als gute Jodquellen nur Seefische in Betracht: Schellfisch, Seelachs, Scholle oder Kabeljau enthalten bis zu 140 µg Iod/100 g, Süßwasserfische wie z. B. Forelle dagegen nur ca. 2 µg/100 g.

► **Zufuhr von Jod.** Die **Zufuhrempfehlungen** (**B**) der DGE gehen von 200 µg Jod/Tag für den Erwachsenen bei einem deutlichen Mehrbedarf während Schwangerschaft und Stillzeit aus.

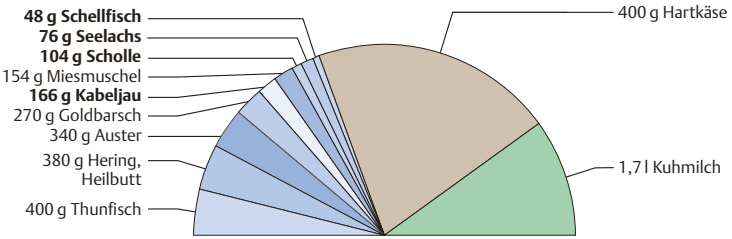
Da Ernährungserhebungen meist ebenfalls mit Hilfe von Nährwertdatenbanken ausgewertet werden, schwanken auch die Angaben zur **tatsächlichen Zufuhr**. Zieht man Bilanzstudien (via Urinausscheidung) ein, so kann von einer täglichen Aufnahme aus nicht jodierten Lebensmitteln von 30–90 µg ausgegangen werden. Dies ist der Durchschnitt in Deutschland; aufgegliedert ergeben sich große regionale Unterschiede. Früher war der Kropf eine typische Erscheinung in süddeutschen Mittelgebirgen – auch heute noch ist die Inzidenz in Baden-Württemberg und Bayern ca. 8-mal so hoch wie in norddeutschen Küstenregionen. Mit zunehmender Verfügbarkeit von Seefisch hat dieses Nord-Süd-Gefälle etwas abgenommen. Dennoch zählt Deutschland zu den typischen Jod-Mangel-Gebieten (**C**).

Zur **Jod-Mangel-Prophylaxe** hat die Schweiz bereits 1922 das **jodierte Speisesalz** eingeführt; bei uns ist es seit einer Gesetzesänderung 1993 möglich, mit Natriumjodid angereichertes Salz (15–25 µg Jod/g) auch in industriell gefertigten Lebensmitteln einzusetzen. Bezogen auf mittlere Verzehrsgewohnheiten lassen sich durch reines „Salzen“ (20 µg), Backwaren (50 µg), Wurst und Käse (30 µg) sowie andere Fertigprodukte (40 µg) insgesamt 140 µg Jod zusätzlich aufnehmen **(D)**. Durch Jodzugabe in Futtermittel lässt sich der Jodgehalt von Milch und Fisch erhöhen. Zusammen mit der natürlich in Lebensmitteln enthaltenen Jodmenge ist so die empfohlene Zufuhr von 200 µg zu erreichen – jede Seefisch-Mahlzeit verbessert die Bilanz. Alternative Salz-Darreichungsformen wie das Himalayasalz enthalten kein Jod.
Besondere Bedeutung erhält die Jodprophylaxe in Schwangerschaft und Stillzeit: Hier werden oft zusätzlich Jodpräparate (200 µg/Tag) verordnet.
Andererseits belegen Studien einen Zusammenhang zwischen einer längerfristig überhöhten Jodzufuhr (> 500 µg/Tag, ggf. durch Summation von Algenprodukten und Nahrungsergänzungsmitteln), einer Selen-Unterversorgung und dem Auftreten der Autoimmunerkrankung Hashimoto-Thyreoiditis.

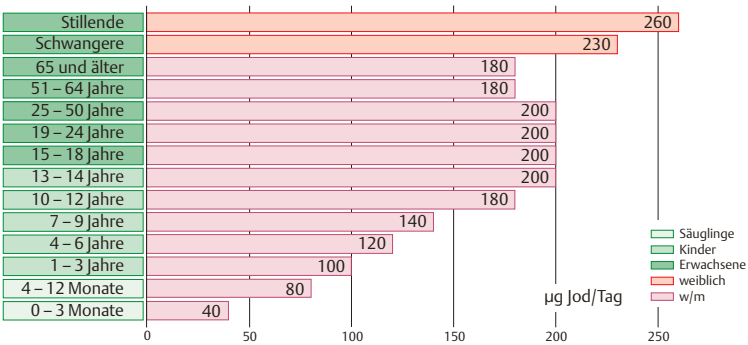
Kritik an dieser Prophylaxe ist meist unbegründet. Bei bereits manifester Schilddrüsenüberfunktion (Basedow-Hyperthyreose) hat Nahrungsjod keine Auswirkungen. Lediglich eine latente Hyperthyreose durch autonome Zentren kann durch Jod klinisch relevant werden, was jedoch auch zu deren frühzeitiger Erkennung beiträgt. Jodallergien wie Jodakne (Jododerma tuberosum) treten erst bei wesentlich höheren Dosierungen auf, wie sie z. B. in Jod-haltigen Kontrastmitteln vorkommen. Die akute Toxizität von Jod ist sehr gering. Für die langfristige Aufnahme hat die EFSA einen UL von 500 µg/Tag festgelegt.
Die intensive Werbung für Jodsalz birgt natürlich die Gefahr eines insgesamt erhöhten Langzeitkonsums von NaCl, was im Widerspruch zur angestrebten Hypertonie-Prophylaxe durch Reduktion des Salzverzehrs steht.

A. Vorkommen und Tagesbedarf

Der Tagesbedarf von 200 µg Jod ist enthalten in:

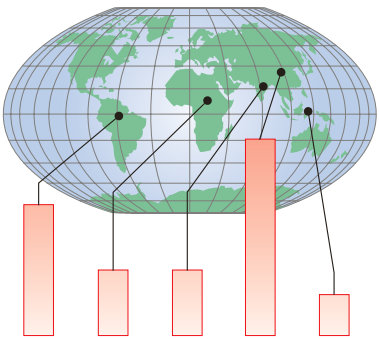


B. Zufuhrempfehlungen (DACH, 2013)



C. Jodmangelgebiete

Etwa 1 Milliarde Menschen sind von Jodmangel betroffen



200 Mio. Latein-amerika	100 Mio. Afrika	100 Mio. Indien	300 Mio. China	60 Mio. Indonesien

D. Jodmangelprophylaxe

Jodmangelprophylaxe bei Ausnutzung aller Salzquellen:

Salzen in Haushalt und Gastronomie	**20**
industriell hergestellte Backwaren	**50**
Wurst und Käse	**30**
alle Fertigprodukte wie Konserven	**40**
	140
zuzüglich natürlicher Jodgehalt	**60**
gesamt	**200**

Angaben [µg]

Abb. 11.14

Fluor

Fluor (F, 1 mmol = ca. 19 mg) ist ein sehr reaktionsfähiges Element, sodass es ausschließlich chemisch gebunden (als Fluorid, F^-) vorkommt. Vom Gesamtkörperbestand von 2–5 g befinden sich fast 95 % in Knochen und Zähnen, wo es, in Apatit eingebaut, für die Stabilität dieser Gewebe mitverantwortlich ist.

► **Fluorid-Resorption.** Die Resorption (**A**) von Fluorid unterliegt je nach Bindung an Nahrungsbestandteile starken Schwankungen. Fluorid in wässriger Lösung wird nahezu quantitativ aufgenommen, wobei ca. 25 % bereits im Magen resorbiert werden. Ein Teil des Fluorids erscheint in gleicher Konzentration im Speichel und unterliegt damit einem enteralen Kreislauf. Hauptausscheidungsorgan ist die Niere, weniger als 10 % gehen via Darm und Schweiß verloren.

Es ist bis heute umstritten, ob Fluor zu den essenziellen Spurenelementen zu zählen ist. Es wurde beobachtet, dass ein Fluoridmangel während Schwangerschaft und erstem Lebensjahr das Wachstum verzögert, was für bisher ungeklärte essenzielle, zelluläre Mechanismen spricht. Unbestritten ist die Bedeutung für die Härte und die chemische Widerstandsfähigkeit von Knochen und Zähnen.

► **Fluorid-Vorkommen.** Aufgrund der geringen Verfügbarkeit von Fluorid aus Böden und Gestein ist der Gehalt in **Lebensmitteln** (**B**) sehr gering. Garnelen und andere Krustentiere sowie Fleisch und Milchprodukte können noch am ehesten zur Versorgung beitragen. Schwarzer Tee enthält ca. 1 mg Fluorid/l, das zudem auch gut verfügbar ist.

► **Fluorid-Zufuhr.** In den **„Richtwerten für eine angemessene Zufuhr“** (**C**) ist Fluorid aus Nahrung, Supplementen (i. A. 1 mg/Tag) und Trinkwasser enthalten. Ohne zusätzliche Quellen wie fluoridiertes Speisesalz, Tabletten oder fluoridierte Zahnpasta (Verschlucken) liegt die **tatsächliche Aufnahme** bei 0,1–0,5 mg/Tag, also weit unter den angegebenen Richtwerten. Bei dieser Menge existieren keine Mangelerscheinungen.

Die orale **Fluoridsubstitution** ist v. a. während Schwangerschaft, Stillzeit und in den ersten Lebensjahren interessant.

Da die **therapeutische Breite** bei Fluorid relativ gering ist, wird allgemein von einer Mehrfachprophylaxe abgeraten. Für den Säugling, der ohne Kochsalz ernährt werden sollte, bieten sich nur Fluoridtabletten (0,25 mg/Tag) an. Ab dem 3. Lebensjahr kann auf alleinige Verwendung von fluoridiertem Speisesalz umgestiegen werden. Dabei ist gegebenenfalls der Gehalt im Trinkwasser zu berücksichtigen: Zwar enthalten in Deutschland 90 % aller Trinkwasserquellen weniger als 0,25 mg Fluorid/l, es gibt aber auch einige wenige Gemeinden mit bis zu 1,6 mg/l. Bei mehr als 0,3 mg/l sollten die Supplemente halbiert werden, bei mehr als 0,7 mg Fluorid/l sollte darauf verzichtet werden.

Die wichtigste **Nebenwirkung** einer überhöhten Fluoridzufuhr ist die Dentalfluorose, die bereits bei doppelter Dosierung im Kindesalter auftreten kann. Eher theoretischer Natur ist eine Skelettfluorose, die bei jahrelanger Aufnahme von 10–25 mg Fluorid/Tag beobachtet wurde. Zu beachten ist jedoch, dass bei Kombination verschiedener Prophylaxemaßnahmen und gleichzeitig hohem Trinkwassergehalt schnell chronisch toxische Dosen zustande kommen. Dabei ist v. a. das häufige Verschlucken fluoridhaltiger Zahnpasta durch Kleinkinder ein schwer abzuschätzendes Risiko.

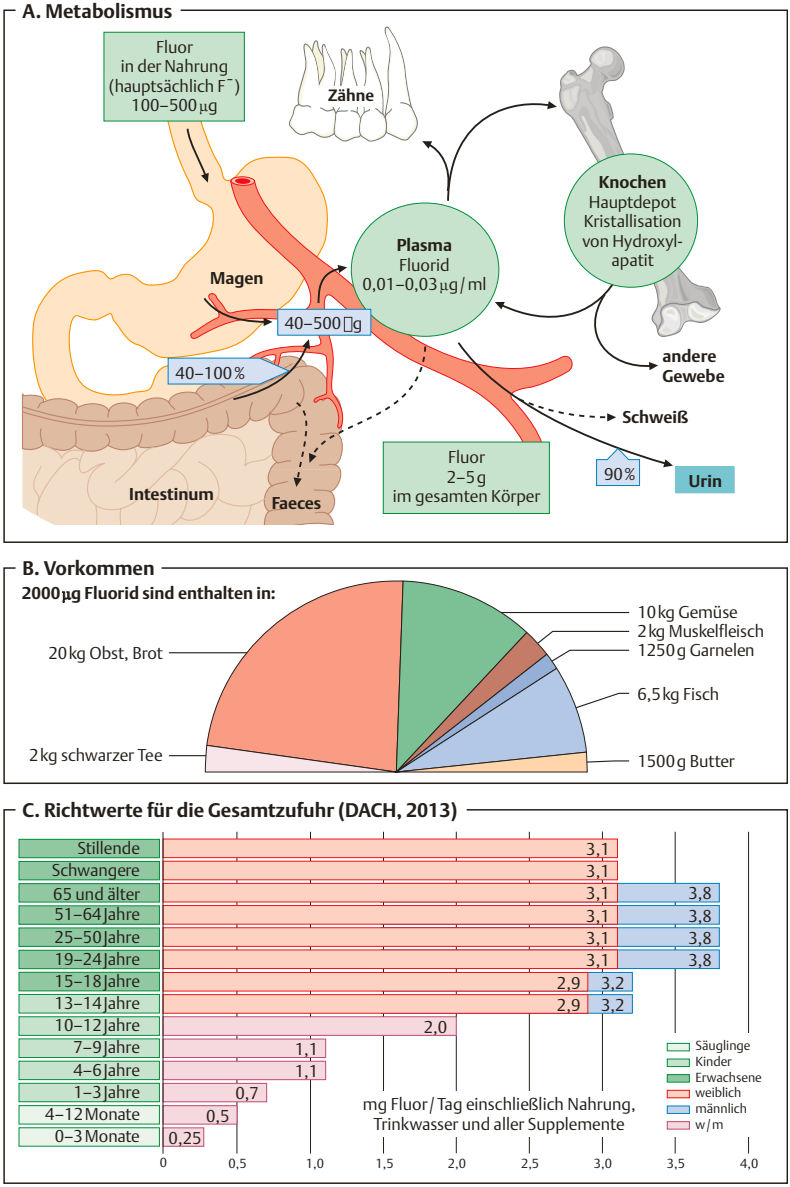

A. Metabolismus
Fluor in der Nahrung (hauptsächlich F⁻) 100–500 µg
Zähne
Knochen Hauptdepot Kristallisation von Hydroxyl-apatit
Plasma Fluorid 0,01–0,03 µg/ml
Magen
40–500 µg
40–100 %
andere Gewebe
Schweiß
Intestinum
Faeces
Fluor 2–5 g im gesamten Körper
90 %
Urin
B. Vorkommen
2000 µg Fluorid sind enthalten in:
20 kg Obst, Brot
2 kg schwarzer Tee
10 kg Gemüse
2 kg Muskelfleisch
1250 g Garnelen
6,5 kg Fisch
1500 g Butter
C. Richtwerte für die Gesamtzufuhr (DACH, 2013)
Stillende 3,1
Schwangere 3,1
65 und älter 3,1 3,8
51–64 Jahre 3,1 3,8
25–50 Jahre 3,1 3,8
19–24 Jahre 3,1 3,8
15–18 Jahre 2,9 3,2
13–14 Jahre 2,9 3,2
10–12 Jahre 2,0
7–9 Jahre 1,1
4–6 Jahre 1,1
1–3 Jahre 0,7
4–12 Monate 0,5
0–3 Monate 0,25
0 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 3,0 3,5 4,0
mg Fluor/Tag einschließlich Nahrung, Trinkwasser und aller Supplemente
Säuglinge
Kinder
Erwachsene
weiblich
männlich
w/m

Abb. 11.15

Selen: Metabolismus und Funktion

Selen (Se, 1 µmol = ca. 79 µg) wurde erst 1957 als essenzielles Spurenelement erkannt. Vergleichbar dem Schwefel kommt Se in verschiedenen Oxidationsstufen vor: In den Stufen –2 z. B. die organischen Verbindungen Selenomethionin und Selenocystein, in + 4 die Selenite (SeO_3^{2-}) und in + 6 die Selenate (SeO_4^{2-}). Pflanzen können ausschließlich letztere verwenden, weshalb Selenate in Düngemitteln zur Anwendung kommen.

► **Selen-Resorption und -Ausscheidung.** Die **Resorption (A)** erfolgt vorwiegend im oberen Dünndarm über einen z. T. aktiven Transportmechanismus. Die Resorptionsrate beträgt für Selenomethionin 100 %. Bei gemischter Kost kann von 50–90 % Resorption ausgegangen werden, die keiner homöostatischen Kontrolle unterliegt. Im Blut kommt Se sowohl im Plasma als auch in höheren Konzentrationen in den zellulären Bestandteilen vor. Vom Gesamtkörperbestand von 13–20 mg befindet sich das meiste Se in der Muskulatur; höchste Konzentrationen sind jedoch in Geweben wie z. B. Leber, Niere und Milz. Die **Ausscheidung** erfolgt vorwiegend über die Niere, geringe Mengen über Galle (Faeces), Haut und – v. a. bei Aufnahme hoher Dosen – als Dimethyl-Selen über die Atemluft.

Im Blut zirkulierendes Selenomethionin wird zum größten Teil unspezifisch in Protein anstelle von Methionin eingebaut. Es übt hier keine Funktion aus, stellt jedoch einen gewissen Selen-Pool dar.

► **Selenoproteine.** Die Bedeutung von Se liegt in speziellen **Selen-haltigen Proteinen** oder Proteinuntereinheiten, von denen heute über 20 bekannt sind. Einige dieser Selenoproteine werden nur in bestimmten Geweben gefunden (z. B. ein 34 kDa-Protein in den Hoden); andere sind in allen Zellen vorhanden, dort aber in unterschiedlichen Konzentrationen. Am bekanntesten ist die **Glutathionperoxidase** ($GSHP_x$), die in ihren 4 Untereinheiten jeweils ein Selenocystein eingebaut hat. Bei der Erforschung dieses Enzyms stellte sich die Frage, wie diese „abnormale" Aminosäure in die richtige Stelle des Proteins eingebaut wird. Der heute aufgeklärte **Mechanismus (B)** geht von einer tRNA aus, die das UGA-Codon erkennt – ein Basentriplett auf der mRNA, das früher als Stop- oder Nonsens-Codon abgetan wurde. Durch Kopplung mit aktiviertem Serin und Einbringen des Se entsteht die mit Selenocystein beladene tRNA, die die Selenoaminosäure an der richtigen Stelle im Protein einbringt.

► **Selen-Funktionen.** Bis dato sind noch nicht alle Funktionen des Selens geklärt. Die Glutathionperoxidase reduziert Peroxide wie z. B. H_2O_2 oder Lipidperoxide. Es wurden inzwischen vier verschiedene Varianten mit unterschiedlicher Spezifität gegenüber verschiedenen Peroxiden nachgewiesen. Sie stellen im komplexen Zusammenspiel mit Katalase, Superoxiddismutase, GSH-Transferase und Antioxidanzien wie Vitamin E und C einen wesentlichen Faktor des körpereigenen Schutzsystems (S. 214) dar. Glutathionperoxidasen sind wahrscheinlich auch an der Transkriptionskontrolle von Zellen des Immunsystems beteiligt. Auch die zur Aktivierung des Schilddrüsenhormons T_3 notwendigen Dejodasen (S. 244) sind Selen-haltige Proteine. Im Plasma zirkuliert das Selenoprotein P, das einerseits zum Se-Transport dient, andererseits wahrscheinlich selbst antioxidative Aufgaben übernimmt.

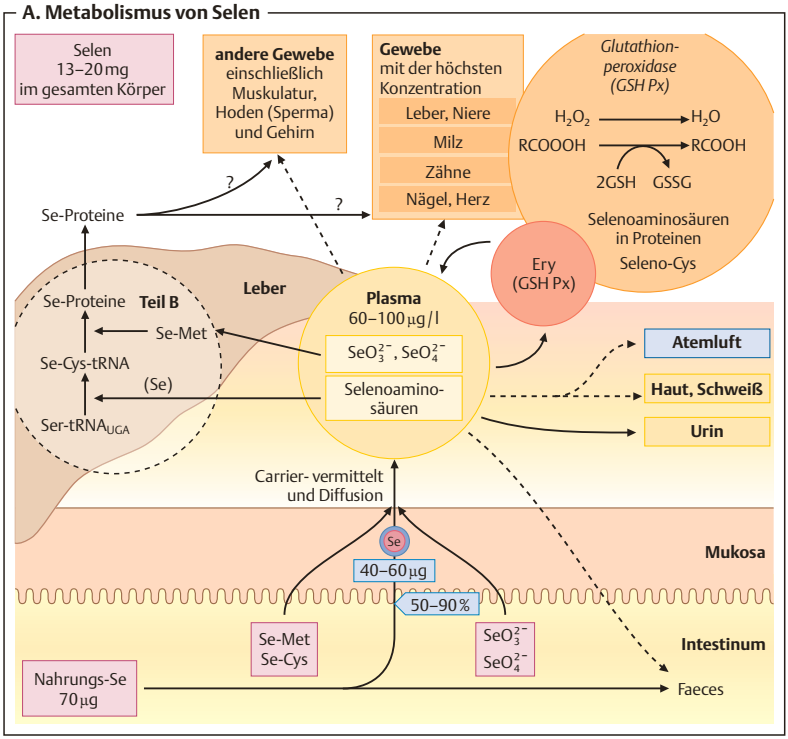

A. Metabolismus von Selen
Selen
13–20 mg
im gesamten Körper
andere Gewebe
einschließlich
Muskulatur,
Hoden (Sperma)
und Gehirn
Gewebe
mit der höchsten
Konzentration
Leber, Niere
Milz
Zähne
Nägel, Herz
Glutathion-
peroxidase
(GSH Px)
H2O2 → H2O
RCOOH → RCOOH
2GSH GSSG
Selenoaminosäuren
in Proteinen
Seleno-Cys
Ery
(GSH Px)
Se-Proteine
Leber
Se-Proteine Teil B
Se-Met
Se-Cys-tRNA
(Se)
Ser-tRNAUGA
Plasma
60–100 µg/l
SeO3 2−, SeO4 2−
Selenoamino-
säuren
Atemluft
Haut, Schweiß
Urin
Carrier- vermittelt
und Diffusion
Se
40–60 µg
50–90 %
Mukosa
Intestinum
Se-Met
Se-Cys
SeO3 2−
SeO4 2−
Nahrungs-Se
70 µg
Faeces
B. Se-Cys-Einbau in Proteine (via tRNA, die das UGA-Codon erkennt)
ATP + Serin
AMP
Ser-tRNAUGA
Se als
HSePO3 2−
HSe
tRNAUGA
(Se-cys-tRNA-Komplex)
Translationsfaktoren
Polypeptide
AA–AA–AA–Se-Cys
AAx
andere
AA-tRNAs
ACT
tRNAUGA
A—C—C
Selenoproteine
mRNA
UGA
Codon
Polyribosomen

Abb. 11.16

Selen: Vorkommen und Bedarf

Der Selengehalt von pflanzlichen **Lebensmitteln** (**A**) ist extrem vom Anbaustandort abhängig. Deutschland gehört wie Dänemark und Finnland zu den Selen-Mangel-Gebieten, während große Teile Nordamerikas reichlich mit Se versorgt sind. So wird z. B. in deutschen Tabellen der Se-Gehalt in Weizen mit 2 µg/100 g angegeben; amerikanischer Weizen hingegen kann bis zu 100 µg/100 g enthalten. Seit 1992 darf in der EU Futtermittel mit Se angereichert werden, d. h. auch die Se-Gehalte in tierischen Lebensmitteln hängen von der Herstellung ab. Angesichts einer Internationalisierung der Lebensmittelmärkte können Angaben zu Se-Gehalten wie in **A** höchstens einen groben Vergleich zwischen Lebensmitteln zulassen, erlauben jedoch keine absolute Zufuhrberechnung.

▶ **Selen-Bedarf und -Zufuhr.** Ein exakter **Bedarf** lässt sich für Se derzeit nicht ermitteln. Die DGE gibt daher „Richtwerte für eine angemessene Zufuhr" (**B**) an, die sich u. a. an der tatsächlichen Aufnahme und dem Ausbleiben offensichtlicher Mangelerscheinungen orientieren (20–100 µg Se/Tag). Daneben gibt es für die EU einen PRI-Wert (Population Reference Intake) von 56 µg/Tag, der sich an Untersuchungen zur optimalen Aktivierung der Plasma-Glutathion-Peroxidase orientiert.

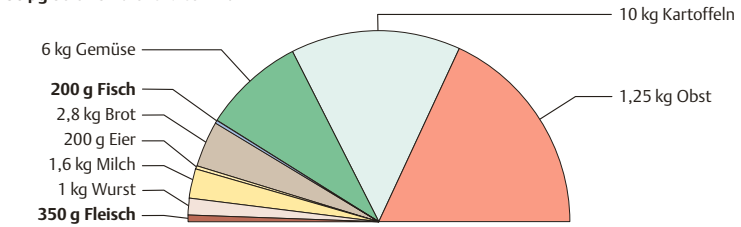
Die **tatsächliche Zufuhr** wurde in Deutschland nie in größerem Umfang ermittelt. Kleinere Studien und Berechnungen gehen von ca. 40 µg/Tag aus, wobei dieser Wert regional und individuell – je nach Verzehrsgewohnheiten – stark schwanken dürfte. Die von der EU (55 µg) und den USA (0,87 µg/kg KG) empfohlene Tagesdosis wird damit nicht erreicht, sodass die Selenversorgung zumindest in Teilen der Bevölkerung als marginal bezeichnet werden kann.

Selenmangelerscheinungen sind in der Tierzucht (Lebernekrosen, Herzveränderungen, teratogene Wirkungen) seit langem bekannt. Beim Mensch kann jedoch bis heute einzig die in China auftretende „Keshan Disease" eindeutig mit Selenmangel in Verbindung gebracht werden. Es handelt sich um eine dilatative Kardiomyopathie, die in abgegrenzten Gebieten Chinas mit Se-Aufnahmen unter 11 µg/Tag zahlreiche Todesfälle gefordert hat. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Inzidenz ischämischer Herzerkrankungen unter einem Selen-Plasma-Wert von 60 µg/l zunimmt. Desweiteren wird ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten maligner Erkrankungen und suboptimalem Se-Status vermutet. Da diese präventiven Wirkungen – sofern sie sich bestätigen lassen – vermutlich auf der Aktivierung von Peroxidase beruhen, bieten sich Erkrankungen mit gesteigerter Produktion freier Radikale als Modelle an. So wird die Se-Substitution in der Intensivmedizin z. B. bei schwerer Sepsis oder Verbrennungen erfolgreich eingesetzt.

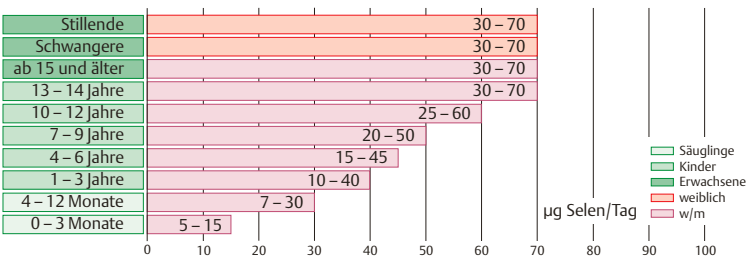
Im Zusammenhang mit einer Se-Substitution müssen jedoch dessen **toxische Wirkungen** beachtet werden – aus diesem Grund sind höher dosierte anorganische Se-Präparate in Deutschland verschreibungspflichtig. Bei Betrachtung der **therapeutischen Breite (C)** wird deutlich, dass bei der variablen nutritiven Zufuhr nur ein relativ kleiner, sicherer Bereich genutzt wird. Die ersten Anzeichen einer Vergiftung sind unspezifisch, allerdings äußert sich früh der knoblauchartige Geruch der Atemluft durch Dimethylselenid.

A. Vorkommen und Tagesbedarf

50 µg Selen sind enthalten in:



B. Schätzwert für die angemessene Zufuhr (DACH, 2013)



C. Mangel und Überschuss

µg pro Tag	
200 000	als Einzeldosis letal
70 000	LD_{50} für die meisten Selenverbindungen
3500	oberer Bereich bei Einmalgabe
3000	Intoxikation (Selenosis) in China
800	Beginn chronischer Selenvergiftung
400	oberer sicherer Bereich
350	oberer Bereich bei längerer Einnahme
250 – 300	optimale Zufuhr zur Prävention von Tumor- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen
150	Supplementation bei suboptimalem Selenstatus
40 – 100	Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr
60 – 75	USA: National Research Council
40	durchschnittliche Aufnahme in Deutschland
20	untere Grenze: Kardiomyopathie in China bei 11 mg

Abb. 11.17

Zink: Metabolismus und Funktion

Vom Gesamtkörperbestand an Zink (Zn, 1 µmol = ca. 65 µg) von 1,5–2,5 g befinden sich nur geringste Mengen im Blut. Hauptspeicherorgane sind Knochen, Haut und Haare (ca. 70 %), der Rest liegt vorwiegend in Leber, Niere und Muskel vor (**A**).

► **Zink-Resorption und - Ausscheidung.** Die Zn-Homöostase wird größtenteils über die **Resorption** (**B**) geregelt. Bei niedrigen Konzentrationen im Lumen findet ein aktiver Transport statt. In der Mukosazelle bewirkt Zn wahrscheinlich die Transkription von mRNA für mehrere Proteine. Das Metallothionein besitzt aufgrund seines Cysteingehaltes eine hohe Metallbindungskapazität. Das CRIP (Cystein-reiches intestinales Protein) besitzt eine höhere Affinität zu Zn und wird daher bevorzugt bei niedrigem Zn-Angebot abgesättigt. Beide Proteine bewirken einerseits den Zn-Transport durch das Zytosol, andererseits stellen sie einen intestinalen Zn-Speicher dar.

Die **Zn-Resorptionsrate** wird sowohl vom Versorgungszustand als auch von anderen Nahrungsbestandteilen beeinflusst. Bekannt ist der hemmende Effekt von Phytinsäure und Ballaststoffen, der die Bioverfügbarkeit aus Getreide begrenzt. Hohe Dosen Kupfer (Cu), Eisen, Calcium, Phosphat und Schwermetalle behindern die Zn-Aufnahme ebenfalls. Niedermolekulare Komplexbildner wie Aminosäuren oder Citrat begünstigen die Resorption, wodurch vermutlich auch die fördernde Wirkung tierischen Proteins zustande kommt. Im Plasma wird Zn zu ⅔ locker an Albumin, zu ca. ⅓ fester an α_2-Makroglobulin gebunden.

Die **Ausscheidung** erfolgt zum größten Teil über die Faeces durch intestinale Sekrete und abgeschilferte Darmzellen. Unkalkulierbare Verluste ergeben sich über Haut, Haare und Schweiß.

► **Zink-Funktionen.** Bereits 1940 wurde erstmals eine spezifische **Funktion** von Zink für die Aktivität der Carboanhydrase in Erythrozyten nachgewiesen. Mittlerweile sind beim Mensch mindestens 50 Zn-abhängige enzymatische Reaktionen bekannt. Hierzu gehören Enzyme wie die Alkoholdehydrogenase oder die alkalische Phosphatase, die auch als funktioneller Parameter des Zn-Status dient. Zn ist zudem Bestandteil von Transkriptionsfaktoren und wirkt als strukturelle Komponente der Histone zusätzlich auf die Transkriptionsfähigkeit der DNA ein. Diskutiert wird eine Beteiligung von Zn an Hormonrezeptoren, z. B. für Wachstums- und Schilddrüsenhormone. Insulin wird intrazellulär in Form eines Zn-Komplexes gespeichert, ein Effekt, den man sich auch bei der Herstellung von Langzeitinsulinen (verzögerte Freisetzung aus dem Komplex) zunutze macht.

Die Funktionen von Zink im **Immunsystem** beruhen z. T. bereits auf der Beteiligung an dem Thymushormon „Thymulin“. Es reguliert die Transformation von Thymozyten in aktive T-Lymphozyten. Zusätzlich wird die T-Lymphozyten-Proliferationsrate (über die DNA-Synthese und/oder Interleukin-2) beeinflusst – Wege, welche die im Zn-Mangel erniedrigten Aktivitäten von T-Helfer- und T-Killerzellen erklären. In jüngster Zeit wird Zn auch eine antioxidative Funktion zugesprochen. Hierfür wurde der Begriff „site-specific“-Antioxidans geprägt, da Zn an spezifische Stellen eines Moleküls bindet und dieses damit vor Oxidation schützt.

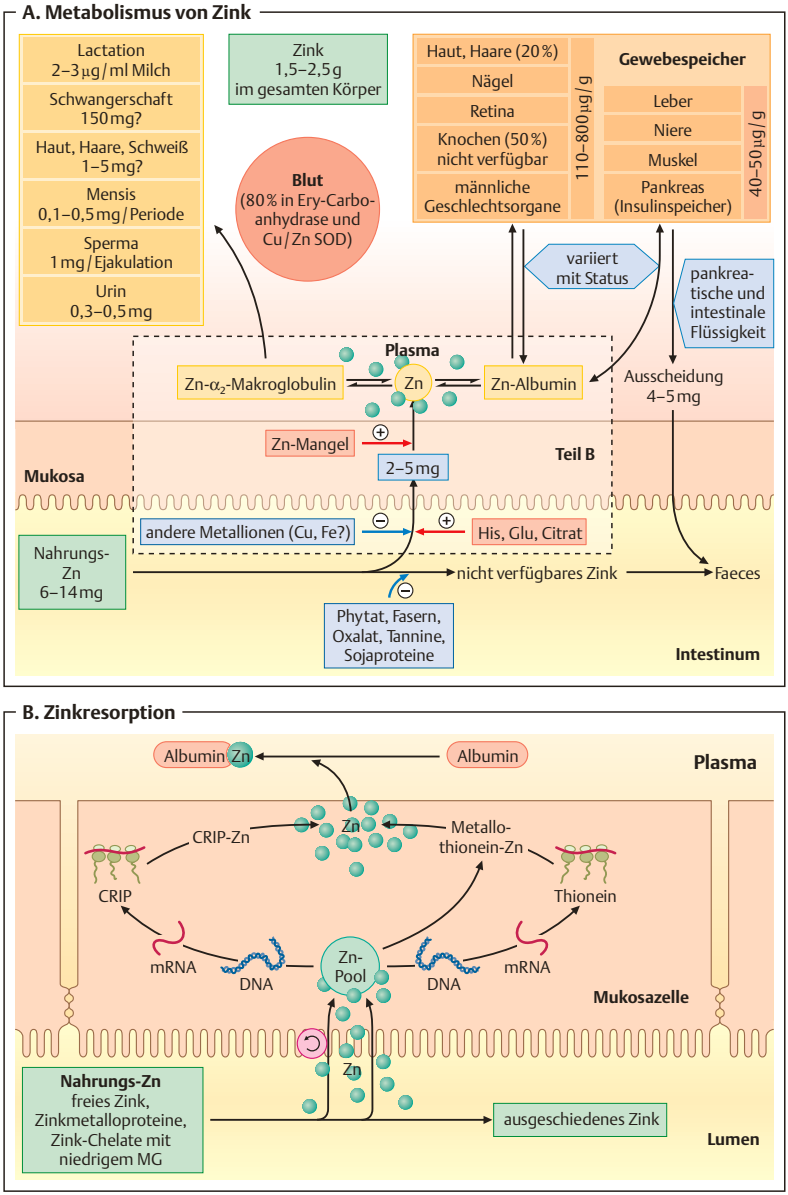

A. Metabolismus von Zink
Lactation
2–3 µg/ml Milch
Schwangerschaft
150 mg?
Haut, Haare, Schweiß
1–5 mg?
Mensis
0,1–0,5 mg/Periode
Sperma
1 mg/Ejakulation
Urin
0,3–0,5 mg
Zink
1,5–2,5 g
im gesamten Körper
Blut
(80 % in Ery-Carbo-anhydrase und Cu/Zn SOD)
Haut, Haare (20 %)
Nägel
Retina
Knochen (50 %)
nicht verfügbar
männliche Geschlechtsorgane
110–800 µg/g
Gewebespeicher
Leber
Niere
Muskel
Pankreas
(Insulinspeicher)
40–50 µg/g
variiert
mit Status
pankreatische und intestinale Flüssigkeit
Plasma
Zn-α2-Makroglobulin
Zn
Zn-Albumin
Ausscheidung
4–5 mg
Zn-Mangel
2–5 mg
Teil B
Mukosa
andere Metallionen (Cu, Fe?)
His, Glu, Citrat
Nahrungs-Zn
6–14 mg
nicht verfügbares Zink
Faeces
Phytat, Fasern,
Oxalat, Tannine,
Sojaproteine
Intestinum
B. Zinkresorption
Albumin
Zn
Albumin
Plasma
CRIP-Zn
Zn
Metallo-thionein-Zn
CRIP
Thionein
mRNA
DNA
Zn-Pool
DNA
mRNA
Mukosazelle
Zn
Nahrungs-Zn
freies Zink,
Zinkmetalloproteine,
Zink-Chelate mit
niedrigem MG
ausgeschiedenes Zink
Lumen

Abb. 11.18

Zink: Vorkommen und Bedarf

Einige, i. Allg. für die Praxis unbedeutende **Lebensmittel** (**A**) sind sehr reich an Zink (Zn). So enthalten z. B. Austern bis zu 85 mg/100 g, sodass 20 g davon den Tagesbedarf decken würden. Auch Getreidekeime, Kalbsleber und Nüsse liefern viel Zn. Unter den Grundnahrungsmitteln stellt Fleisch – auch aufgrund der besseren Zn-Verfügbarkeit – die wichtigste Zn-Quelle dar. Der Zn-Gehalt in Getreide korreliert erwartungsgemäß mit dem Ausmahlungsgrad: Weizenvollkornmehl enthält 4 mg/100 g, Weißmehl dagegen ca. 1 mg/100 g. Milch ist mit 380 µg/100 g Zn-arm, während in Hartkäse eine Anreicherung auf ca. 4 mg/100 g stattgefunden hat. Gemüse und Obst spielen mit ca. 200 µg/100 g für die Zn-Versorung keine große Rolle.

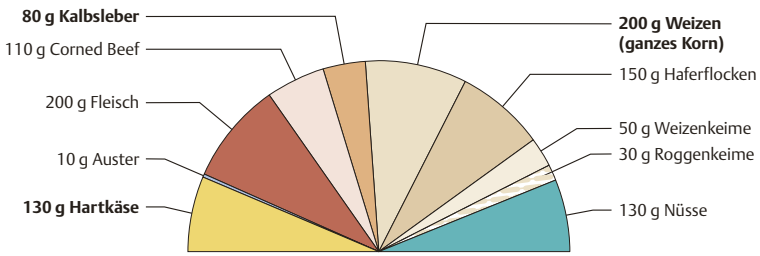
► **Zinkbedarf und -zufuhr.** Der von der DGE angegebene **Zinkbedarf** (**B**) basiert auf neueren Erkenntnissen über die Absorptionsrate und den obligatorischen Verlusten von Zink. Für Erwachsene wird demnach eine Zufuhr von 7 bzw. 10 mg/Tag empfohlen, Verluste während der Stillzeit sollten durch eine Zulage von 4 mg ausgeglichen werden. Die **tatsächliche Zufuhr** entspricht diesen Empfehlungen nicht – Erwachsene erreichen ca. 75–80 %, Kinder z. T. nur 65 %. Ob diese Zahlen tatsächlich eine alimentäre Unterversorgung widerspiegeln, ist derzeit umstritten. So wird auf EU-Ebene diskutiert, die mittlere Resorptionsrate aufgrund des hohen Fleischanteils in der Ernährung auf 30 % zu erhöhen, was die erforderliche Zufuhr vermindern würde. Dann würde die tatsächliche Zufuhr in etwa den Empfehlungen entsprechen. Eine solch rechnerische Korrektur berücksichtigt jedoch nicht, dass immer wieder Studien erscheinen, die für bestimmte Risikogruppen (z. B. Patienten in Kliniken, Altersheimen) eine weitaus schlechtere Zn-Versorgung belegen.

Die **Toxizität** von Zn ist gering. Durch nutritiv hohe Zufuhr, wie sie z. B. in Gegenden mit hohem Verzehr an Schalen- und Krustentieren vorkommt, sind keine Nebenwirkungen zu erwarten. Bei hohen Dosen treten Interaktionen mit Kupfer auf, die bei der Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson) therapeutisch genutzt werden.

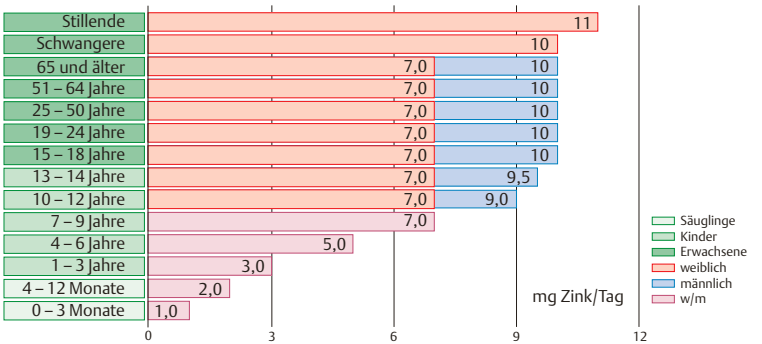
Die pathologischen Zeichen eines **Zinkmangels** (**C**) sind von Alter und Geschlecht sowie der Dauer und Ausprägung des Mangels abhängig. Im Kindesalter dominieren Wachstumsstörungen, später Störungen des Geschmacks- und Geruchssinns, Haarausfall, Hautveränderungen, psychische Störungen, erhöhte Infektanfälligkeit sowie eine gestörte Wundheilung. Aus letzterem Grund wird Zn seit langem in Externa zur Wundbehandlung eingesetzt. Ein Zn-Mangel ist z. B. bei parenteraler Ernährung und Darmerkrankungen beschrieben. Eine marginale Versorgung ist bei strengen Vegetariern wahrscheinlich. In Entwicklungsländern mit hohem Anteil an kleiereichen Getreideprodukten kann es durch schlechte Verfügbarkeit rein diätetisch zu Mangelerscheinungen kommen.

Eine genetisch bedingte Zn-Malabsorption gilt als Ursache der **Akrodermatitis enteropathica**, einer seltenen, rezessiv vererbbaren Erkrankung. Sie äußert sich in Form erythematöser Hautveränderungen v. a. in der Umgebung aller Körperöffnungen. Da auch Schleimhäute betroffen sind, kommt es zur Besiedlung mit z. B. Candida albicans und massiven Diarrhoen.

A. Vorkommen und Tagesbedarf



B. Zufuhrempfehlungen (DACH, 2013)



C. Hautveränderungen im Zinkmangel

Abb. 11.19

Kupfer: Metabolismus und Funktion I

Der Gesamtkörperbestand an Kupfer (Cu, 1 µmol = ca. 64 µg) beträgt ca. 100 mg, wovon ca. 40 % im Skelett, ca. 24 % in der Muskulatur, ca. 9 % in der Leber und ca. 6 % im Gehirn lokalisiert sind.

► **Kupfer-Resorption.** Zum alimentär zugeführten Cu kommen beträchtliche Mengen aus Intestinalsekreten (**A**). Hiervon werden täglich ca. 1–1,5 mg Cu resorbiert, wobei durch pH-bedingte Freisetzung von Cu aus seinen Verbindungen bereits eine passive Diffusion im Magen möglich ist. Das meiste gelangt jedoch im Dünndarm, ebenfalls passiv, in die Mukosazelle. Die **Resorptionsrate** ist stark von anderen Nahrungsbestandteilen abhängig (Phytat hemmend, Aminosäuren fördernd). Zink hemmt die Resorption über einen Antagonismus auf der Mukosaseite und durch Induktion von Metallothionein, an das Cu in der Mukosazelle gebunden wird. Hierdurch wird einerseits die Cu-Überladung der Zelle verhindert, andererseits der Transport zur Serosaseite erschwert. Der Cu-Plasma-Spiegel liegt bei ca. 0,5–1,5 µg/ml. Er ist weitgehend unbeeinflusst von Nahrungsaufnahme und Fasten, aus ungeklärten Gründen jedoch am Ende einer Schwangerschaft nahezu verdoppelt. Kupfer ist im **Blut** vorwiegend an Transcuprein und locker an Albumin gebunden; ca. 10 % finden sich als niedermolekulare Cu-Komplexe, v. a. Cu-Aminosäuren.

► **Kupfer-Transportform.** Nach Aufnahme in die **Leber** wird Cu entweder in Zielproteine eingebaut oder als Cu-Ceruloplasmin (Cp) wieder ins Blut abgegeben. Cu-Cp ist die **Transportform** für Cu zu den Zielgeweben. Die zelluläre Aufnahme aus den Transportproteinen erfolgt wahrscheinlich durch einen membranständigen Cu-Rezeptor.

► **Kupfer-Ausscheidung.** Die Ausscheidung via Galle stellt die wichtigste Regulationsgröße für die Cu-Homöostase dar. Der Prozess läuft vermutlich über einen lysosomalen Abbau von Cu-Metallothionein und Cu-Ceruloplasmin in Hepatozyten.

► **Kupfer ist Teil des endogen antioxidativen Systems.** Kupfer ist in den letzten Jahren als Bestandteil des **endogenen, antioxidativen Systems** bekannt geworden (**B**). Hierzu gehören die CuZn-Superoxiddismutase (Cu-SOD) und die Cytochrom C-Oxidase (CCO), die am Elektronentransfer in den Mitochondrien beteiligt ist. Eine reduzierte Aktivität der CCO könnte eine unvollständige O_2-Reduktion und damit vermehrten Anfall an Superoxid zur Folge haben. Die Cu-SOD wird im Mangel offensichtlich durch eine mitochondriale Mangan-SOD (Mn-SOD) teilweise kompensiert. Der Cu-Status kann auch ohne direkte Cu-Beteiligung die Aktivität anderer Enzyme beeinflussen. So resultiert ein Cu-Mangel in niedrigeren mRNA-Konzentrationen für Glutathionperoxidase ($GSHP_x$) und dem Ferroenzym Katalase. Glutathion-S-Transferase (GST) und Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PDH) scheinen ebenfalls beeinflusst. Letztere könnte im Sinne einer Adaptationsreaktion an den erhöhten oxidativen Stress im Cu-Mangel gedeutet werden. Die G6PDH ist für die Regeneration von NADPH zuständig, welches die Glutathionreduktase (GR) für die Regenerierung von reduziertem Glutathion (GSH) aus der oxidierten Form (GSSG) benötigt. Diese bis heute nur in Tiermodellen gezeigten Vorgänge könnten dem Cu-Status künftig große Bedeutung in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen zukommen lassen.

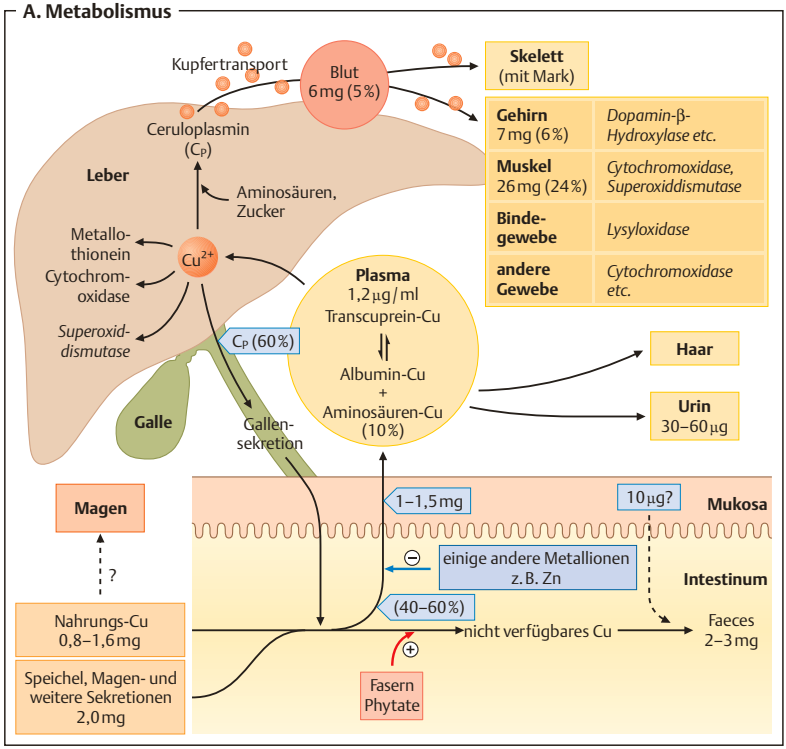

A. Metabolismus
Kupfertransport
Blut
6 mg (5 %)
Skelett
(mit Mark)
Ceruloplasmin
(CP)
Leber
Aminosäuren,
Zucker
Gehirn
7 mg (6 %)
Dopamin-β-Hydroxylase etc.
Muskel
26 mg (24 %)
Cytochromoxidase, Superoxiddismutase
Binde-gewebe
Lysyloxidase
andere Gewebe
Cytochromoxidase etc.
Metallo-thionein
Cytochrom-oxidase
Superoxid-dismutase
Cu2+
Plasma
1,2 µg/ml
Transcuprein-Cu
Albumin-Cu
+
Aminosäuren-Cu
(10 %)
CP (60 %)
Haar
Urin
30–60 µg
Galle
Gallen-sekretion
Magen
1–1,5 mg
10 µg?
Mukosa
einige andere Metallionen
z. B. Zn
Intestinum
?
Nahrungs-Cu
0,8–1,6 mg
(40–60 %)
nicht verfügbares Cu
Faeces
2–3 mg
Speichel, Magen- und weitere Sekretionen
2,0 mg
Fasern
Phytate
B. Oxidativer Stress im Kupfermangel
SOD ↑
(Mn)
SOD ↓
(Cu)
GSHPx ↓
(Se)
Katalase ↓
(Fe)
O2
O2 •−
H2O2
•OH
H2O
e−
Lipid
L•
CCO ↓
(Cu)
G6PDH ↑
NADP+
NADPH + H+
GR
O2
LOO•
Mercaptosäuren
H2O
GSSG
GSH ↑
GSHPx ↓
(Se)
Lipid
GST
GSH ↑
LOH
LOOH + L•
toxische Produkte

Abb. 11.20

Kupfer: Funktion II, Vorkommen und Bedarf

► **Weitere Kupfer-Funktionen.** Die Funktionen (**A**) von Kupfer (Cu) (S. 258) beschränken sich jedoch nicht auf das antioxidative System oder den Elektronentransport. Ceruloplasmin (Cp), das wichtigste Transportprotein für Cu im Blut, ist auch als Cu-Cp an der Oxidation von Fe^{2+} zu Fe^{3+} beteiligt. Erst hierdurch kann gespeichertes Fe an Transferrin (S. 236) gebunden werden, wodurch sich die engen Verknüpfungen zwischen Cu- und Fe-Status erklären. Die Lysyloxidase spielt eine zentrale Rolle bei der Vernetzung von Collagen und Elastin. Die Dopamin-β-Hydroxylase benutzt Ascorbat als Elektronendonator und katalysiert die Reaktion von Dopamin zu Noradrenalin. Über Interleukin-2 ergeben sich noch nicht exakt verifizierte Einflüsse auf das Immunsystem.

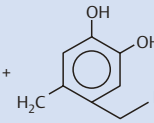
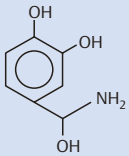
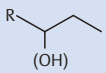
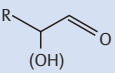
Aus diesen Funktionen lassen sich viele der **Cu-Mangelsymptome** erklären. Zu Beginn kommt es zu einer Verminderung der neutrophilen Granulozyten, Leukozyten und Erythrozyten. Es folgen Hautveränderungen und ZNS-Störungen, bei Kindern auch begleitet von Wachstumsstörungen und Skelettveränderungen. Ungeklärt ist eine bei allen Spezies auftretende Hypercholesterinämie. In der Tierzucht sind Auswirkungen eines Cu-Mangels auf das Blutgefäßsystem seit langem bekannt: Der plötzliche Tod durch Ruptur der Aorta – bedingt durch gestörte Collagen- und Elastinsynthese – tritt bei augenscheinlich gesunden Tieren auf. Eine Parallele beim Mensch, d. h. latente Cu-Unterversorgung als Ursache von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wurde zwar vermutet, konnte aber nicht bestätigt werden.

► **Kupfer-Vorkommen.** In **Lebensmitteln** (**B**) ist Kupfer weit verbreitet. Sehr gute Quellen sind Innereien und Krustentiere. In der Praxis dürfte jedoch das meiste Cu aus Getreide, Obst, Gemüse und Fleisch stammen. Milch, auch Muttermilch, ist arm an Cu. Neugeborene haben daher stark erhöhte Cu-Gehalte in der Leber, sodass ein Cu-Speicher für die Stillzeit angelegt ist.

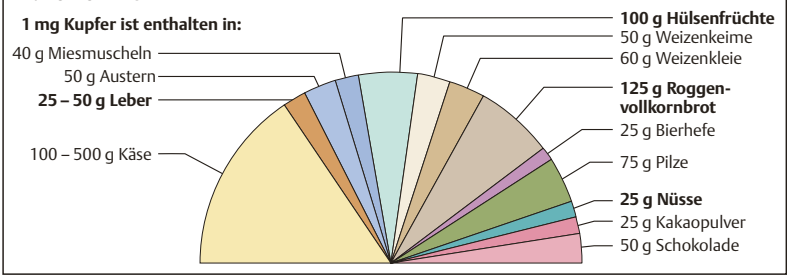
► **Kupfer-Bedarf und -Zufuhr.** Ein Bedarf (**C**) lässt sich für Cu nicht ermitteln – die DGE gibt „Schätzungen für eine angemessene Zufuhr" an. Diese betragen für Erwachsene 1,0–1,5 mg Cu/Tag, wobei aus Bilanzstudien hervorgeht, dass bei ca. 1,25 mg/Tag ein Gleichgewicht erreichbar ist. Die **tatsächliche** Zufuhr beträgt beim Erwachsenen ca. 2 mg/Tag – Cu zählt derzeit nicht zu den kritischen Spurenelementen. Mangelerscheinungen treten bei uns nur unter Extrembedingungen auf (z. B. gastrointestinale Erkrankungen, nephrotisches Syndrom).

Die **Toxizität** von Cu ist gering, sodass via Ernährung nicht mit Vergiftungen zu rechnen ist. Durch berufliche Exposition kam es neben unspezifischen Akutsymptomen zu Leberschädigung und Blutbildveränderungen. In Deutschland ist mindestens ein Fall bekannt, in dem es durch Cu im Trinkwasser zu ähnlicher, weitgehend reversibler Symptomatik kam. Quelle des Trinkwassers war ein eigener Brunnen – geleitet wurde es durch Cu-Leitungen. Durch den niedrigen pH des Wassers kam es zu hohen Cu-Konzentrationen – und dadurch bei einem Kleinkind zu Leberversagen mit Todesfolge. Bei öffentlicher Wasserversorgung sind solch niedrige pH-Werte ausgeschlossen, sodass – auch bei Verwendung von Cu-Leitungen – eine Intoxikation nicht vorkommt.

A. Durch Kupferenzyme katalysierte Reaktionen

Ceruloplasmin	$\frac{1}{2}O_2 + 2Fe^{2+} \xrightarrow{2H^+} 2Fe^{3+} + H_2O$
Cytochrom-C-Oxidase	$\frac{1}{2}O_2 + 2e^-(Cyt + Cu^+) \xrightarrow{2H^+} H_2O$
Dopamin-β-Hydroxylase	$\frac{1}{2}O_2$ +  + $2e^-$ (Ascorbat) → 
Lysyloxidase	O_2 +  + H_2O → H_2O_2 +  + NH_2?
Superoxiddismutase	$2O_2 + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

B. Vorkommen



C. Schätzwert für die angemessene Zufuhr (DACH, 2013)

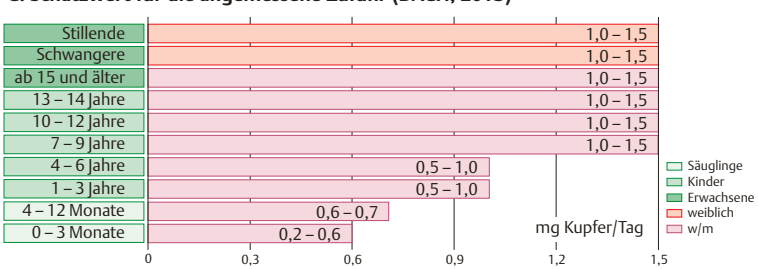


Abb. 11.21

Mangan

Der **Metabolismus** (**A**) von Mangan (Mn, 1 µmol = ca. 55 µg) ist bis heute nur wenig erforscht. Von den alimentär zugeführten 3–4 mg/Tag Mn werden nur wenige Prozent resorbiert; die bekannten Komplexbildner wirken fördernd, mit Fe^{2+} wurde ein ausgeprägter Antagonismus beobachtet. Es wird vermutet, dass Mn und Fe das gleiche Transportsystem benutzen. Im Blut wird Mn an Albumin gebunden zur Leber transportiert – die Ausscheidung via Galle scheint die Regulation für die Mn-Homöostase darzustellen. Durch Bindung an Transferrin und α_2-Makroglobulin erfolgt die Abgabe ins Blut und der Transport zu peripheren Geweben. Über die Aufnahme von Mn in die Zielzelle ist wenig bekannt: Eventuell verläuft sie analog dem Fe durch einen Transferrin-Rezeptor. Zur Bindung von Mn an Transferrin muss jedoch Mn^{2+} (analog Fe^{2+}) zu Mn^{3+} oxidiert werden, was evtl. durch Ceruloplasmin erfolgen könnte.

Von den 10–20 mg Gesamtkörperbestand ist das meiste Mn passiv in den Knochen gelagert.

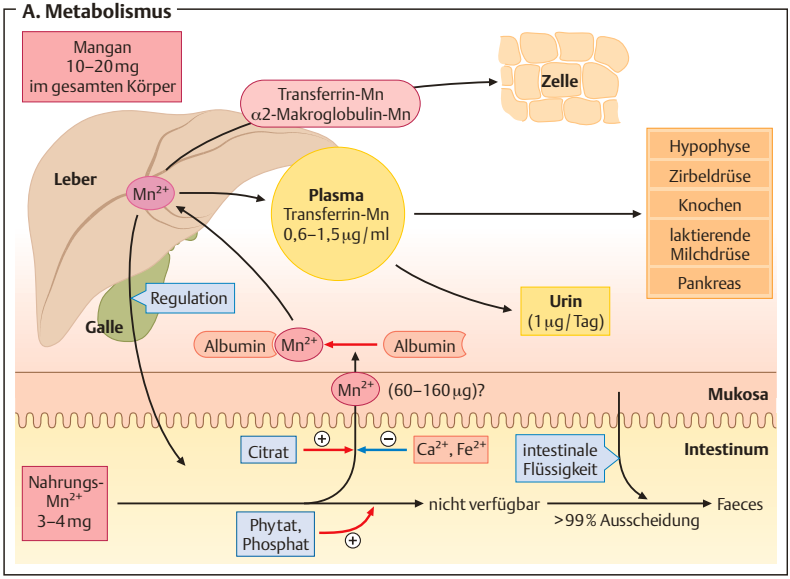
▶ **Mangan als Cofaktor.** Die essenziellen **Funktionen** von Mn beruhen auf der Beteiligung an und evtl. der Aktivierung von wenigen Enzymen. Es sind drei Metalloenzyme mit Mn als Cofaktor bekannt: Die Mn-Superoxiddismutase, die Pyruvatcarboxylase (Gluconeogenese) und die Arginase (Harnstoffzyklus). Daneben existiert eine Vielzahl von Enzymen, bei denen Mn mehr oder weniger durch andere Metallionen ersetzt werden kann.

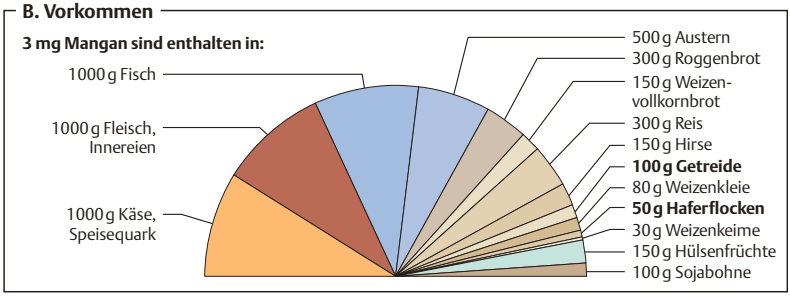
▶ **Mangan-Vorkommen.** Mangan ist v. a. in pflanzlichen **Lebensmitteln** (**B**) weit verbreitet. Sehr gute Quellen stellen Getreide, v. a. Keime und äußere Schichten, sowie Soja, Hülsenfrüchte und Reis dar. Fleisch, Fisch und Milchprodukte sind eher Mn-arm.

▶ **Mangan-Zufuhr.** Die **„Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr“** (**C**) betragen für den Erwachsenen 2–5 mg pro Tag, während Schwangerschaft und Stillzeit wird derzeit kein Mehrbedarf gesehen. Diese Werte beruhen auf Untersuchungen aus den USA über die tägliche Zufuhr (2–3 mg/Tag), sodass sie mit einem großen Unsicherheitsfaktor behaftet sind. In europäischen Ernährungserhebungen und Nährwerttabellen ist Mn – nicht zuletzt aufgrund analytischer Probleme – selten zu finden.

Mangelerscheinungen wurden beim Mensch nur in wenigen Fällen – bei parenteraler Ernährung oder experimentell – beschrieben. Da eine Kombination mit anderen Nährstoffdefiziten wahrscheinlich war, ist eine Definition von Mn-Mangelsymptomen beim Mensch nicht möglich. Bei heranwachsenden Tieren führt ein Mn-Defizit zu Skelettveränderungen, ZNS-Störungen und verändertem Kohlenhydrat- und Fettmetabolismus. Analog wurde Mn auch mit Epilepsie und Insulinresistenz beim Mensch in Verbindung gebracht, was zur Zeit aber keine praktische Bedeutung hat.

Auch wenn bei hohem Getreideverzehr die tatsächliche Zufuhr 10 mg Mn/Tag überschreiten kann, sind **toxische Auswirkungen** durch Nahrungs-Mn nicht zu befürchten. Werden im Tierversuch größere Mn-Mengen zugeführt, so zeigen sich Blutbildveränderungen, in höheren Dosen wird das ZNS geschädigt. Diese Symptome sind auch von Mn-Minenarbeitern in Chile und Indien bekannt. Durch täglichen Hautkontakt oder Staubinhalation kommt es zu parkinsonähnlichen Zuckungen und/oder Halluzinationen.


A. Metabolismus
Mangan
10–20 mg
im gesamten Körper
Transferrin-Mn
α2-Makroglobulin-Mn
Zelle
Leber
Mn2+
Plasma
Transferrin-Mn
0,6–1,5 µg/ml
Hypophyse
Zirbeldrüse
Knochen
laktierende
Milchdrüse
Pankreas
Regulation
Galle
Urin
(1 µg/Tag)
Albumin
Mn2+
Albumin
Mn2+
(60–160 µg)?
Mukosa
Citrat
Ca2+, Fe2+
intestinale
Flüssigkeit
Intestinum
Nahrungs-
Mn2+
3–4 mg
nicht verfügbar
Faeces
>99 % Ausscheidung
Phytat,
Phosphat


B. Vorkommen
3 mg Mangan sind enthalten in:
1000 g Fisch
1000 g Fleisch,
Innereien
1000 g Käse,
Speisequark
500 g Austern
300 g Roggenbrot
150 g Weizen-
vollkornbrot
300 g Reis
150 g Hirse
100 g Getreide
80 g Weizenkleie
50 g Haferflocken
30 g Weizenkeime
150 g Hülsenfrüchte
100 g Sojabohne

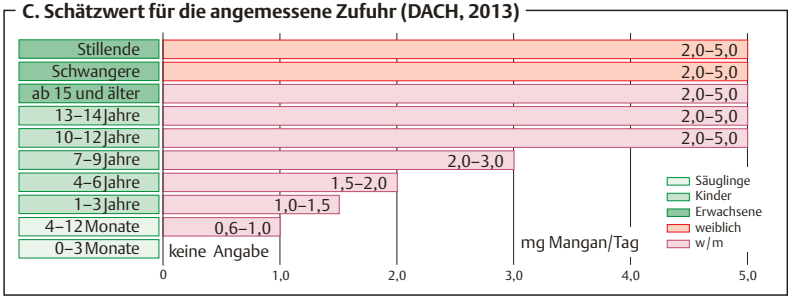

C. Schätzwert für die angemessene Zufuhr (DACH, 2013)
Stillende
Schwangere
ab 15 und älter
13–14 Jahre
10–12 Jahre
7–9 Jahre
4–6 Jahre
1–3 Jahre
4–12 Monate
0–3 Monate
2,0–5,0
2,0–5,0
2,0–5,0
2,0–5,0
2,0–5,0
2,0–3,0
1,5–2,0
1,0–1,5
0,6–1,0
keine Angabe
0
1,0
2,0
3,0
4,0
5,0
mg Mangan/Tag
Säuglinge
Kinder
Erwachsene
weiblich
w/m

Abb. 11.22

Molybdän

Der Gesamtkörperbestand an Molybdän (Mo, 1 µmol = ca. 96 µg) beträgt etwa 8–10 mg. Höchste Gehalte finden sich in Leber, Niere und Knochen.

Über den **Mo-Metabolismus** ist wenig bekannt. Die Resorption erfolgt passiv im Dünndarm mit guten, nicht näher quantifizierten Resorptionsraten. Im Blut wird Mo, vorwiegend an Proteine in Erythrozyten gebunden, transportiert. Die Gehalte im Vollblut variieren je nach nutritiver Zufuhr zwischen 30 und 700 nmol/l; im Serum befinden sich ca. 5 nmol/l in Form von Molybdat (MoO_4^{2-}). Mo wird mit dem Urin ausgeschieden – die Niere könnte das Regulationsorgan für die Mo-Homöostase sein.

► **Molybdänhaltige Enzyme.** Molybdän ist beim Mensch an drei **Enzymen (A)** beteiligt. Die Xanthinoxidase katalysiert die letzten zwei Schritte des Abbaus der Purinnucleotide (GMP und AMP). Die Aldehydoxidase wirkt z. B. beim Abbau der Catecholamine mit. Der letzte Schritt im Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren wird durch die Sulfitoxidase katalysiert. Bei allen drei Enzymen werden Elektronen über das Mo-Zentrum auf andere Cofaktoren und schließlich auf Elektronenakzeptoren wie Cytochrom C, molekularen Sauerstoff oder NAD^+ übertragen. Mo ist dabei nicht direkt an das Enzym gebunden, sondern in ein schwefelhaltiges Molekül (Molybdopterin) eingebaut. Die Synthese dieses Mo-Cofaktors (Mo-Molybdopterin) ist bis dato nur an Bakterien untersucht. Es wird vermutet, dass Mo ein die Synthese regulierendes Protein induziert.

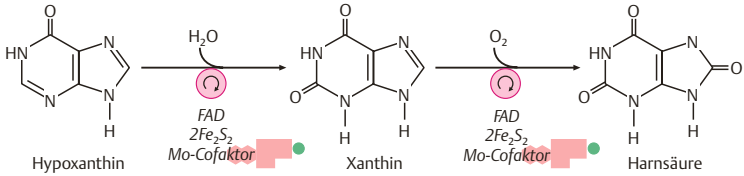
► **Molybdän-Vorkommen und -Zufuhr.** In **Lebensmitteln (B)** ist Mo ubiquitär vorhanden. Getreidekeime, Hülsenfrüchte und Innereien sind gute Mo-Lieferanten.

Die DGE gibt **„Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr“ (C)** an (Erwachsene: 50–100 µg/Tag). Neuere, gut kontrollierte Bilanzuntersuchungen finden bei nur 22 µg Mo/Tag keine klinischen Mangelsymptome; ein Einfluss auf Mo-abhängige Enzyme wird jedoch nicht ausgeschlossen. Aufgrund analytischer Probleme sind Zahlen in Tabellenwerken kritisch zu betrachten. So wurde in den USA die **tatsächliche Zufuhr** 1970 auf 360, 1980 auf 180 und 1987 auf ca. 80 µg/Tag geschätzt. Derzeit gilt Mo – obwohl schlecht erforscht – nicht als kritisches Spurenelement.

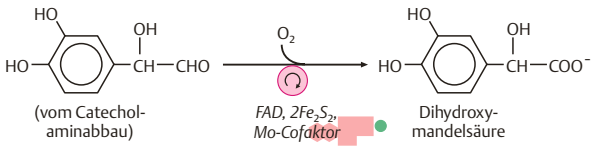
Mo-Mangelerscheinungen beim Mensch wurden nur in einem Fall beschrieben. Es handelte sich um einen Patienten mit Morbus Crohn, der über 18 Monate ausschließlich parenteral ernährt wurde. Er entwickelte eine Tachykardie, Kopfschmerzen, Nachtblindheit, Erbrechen und schließlich Koma. Nach Absetzen der Aminosäurezufuhr besserten sich die Beschwerden. Metabolische Studien ergaben eine Störung der Sulfitoxidase und der Xanthinoxidase.
Andere Studien brachten einen Mo-Mangel z. B. mit Krebs in Verbindung, jedoch lag immer ein Defizit mehrerer Spurenelemente vor.
Der Beweis für die Essenzialität von Mo wurde durch genetisch bedingte Mo-Enzymdefekte geliefert. Bereits 1967 wurde bei einem Kind postmortal ein Sulfitoxidase-Mangel festgestellt, der mit hohen Spiegeln an Sulfit, Thiosulfat und abnormen S-haltigen Aminosäuren einherging. Inzwischen sind ca. 20 weitere Fälle bekannt. Häufiger (ca. 80 Fälle) tritt ein Mangel an Mo-Cofaktor auf, der alle drei beschriebenen Enzyme beeinträchtigt.

A. Molybdänhaltige Enzyme

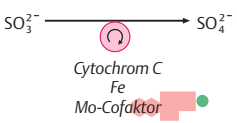
Xanthinoxidase (beide Reaktionen)

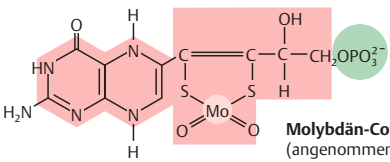


Aldehydoxidase (Leber)



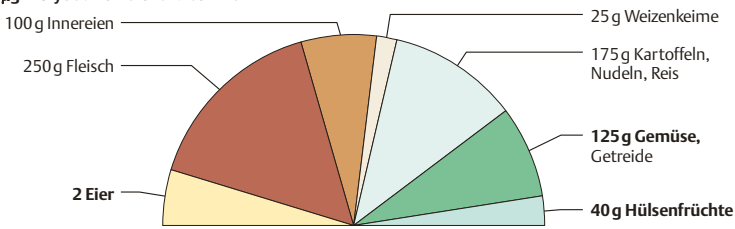
Sulfitoxidase (Leber)





B. Vorkommen

75 µg Molybdän sind enthalten in:



C. Schätzwert für die angemessene Zufuhr (DACH, 2013)

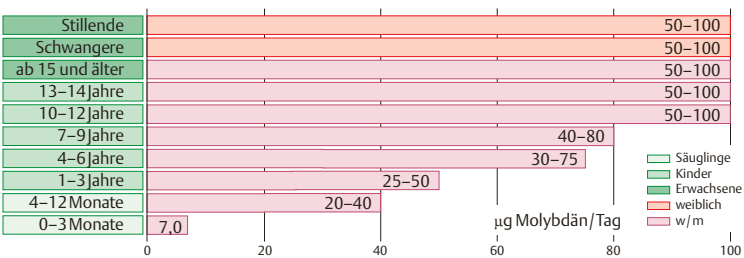


Abb. 11.23

Chrom

In biologischen Organismen liegt Chrom (Cr, 1 nmol = 52 ng) als Cr^{3+}, primär an organische Moleküle gebunden, vor.

► **Resorption von Chrom.** Über den **Metabolismus (A)** von Cr ist wenig bekannt. Die Resorption erfolgt passiv und evtl. aktiv im Dünndarm. Da nur 0,5–3 % resorbiert werden, kommt anderen Nahrungsbestandteilen große Bedeutung zu: Aminosäuren, Ascorbinsäure und Oxalat wirken fördernd, Phytate und Zink sollen die Cr-Aufnahme hemmen. Im Blut wird Cr an Transferrin gebunden; wenn dieses bereits mit Fe abgesättigt ist, kann Cr auch unspezifisch an andere Proteine binden. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend via Urin, wobei eine geregelte Rückresorption nicht gesichert ist.

► **Chrom-Funktion.** Die bislang einzig bekannte Funktion von Cr ist sein Vorkommen in einem (postulierten) Glucosetoleranzfaktor (GTF). Dieser soll in einem oktaedrischen Komplex aus zwei Nikotinsäuremolekülen sowie Glutaminsäure, Glycin und Cystein bestehen. Die ursprünglich aus Bierhefe isolierte Verbindung wurde auch in Leber und Plasma gefunden, konnte jedoch nie rein dargestellt werden. Auch führten Versuche mit synthetisch hergestellten Komplexen dieser Art nicht zu den erwarteten Ergebnissen. GTF soll an der Zielzelle die Insulinwirkungen und damit u. a. die Glucoseaufnahme fördern. Auch wurde vermutet, dass Cr direkten Einfluss auf die Bauchspeicheldrüse hat. Bis heute jedoch fehlen sichere Beweise für die Existenz eines GTF und für die Bedeutung von Cr für dessen Aktivität, obgleich Chrom offensichtlich die Glucosetoleranz zu verbessern scheint.

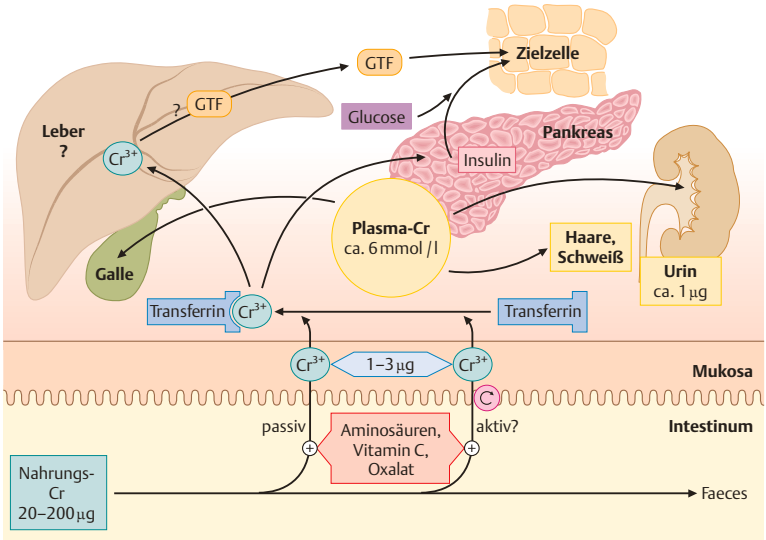
► **Chrom-Vorkommen und -Zufuhr.** Chrom kommt in **Lebensmitteln (B)** sowohl in anorganischer als auch in organischer Form vor. Gute Quellen sind Leber und Niere, aber auch Muskelfleisch, Getreide und Gemüse.

Die **„angemessene Zufuhr“ (C)** wird auf 30–100 µg/Tag geschätzt. Grundlage ist eine WHO-Angabe von 20 µg/Tag, zu welcher ein gewisser Speicherbedarf addiert wurde. Cr, oft im ng-Bereich vorhanden, ist ein Musterbeispiel für die fortschreitende Analytik: So wurde 1962 der Norm-Serum-Chrom-Spiegel mit 10 000 nmol/l angegeben, 6 Jahre später mit ca. 450 nmol/l und seit Beginn der 80er Jahre wird mit einem Normbereich unter 3 nmol/l gerechnet. Neuere Untersuchungen geben die **tatsächliche Zufuhr** mit 15–50 µg Chrom/Tag an, was auf eine marginale Versorgung schließen lässt.

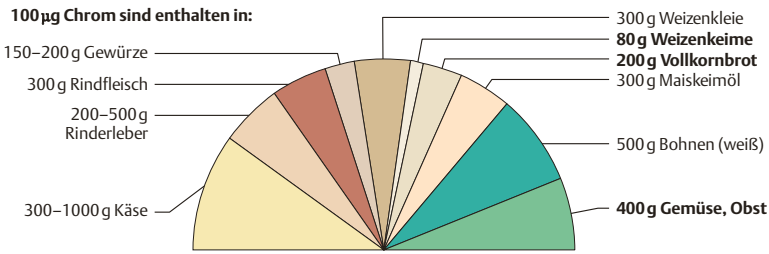
Trotzdem wurde bis jetzt ein alimentär bedingter **Mangel** nicht belegt. In der Literatur sind drei Fälle beschrieben, die über mehrere Monate ausschließlich parenteral ernährt wurden. Hyperglykämie, Gewichtsverlust und periphere Neuropathie waren die Leitsymptome, die nach Cr-Supplementation reversibel waren. Cr-Mangel wurde daraufhin als ein ursächlicher Faktor für die Entstehung von Typ-1-Diabetes diskutiert. Supplementationsstudien an Diabetikern brachten jedoch keine einheitlichen Ergebnisse, sodass dieser Zusammenhang immer noch fraglich ist.

Toxische Wirkungen von Cr sind nur aus der Arbeitsmedizin bekannt. Bei der Edelstahlherstellung oder der Lederverarbeitung fällt das extrem reaktive Cr^{6+} an, das über Lunge und/oder Gastrointestinaltrakt aufgenommen wird. Neben Akutsymptomen wie z. B. Dermatitis wird ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs nicht ausgeschlossen.

A. Metabolismus



B. Vorkommen



C. Schätzwert für die angemessene Zufuhr (DACH, 2013)

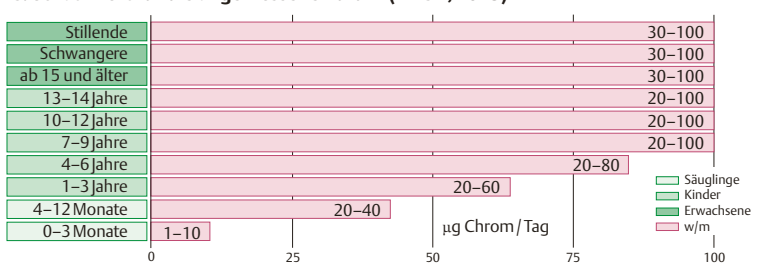


Abb. 11.24

Vanadium

Vanadium (V, 1 nmol = ca. 51 ng) kommt vorwiegend als VO^{2+} (Vanadyl) und VO_4^{3-} (Vanadat) vor. Vanadyl ist Ionen wie Ca^{2+}, Mg^{2+} oder Fe^{2+} sehr ähnlich, sodass es mit diesen um Bindungsstellen konkurriert. Neuerdings wird auch die Peroxoform als eigentlich aktives Molekül diskutiert: Vanadat kann mit freien Radikalen zum Peroxovanadyl oder Vanadylhydroperoxid reagieren.

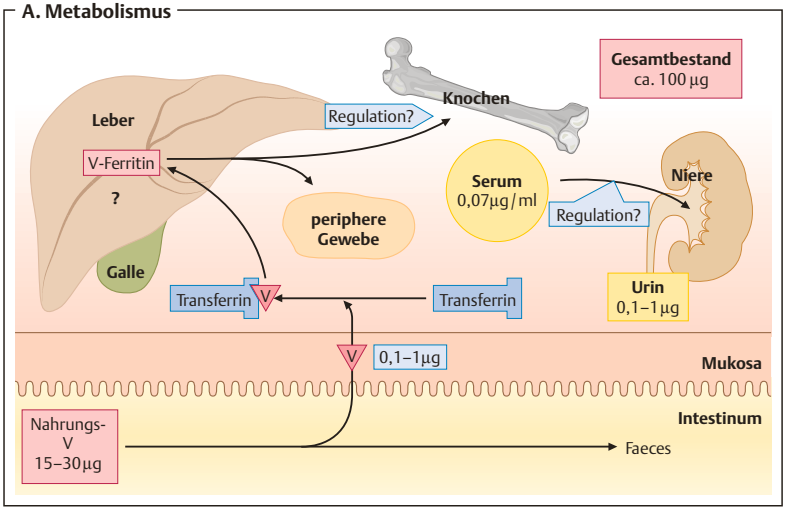
Über den **Metabolismus** (**A**) von Vanadium ist wenig bekannt. Vom zugeführten V werden nur wenige Prozent resorbiert, die im Blut an Transferrin gebunden werden. Bedingt durch die Ähnlichkeit zu Fe findet wahrscheinlich auch eine Bindung an Ferritin sowie an Lactoferrin statt, über das V in die Muttermilch gelangt. Der Serum-V-Spiegel scheint homöostatisch geregelt zu sein, wobei der Austausch im Knochen als Hauptspeicher sowie die Niere als Ausscheidungsorgan eine Rolle spielen könnten. Der Gesamtkörperbestand wird heute mit ca. 100 µg angegeben. Höchste Konzentrationen finden sich in Lunge und Haaren, wobei der Eintrag über die Luft entscheidend sein dürfte.

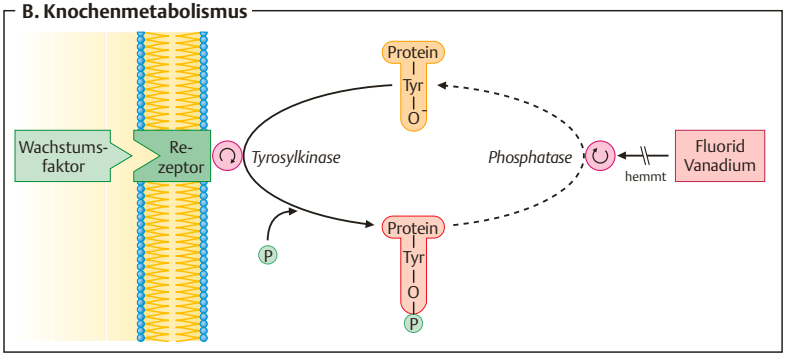
► **Vanadium-Wirkungen.** Die Wirkungen, die bisher für V beschrieben sind, wurden in Mangel- oder Überdosierungsstudien an Tieren ermittelt. Beim Mensch ist bis jetzt kein Enzym bekannt, welches V als Cofaktor benötigt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass alle Beobachtungen eher eine pharmakologische Wirkung als eine essenzielle Funktion darstellen. Bereits 1979 wurde auf die Bedeutung für das Knochenwachstum bei Küken hingewiesen. Eine Erklärung könnte in der unspezifischen Hemmung der Phosphotyrosyl-Proteinphosphatase zu finden sein (**B**): Die Osteoblastenaktivität wird durch Wachstumsfaktoren stimuliert, die über eine membranständige Tyrosylkinase die Phosphorylierung von Tyrosinresten in spezifischen Proteinen bewirkt. Die Gegenreaktion wird durch eben jene Phosphatase katalysiert, die durch V und Fluorid gehemmt wird. V soll auch Insulineffekte an Adipozyten nachahmen sowie die endogene Cholesterolsynthese hemmen.

► **Vanadium-Vorkommen und -Zufuhr.** Vanadium findet sich in einer Vielzahl von **Lebensmitteln** (**C**), wobei die Analysenangaben stark schwanken und sehr unzuverlässig sind. Dies ist einerseits eine Folge der schwierigen Analytik, andererseits ist der V-Gehalt stark abhängig vom Eintrag durch die Luft und vom Kontakt mit z. B. Edelstahl bei der Verarbeitung. Da bis heute nicht sicher ist, ob V essenziell ist, kann es auch keine Bedarfsangabe geben. Die **tatsächliche Zufuhr** wird auf 15–30 µg/Tag geschätzt.

Ein **V-Mangel** führt bei Tieren zu einer erhöhten Abortrate, reduzierter Milchproduktion, Wachstumsstörungen, Ödemen und Störungen der Schilddrüsenfunktion und des Lipidstoffwechsels. Beim Mensch sind keine Mangelerscheinungen bekannt.

Hingegen kommen die **toxischen Wirkungen** in der Arbeitsmedizin zum Tragen. Die Resorptionsquote von V über die Lunge ist weitaus höher als die enterale, sodass sich wesentlich höhere Blutspiegel ergeben. Neben akuten Symptomen wie Schleimhautreizungen und Hautveränderungen wurden in Langzeitversuchen am Mensch bei oraler Einnahme im mg-Bereich auch Krämpfe und gastrointestinale Störungen beobachtet. In-vitro-Versuche zeigten, dass V in hohen Dosen verschiedenste ATPasen und andere Enzyme hemmt.


A. Metabolismus
Gesamtbestand
ca. 100 µg
Knochen
Regulation?
Leber
V-Ferritin
?
Serum
0,07µg/ml
Niere
Regulation?
periphere
Gewebe
Galle
Transferrin
V
Transferrin
Urin
0,1–1µg
V
0,1–1µg
Mukosa
Intestinum
Nahrungs-
V
15–30µg
Faeces


B. Knochenmetabolismus
Protein
Tyr
O⁻
Wachstums-
faktor
Re-
zeptor
Tyrosylkinase
Phosphatase
hemmt
Fluorid
Vanadium
Protein
Tyr
O
P
P

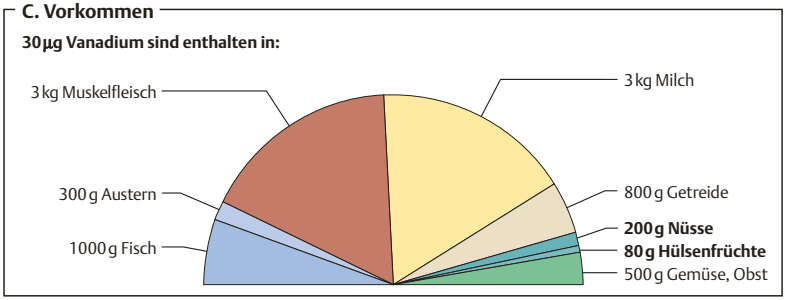

C. Vorkommen
30µg Vanadium sind enthalten in:
3 kg Muskelfleisch
3 kg Milch
300 g Austern
800 g Getreide
1000 g Fisch
200 g Nüsse
80 g Hülsenfrüchte
500 g Gemüse, Obst

Abb. 11.25

Zinn und Nickel

Da **Zinn** (Sn, 1 µmol = ca. 119 µg) in den Oxidationsstufen Sn^{2+} und Sn^{4+} vorkommt, ist theoretisch eine Beteiligung an körpereigenen Redoxsystemen sowie eine Bedeutung für die Tertiärstruktur von Proteinen denkbar.

► **Zinn-Resorption.** Die **Resorption (A)** von Sn hängt sowohl von der Dosis als auch von der Verbindung ab. Über Nahrungsmittel werden ca. 3–4 mg Sn/Tag, vorwiegend als organische Komplexe, aufgenommen. Diese sollen relativ gut resorbiert werden, während anorganisches Sn größtenteils nicht verwertbar ist.

► **Zinn-Vorkommen.** Obwohl Sn in **Lebensmitteln** weit verbreitet ist, kommt es durch das Herauslösen von Sn aus nicht lackierten Doseninnenwänden oder Zinngeschirr zu vielfach höherer Aufnahme. Von besonderer Bedeutung ist dies bei sauren Flüssigkeiten wie Fruchtsäften oder Sauerkonserven.

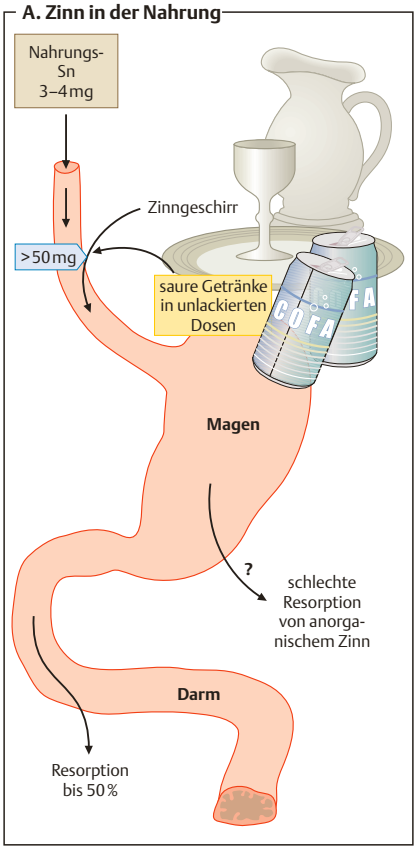
Zinn wurde zu den essenziellen Spurenelementen gezählt, als sein wachstumssteigernder Effekt bei Ratten entdeckt wurde. Eine Beteiligung an Gastrin, das die HCl-Produktion im Magen reguliert, wird diskutiert. Bis dato fehlt jedoch der Beweis für eine essenzielle Wirkung beim Mensch. So sind auch bei keiner Spezies Sn-Mangelsymptome bekannt.

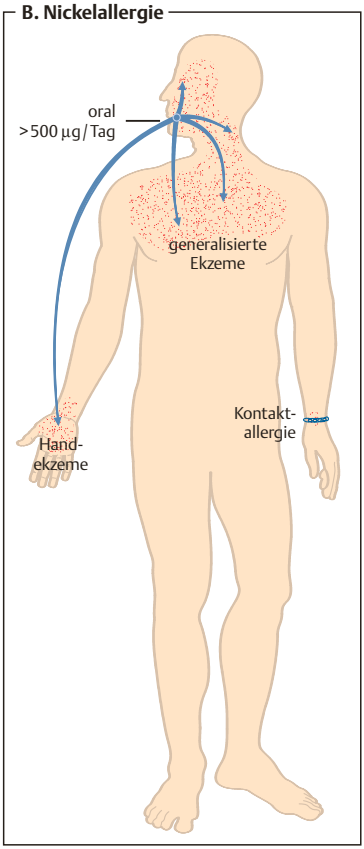
► **Toxische Zinn-Wirkungen.** Hingegen wurden vielfach toxische Wirkungen beschrieben. So ist ein Fall dokumentiert, in dem das 24stündige Aufbewahren von Orangensaft in einer Zinnkanne zu reversiblen, intestinalen Symptomen führte. Weitaus bedeutender sind organische Zinnverbindungen, wie sie bei der Metallverarbeitung, in der Kunststoffindustrie oder der Schädlingsbekämpfung eingesetzt werden.

► **Nickel.** Nickel (Ni, 1 µmol = ca. 59 µg) kommt vorwiegend als Ni^{2+} vor und besitzt damit eine Ähnlichkeit mit Fe. Über den Metabolismus ist wenig bekannt. Die Resorptionsrate im Dünndarm liegt bei 1–10 %, wobei ein Synergismus mit Fe vermutet wird. Ein Ni-Mangel bewirkt im Tierexperiment eine Störung der Fe-Verwertung sowie der Blutbildung. Bislang ist Ni jedoch nicht als Bestandteil eines humanen Enzymsystems nachgewiesen worden. Auch liegen keine Berichte über Mangelerscheinungen beim Mensch vor – entsprechend ist die Essenzialität umstritten. Der Bedarf kann nur aus Tierexperimenten extrapoliert werden und wird auf ca. 50 µg/Tag geschätzt. Die tatsächliche Aufnahme übersteigt mit 150–700 µg/Tag den hypothetischen Bedarf bei weitem.

Nickel ist v. a. aufgrund seiner **Toxizität** bekannt geworden. Akut äußert sich diese in asthmaähnlichen Symptomen, die jedoch nur bei der Herstellung und Verarbeitung von Trockenbatterien, Metalllegierungen etc. durch Inhalation flüchtiger Ni-Verbindungen auftreten.

Geläufig ist allerdings eine **Nickelallergie**, die sich meist in Form eines Kontaktekzems äußert **(B)**. Frauen sind wegen des oft frühzeitigen Ohrlochstichs häufiger (ca. jede 8. Frau) als Männer (ca. jeder 20. Mann) betroffen. Bei ca. der Hälfte aller sensibilisierten Personen führt die orale Provokation zu generalisierten oder auf die Hände begrenzten Ekzemen. In diesem Fall wird geraten, Ni-reiche **Lebensmittel (C)** zu meiden. Hierzu zählen Kakao, Schokolade, Hülsenfrüchte (auch Soja), Tee, Hafer und Nüsse. Auch Ni kann bei saurem pH aus Edelstahltöpfen freigesetzt werden, weshalb auf Email- oder Glasgeräte umgestiegen werden sollte.


A. Zinn in der Nahrung
Nahrungs-
Sn
3–4 mg
Zinngeschirr
>50 mg
saure Getränke
in unlackierten
Dosen
Magen
?
schlechte
Resorption
von anorga-
nischem Zinn
Darm
Resorption
bis 50 %


B. Nickelallergie
oral
>500 µg/Tag
generalisierte
Ekzeme
Kontakt-
allergie
Hand-
ekzeme

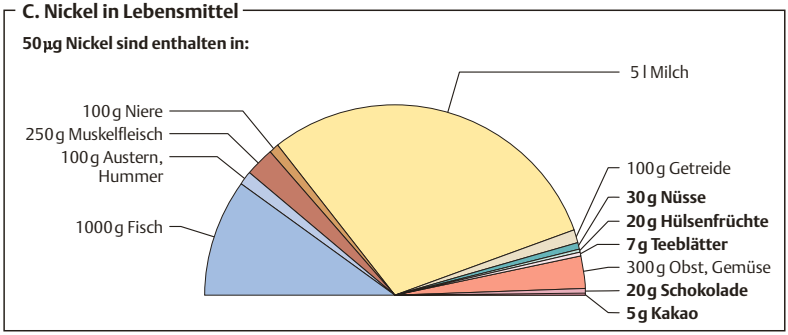

C. Nickel in Lebensmittel
50 µg Nickel sind enthalten in:
5 l Milch
100 g Niere
250 g Muskelfleisch
100 g Austern,
Hummer
1000 g Fisch
100 g Getreide
30 g Nüsse
20 g Hülsenfrüchte
7 g Teeblätter
300 g Obst, Gemüse
20 g Schokolade
5 g Kakao

Abb. 11.26

Cobalt, Bor und Lithium

► **Cobalt.** Cobalt (Co, 1 µmol = ca. 59 µg) dient ausschließlich als zentraler Bestandteil des Cobalamins (Vitamin B_{12}). Da Tiere und der Mensch nicht in der Lage sind, Vitamin B_{12} zu synthetisieren, ist der Metabolismus von Co beim Mensch bedeutungslos. Einzig bestimmte Algen, Hefen und Bakterien (**A**) sind zu dieser Synthese befähigt. So wird Co z. B. von Intestinalbakterien zu Vitamin B_{12} aufgebaut und steht dem Tier, im Gegensatz zum Mensch, zur Verfügung. Deshalb ist der Co-Gehalt in Tiernahrung interessanter. Berichte über Co-Mangel in der Tierzucht sind seit langem bekannt (v. a. bei Schafen). Es ist zu berücksichtigen, dass von Co-Mangel viele Bakterien betroffen sind und so auch der Aufschluss anderer Nährstoffe eingeschränkt wird – eine Differenzierung zwischen Vitamin B_{12}-Mangel und anderen Nährstoffimbalancen wird daher schwierig.

► **Bor.** Bor (B, 1 µmol = ca. 11 µg) kommt im Organismus als Borsäure (H_3BO_3) vor. Die Resorption erfolgt schnell und nahezu quantitativ, Hauptausscheidungsorgan ist die Niere. Knochen, Nägel, Haare und Zähne weisen höchste Konzentrationen auf. Die Blutkonzentration scheint einer homöostatischen Kontrolle zu unterliegen. Bis heute wurde keine biochemische Funktion von Bor belegt. Eine neuere Hypothese geht davon aus, dass Bor an Membran-Transport-Prozessen beteiligt ist. Mangelerscheinungen sind nur aus zwei experimentellen Studien bekannt: Eine erhöhte Aktivität der erythrozytären Superoxiddismutase unterstützt das Konzept der Bor-Beteiligung an membranständigen Redoxprozessen.

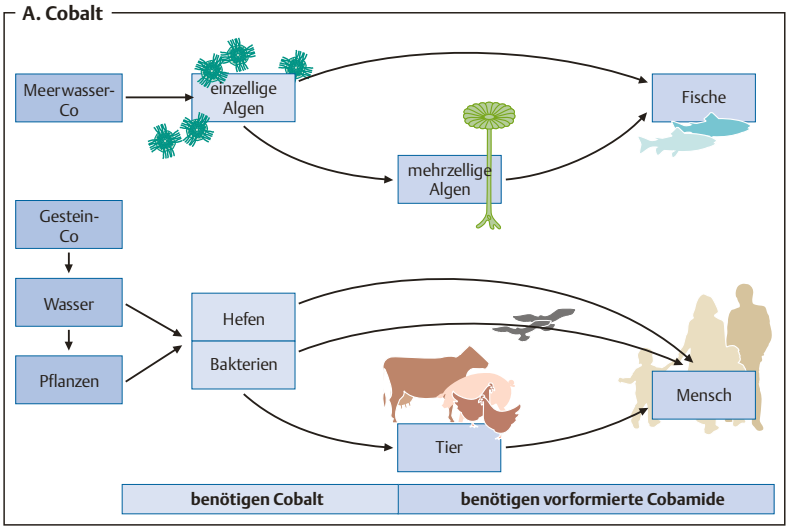
Die tatsächliche Borzufuhr beträgt ca. 1–3 mg/Tag. Vor allem pflanzliche Lebensmittel (**B**) wie Tomaten, Birnen, Äpfel oder Soja sind reich an Bor (bis zu 12 mg/100 g).

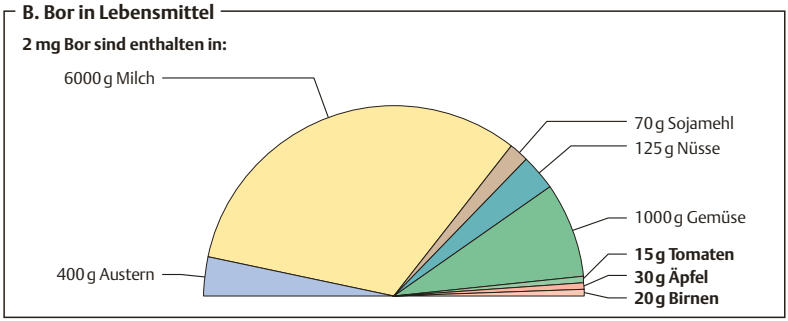
► **Lithium.** Lithium (Li, 1 µmol = ca. 7 µg) wird seit einigen Jahrzehnten in der Behandlung psychischer Erkrankungen eingesetzt und ist daher besser erforscht als andere Spurenelemente. Die Resorption verläuft passiv im oberen Dünndarm, die Elimination beim Erwachsenen primär via Niere. Über physiologische Funktionen von Li ist nichts bekannt.

Im Tierversuch erzeugt ein Li-Mangel niedrigere Geburtsgewichte, erhöhte Abortraten, veränderte Enzymaktivitäten sowie Verhaltensstörungen. Beim Mensch sind Mangelerscheinungen nicht beschrieben, weshalb die Essenzialität umstritten ist.

Tierische Lebensmittel (**C**) sind generell Li-reicher, sodass Eier, Milch und Fleisch die wichtigsten Quellen sein dürften. In Deutschland beträgt die tatsächliche Zufuhr ca. 800 µg/Tag, allerdings mit großer Schwankungsbreite: Werte von nahezu 0 und über 3 000 µg/Tag sind geläufig.

Epidemiologische Untersuchungen ließen vermuten, dass in Gegenden mit höherer Li-Aufnahme (v. a. über Trinkwasser) die Inzidenz von z. B. Suiziden niedriger ist.
Pharmakologische Li-Dosen liegen mit ca. 200 mg Li/Tag jedoch weitaus höher als über eine alimentäre Zufuhr zu erreichen wäre. Bei dieser hohen Zufuhr muss der Blut-Li-Spiegel kontrolliert werden, da es leicht zu toxischen Folgen wie Erbrechen, Diarrhoen, Zittern bis hin zu Krampfanfällen kommen kann.


A. Cobalt
Meerwasser-Co
einzellige Algen
Fische
mehrzellige Algen
Gestein-Co
Wasser
Pflanzen
Hefen
Bakterien
Mensch
Tier
benötigen Cobalt
benötigen vorformierte Cobamide


B. Bor in Lebensmittel
2 mg Bor sind enthalten in:
6000 g Milch
70 g Sojamehl
125 g Nüsse
1000 g Gemüse
15 g Tomaten
30 g Äpfel
20 g Birnen
400 g Austern

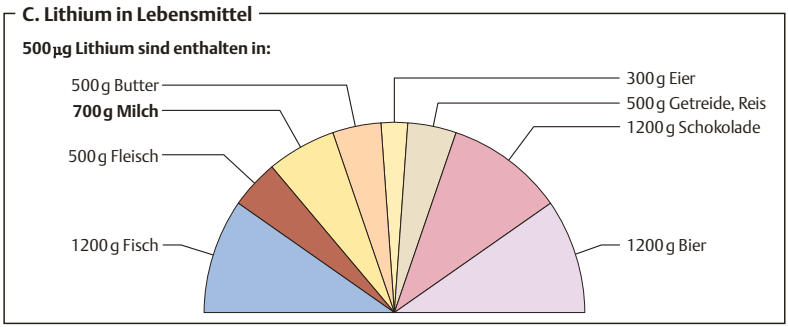

C. Lithium in Lebensmittel
500 µg Lithium sind enthalten in:
500 g Butter
700 g Milch
500 g Fleisch
1200 g Fisch
300 g Eier
500 g Getreide, Reis
1200 g Schokolade
1200 g Bier

Abb. 11.27

Silicium, Arsen und Blei

► **Silicium.** Silicium (Si, 1 µmol = ca. 28 µg) kommt in der Natur als SiO_2 (Si-Oxid) oder der korrespondierenden Kieselsäure (SiO_4^{4-}) vor. In dieser Struktur zeigt es große Tendenz zur Bildung dreidimensionaler Netze, was bereits auf seine Bedeutung für Bindegewebe und Skelett hindeutet. In Nahrungsmitteln liegt Si vorwiegend in organischer Bindung (z. B. an Pectin) vor und ist so schlecht resorbierbar, monomere Kieselsäure ist dagegen besser verfügbar. Die tatsächlich resorbierte Menge (ohne Supplemente) wird auf ca. 9 mg/Tag geschätzt. Da SiO_4^{4-} im Blut nicht gebunden vorliegt, wird es in der Niere frei filtriert.

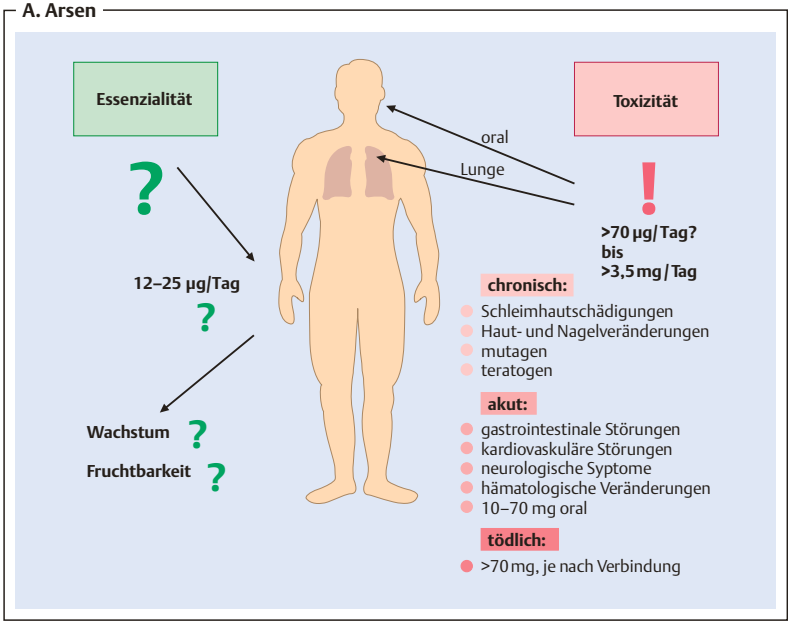
Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Si eine Funktion bei der Knochenentwicklung und im Stoffwechsel des Bindegewebes besitzt. In einer älteren Studie wurde berichtet, dass beim Mensch der Si-Gehalt in Haut und Aorta mit dem Alter und speziell in arteriosklerotischen Gefäßen abnimmt. Die Essenzialität für den Mensch ist bis jetzt jedoch nicht belegt, Mangelerscheinungen sind nicht beschrieben.

Die tägliche Aufnahme wird auf 20–50 mg geschätzt. Extrapoliert man Ergebnisse aus Tierversuchen, so könnte der Bedarf bei 10–25 mg/Tag liegen. Zuverlässige Daten über Si-Gehalte in Lebensmitteln liegen nicht vor, generell sind jedoch Pflanzen Si-reicher.

► **Arsen.** Arsen (As, 1 µmol = ca. 75 µg) oxidiert leicht zu Arsentrioxid (As_2O_3), ein geschmackloses Pulver, das als „king of poisons" in die Geschichte einging. Bei nicht exponierten Menschen finden sich die höchsten Arsengehalte in Haut, Nägeln und Haar, weshalb Letzteres auch zur Beurteilung einer Langzeitbelastung herangezogen wird. Bei arsendepletierten Versuchstieren wurde in den 70er Jahren, allerdings nur von einer Arbeitsgruppe, eine verringerte Fruchtbarkeit und Wachstumsstörungen beobachtet. Über eine physiologische Funktion ist aber nichts bekannt, sodass die Essenzialität für den Mensch bezweifelt werden muss. Die Arsengehalte in Lebensmitteln schwanken um Zehnerpotenzen, da das Angebot aus Luft, Böden und nicht zuletzt aus weltweit angewandten As-haltigen Biociden schwankt. As-reich sind Fische und Meeresfrüchte, weshalb z. B. in Japan die mittlere Aufnahme ca. 300 µg/Tag, bei uns hingegen nur ca. 80 µg/Tag beträgt. Aus Tierversuchen hochgerechnet (**A**) würde sich ein „Bedarf" von 12–25 µg/Tag ergeben. Die Schwelle zur As-Toxizität lässt sich nicht genau festlegen: Vorsichtige Schätzungen gehen von einer sicheren Langzeitaufnahme bis zu 1 µg/kg KG/Tag aus; die WHO gibt die höchste noch tolerierbare Dosis mit ca. 3,5 mg/Tag an.

► **Blei.** Blei (Pb, 1 µmol = ca. 207 µg) ist ein weiteres Beispiel für ein Element, dessen Essenzialität fragwürdig, dessen Toxizität jedoch in aller Munde ist (**B**). Durch seine Ähnlichkeit mit Ca wird Pb bevorzugt in Knochen abgelagert, aus denen es u. U. wieder freigesetzt werden kann.

Ein Pb-Mangel führt im Tierversuch zu reduzierter Aktivität von Membran-ATPasen, Wachstumsstörungen und Hautveränderungen. Sollte es diese Wirkungen auch beim Mensch geben, so liegt die „benötigte Dosis" sicher unter 0,3 mg/Tag. Die Spanne zur Toxizität ist gering: Die WHO gibt als Obergrenze für die Daueraufnahme ca. 0,5 mg/Tag an.


A. Arsen
Essenzialität
Toxizität
oral
Lunge
?
!
12–25 µg/Tag
?
>70 µg/Tag?
bis
>3,5 mg/Tag
chronisch:
Schleimhautschädigungen
Haut- und Nagelveränderungen
mutagen
teratogen
Wachstum ?
Fruchtbarkeit ?
akut:
gastrointestinale Störungen
kardiovaskuläre Störungen
neurologische Syptome
hämatologische Veränderungen
10–70 mg oral
tödlich:
>70 mg, je nach Verbindung

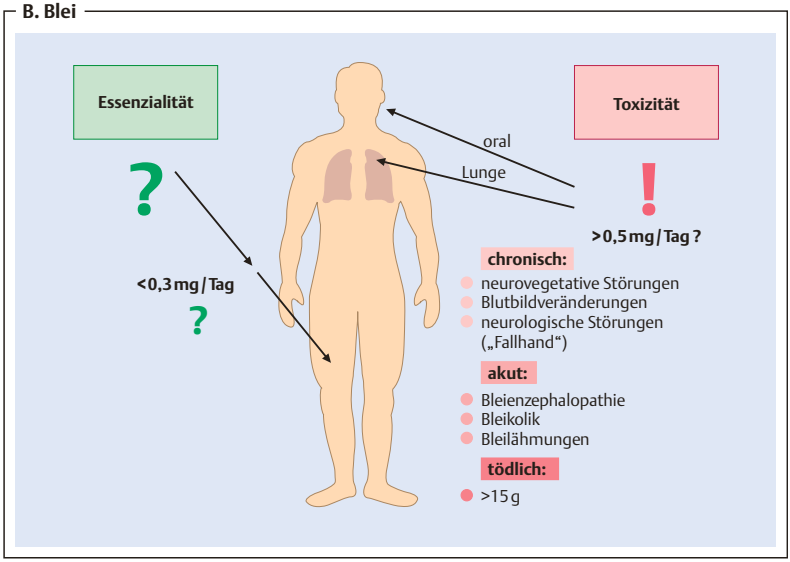

B. Blei
Essenzialität
Toxizität
oral
Lunge
?
!
<0,3 mg/Tag
?
>0,5 mg/Tag ?
chronisch:
neurovegetative Störungen
Blutbildveränderungen
neurologische Störungen
(„Fallhand“)
akut:
Bleienzephalopathie
Bleikolik
Bleilähmungen
tödlich:
>15 g

Abb. 11.28

Sekundäre Pflanzenstoffe: Übersicht

Die sekundären Pflanzenstoffe dienen den Pflanzen als Abwehr-, Farb-, Duft- und Aromastoffe sowie als Wachstumsregulatoren. Sie kommen in Pflanzen nur in geringen Mengen vor, ihre Zahl wird heute auf ca. 60 000 bis 100 000 Verbindungen geschätzt.

Die Zuordnung der sekundären Pflanzenstoffe zu verschiedenen Substanzgruppen (**A**) erfolgt anhand einer gemeinsamen Grundstruktur. Die Vielzahl der Verbindungen resultiert aus der Varianz der Restgruppen bzw. der Anzahl Grundeinheiten.

► **Polyphenole.** Allen Polyphenolen ist die Phenolgrundstruktur gemeinsam. Zu ihnen zählen die Flavonoide, die **Phenolsäuren** sowie die Isoflavonoide und Lignane aus der Gruppe der Phytoöstrogene. **Flavonoide** bilden mit ca. 6 500 Verbindungen die größte Gruppe der Polyphenole. **Anthocyane** sind eine Untergruppe der Flavonoide. Sie werden nochmals unterteilt in Anthocyanidine (Aglykone = kein Zuckerrest) und Anthocyanine (Glykoside). Anthocyane sind als Farbstoffe unter E163 zugelassen.

► **Carotinoide.** Carotinoide sind Tetraterpene aus acht Isoprenoideinheiten. Unterschieden werden sauerstofffreie Carotine (α- und β-Carotin, Lycopin) und sauerstoffhaltige Xanthophylle.

► **Glucosinolate.** Glucosinolate werden durch das Enzym Myrosinase gespalten. Als weitere Wirkformen entstehen Isothiocyanate, Thiocyanate und Indole.

► **Monoterpene.** Monoterpene bestehen aus zwei Isopreneinheiten. Sie sind Hauptbestandteil ätherischer Öle.

► **Phytoöstrogene.** Zu den Phytoöstrogenen zählen neben den Isoflavonoiden und Lignanen die Coumestane.

► **Phytosterine.** Phytosterine weisen dem im tierischen Organismus vorkommenden Cholesterin ähnliche Strukturen auf.

► **Sulfide.** Unter den Sulfiden gehören die Allylsulfide zu den sekundären Pflanzenstoffen. Alliin ist dabei wasserlöslich, während die Hauptwirkstoffe Allicin, Diallylsulfid und Ajoen fettlöslich sind.

► **Weitere sekundäre Pflanzenstoffe.** Auch Saponine, Protease-Inhibitoren und Phytinsäure zählen zu den sekundären Pflanzenstoffen.

► **Vorkommen und Gehalte sekundärer Pflanzenstoffe.** Charakteristisch ist das spezifische **Vorkommen** : So kommt z. B. Ellagsäure, eine Phenolsäure, ausschließlich in Wal- und Pekannüssen vor. Quercetin, ein Flavonol, kommt in großen Mengen in Zwiebeln vor, während sich Catechin, ein Flavanol, vornehmlich in Rotwein und Äpfeln befindet. Die **Gehalte** an sekundären Pflanzenstoffen sind außerdem abhängig von Sorte, Jahreszeit, Reifegrad, Wachstums-, Ernte- und Lagerbedingungen sowie dem Pflanzenteil. So ist z. B. der Glucosinolatgehalt in Broccoli in der Wildform tausendfach höher. Auch die **Verarbeitung** spielt eine Rolle. Nur die Carotine und die Saponine aus Soja sind hitzestabil. Phenolsäuren und Flavonoide kommen nur in Randschichten vor, d. h. dass z. B. Säfte deutlich niedrigere Gehalte haben. Terpene und Phenolsäuren sind oxidationsanfällig, Glucosinolate werden bei der Fermentation innerhalb von zwei Wochen abgebaut. Raffiniertes Sojaöl hat nur ein Drittel des Phytosteringehalts von nativem Öl.

► **Bioverfügbarkeit sekundärer Pflanzenstoffe.** Unterschiede gibt es auch in der **Bioverfügbarkeit**. Bei Anthocyanen, Lignanen, Phenolsäureestern, Phytosterinen und Saponinen ist sie niedrig, bei Carotinoiden (v. a. erhitzte Carotine), Glucosinolaten, Sulfiden und Terpenen ist sie hoch.

A. Sekundäre Pflanzenstoffe

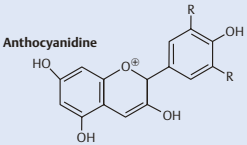
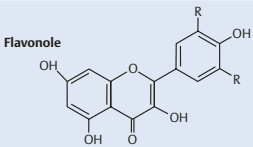
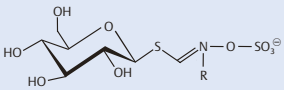
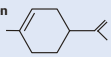
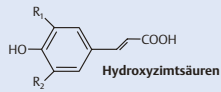
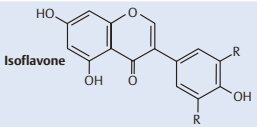
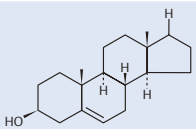
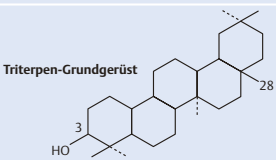
Substanzgruppe: typische Vertreter	Grundstruktur	Vorkommen in Lebensmitteln
Anthocyane Cyanidin Delphinidin		rot, blau, und violett gefärbte Obst- und Gemüsesorten sowie deren Säfte und Weine, rote und schwarze Hülsenfrüchte
Carotinoide α- und β-Carotin Lycopin Lutein Zeaxanthin		Carotine in orange-rot-gelbem Obst und Gemüse Xanthophylle in grün-blättrigem Gemüse
Flavonoide Flavonole: Quercetin Flavanole: Catechin Flavanone: Hesperidin Flavone: Luteolin		in vielen Obst- und Gemüsesorten, v. a. in Randschichten z. B. Zwiebeln, Kohl, Äpfel, Rotwein
Glucosinolate		Kohlgemüse, Senf, Kresse, Meerrettich
Monoterpene		Orangen- und Grapefruitsaft Schalen der Zitrusfrüchte, Ingwer
Phenolsäuren Hydroxyzimtsäuren: Kaffeesäure, Ferulasäuren Hydroxybenzoesäuren: Gallussäure		in vielen Obst- und Gemüsesorten, v. a. in Randschichten Kaffee, Vollkorn, Kleie, Kartoffeln mit Schale
Phytoöstrogene Isoflavone: Genistein Lignane: Secoisolariciresinol Coumestane		Isoflavone in Soja, Klee Lignane in Vollkorn, Ölsaaten, Leinsamen
Phytosterine β-Sitosterin Stigmasterin Sitostanol		in fettreichen Pflanzenteilen Getreide, Nüsse, Saaten, native Pflanzenöle
Saponine Glycyrrhizin		Lakritze, Hülsenfrüchte, Spinat, Spargel, Hafer
Sulfide Alliin, Allicin, Diallylsulfid Diallyldisulfid: Ajoen		Knoblauch, Zwiebel, Lauch

Abb. 12.1

Sekundäre Pflanzenstoffe: Wirkungen und Wirkmechanismen

Seit der Antike werden die Wirkungen von Pflanzen in der Heilkunde genutzt. In jüngerer Vergangenheit waren bei uns eher die ungünstigen Wirkungen verschiedener Pflanzeninhaltsstoffe wie z. B. von Blausäure, Protease-Inhibitoren oder Phytinsäure bekannt. Aufgrund der intensiven Forschungen der letzten Jahre machen sich die sekundären Pflanzenstoffe jedoch zunehmend einen Namen als gesundheitsfördernde Inhaltsstoffe. Z. B. war von Phytinsäure lange nur die ungünstige Eigenschaft als Komplexbildner mit Mineralstoffen bekannt; heute wird ihre Blutglucose-stabilisierende und mögliche antikanzerogene Wirkung beschrieben.

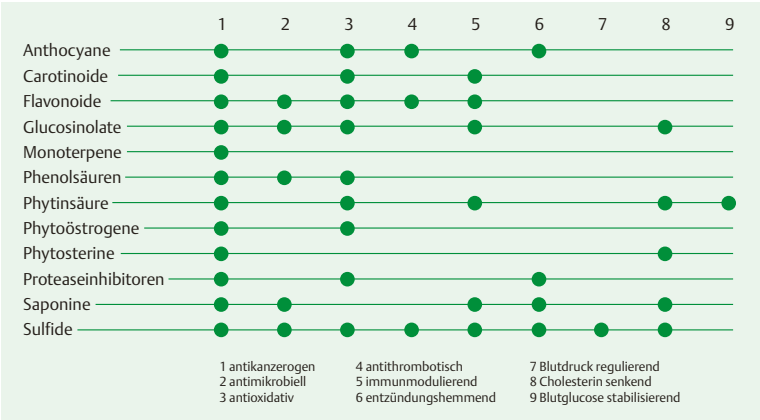
▶ **Wirkungen sekundärer Pflanzenstoffe.** Die **Wirkungen** (**A**) sekundärer Pflanzenstoffe sind äußerst vielfältig. Jedoch ist zu bedenken, dass die Erkenntnisse vor allem aus In-vitro- und Tierexperimenten resultieren. Humanstudien wurden bisher kaum durchgeführt.

Für alle sekundären Pflanzenstoffe wird eine **Wirkung im Krebsgeschehen (B)** diskutiert, jedoch mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. In der Initiationsphase kann zunächst die Entstehung von Prokarzinogenen verhindert werden **(B1)**. Einige Karzinogene liegen im Körper vor, müssen jedoch mittels Phase-I-Enzymen aktiviert werden. Aktivierte Kanzerogene können aber auch mittels Phase-II-Enzymen deaktiviert werden. Durch Hemmung der Phase-I- und Aktivierung der Phase-II-Enzyme können hier sekundäre Pflanzenstoffe wirken **(B2)**. Sie sind aber auch in der Lage, aktivierte Karzinogene direkt zu binden **(B3)**. Durch Radikalfänger kann die Schädigung der DNA verhindert werden **(B4)**. In der Tumorpromotionsphase **(B5)** sind für alle sekundären Pflanzenstoffe Wirkmechanismen beschrieben. Dazu zählen: Bindung von Tumorpromotoren, Erhöhung der Apoptoserate, Hemmung verschiedener Zellzyklusphasen und dadurch der Zellproliferation, Hemmung von Wachstumsfaktoren, Aktivitätserhöhung tumorzerstörender Immunzellen oder die regulierende Wirkung auf die Signalübertragung an den gap junctions.

Sekundäre Pflanzenstoffe können ihre **antioxidative Wirkung** nicht nur in Bezug auf die DNA entfalten, sondern auch auf die Oxidation von Lipiden wie z. B. LDL-Partikeln oder Zellmembranlipiden. Ansatzpunkt der möglichen **antithrombotischen** und **antientzündlichen Wirkung** ist der Prostaglandinstoffwechsel. Die **Cholesterin-senkende Wirkung** der Phytosterine kann evtl. auf Konkurrenz mit Cholesterin im Stoffwechsel zurückgeführt werden. Saponine könnten mit Cholesterin einen unlöslichen Komplex bilden und hemmend auf die Resorption primärer Gallensäuren wirken.
Viele Ergebnisse aus In-vitro-Studien waren in Interventionsstudien nicht reproduzierbar. Jedoch belegen epidemiologische Studien eindeutige Zusammenhänge zwischen hohem Gemüse-/Obstkonsum und niedrigem Risiko für z. B. Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Evtl. stehen Einzelsubstanzen als Indikatoren für eine gemüse- und obstreiche Ernährung. Deshalb gilt für eine optimale Versorgung mit sekundären Pflanzenstoffen nach wie vor die Empfehlung: 5 am Tag.

▶ **Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe.** Die Aufnahme an sekundären Pflanzenstoffen wird auf ca. 1–1,5 g/Tag geschätzt. Bei Vegetariern und z. B. bei traditioneller asiatischer Ernährung liegt sie deutlich höher.

A. Mögliche Wirkungen sekundärer Pflanzenstoffe



B. Mögliche Ansatzpunkte im Krebsgeschehen

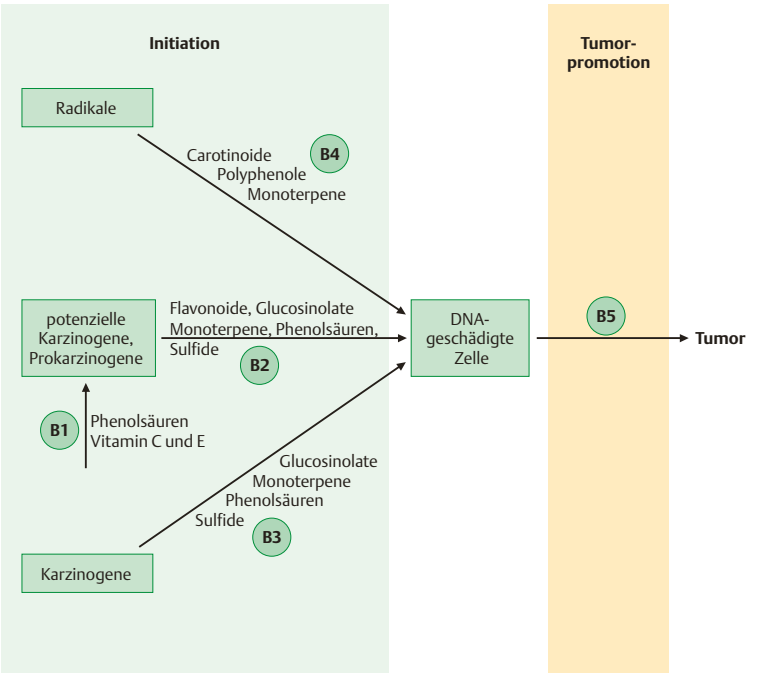


Abb. 12.2

Alkohol: Metabolismus

Ist von „Alkohol" die Rede, so ist damit Ethanol (C_2H_5OH) gemeint. Er wird in Spuren von Darmbakterien gebildet und kommt in geringen Konzentrationen in einigen Nahrungsmitteln vor. Der menschliche Organismus ist daher auf einen minimalen Blut-Alkohol-Spiegel eingestellt und besitzt hierfür ausreichende Abbaumechanismen. Ganz andere Größenordnungen werden jedoch bei der Ethanolzufuhr durch **alkoholische Getränke** erreicht. Deren Ethanolgehalt wird üblicherweise als Volumenanteil in % angegeben, wobei die Umrechnung in g Ethanol (Dichte = 0,79 kg/l) sinnvoll ist. So enthält z. B. je 1 l Bier (4 Vol %) ca. 32 g, französischer Rotwein (12 Vol %) ca. 95 g, deutscher Weißwein (8 Vol %) ca. 63 g und Spirituosen (40 Vol %) ca. 316 g Ethanol.

▶ **Ethanol-Resorption.** Die Resorption (**A**) von Ethanol erfolgt praktisch vollständig in Magen und proximalem Dünndarm. Die Resorptionsgeschwindigkeit erhöht sich bei z. B. leerem Magen oder heißem Getränk (Grog, Glühwein etc.) und vermindert sich bei vorheriger oder gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Ethanol verteilt sich rasch über alle wasserhaltigen Kompartimente, sodass mit einem Verteilungsvolumen von ca. 70 % des Körpergewichts gerechnet wird.

▶ **Ethanol-Abbau.** Der **Hauptabbauort** für Ethanol ist die Leber. Die im Zytosol befindliche **Alkoholdehydrogenase** (ADH) oxidiert Ethanol zum eigentlich toxischen Acetaldehyd, welches in den Mitochondrien durch die **Aldehyddehydrogenase** (ALDH) zum Acetat weiteroxidiert wird und so Anschluss an den Intermediärstoffwechsel findet. ADH ist ein Überbegriff für mehrere Enzymklassen, die in unterschiedlicher Konstellation in Hepatozyten, Darmmukosa und in Bakterien (Mundhöhle, Darm) vorkommen. Der limitierende Faktor der ADH-Reaktion ist die Bereitstellung von NAD^+, weshalb oberhalb von ca. 0,2 ‰ eine Reaktion 0. Ordnung – linearer, gleichmäßiger Abbau von Ethanol, unabhängig von der Konzentration (ca. 90–140 mg/kg KG/Std) – stattfindet.

▶ **MEOS (Microsomal Ethanol Oxidation System).** Bei höheren Alkoholkonzentrationen (> 0,5 ‰) wird Ethanol auch durch ein prinzipiell in allen Zellen vorhandenes Cytochrom P_{450}-Enzym abgebaut. Dieses als **MEOS** (Microsomal Ethanol Oxidation System) bezeichnete System ist im Gegensatz zu ADH induzierbar: Bei chronischem Alkoholmissbrauch beschleunigt sich dadurch der Alkoholabbau, aber auch die damit verbundene Bildung freier Radikale. MEOS ist kein Ethanol-spezifisches System, sondern oxidiert auch eine Vielzahl anderer Substanzen. Eine verstärkte Entstehung von Karzinogenen aus Prokarzinogenen durch höhere Aktivität dieses Cytochrom P_{450}-Systems ist wahrscheinlich.

Die Entdeckung des **Polymorphismus der ADH** (und der ALDH) und deren Vorkommen in extrahepatischen Kompartimenten könnte eine Erklärung für unterschiedliche klinische Auswirkungen bei gleicher Ethanolbelastung liefern. So wurden z. B. bei Alkoholikern mit Karzinomen andere ADH-Konstellationen gefunden, was auf ein genetisch bedingtes Risikoprofil hindeutet. Bestimmte Magen-ADH mit hoher Umsatzrate könnte lokal zu hohen Acetaldehydkonzentrationen und damit Folgeschäden führen. Gleiches gilt für die Darmbesiedlung: Eine Vielzahl von Bakterien setzt Ethanol unterschiedlich schnell um, sodass die Darmflora entscheidenden Einfluss auf die Acetaldehydproduktion hat.

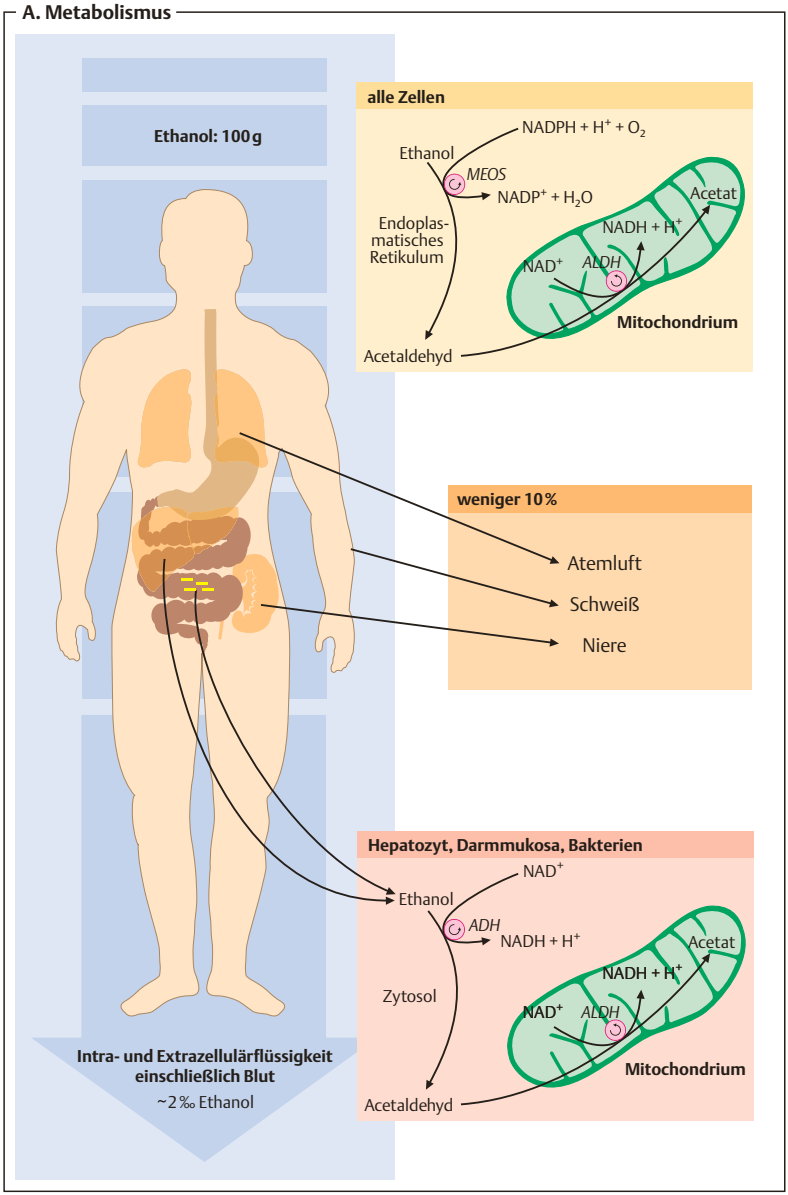

A. Metabolismus
Ethanol: 100 g
alle Zellen
NADPH + H+ + O2
Ethanol
MEOS
NADP+ + H2O
Acetat
Endoplas-
matisches
Retikulum
NADH + H+
NAD+
ALDH
Mitochondrium
Acetaldehyd
weniger 10 %
Atemluft
Schweiß
Niere
Hepatozyt, Darmmukosa, Bakterien
NAD+
Ethanol
ADH
NADH + H+
Acetat
Zytosol
NADH + H+
NAD+
ALDH
Mitochondrium
Acetaldehyd
Intra- und Extrazellulärflüssigkeit
einschließlich Blut
~2 ‰ Ethanol

Abb. 12.3

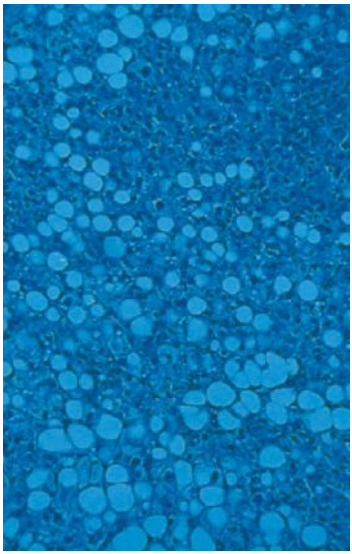
Alkohol: Gesundheit

Es gibt kein Organ, das bei entsprechender – zeit- und dosisabhängiger – Ethanolexposition nicht geschädigt wird. Entsprechend ist für die **chronische Toxizität** der langjährige Konsum von Alkohol, in g Ethanol/Tag ausgedrückt, entscheidend. Über die Toxizitätsschwelle wird heftig gestritten: Alkoholgegner sehen diese nahe bei 0 g Ethanol/Tag, während andere unter 50 g/Tag kein erhöhtes Risiko sehen. Unbestritten ist, dass für Frauen generell niedrigere Dosen anzusetzen sind als für Männer.

Die wohl bekanntesten Auswirkungen überhöhten Alkoholkonsums betreffen die **Leber**. In einem ersten Stadium kommt es zu Fetteinlagerungen in Hepatozyten **(A)**. Dieses als **Fettleber** bekannte Bild verläuft oft ohne spezifische Beschwerden und ist bei Alkoholkarenz reversibel. Tritt eine Alkoholhepatitis (Leberentzündung) hinzu, so kann es nach wenigen Jahren zum Umbau der Leberstruktur kommen. Bei dieser **Leberzirrhose (B)** nimmt die Funktion kontinuierlich ab, was z. B. zu Störungen der Gallensekretion (Ikterus: Gelbsucht), der Proteinsynthese (Blutungsneigung, Ödeme usw.) und des Blutflusses führt. Durch Letzteres erhöht sich der Druck in der Pfortader, was einen Rückstau und damit Symptome wie Bauchwassersucht (Ascites) **(C)** und Ösophagusvarizen (Blutungen in der Speiseröhre) hervorrufen kann. Aus einer Leberzirrhose kann sich auch ein Leberzellkarzinom entwickeln.

Endokrine Störungen durch Alkohol sind seit langem bekannt. Bei männlichen Alkoholikern kommt es oft zu einer „Verweiblichung" mit Impotenz und Hodenatrophie. Der gesamte **Gastrointestinaltrakt** ist auf Dauer in seiner Funktion gestört. Bekannt ist die hemmende Wirkung auf den unteren Ösophagussphincter, was zu Reflux (Sodbrennen) und Schädigung des Epithels führt. Im Magen kommt es zu Schleimhautläsionen, allerdings wird auch eine geringere Inzidenz an Helicobacter-pylori-Infektionen bei mäßigem Alkoholkonsum diskutiert. Auch die Dünndarmmukosa wird derart geschädigt, dass verschiedene Resorptionsstörungen und eine gesteigerte Permeabilität für Makromoleküle resultieren. Das **Herz-Kreislauf-System** wird durch Alkohol ebenfalls beeinflusst: Eine Hypertonie sowie eine Alkoholkardiomyopathie sind bei exzessivem Konsum nicht selten. Das **Nervensystem** ist auf vielen Ebenen betroffen: Bekannt sind zentralnervöse Erscheinungen wie z. B. Delirium tremens oder auch das Wernicke-Korsakow-Syndrom (Augenmuskellähmungen, Ataxie, Wesensveränderungen etc.). Geläufig ist auch eine Polyneuropathie, die durch Missempfindungen, Kribbeln, Taubheitsgefühl etc. meist an den Extremitäten gekennzeichnet ist. Chronischer Alkoholmissbrauch steigert auch das Risiko für die Entstehung verschiedener **Karzinome**. Davon sind in erster Linie die direkt mit Ethanol in Kontakt kommenden Gewebe wie Pharynx, Larynx und Ösophagus **(D)** betroffen. Allerdings zeigen epidemiologische Untersuchungen auch ein erhöhtes Risiko für z. B. Rektumkarzinome sowie für Brustkrebs.
Umstritten ist die Wirkung bei mäßigem Alkoholkonsum. Viele epidemiologische Studien haben eine geringere Inzidenz an ischämischen Erkrankungen (KHK, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall) bei täglichem Konsum von 30–50 g Alkohol/Tag gezeigt.

A. Fettleber



B. Leberzirrhose

normale Leber

Leberzirrhose

C. Aszites

D. Ösophaguskarzinom

Abb. 12.4

Alkohol: Ernährung

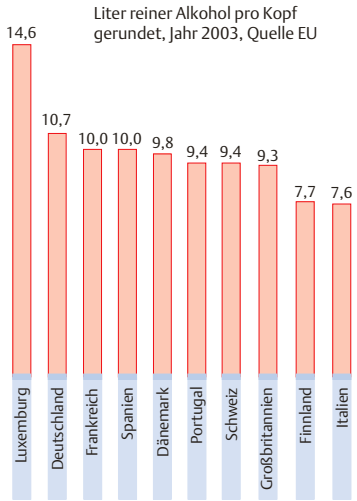
Der Alkoholverbrauch in Deutschland ist gut dokumentiert, da er dem Staat jährlich ca. 3 Milliarden Steuereinnahmen einbringt. Demgegenüber stehen geschätzte Folgekosten (Krankenhausaufenthalte, Arbeitsausfall, verlorene Lebensjahre etc.) von 25–30 Milliarden Euro/Jahr, je nachdem, welche Erkrankungen dem Alkohol zugerechnet werden. Deutschland war 2007 im europäischen Vergleich im **Alkoholverbrauch** (**A**) ganz vorne, da die hohe Zahl in Luxemburg vorwiegend durch den Grenzverkehr bedingt ist. In der Nachkriegszeit verdreifachte sich der Verbrauch bis zum Höchststand (> 13 l/Jahr/Kopf) Ende der 70er Jahre; seither ist ein Rückgang auf zeitweise unter 10 l reinen Alkohol/Jahr/Kopf zu verzeichnen. Umgerechnet bedeutet diese Zahl: 23 g Alkohol pro Tag – für alle, vom Säugling bis zum Greis. Hieraus zeigt sich, dass es eine Untergruppe geben muss, die erheblich mehr konsumiert – die „Alkoholiker", deren Zahl auf ca. 3 Millionen geschätzt wird. Aus Ernährungserhebungen (NVS II) ergibt sich für Männer ein Konsum von ca. 17 g Alkohol/Tag, für Frauen von ca. 5 g Alkohol/Tag. Bei einem mittleren Verbrauch von 23 g – abzüglich Kinder, Frauen und Ältere – müsste der Konsum bei Männern diesen Alters wesentlich höher liegen. Die Diskrepanz zeigt, dass bei Befragungen regelmäßig „underreported" wird.

Unter den alkoholischen Getränken (**B**) ist Bier in Deutschland führend, während es in typischen Weinländern wie Frankreich oder Italien keine große Rolle spielt. Ca. 1/6 des Gesamtalkohols wird bei uns durch Spirituosen aufgenommen (ca. 2,0 l/Jahr/Kopf), was nur von östlichen Ländern wie z. B. Ungarn übertroffen wird.

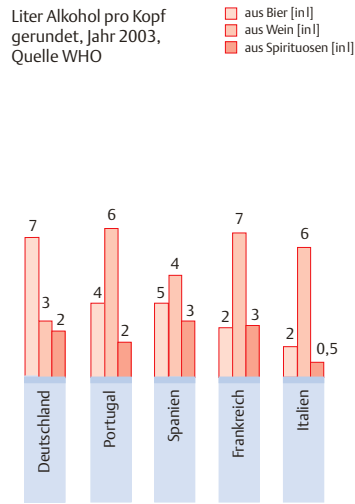
Der **typische Alkoholiker** ist bei uns normal- bis übergewichtig und leidet vermutlich an einem vielschichtigen Nährstoffmangel. Dies ergibt sich schon aus einem simplen Rechenexempel: Bei einem Energiegehalt von 7 kcal/g können einige Flaschen Bier leicht 50 % und mehr der täglichen Energiemenge ausmachen – die entsprechende Menge an Lebensmitteln mit hoher Nährstoffdichte fehlt aber. Daneben kommt es bei exzessivem Alkoholkonsum zu Resorptionsstörungen und verändertem Metabolismus. Entsprechend finden sich regelmäßig **Nährstoffdefizite** (z. B. Magnesium, Zink und Kalium) und Vitaminmangelzustände **(C)**. Häufig betroffen sind die B-Vitamine. Störungen des ZNS und des peripheren Nervensystems werden mit einem B_1- und B_6-Mangel in Verbindung gebracht. Die bei Alkoholikern oft zu findende Makrozytose (Blutbildveränderung mit großen Erythrozyten) ist v. a. mit einem Folsäuredefizit assoziiert. Bei bis zu 50 % der Alkoholiker mit Zirrhose liegt ein Vitamin-A-Mangel vor, der u. a. auch durch die vermehrte Oxidation von Retinol zustande kommt. Durch Malabsorption und u. U. verminderte Sonnenlichtexposition tritt häufig ein Vitamin-D-Mangel auf. Der vermehrte Anfall freier Radikale u. a. durch das induzierte MEOS führt wahrscheinlich zu gesteigertem Vitamin-E-Verbrauch und damit bei gleichzeitig marginaler Zufuhr zu einem Vitamin-E-Mangel.

Bei all diesen Ergebnissen ist zu beachten, dass die entsprechenden Untersuchungen oft an Menschen durchgeführt sind, die bereits klinisch wegen Alkoholschäden auffällig wurden. Ob bei mäßigem Konsum – ohne klinische Folgen – derartige Veränderungen auftreten, ist nicht bekannt.

A. Alkoholkonsum



B. Alkoholische Getränke



C. Vitaminmangelzustände bei chronischem Alkoholabusus

Vitamin	Inzidenz	Ursachen	klinische Folgen
A, Carotinoide	10–50%	verminderte Zufuhr, gestörte Metabolisierung	Nachtblindheit, Azoospermie
D	10–50%	verminderte Zufuhr, erhöhter Katabolismus, Malabsorption	Osteomalazie, erhöhtes Darmkrebsrisiko
E	?	Malabsorption, erhöhter Katabolismus	KHK
K	10%	gestörter Metabolismus	Gerinnungsstörungen, Osteoporose
C	50%	verminderte Zufuhr	Präskorbut, Katarakt-Risiko
B_1	20–70%	Hemmung des aktiven Transports	Wernicke-Korsakow-Syndrom
B_2	20–40%	verminderte Zufuhr	Glossitis, Stomatitis
B_6	>50%	unklar (Störung der hepatischen Metabolisierung)	ZNS-Schäden
B_{12}	<10%	Malabsorption	ZNS-Schäden
Folsäure	20–70%	verminderte Zufuhr, gestörte Resorption, gestörte Hydrolyse, Störung von Verteilung und Stoffwechsel	Makrozytose, KHK-Risiko, Teratogenität

Abb. 12.5

Gewürze

Per Definition sind Gewürze Pflanzenbestandteile, die wegen ihres natürlichen Gehaltes an geschmacks- und geruchsgebenden Substanzen zur menschlichen Nahrung geeignet und bestimmt sind. Die Verwendung erfolgt vorwiegend in getrocknetem, verarbeitetem (z. B. gemahlenem) Zustand, aber auch frisch oder tiefgefroren und zunehmend in Form von Extrakten als Gewürzaromazubereitungen.

Gewürze werden seit Jahrtausenden zur Geschmacksförderung und früher auch wegen ihrer antimikrobiellen Wirkung zur Konservierung eingesetzt – erste Berichte stammen aus dem 2. Jahrtausend vor Christus von den Babyloniern. Heute importiert Deutschland weit über 50 000 t Gewürze pro Jahr. An erster Stelle steht Pfeffer, gefolgt von Paprika und Kümmel.

Unser Ernährungsverhalten wird von Gewürzen mitbestimmt. Eine gute Speise, wozu zweifellos die Würzung beiträgt, lässt „einem das Wasser im Munde zusammenlaufen" – eine im Gehirn programmierte Reaktion oder Wirkung von Gewürzinhaltsstoffen?

► **Gewürzwacholderbeeren.** Am Beispiel der Gewürzwacholderbeeren (**A**) lässt sich die Schwierigkeit einer solchen Aussage darstellen. Schlägt man verschiedene Gewürz- und Kochbücher auf, so wird bereits der Geschmack sowie die Verwendung unterschiedlich beurteilt – offensichtlich handelt es sich hier um subjektive, vielleicht aber auch nur regional seit Jahrhunderten vererbte Eindrücke. Die Analyse von Wacholderbeeren ergibt u. U. hunderte von Substanzen. Gewöhnlich wird der Geschmack v. a. den ätherischen Ölen zugeschrieben, die wiederum aus vielen Einzelsubstanzen bestehen.

► **Gewürz-Wirkungen.** Seit den 50er Jahren existieren Publikationen über Wirkungen dieser komplexen Gewürze auf Verdauungs-, Ausscheidungs- und Kreislauforgane. So soll z. B. Chili die Speichelsekretion, Senf und Paprika die Galleausschüttung sowie Pfefferminze die Gallebildung fördern. In der Laienliteratur liest man zu Wacholderbeeren: „appetitanregend" und „schweiß- und harntreibend". Derartige Aussagen sind meist wissenschaftlich nicht gesichert, sondern beruhen auf traditionellen Überlieferungen. Dieses fest verwurzelte Gedankengut macht Untersuchungen sehr schwierig. Ein Gewürz, das zur Entfaltung seiner Wirkung mit Geschmacksknospen in Berührung kommen muss, weckt automatisch Assoziationen, die mit diesem bestimmten Geschmack verbunden sind – eine Unterscheidung zwischen pharmakologischer Wirkung und Impulsen aus der Großhirnrinde wird damit unmöglich.

Es gibt nur wenige Substanzen, die genauer untersucht sind. Capsaicin aus Paprika und Chili wirkt vasodilatatorisch, was bei sensiblen Menschen zu Schweißausbrüchen führen kann. Die Bestandteile von Knoblauch (Allicin u. a.) sowie der Zwiebel werden wegen verschiedenen protektiven Wirkungen intensiver erforscht. Carnosol und Carnosolsäure, die wichtigsten aktiven Inhaltsstoffe von Rosmarin, sind potente Antioxidanzien und zeigten in In-vitro-Modellen eine antikanzerogene und antivirale Wirkung.

► **Curcumin.** Curcumin, der Inhaltsstoff der Gelbwurz, ist ein weiteres Beispiel für ein Gewürz, dem zahlreiche Wirkungen zugeschrieben werden (**B**). In In-vitro-Experimenten zeigte Curcumin antioxidative, antivirale, antimikrobielle und entzündungshemmende Wirkungen. Erste In-vivo-Studien ergaben positive Wirkungen bei Alzheimer, Krebs oder auch Arteriosklerose. Seit ca. 2010 wird Curcumin weltweit intensiv erforscht. Ein Problem ist die schlechte Resorption und die schnelle Konjugation von Curcumin. Daher wird auch an Formulierungen gearbeitet, die die Bioverfügbarkeit entscheidend verbessern sollen.

A. Gewürzwacholderbeeren

Geschmack:
leicht würzig
aromatisch
süß

Verwendung:
Braten, Saucen, Wild,
Kohlgerichte, Fische

subjektiv

20 – 30 % Kohlenhydrate
Zucker
Gerbstoffe
Harze, Wachse

0,2 – 2 % Ätherisches Öl
Myrcen, α-β-Pinen,
Camphen, Δ^3-Caren,
α-β-Caryophyllen

Analyse

„appetitanregend“

„schweiß- und harntreibend“

(überlieferte)
pharmakologische
Wirkung?

B. Die Gelbwurz und ihr wichtigster Bestandteil Curcumin

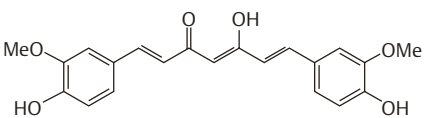


Abb. 12.6

Zusatzstoffe: Überblick

Zusatzstoffe sind gesetzlich definiert als **Stoffe mit oder ohne Nährwert**, die in der Regel weder selbst als Lebensmittel verzehrt noch als charakteristische Lebensmittelzutat verwendet werden und einem Lebensmittel aus **technologischen Gründen** bei der Herstellung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Verpackung, Beförderung und Lagerung zugesetzt werden, wodurch sie zu einem Bestandteil des Lebensmittels werden oder werden können (Art. 3 Abs. 2 Buchst. a) der VO (EG) Nr. 1333/2008). Sie haben den Zweck, Lebensmittel in ihrer Beschaffenheit, ihren Eigenschaften oder ihren Wirkungen zu beeinflussen (**A**).

Zusatzstoffe sind dadurch gekennzeichnet, dass sie in ihrer Verwendung sicher sein und eine technologische Notwendigkeit aufweisen müssen, den Verbraucher nicht in die Irre führen dürfen und ihm einen Nutzen bringen müssen.

► **Funktionsklassen der Zusatzstoffe.** Zusatzstoffe werden nunmehr im Anhang I der VO (EG) Nr. 1333/2008 in 27 **Funktionsklassen**eingeteilt, die die jeweilige technologische Funktion beschreiben. Hier sind etwa die Funktionsklassen Süßungsmittel, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidationsmittel, Trägerstoffe, Säuerungsmittel, Trennmittel, Geschmacksverstärker, Geliermittel und Backtriebmittel sowie Verdickungsmittel zu nennen.

► **E-Nummern der Zusatzstoffe.** Die Zusatzstoffe werden europaeinheitlich mit **E-Nummern** bezeichnet. „E“ stand ursprünglich für „Europa“ und ist ein internationaler Code, der angibt, dass ein bestimmter Zusatzstoff den strengen Tests des SCF (Scientific Committee on Food) bzw. nunmehr der EFSA (European Food Safety Authority in Parma) durchlaufen hat und im Rahmen der festgelegten Verwendungsbedingungen für sicher befunden wurde. Zusatzstoffe sind im Zutatenverzeichnis mit einem Klassennamen, der den Anwendungsgrund nennt, gefolgt von ihrer chemischen Bezeichnung oder ihrer E-Nummer aufzuführen. Da die chemischen Namen manchmal sehr lang sind, werden die E-Nummern als eine Art Kurzschrift verwendet.

► **Azofarbstoffe in Lebensmitteln.** Zusatzstoffe werden in der öffentlichen Diskussion durchaus kritisch gesehen. Das schlechte Ansehen der Zusatzstoffe in Teilen der Öffentlichkeit resultiert aus wenigen, umstrittenen Stoffen. So lieferte eine im Auftrag der britischen Behörde für Lebensmittelsicherheit FSA in Auftrag gegebene Studie (sog. Southampton-Studie) Hinweise darauf, dass der Verzehr von Lebensmitteln, die mit synthetischen **Azofarbstoffen** oder Chinolingelb (E 104) gefärbt sind und dadurch Lebensmittel besonders bunt erscheinen lassen, bei Kindern zu hyperaktiven Verhaltensweisen führen könnte. Verschiedene wissenschaftliche Gremien konnten einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von bestimmten Azofarbstoffen und den beobachteten Symptomen aus dieser Studie allerdings nicht zwingend ableiten. In Anwendung des europarechtlichen Vorsorgeprinzips für Lebensmittel hat der europäische Gesetzgeber im Anhang V zur VO (EG) Nr. 1333/2008 gleichwohl angeordnet, dass seit dem 20.7.2010 Lebensmittel, die Azofarbstoffe enthalten, nur noch mit dem Warnhinweis „Kann die Aktivität und Aufmerksamkeit bei Kindern beeinträchtigen“ in den Verkehr gebracht werden dürfen. Seither sind Azofarbstoffe in Lebensmitteln nur noch selten zu finden, da die Hersteller diesen Warnhinweis vermeiden möchten.

A. Einsatzgebiete

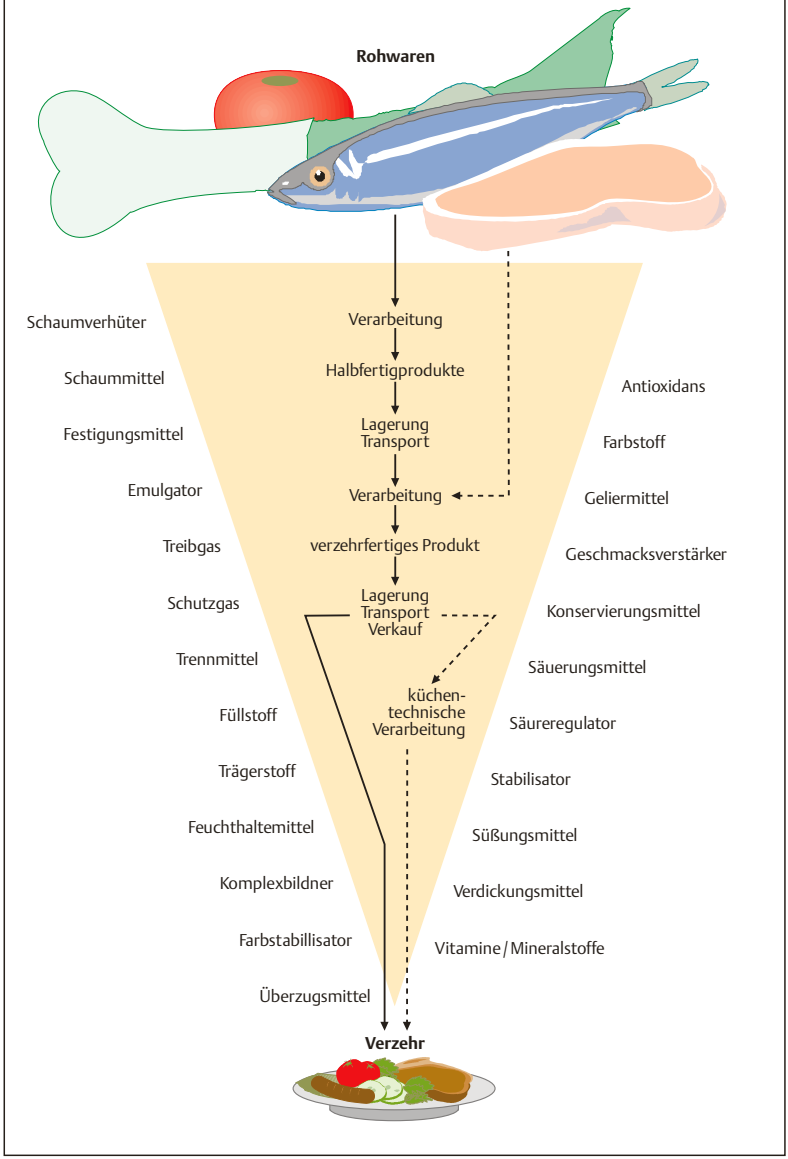


Abb. 12.7

Zusatzstoffe: Deutschland in der EU

Die Verwendung von Zusatzstoffen ist in der VO (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.2008 sowie im Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB), der Zusatzstoffzulassungs-Verordnung (ZZulV), der Zusatzstoff-Verkehrsverordnung (ZVerkV) und weiteren Rechtsverordnungen geregelt.

▶ **Verwendung von Zusatzstoffen in Europa.** Für die Verwendung von Zusatzstoffen gilt das sog. **Verbot mit Erlaubnisvorbehalt**, d. h. Zusatzstoffe sind grundsätzlich verboten, es sei denn, ihre Verwendung wird ausdrücklich erlaubt („Alles ist verboten, was nicht erlaubt ist"). Durch die Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 ist eine Harmonisierung des Rechts der Zusatzstoffe in der EU herbeigeführt worden, sodass die Verwendung von Zusatzstoffen **europaweit einheitlich** geregelt ist. Die Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen unter Einschluss der Höchstmengen solcher Stoffe ist nur noch für solche Stoffe zulässig, die in die Gemeinschaftslisten aufgenommen worden sind.

▶ **Menge der Zusatzstoffe.** Hinsichtlich der Menge der zugelassenen Zusatzstoffe gilt der Grundsatz, dass die **geringste Dosis** zu verwenden ist, die notwendig ist, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Wenn eine solche Höchstmenge nicht gesetzlich geregelt ist, gilt der Grundsatz „quantum satis", d. h. „so viel wie nötig, so wenig wie möglich".

▶ **Sicherheit und Reinheit der Zusatzstoffe.** Die EU-Kommission hat es sich zur Aufgabe gemacht, sämtliche Zusatzstoffe, die in der Europäischen Union verwendet werden, neu auf ihre **Sicherheit und Reinheit** zu überprüfen. Hierzu ist die Verordnung (EG) Nr. 257/2010 erlassen worden. Im Anhang 1 zu dieser Verordnung sind alle die zugelassenen Zusatzstoffe aufgeführt, die bereits von der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA bewertet wurden. Alle Farbstoffe sollen bis zum 31.12.2015, alle anderen Zusatzstoffe außer Farbstoffen und Süßungsmitteln bis zum 31.12.2018 und alle Süßungsmittel bis zum 31.12.2020 neu bewertet werden.

▶ **Zusatzstoffverbot.** Durch § 2 Abs. 3 S. 2 LFGB werden zahlreiche Stoffe den Zusatzstoffen gleichgestellt, um auch für diese das dem Verbraucherschutz dienende Verbot mit Erlaubnisvorbehalt anwenden zu können. Das gilt für Stoffe, die üblicherweise weder selbst als Lebensmittel verzehrt noch als charakteristische Zutat eines Lebensmittels verwendet werden und die einem Lebensmittel aus anderen als technologischen Gründen beim Herstellen oder Behandeln zugesetzt werden. Dies betrifft vor allem Stoffe, die zu **ernährungsphysiologischen Zwecken** Lebensmitteln beigefügt werden. Von dieser „Gleichstellungsklausel" sind aber nicht solche Stoffe betroffen, die natürlicher Herkunft oder den natürlichen chemisch gleich sind und die nach allgemeiner Verkehrsauffassung wegen ihres Nähr-, Geruchs- oder Geschmackswertes oder als Genussmittel verwendet werden. Dem Zusatzstoffverbot unterliegen auch Mineralstoffe und Spurenelemente sowie deren Verbindungen außer Kochsalz, Aminosäuren sowie Vitamin A und D und deren Derivate. Es gibt aber zahlreiche Ausnahmen von der Einbeziehung solcher Stoffe in das generelle Zusatzstoffverbot, etwa für Nahrungsergänzungsmittel nach der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) und diätetische Lebensmittel nach der nur noch bis zum 19.7.2016 gültigen Diätverordnung (DiätV). Das Zusatzstoffverbot kommt auch nicht für solche Stoffe zur Anwendung, für die sog. Allgemeinverfügungen für von im EU-Ausland ansässigen Unternehmen gem. § 54 LFGB (**A**) oder Ausnahmegenehmigungen für Lebensmittelunternehmen nach § 68 LFGB erteilt wurden. Das in § 2 Abs. 3 S. 2 LFGB enthaltene Zusatzstoffverbot ist allerdings vom Bundesgerichtshof (BGH) auf der Grundlage eines Urteils des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) für europarechtswidrig erklärt worden, so dass der bundesdeutsche Gesetzgeber eine Neuregelung für die Stoffe, die Lebensmitteln zu ernährungsphysiologischen Zwecken beigefügt werden, anstrebt.

A. Der Paragraph 54 LFGB

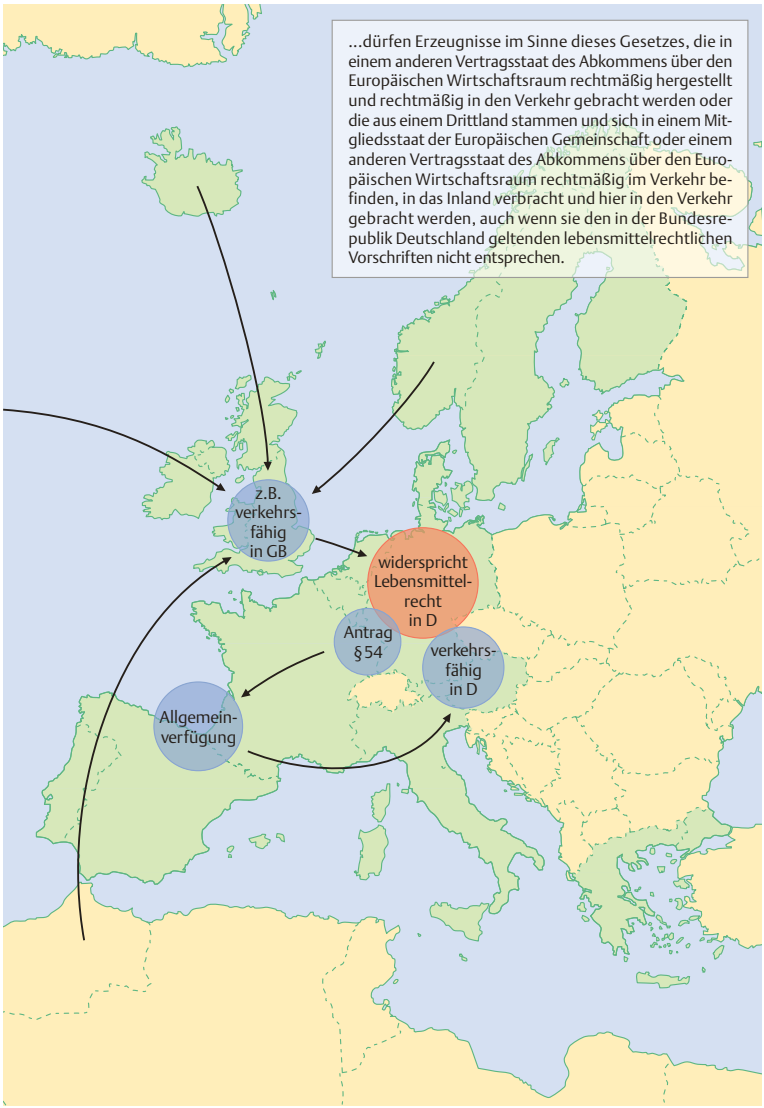


Abb. 12.8

Süßstoffe

Süßstoffe sind Substanzen mit intensivem Süßgeschmack, der bis zur 13 000-fachen **Süßkraft** von Saccharose betragen kann (**A**). Kein Süßstoff erfüllt allein alle Anforderungen zum Einsatz in der Lebensmittelindustrie. Je nach Lebensmittel und Konzentration treten sehr schnell Nebengeschmackskomponenten auf. Durch Mischung verschiedener Süßstoffe und Kombination von Süßstoffen mit bestimmten Aromen lässt sich das Ergebnis häufig verbessern.

Derzeit sind in der EU 19 Süßstoffe (Anhang II VO (EG) Nr. 1333/2008) zugelassen (**B**). Die wichtigsten Zuckeraustauschstoffe sind folgende:

► **Saccharin.** Saccharin wurde bereits 1878 entdeckt und dient seit über 100 Jahren als Süßstoff. Es wird schnell resorbiert, aber nicht metabolisiert, sondern unverändert via Urin ausgeschieden. Es ist hitzebeständig und gut löslich. Der Geschmack lässt sich in Kombination mit Cyclamat wesentlich verbessern.

► **Cyclamat.** Cyclamat wird seit 1963 eingesetzt und hat ähnliche Eigenschaften wie Saccharin. Es kann von der Darmflora in Cyclohexamin umgewandelt werden, das bei Ratten- und Mäuseböcken eine testikuläre Hypotrophie auslösen kann. In Nordamerika ist Cyclamat deshalb nicht zugelassen, auch wenn die Studienergebnisse wegen zu hoher Dosierung bezweifelt werden.

Alle weiteren Süßstoffe wurden in Deutschland erst nach 1990 zugelassen.

► **Aspartam.** Dieser Süßstoff ist ein Dipeptid aus Asparaginsäure und Phenylalanin. Da es eine gut verfügbare Quelle für Phenylalanin ist, muss Aspartam von Patienten mit Phenylketonurie gemieden werden. Aspartam ist mit entsprechenden Hinweisen gekennzeichnet. Aspartam ist immer wieder wegen eines umstrittenen Zulassungsverfahrens in den USA in der Kritik. **Aspartam-Acesulfam-Salz** ist salzartig und gut wasserlöslich. Die Verbindung besteht aus Aspartam (64 %) und Acesulfam-K (35 %).

► **Acesulfam-K.** Diese Substanz verhält sich wie Saccharin und entwickelt seinen Geschmack erst in Kombination mit anderen Süßstoffen.

► **Neotam.** Dieser Süßstoff (N-[N-(3,3-Dimethylbutyl)-L-α-aspartyl]-L-phenylalanin-1-methylester) ist ein Aspartam-Derivat, das auch als Geschmacksverstärker wirkt und damit einen bis zu 13 000-fachen Süßgeschmack hervorrufen kann.

► **Neohesperidin DC.** Diese Substanz wird durch Hydrierung eines Flavonoids aus den Schalen der Bitterorange gewonnen. Es wird wie Flavonoide metabolisiert. Da sein unangenehmer Nachgeschmack maskiert werden muss, kommt auch Neohesperidin nur in Kombination zum Einsatz.

► **Steviolglykoside.** Steviolglykoside sind seit 2011 zugelassen, während die Pflanze Stevia abgelehnt wurde. Steviolglykoside kommen fast ausschließlich aus chinesischer Produktion, die Produktionsverfahren sind undurchsichtig und stehen immer wieder in der Kritik.

► **Sucralose.** Diese Verbindung wird aus Saccharose hergestellt, aber nicht verstoffwechselt, sondern unverändert ausgeschieden.

► **Thaumatin.** Dieser Süßstoff ist ein Naturprodukt, das aus der westafrikanischen Katamfe-Pflanze isoliert wird. Charakteristisch sind eine hohe und andauernde Süßkraft, Stabilität und Geschmacksverstärkung anderer Komponenten.

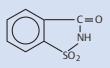
► **ADI-Werte der Süßstoffe.** Für den Einsatz der Süßstoffe gelten je nach Produktgruppe unterschiedliche Mengenbeschränkungen. Diese sind so berechnet, dass mit den üblichen Konsummengen die **ADI-Werte** der Süßstoffe nicht überschritten werden (**C**). Thaumatin wurde als natürlich vorkommendes Protein als „generell unbedenklich“ (generally recognized as safe, GRAS) eingestuft.

A. Relative Süßstoffe

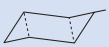
Saccharose	1
Cyclamat	30 – 35
Acesulfam K	150
Steviolglycoside	150 – 200
Aspartam	200 – 300
Saccharin	200 – 500
Aspartam-Acesulfam-Salz	350
Neohesperidin DC	400 – 600
Sucralose	600
Thaumatin	2000 – 3000
Neotam	7000 – 13 000

Süßkraft

B. In der EU zugelassene Süßstoffe



Saccharin E 954

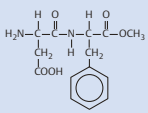


Cyclamat E 952

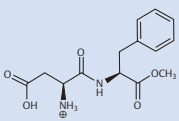
Acesulfam-K E 950

Gemisch von Polypeptiden aus dem Arillus von Thaumatococcus daniellii

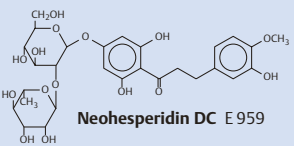
Thaumatin E 957



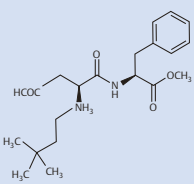
Aspartam E 951



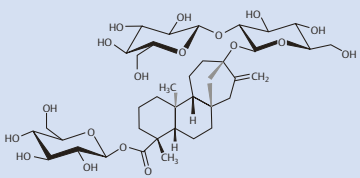
Aspartam-Acesulfam-Salz E962



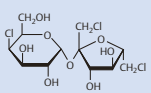
Neohesperidin DC E 959



Neotam E961



Steviosid E960



Sucralose E955

C. Toxizität

Täglicher ADI-Wert										Süßstoffe
mg/kg Körpergewicht	2	4	5	5	7	9	15	20	40	unbegrenzt
	Neotam	Steviol-glycoside	Saccharin	Neohespe-ridin DC	Cyclamat	Acesulfam	Sucralose	Aspartam-Acesulfan-Salz	Aspartam	Thaumatin

Abb. 12.9

Kontaminationen: Nitrat/Nitrit

Unter dem Begriff „Kontaminationen„ werden Rückstände und Verunreinigungen zusammengefasst, die sowohl aus der Produktion der Lebensmittel (vom Anbau bis zur Verpackung) als auch aus der Umwelt (Wasser, Luft) stammen können. Eine Ausnahme bilden Nitrat/Nitrit, da diese zudem als Zusatzstoffe zugelassen sind und damit auch beabsichtigt dem Produkt zugefügt werden und darüberhinaus auch natürlicherweise in Pflanzen vorkommen.

► **Nitrat.** Nitrat (NO_3^-) stellt für Pflanzen eine Stickstoffquelle dar. Es wird deshalb in Form von Dünger in den Boden eingebracht, aber auch von Bodenbakterien aus Luft-N oder organischen Pflanzenresten gebildet. Bestimmte Pflanzen wie z. B. Kopfsalat, Spinat oder rote Beete speichern unter bestimmten Bedingungen (wenig Sonne, Treibhaus) große Mengen Nitrat (bis 7 g/kg). Wird zuviel Dünger zur falschen Zeit ausgebracht, so wird das Nitrat ins Grundwasser ausgewaschen und erscheint im Trinkwasser. Eine weitere Quelle bilden Fleischprodukte und Käse, denen Nitrat v. a. zur Konservierung zugesetzt wird. Pflanzen aus biologischem Anbau weisen zwar tendenziell geringere Nitratgehalte auf – da jedoch in erster Linie Faktoren wie Erntezeitpunkt und Standort entscheidend sind, gehen die niedrigeren Gehalte in der natürlichen Schwankungsbreite unter.

► **Nitrit.** Der Nitrit-Gehalt (NO_2^-) in pflanzlichen Lebensmitteln ist vernachlässigbar. Zum Pökeln von Fleischerzeugnissen darf Nitrit in Form von Nitritpökelsalz (0,5 % $NaNO_2$) zugesetzt werden. Durch Bildung von NO, welches sich an Myoglobin bindet, erhält die Ware eine dauerhaft rote Farbe.

► **Kanzerogene Nitrosamine.** Bereits im Lebensmittel kann Nitrit mit sekundären Aminen und Amiden zu **kanzerogenen Nitrosaminen**/-amiden reagieren. Die daraus abgeleitete Regel „überbacke keinen Schinken mit Käse“ ist jedoch überholt; lediglich bei extrem Amin-reichen Fischen (z. B. Thunfisch), nicht aber bei Schinken, kommt es zu messbarer Nitrosaminbildung.

Nitrat-freie Pflanzen wird es nie geben. Die Zulassung von Nitrit in Fleischwaren stellt einen Kompromiss dar: Dem potenziellen Kanzerogen steht die wirkungsvolle Wachstumshemmung von Lebensmittelvergiftern, insbesondere von Clostridium botulinum, entgegen. Da von der Mundhöhle bis zum Dickdarm (**A**) eine Reduktion von Nitrat zu Nitrit stattfindet, könnten theoretisch unter ungünstigen Bedingungen beide Substanzen zur Krebsentstehung beitragen. Aus dieser Theorie wurden die bestehenden Höchstmengen in Lebensmitteln abgeleitet. In Studien konnte jedoch nie ein Zusammenhang zwischen der Nitrataufnahme und Krebs nachgewiesen werden.

Ein weiterer Effekt einer höheren Nitrat-/Nitrit-Aufnahme ist die Bildung von **Methämoglobin**. Nitrit oxidiert Fe^{2+} zu Fe^{3+}, sodass kein Sauerstoff mehr gebunden werden kann. Beim Säugling zeigt die Reduktase, die Fe^{3+} wieder reduziert, nur geringe Aktivität, sodass der Säugling besonders empfindlich auf Nitrat/Nitrit reagiert.

► **Positive Effekte von Nahrungsnitrat.** Die Warnung vor Nitrat-haltigem Gemüse muss heute als überholt betrachtet werden. Im Gegenteil mehren sich in den letzten Jahren Hinweise, dass Nahrungsnitrat positive Effekte aufweisen könnte. So ist eine leichte Blutdrucksenkung vielfach nachgewiesen, was auch erklärbar ist: aus Nitrat entsteht v. a. unter hypoxischen Bedingungen das NO, das als „Endothelium Derived Relaxing Factor“ für die Relaxierung von Blutgefäßen verantwortlich ist. Bei Neugeborenen sollte in den ersten Lebensmonaten weiterhin die Nitrataufnahme begrenzt sein; danach könnten durchaus die positiven Effekte des Nitrats, v. a. aufgenommen in Gemüse, überwiegen.

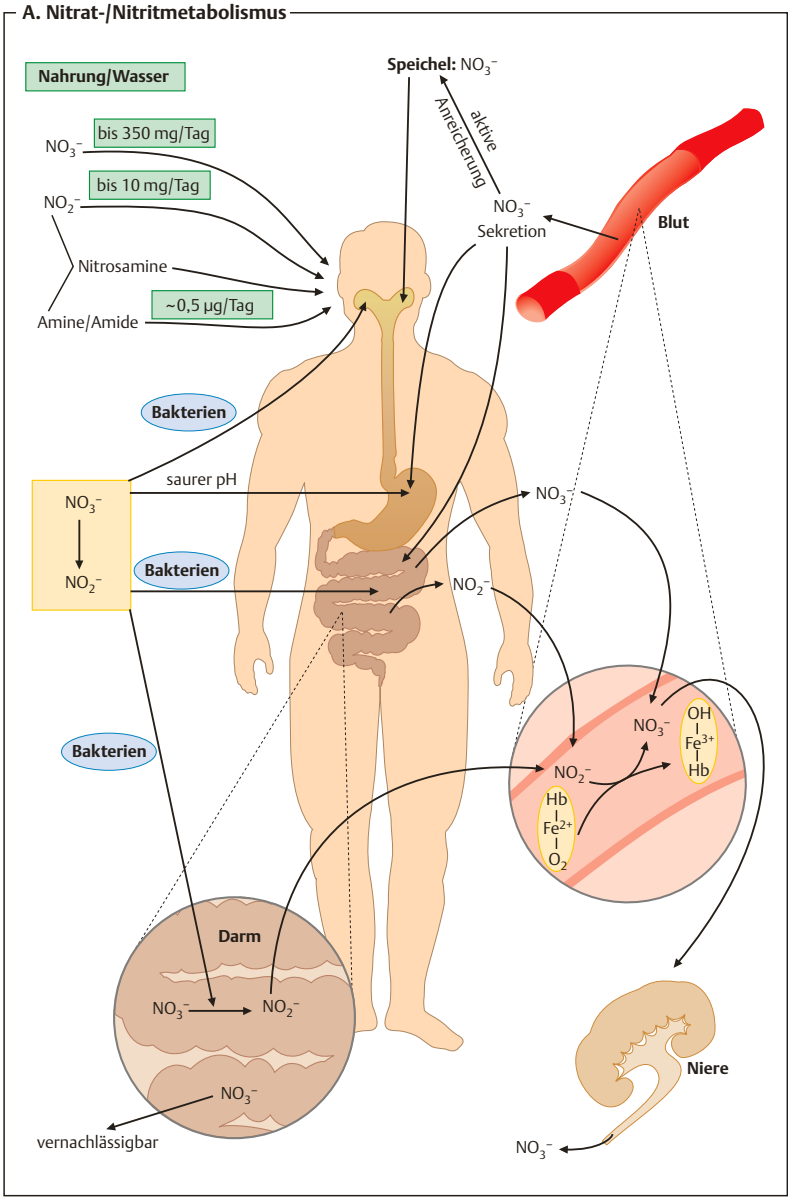

A. Nitrat-/Nitritmetabolismus
Nahrung/Wasser
bis 350 mg/Tag
NO_3^-
bis 10 mg/Tag
NO_2^-
Nitrosamine
Amine/Amide
~0,5 µg/Tag
Speichel: NO_3^-
aktive Anreicherung
NO_3^- Sekretion
Blut
Bakterien
saurer pH
NO_3^-
NO_2^-
Bakterien
NO_3^-
NO_2^-
Bakterien
NO_3^-
OH
Fe3+
Hb
NO_2^-
Hb
Fe2+
O2
Darm
NO_3^-
NO_2^-
NO_3^-
vernachlässigbar
Niere
NO_3^-

Abb. 12.10

Kontaminationen: Rückstände und Verunreinigungen

Unerwünschte Stoffe („Schadstoffe") sind in Lebensmitteln bei heute üblichen Produktionsmethoden, aber auch in Folge des Eintrags durch Luft und Wasser nicht mehr vermeidbar. Seit 1995 existiert EU-weit ein ständiges Mess- und Beobachtungssystem („Lebensmittel-Monitoring"), das die Belastung von Lebensmitteln mit Rückständen und Verunreinigungen durch Koordination der amtlichen Lebensmittelüberwachung der einzelnen Bundesländer überwacht.

► **Masthilfsmittel in der Nutztierhaltung.** Bei der **Fleischproduktion** werden eine Vielzahl von Substanzen als Masthilfsmittel eingesetzt (**A**). In den letzten Jahren war Clenbuterol von Bedeutung, ein β-Agonist, der beim Mensch auch zur Wehenhemmung und bei Asthma bronchiale zur Anwendung kommt. Seine anabole Wirkung im Tier entfaltet es erst bei 5–20-facher Überdosierung, sodass es v. a. im europäischen Ausland (ca. 100–200 Fälle pro Jahr allein in Spanien) bereits zu akuten Intoxikationen beim Mensch kam. In Deutschland wurden 1994 in 1,3 % aller Proben Rückstände von β-Agonisten gefunden (v. a. in Kälbern). Seit sie 1997 verboten wurden, geht die Anzahl positiver Proben zurück. Antibiotika und Chemotherapeutika sind wegen der potenziellen Gefahr einer Resistenzentwicklung problematisch; in der EU gehen derzeit ca. die Hälfte aller Antibiotika in die landwirtschaftliche Nutztierhaltung. Für alle Substanzen gilt, dass die zulässigen Höchstmengen nur selten überschritten werden. In der Tierzucht wird jedoch die illegale Anwendung von nicht zugelassenen Stoffen und deren Überwachung als problematisch angesehen.

► **Schwermetalle und Pflanzenschutzmittel in der Nahrung.** Vorwiegend über **Nutzpflanzen**, aber auch direkt über Trinkwasser oder indirekt durch Anreicherung in tierischen Produkten gelangen Schwermetalle und Verunreinigungen aus der Pflanzenproduktion in die Nahrung. In den letzten 20 Jahren ging die Belastung mit **Schwermetallen** kontinuierlich zurück; Hg und Pb sind heute nahezu bedeutungslos, bei Cd kommt es noch bei 0,3–2,5 % der untersuchten Lebensmittel zur Überschreitung des Grenzwertes. In Deutschland waren 2003 insgesamt 780 **Pflanzenschutzmittel** mit 255 Wirkstoffen zugelassen, wovon 44 % auf Herbizide (gegen Unkräuter, Gräser) und 27 % auf Fungizide (gegen Pilze) entfielen. Importierte Ware (v. a. Kopfsalat, Erdbeeren) enthält oft Rückstände von Substanzen, für die in Deutschland keine entsprechende Anwendung vorgesehen ist. Auch ist die Überschreitung der zulässigen Höchstmengen bei importiertem Obst und Gemüse häufiger (3,4 %) als bei heimischer Produktion (1,2 %).

Die Schadstoffbelastung kann durch die weitere **Verarbeitung** des Lebensmittels erhöht werden. Bekanntestes Beispiel ist das Grillen über glühender Kohle oder das Räuchern von Fleischwaren. Die entstehenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK, z. B. Benzo[a]pyren) gelten als mutagen und kanzerogen.

► **Risikoeinschätzung der Ernährung.** Die unüberschaubare Vielfalt der „Schadstoffe" in Lebensmitteln führt beim Verbraucher sehr leicht zum Bild der „vergifteten" Nahrung. Nach der NVS II rangiert jedoch der Risikofaktor „zu viel und zu einseitig essen" inzwischen bereits auf Rang 4, was vor einigen Jahren noch anders war.

Die wissenschaftliche **Risikoeinschätzung** zeigt ein anderes Bild: Individuelle Ernährungsfehler und hygienische Probleme stehen bei der Risikobewertung im Vordergrund, während die vom Verbraucher betonten Rückstände und Schadstoffe eine untergeordnete Rolle spielen. Dennoch bleibt es auch Teil der Risikominderung, Rückstände und Verunreinigungen zu überwachen und zu minimieren.

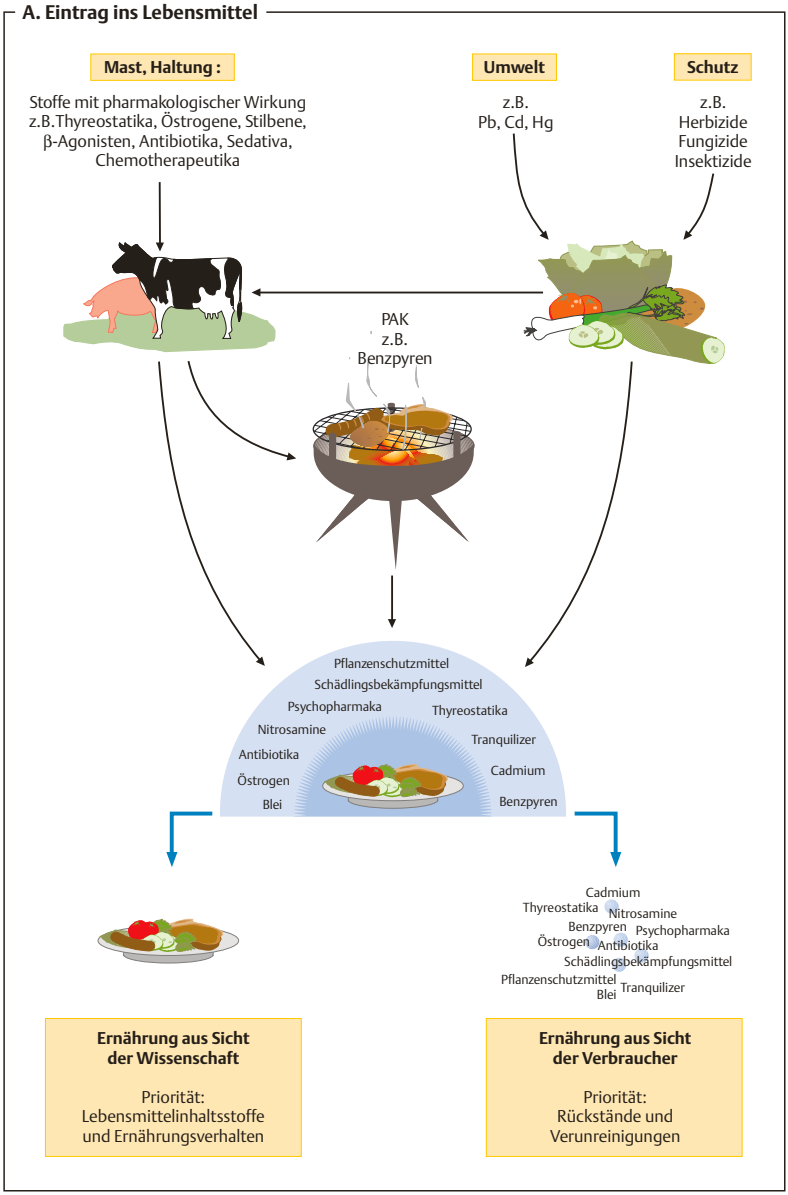

A. Eintrag ins Lebensmittel
Mast, Haltung :
Stoffe mit pharmakologischer Wirkung
z.B.Thyreostatika, Östrogene, Stilbene,
β-Agonisten, Antibiotika, Sedativa,
Chemotherapeutika
Umwelt
z.B.
Pb, Cd, Hg
Schutz
z.B.
Herbizide
Fungizide
Insektizide
PAK
z.B.
Benzpyren
Pflanzenschutzmittel
Schädlingsbekämpfungsmittel
Psychopharmaka
Thyreostatika
Nitrosamine
Tranquilizer
Antibiotika
Cadmium
Östrogen
Blei
Benzpyren
Cadmium
Thyreostatika
Nitrosamine
Benzpyren
Psychopharmaka
Östrogen
Antibiotika
Schädlingsbekämpfungsmittel
Pflanzenschutzmittel
Blei
Tranquilizer
Ernährung aus Sicht der Wissenschaft
Priorität:
Lebensmittelinhaltsstoffe
und Ernährungsverhalten
Ernährung aus Sicht der Verbraucher
Priorität:
Rückstände und
Verunreinigungen

Abb. 12.11

Praktische Aspekte/ Ernährungsmedizin

Arzneimittel und Nahrung I

Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Nahrung können auf verschiedenen Ebenen auftreten.

► **Arzneimittel-Resorption.** Magenentleerungsraten, Magen-pH, Komplexbildung und Darmmotilität werden durch die Nahrung beeinflusst und verändern die **Resorptionsgeschwindigkeit** von Arzneimitteln. Auch andere Faktoren spielen eine wichtige Rolle. So bewirken z. B. große, fettreiche Nahrungsteile eine verzögerte Magenentleerung. Damit ist meist auch eine verzögerte Resorption verbunden. Möglich ist aber auch, dass das Medikament besser in Lösung geht und dadurch im Darm schneller resorbiert wird. Die Frage „Vor, während oder nach dem Essen?" ist also abhängig vom Medikament und von der gewünschten Wirkung.

Das Beispiel „Paracetamol" (**A**) zeigt, dass die Wirkung bei Einnahme nach dem Essen stark verzögert eintreten kann. Wer Schmerzen hat, möchte diese jedoch sofort bekämpfen. Analgetika sollten daher stets nüchtern eingenommen werden. Dies gilt auch für alle Magensaft-resistenten, formstabilen Tabletten (**B**). Als relativ große, nicht zerkleinerbare Partikel verlassen sie den Magen erst nach der Nahrung, was bei mehrmaliger täglicher Einnahme zur Kumulation der Tabletten im Magen führen kann.

► **Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln.** Kommt Nahrung in den Magen, ändert sich der pH-Wert. Die Löslichkeit von Stoffen ist davon abhängig, manche Stoffe können sich zersetzen. Dadurch kann sich die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln ändern. Penicillamin (**C**) wird bei Einnahme nach dem Essen teilweise zersetzt, wodurch sich die zur Verfügung stehende Menge, ausgedrückt als Fläche unter der Resorptionskurve (AUC = Area under the Curve), halbiert.

Griseofulvin hingegen (**D**), ein Antimykotikum, wird durch vorherige Nahrungsaufnahme besser gelöst. Die Bioverfügbarkeit steigt je nach Fettgehalt der Nahrung auf das Doppelte an.

Die Verfügbarkeit eines Arzneimittels kann auch durch Komplexbildung beeinflusst werden. So führt die Einnahme mit Milch und Milchprodukten häufig zur Bildung schwerlöslicher Ca-Verbindungen, was z. B. die Verfügbarkeit von Tetracyclinen und Eisensalzen deutlich herabsetzt.

Gerbstoffreiche Getränke wie schwarzer Tee führen zur Komplexbildung mit basischen, stickstoffhaltigen Neuroleptika und Antidepressiva.

Ballaststoffe in Form von Haferkleie vermindern die Verfügbarkeit von Antidepressiva und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Lipidsenkern), während Guar die Penicilline beeinflusst.

► **Einnahmeempfehlungen von Arzneimitteln.** Generell müssen die Einnahmeempfehlungen beachtet werden, die aber häufig missverständlich sind. „Vor dem Essen" bedeutet ca. „1 Stunde vor dem Essen", während „nach dem Essen" einen deutlichen Zeitabstand (auch ca. ½ –1 Stunde) zur Mahlzeit signalisieren soll.

Von großer Bedeutung sind auch Körperhaltung und Flüssigkeitszufuhr bei der Einnahme. Viele Medikamente greifen die Schleimhäute an. Im Einzelfall kann es zu Ösophagus- oder Magenulcera kommen. Viele Antibiotika und Chemotherapeutika, aber auch Analgetika wie Acetylsalicylsäure gehören dazu. Arzneimittel sollten daher am besten im Stehen eingenommen werden. Um die Verweilzeit an der Schleimhaut zu minimieren, muss unbedingt die angegebene Flüssigkeitsmenge – am besten als Wasser – eingehalten werden.

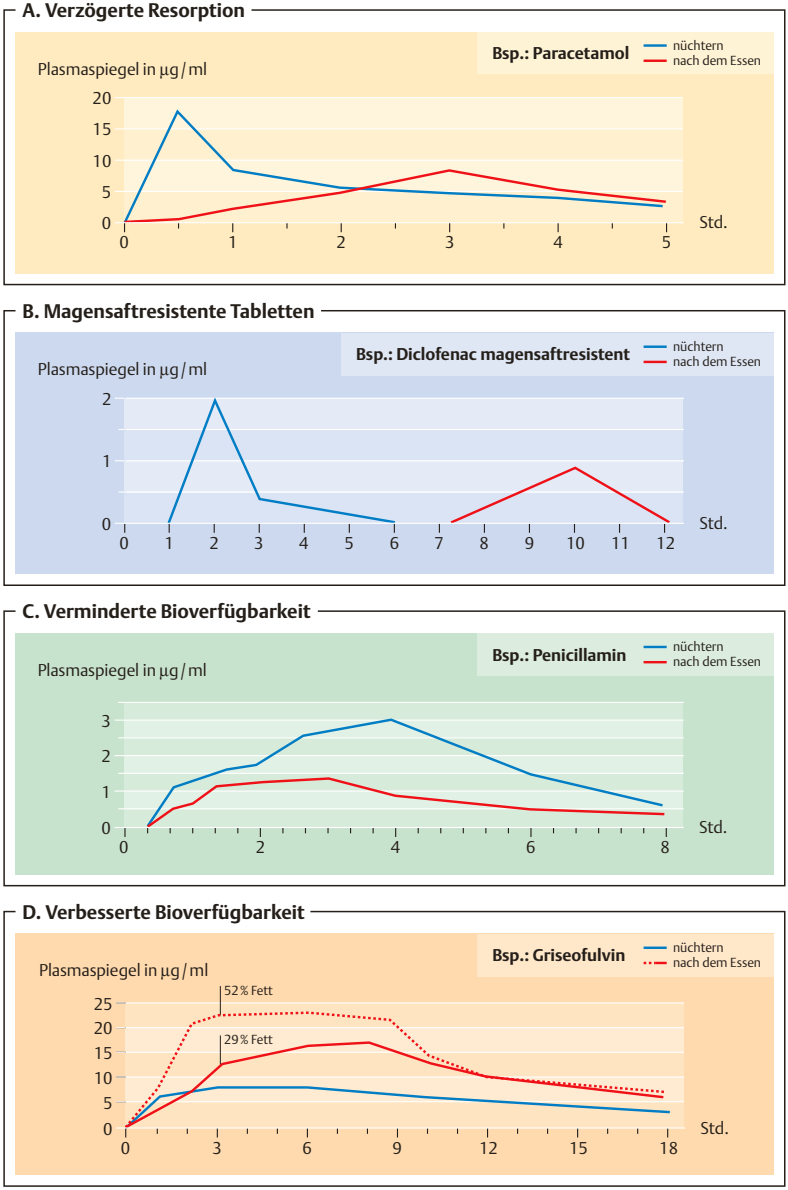

A. Verzögerte Resorption
Bsp.: Paracetamol
nüchtern
nach dem Essen
Plasmaspiegel in µg/ml
20
15
10
5
0
0
1
2
3
4
5
Std.
B. Magensaftresistente Tabletten
Bsp.: Diclofenac magensaftresistent
nüchtern
nach dem Essen
Plasmaspiegel in µg/ml
2
1
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Std.
C. Verminderte Bioverfügbarkeit
Bsp.: Penicillamin
nüchtern
nach dem Essen
Plasmaspiegel in µg/ml
3
2
1
0
0
2
4
6
8
Std.
D. Verbesserte Bioverfügbarkeit
Bsp.: Griseofulvin
nüchtern
nach dem Essen
Plasmaspiegel in µg/ml
52 % Fett
29 % Fett
25
20
15
10
5
0
0
3
6
9
12
15
18
Std.

Abb. 13.1

Arzneimittel und Nahrung II

Spezifische Arzneimittel-Nahrungsinhaltsstoff-Interaktionen sind wenig erforscht.

► **Flavonoid-Interaktion mit Arzneimitteln. Grapefruitsaft** erhöht die Wirkung von z. B. Calcium-Antagonisten und Lipidsenkern. Diverse Flavonoide wie Naringenin, Quercetin und Kämpferol werden dafür verantwortlich gemacht. Da der Flavonoidgehalt von Grapefruits stark schwankt, sind unerwünschte Wirkungen wie z. B. übermäßige Blutdrucksenkung nicht vorhersehbar. Es ist aber zu erwarten, dass Flavonoide künftig in Nutraceuticals oder Functional Foods eine große Rolle spielen werden. Deshalb sind diese potenziellen Interaktionen zu beachten.

► **Vitamin-K-Interaktion mit Arzneimitteln.** Die Wirksamkeit von Antikoagulanzien vom Cumarintyp kann durch Vitamin-K-reiche Lebensmittel beeinträchtigt werden. Die tägliche Vitamin-K-Zufuhr sollte um maximal +/– 250 µg schwanken. Bei üblicher Mischkost ist dies gegeben, weshalb die Empfehlung zum Verzicht auf Vitamin-K-reiche Lebensmittel überholt ist. Personen, die saisonal viel Gemüse essen (z. B. durch eigenen Anbau), sollten diese Schwankungen allerdings berücksichtigen.

► **Tyramin-Interaktion mit Arzneimitteln.** Tyramin ist ein vasokonstriktorisch wirksames biogenes Amin. Es entsteht bakteriell im Lebensmittel durch Decarboxylierung der Aminosäure Tyrosin (**A**) und wird nach Resorption durch die Monoaminooxidase abgebaut. Bestimmte Antidepressiva hemmen dieses Enzym (MAO-Hemmer), sodass der Tyramin-Spiegel ansteigt – im Extremfall bis zur hypertensiven Krise. Bei der Einnahme von MAO-Hemmern müssen Tyramin-haltige Lebensmittel gemieden werden. Dazu zählen z. B. Fleisch- und Hefeextrakte, alter Hartkäse, allgemein proteinreiche, lange gelagerte oder leicht verdorbene Lebensmittel.

► **Lakritze-Interaktion mit Arzneimitteln.** Lakritze ist ein Extrakt der Süßholzwurzel. Sie enthält u. a. Glycyrrhizinsäure (**B**), die süß schmeckt und daher ausschlaggebend ist für den Geschmack. Mineralcorticoidrezeptoren akzeptieren sowohl Aldosteron als auch Cortisol. Die Unterscheidung erfolgt physiologisch durch ein in der Nähe der Rezeptoren befindliches Enzym (**C**), das Cortisol zum hier inaktiven Cortison abbaut. Glycyrrhizin hemmt das Enzym, sodass am Rezeptor neben Aldosteron auch Cortisol wirkt. Auf diese Weise erklären sich die Symptome eines Hyperaldosteronismus bei hohem Lakritze-Konsum – Hypertonie, Schwindel, Ödeme etc. Zusätzlich wird vermehrt Kalium ausgeschieden, was bei Einnahme von Diuretika zur Hypokaliämie führen kann.

► **Grillfleisch-Interaktion mit Arzneimitteln.** Der Verzehr von Grillfleisch führt über die enthaltenen polyzyklischen Aromaten zu einer starken Enzyminduktion. Dadurch werden Arzneimittel schneller abgebaut, sodass erwünschte Blutspiegel nicht erreicht werden. Bekannt ist dies z. B. von Theophyllin, das bei der Therapie von Asthma bronchiale zum Einsatz kommt.

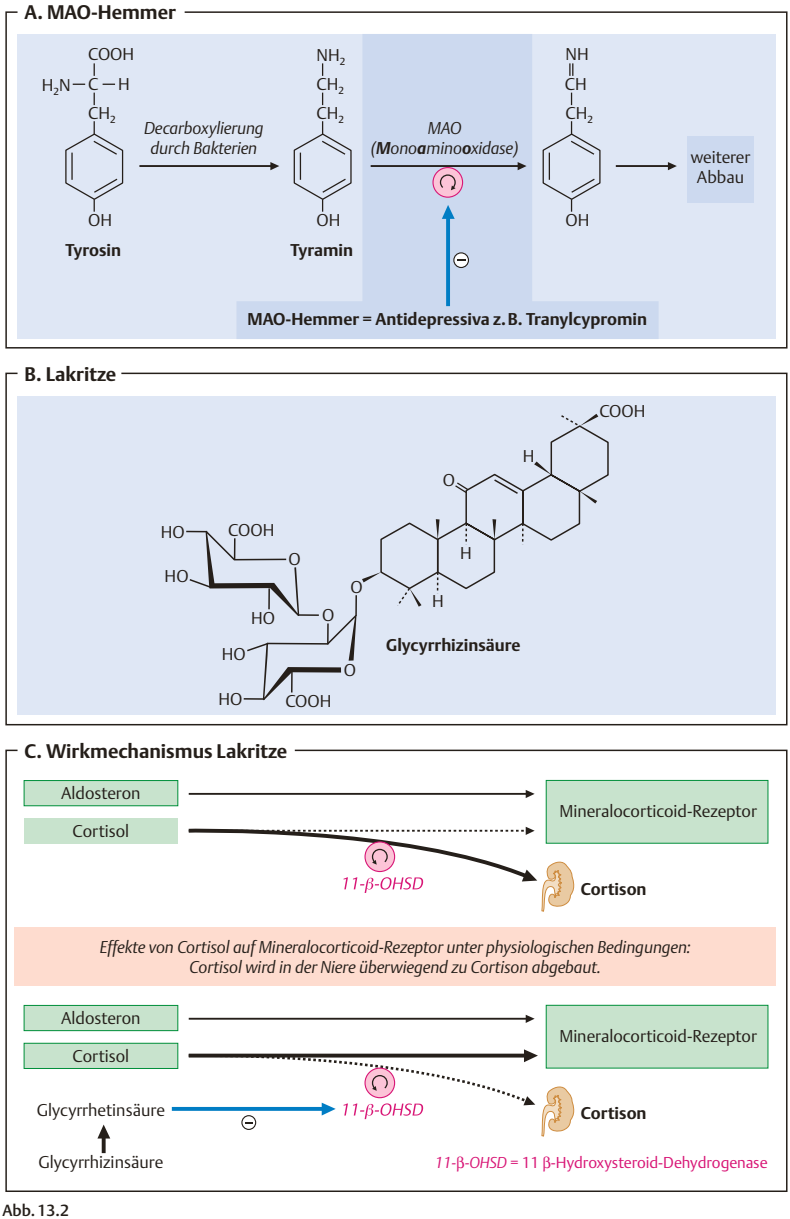

A. MAO-Hemmer
COOH
H2N—C—H
CH2
OH
Tyrosin
Decarboxylierung durch Bakterien
NH2
CH2
CH2
OH
Tyramin
MAO (Monoaminooxidase)
NH
CH
CH2
OH
weiterer Abbau
MAO-Hemmer = Antidepressiva z. B. Tranylcypromin
B. Lakritze
COOH
H
O
HO
COOH
O
HO
HO
O
O
H
H
HO
O
HO
COOH
Glycyrrhizinsäure
C. Wirkmechanismus Lakritze
Aldosteron
Cortisol
Mineralocorticoid-Rezeptor
11-β-OHSD
Cortison
Effekte von Cortisol auf Mineralocorticoid-Rezeptor unter physiologischen Bedingungen:
Cortisol wird in der Niere überwiegend zu Cortison abgebaut.
Aldosteron
Cortisol
Mineralocorticoid-Rezeptor
Glycyrrhetinsäure
11-β-OHSD
Cortison
Glycyrrhizinsäure
11-β-OHSD = 11 β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase

Abb. 13.2

Functional Food und Health Claims

Eine einheitliche **Definition** des Begriffes „funktionelle Lebensmittel" (= Functional Food) existiert nicht. Für Europa hat die FUFOSE-Gruppe (European Commission Concerted Action on functional Food Science) 1999 folgende Definition veröffentlicht:

► **Definition „Functional Food".** „Ein Lebensmittel kann als funktionell angesehen werden, wenn es über adäquate ernährungsphysiologische Effekte hinaus einen nachweisbaren positiven Effekt auf eine oder mehrere Zielfunktionen im Körper ausübt, sodass ein verbesserter Gesundheitsstatus oder ein gesteigertes Wohlbefinden und/oder eine Reduktion von Krankheitsrisiken erzielt wird. Funktionelle Lebensmittel werden ausschließlich in Form von Lebensmitteln angeboten und nicht als Pillen oder Kapseln. Sie sollten integraler Bestandteil des normalen Ernährungsverhaltens sein und ihre Wirkung bei bereits üblichen Verzehrsmengen entfalten."

Einer Vielzahl an Lebensmittelinhaltsstoffen wird derzeit eine gewisse Funktionalität zugeschrieben (**A**). Hierzu zählen z. B. Prä- und Probiotika, Antioxidanzien und sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe. In den meisten Fällen steht ein wissenschaftlicher Nachweis jedoch aus.

Das **Marktpotenzial** für funktionelle Lebensmittel (FL) wird in Deutschland derzeit auf 6–12 Mrd. Euro geschätzt. Dies entspricht einem Anteil von 5–10 % am Gesamtnahrungsmittelvolumen – Tendenz steigend.

► **Health-Claims.** Seit dem 1.7.2007 wird die Werbung mit nährwert- und gesundheitsbezogenen Angaben durch die VO (EG) Nr. 1924/2006 (sog. Health Claims-VO) geregelt: Alle nährwert- und gesundheitsbezogenen Angaben sind verboten, es sei denn, sie wurden von der Europäischen Kommission in Form von Nutrition oder Health Claims zugelassen. Die befürwortende Aufnahme eines Health Claims erfordert den Nachweis einer positiven Wirkung anhand allgemein anerkannter wissenschaftlicher Nachweise (s. o.).

Von den ursprünglich ca. 44.000 Anträgen auf Zulassung von Health Claims wurden bis Juli 2014 nur 254 von der EFSA positiv bewertet, wobei es sich überwiegend um Claims zu Vitaminen und Mineralstoffen handelt. Der Hauptgrund für die zahlreichen Ablehnungen war die mangelnde wissenschaftliche Qualität der vorgelegten Nachweise.

Der überwiegende Teil der noch nicht bewerteten Health Claims betrifft sog. **Botanicals**, also pflanzliche Stoffe und Zubereitungen. Über die für diese Kategorie anzuwendenden Bewertungskriterien besteht innerhalb der EU weiterhin Uneinigkeit, so dass bis auf Weiteres das Recht des jeweiligen EU-Mitgliedstaates gilt, wobei für die ausgelobten Wirkungen allgemein anerkannte wissenschaftliche Daten vorliegen müssen.

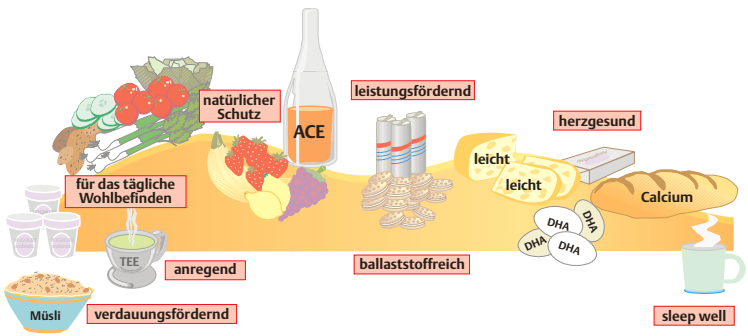
Bei der Werbung für Lebensmittel mit gesundheitsbezogenen Angaben ist zwischen 5 Arten von Claims zu unterscheiden: **(B)**:

- Bedeutung für Wachstum, Entwicklung und Körperfunktionen
- psychische Funktionen oder Verhaltensfunktionen
- schlankmachende oder gewichtskontrollierende Eigenschaften, Verringerung des Hungergefühls, verstärktes Sättigungsgefühl, verringerte Energieaufnahme
- Verringerung eines Krankheitsrisikos
- Entwicklung und Gesundheit von Kindern.

► **Nährwertkennzeichnung und Lebensmittelverordnung.** Nach der Lebensmittelinformationsverordnung (LMIV), die seit dem 13.12.2014 verbindlich für die gesamte EU ist, können Lebensmittelunternehmer auf freiwilliger Basis die **„BIG 7"** (Energiewert, Gehalt an Proteinen, Kohlenhydraten, Zucker, Fett, gesättigten Fettsäurenund Kochsalz bzw. Natrium) deklarieren und zusätzlich freiwillig die Mengen bestimmter Stoffe (einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, mehrwertige Alkohole, Stärke, Ballaststoffe, Vitamine und Mineralstoffe nach Maßgabe des Anhangs XII und XIII der LMIV) angeben.

Ab dem 13.12.2016 wird die Nährwertkennzeichnung (nach Art. 29 ff. der LMIV) verpflichtend. Diese sieht vor, dass Nährwert- bzw. gesundheitsbezogene Angaben für ein Lebensmittel auf der Verpackung zwangsläufig in Form der **„BIG 8"** (entspricht BIG 7 **mit** Ballaststoffangaben) deklariert werden (Art. 7 Health Claims-VO) **(C)**

A. Essen in Zukunft?



Die markierten Attribute stellen eine Auswahl der derzeit in Japan, USA und anderen Ländern gängigen Zielfunktionen für funktionelle Lebensmittel dar.

B. Beispiele für Health Claims in den 4 Kategorien (nach GdCH 2002)

nährwertbezogen	wirkungsbezogen/ ernährungsphysiologisch	wirkungsbezogen/ Risikoreduzierung	krankheitsbezogene Arzneimittelindikation
„mit Calcium angereichert“	„wichtig für Knochendichte“	„ausreichende Calciumzufuhr kann zur Verringerung des Osteoporoserisikos beitragen“	„zur Vorbeugung und Behandlung von Osteoporose“
„reich an Ballaststoffen“	„fördert die Verdauung“	„kann das Risiko der Obstipation verringern“	„bei chronischer Verstopfung“

C. Freiwillige Kennzeichnung inkl. der BIG 8

e 0,5 l = 2 Gläser von 250 ml → Angabe zur Portionsgröße

Jedes Glas von 250 ml enthält:

Kalorien	Zucker	Fett	ges. Fettsäuren	Natrium	
105 kcal	27 g	0 g	0 g	0 g	→ Mengenangabe pro Portion
5 %	30 %	0 %	0 %	0 %	→ Anteil am Richtwert für die Tageszufuhr in Prozent

% des Richtwertes für die Tageszufuhr, basierend auf einer Ernährung von täglich 2000 kcal → Bezugsgröße: Ernährung von 2000 kcal einer erwachsenen Frau

Nährwertangaben je 100 ml:

Brennwert	180 kJ (42 kcal)	Fett	0 g	→ Nährwerttabelle BIG 8
Eiweiß	0 g	davon ges. Fettsäuren	0 g	
Kohlenhydrate	10,6 g	Ballaststoffe	0 g	
davon Zucker	10,6 g	Natrium	0 g	

Abb. 13.3

Prä- und Probiotika

Prä- und Probiotika verfolgen das gleiche Ziel: Veränderung der Intestinalflora, v. a. im Dickdarm, in Richtung von Keimen mit positiven Wirkungen (**A**). Diese Gleichgewichtsänderung resultiert einerseits aus direkten Wirkungen auf die bevorzugten Keime, andererseits aus der Verdrängung negativer Vertreter. Neben diesem quantitativen Aspekt wird eine verbesserte Adhäsion von positiven Keimen an die Oberfläche von Epithelzellen und gleichzeitig eine verminderte Adhäsion potenziell pathogener Keime erreicht. Auch verändert sich die Konzentration bzw. Aktivität mikrobieller Metabolite und Enzyme, und es erfolgt eine Immunmodulation. Diese Veränderungen sind jedoch nicht per se von gesundheitlichem Nutzen.

► **Präbiotika.** Präbiotika basieren auf dem Prinzip, bestimmten Keimen vermehrt Substrat anzubieten und damit deren Vermehrung zu fördern. Die Stoffe dürfen hierzu im oberen Dünndarm weder hydrolysiert noch resorbiert werden. Sie müssen intakt im Dickdarm ankommen und dort ein fermentierbares Substrat für Lactobazillen, Eubakterien und/oder Bifidobakterien darstellen. Diese Eigenschaften erfüllen verschiedene Oligosaccharide, v. a. Inulin und andere Fructooligosaccharide. Die Spezifität beruht darauf, dass diese Bakterien eine β-Fructosidase aufweisen und so die β(1–2)-Bindungen spalten können. Andere lösliche Ballaststoffe (z. B. Pectin) werden zwar ebenfalls im Dickdarm fermentiert, fördern jedoch unspezifisch die Vermehrung aller Keime.

Versuche mit Fructooligosacchariden haben gezeigt, dass die Bifidobakterienzahl stark ansteigt, während z. B. Clostridien verringert werden – die Erwartungen an das Produkt scheinen erfüllt. Allerdings gibt es keine Untersuchungen, die positive gesundheitliche Auswirkungen einer langfristigen Einnahme von Präbiotika belegen könnten. Ausnahme: Zusatz von Oligosacchariden in Säuglingsnahrung.

► **Probiotika.** Probiotika versuchen das Gleichgewicht der Darmflora durch Zufuhr von lebenden Keimen zu verändern. Dieses Prinzip ist nicht neu: Bereits um die Jahrhundertwende wurde Joghurt zur Behandlung und Prophylaxe gastrointestinaler Infektionskrankheiten eingesetzt. Neu jedoch ist die Selektion von Stämmen zum gezielten Einsatz als Probiotika. Diese kann verschiedene Ziele verfolgen: Optimierung der Resistenz gegen Säure und Verdauungsenzyme im oberen Magen-Darm-Trakt, Verbesserung der Verweildauer im Darm (Adhäsivfaktoren) oder Selektion auf bestimmte physiologische Wirkungen. Letzteres führte z. B. zu *Lactobacillus reuteri*, ein Keim, der ein Substanzgemisch synthetisiert, welches das Wachstum von Bakterien, Pilzen und Protozoen hemmt.

Derzeit vorliegende Studien deuten darauf hin, dass Probiotika Lactoseintoleranz verbessern, Diarrhoe verkürzen, krebsfördernde Enzyme senken und sich günstig auf atopische Dermatitis auswirken. Ein sicherer Beleg steht allerdings noch aus.

Die Untersuchungen, auf denen diese Aussagen beruhen, wurden meist mit „normalen“, fermentierten Milchprodukten durchgeführt. Als Fazit, das bis dato gezogen werden kann, ist der Verzehr von fermentierten – nicht hitzebehandelten – Produkten zu empfehlen. Ob speziell hergestellte Probiotika, die bisher v. a. in Form von Joghurts auf dem Markt sind, bessere Wirkungen erzielen, muss sich erst noch erweisen. Es ist auch nicht abschließend geklärt, ob diese gezielte Veränderung der intestinalen Flora auf Dauer gesundheitlich unbedenklich ist.

A. Wirkung

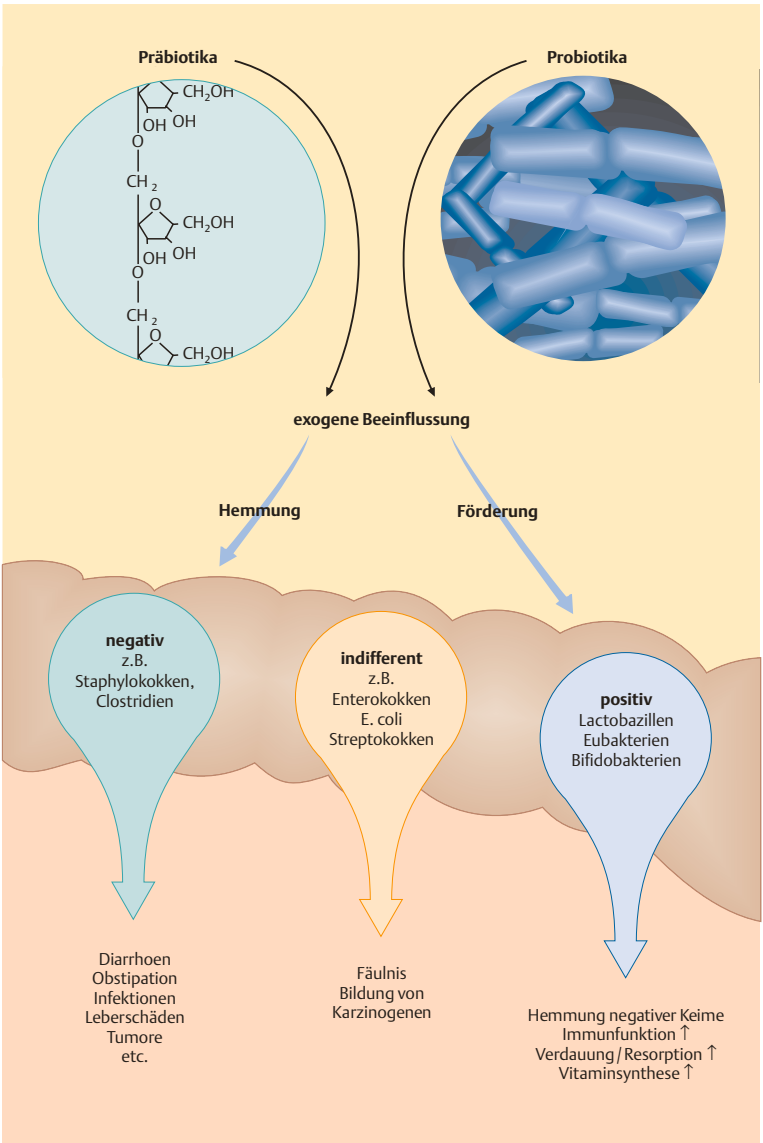


Abb. 13.4

Mikrobiota

Die menschliche Mikroflora bzw. die Mikrobiota stellt einen komplexen Organismus dar, der aus ca. 10^{14} Bakterien besteht. Diese bilden eine Gemeinschaft, die Einfluss auf den Stoffwechsel des Menschen hat, und gleichzeitig durch die Ernährung stark beeinflusst wird. Außerdem spielt die Mikrobiota eine große Rolle im Immunsystem, besonders in der **Barriere-Funktion des Darms**, und kann mit der Darmschleimhaut ebenso wie mit weit entfernt liegenden Organen kommunizieren. Die individuelle Flora bleibt ein Leben lang gleich, wenn man von Schwankungen durch Veränderungen der Diät, durch Antibiotika-Einnahme und chronischen Erkrankungen absieht.

► **SCFA und H_2 entstehen bei der Verstoffwechselung der Bakterien.** Etwa 10 bis 30 % der täglich mit der Nahrung zugeführten Energie erreicht den Dickdarm und wird dort von den Bakterien verstoffwechselt. Dazu gehören Stärke, nicht absorbierte Zucker, Cellulose und andere Polysaccharide sowie kurzkettige Fettsäuren. Aus dem Abbau der organischen Verbindungen entstehen **kurzkettige Fettsäuren** (short-chain fatty acids – SCFA) **und H_2**, welches in der Atemluft abgegeben, oder durch andere Bakterien aufgenommen wird (**A**). Dieser Abbau des H_2 ist wichtig, da bei einer Anreicherung im Kolon die Fermentierung unterbrochen wird. Bei Übergewichtigen finden sich im Vergleich zu Schlanken oft erhöhte Mengen an SCFA wie Butyrat, Proprionat oder Pentansäure im Dickdarm.

► **Fermentierung beeinflusst Energiestoffwechsel.** Über die Fermentierung der Nahrung wird auch der Einfluss der Flora auf den Energiestoffwechsel erklärt (**B**). Die Darmbakterien induzieren die Aufnahme von Monosacchariden, die wiederum durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren die **hepatische Triglyceridsynthese** stimulieren, was einen Anstieg der Bildung und Sekretion von **VLDL** zur Folge hat.

► **Fettanreicherung durch SCFA.** Durch SCFA können auch G-Protein gekoppelte Rezeptoren aktiviert werden (GPR41/GPR43) was zur Expression von Leptin führt und damit Sättigung bewirkt. Ein weiterer Faktor, der **fasting induced adipocyte factor** (**FIAF**) greift ebenfalls in den Energiehaushalt ein. Eine Verringerung der Expression resultiert in einer Aktivierung der Lipoproteinlipase, die wiederum die zirkulierenden Triglyceride hydrolysiert, was einen Anstieg der freien Fettsäuren nach sich zieht. Die Anreicherung von Fett in Leber und Skelettmuskel wird durch die Wirkung der Bakterien auf die AMP-Kinase erklärt.

► **Wechselseitiger Einfluss zwischen Mikrobiota und Gehirn.** Eine weitere, noch sehr viel komplexere Interaktion, findet an der **Magen-Hirn-Achse** statt (**C**). Die gesunde Darmflora kommuniziert mit dem Gehirn und scheint eine Vielzahl von Reaktionen, wie emotionales Verhalten, Angst, Schmerz und auch motorische Aktivität (Flucht) beeinflussen zu können. Studien am Menschen lassen darauf schließen, das Veränderungen der Darmflora zu Veränderungen der im Gehirn zirkulierenden Neurotransmitter führen. Umgekehrt kann eine erkrankte Darmflora negative Effekte auf die Hirnfunktion haben und Stress wiederum einen negativen Effekt auf die Darmflora und so verschiedenen Erkrankungen begünstigen. Die Forschung über die Zusammenhänge zwischen Darmflora und Krankheiten des Menschen steht noch ganz am Anfang und es ist zu erwarten, dass hier noch viele erstaunliche Ergebnisse kommen werden.

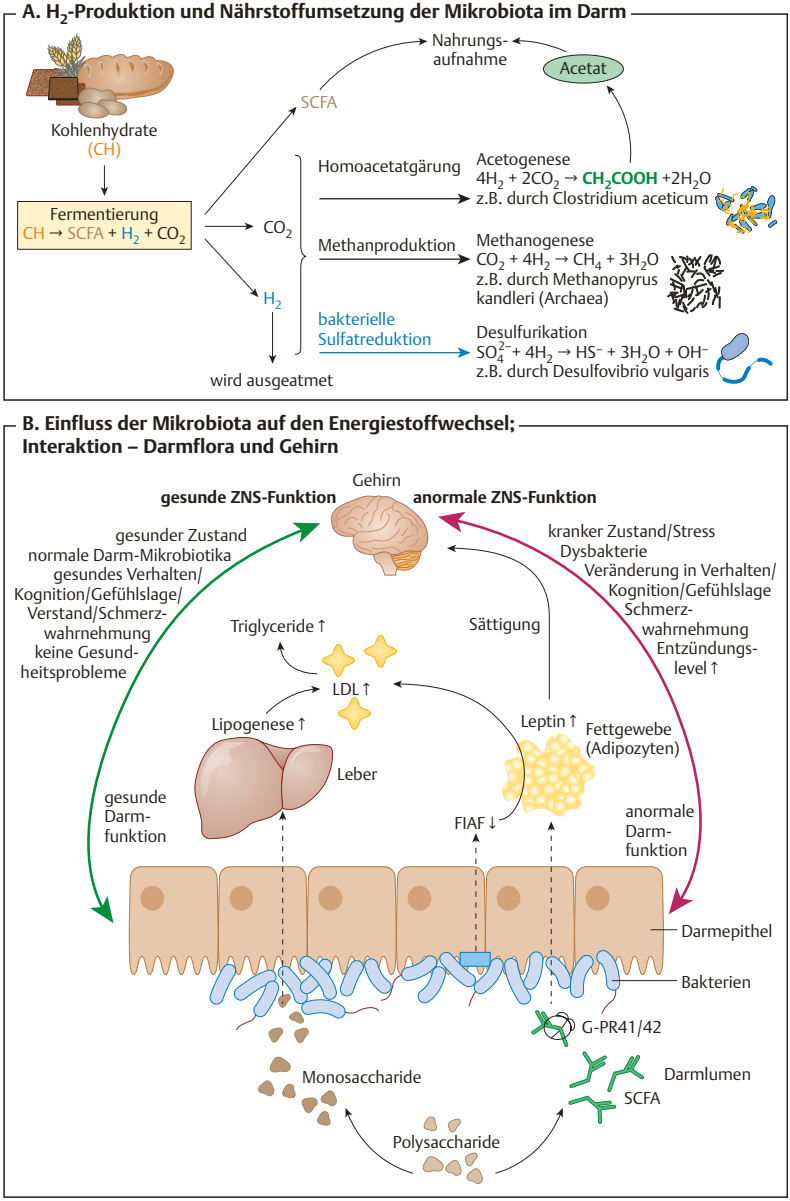

A. H2-Produktion und Nährstoffumsetzung der Mikrobiota im Darm
Nahrungs-
aufnahme
Acetat
SCFA
Kohlenhydrate
(CH)
Fermentierung
CH → SCFA + H2 + CO2
CO2
H2
wird ausgeatmet
Homoacetatgärung
Acetogenese
4H2 + 2CO2 → CH3COOH +2H2O
z.B. durch Clostridium aceticum
Methanproduktion
Methanogenese
CO2 + 4H2 → CH4 + 3H2O
z.B. durch Methanopyrus
kandleri (Archaea)
bakterielle
Sulfatreduktion
Desulfurikation
SO4 2– + 4H2 → HS– + 3H2O + OH–
z.B. durch Desulfovibrio vulgaris
B. Einfluss der Mikrobiota auf den Energiestoffwechsel;
Interaktion – Darmflora und Gehirn
Gehirn
gesunde ZNS-Funktion
anormale ZNS-Funktion
gesunder Zustand
normale Darm-Mikrobiotika
gesundes Verhalten/
Kognition/Gefühlslage/
Verstand/Schmerz-
wahrnehmung
keine Gesund-
heitsprobleme
kranker Zustand/Stress
Dysbakterie
Veränderung in Verhalten/
Kognition/Gefühlslage
Schmerz-
wahrnehmung
Entzündungs-
level ↑
Triglyceride ↑
Sättigung
LDL ↑
Lipogenese ↑
Leber
Leptin ↑
Fettgewebe
(Adipozyten)
gesunde
Darm-
funktion
FIAF ↓
anormale
Darm-
funktion
Darmepithel
Bakterien
G-PR41/42
Monosaccharide
Darmlumen
SCFA
Polysaccharide

Abb. 13.5

Risiko Lebensmittel

Der Begriff „Lebensmittelsicherheit“ umschreibt die Aspekte Mikrobiologie, Rückstände und Kontaminanten, Zusatzstoffe (inkl. Nährstoffanreicherung), neue Lebensmittel (Novel Food inkl. Gentechnik), neue Produktionsverfahren sowie neue Erreger (BSE).

Da es eine absolute Sicherheit nicht gibt, kommt der Abschätzung des Risikos große Bedeutung zu. Risikoanalyse, Risikobewertung, Risikomanagement und Risikokommunikation sind die Schlagworte, die spätestens seit der BSE-Krise in aller Munde sind. Dies ergibt sich bereits aus der Vielzahl der Einflussmöglichkeiten (**A**).

Dabei spielt die Komponente „öffentliche Meinung“ eine entscheidende Rolle. Das Beispiel „BSE“ in den Jahren 2000/ 2001 hat gezeigt, dass der Rindfleischabsatz in erster Linie von der Anzahl negativer Schlagzeilen in den Medien abhing. Die Denkweise „Alles ist mit Risiken behaftet, allein die Höhe des Risikos ist entscheidend“ ist beim Verbraucher bzgl. Lebensmitteln nicht etabliert. Aus diesem Grund lässt sich auch aus jedem – wissenschaftlich betrachtet noch so geringen – Restrisiko ein Skandal basteln.

► **Lebensmittelsicherheit.** Große Bedeutung wird das Thema „Lebensmittelsicherheit“ künftig auch bei der Einstufung und Beurteilung von funktionellen Lebensmitteln erhalten.

Da es sich um natürliche Lebensmittelbestandteile handelt, müssen geeignete Biomarker für die Einschätzung von Risiken und Vorteilen gefunden werden (**B**).

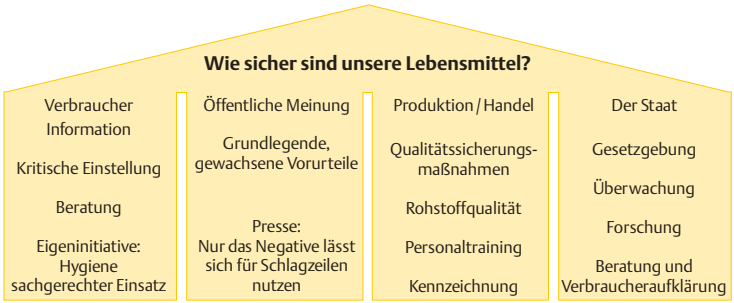
Als Folge der letzten Lebensmittelskandale hat die Europäische Union (EU) im Jahr 1999 damit begonnen, neue Ansätze zu einer effizienteren Handhabung des Themas „Lebensmittelsicherheit“ zu entwickeln – inzwischen auch als „**Weißbuch** zur Lebensmittelsicherheit“ bekannt. Die Anforderungen an die Lebensmittelsicherheit sind mit Verbindlichkeit in allen EU-Mitgliedstaaten in Art. 14 Basis-Verordnung festgeschrieben worden. In dem europaweiten System der Gewährleisung der Lebensmittelsicherheit kommt der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (**European Food Safety Agency – EFSA**) eine zentrale Bedeutung zu. Die EFSA soll unabhängig auf höchstem wissenschaftlichem Niveau arbeiten und dabei sowohl Beratungsfunktionen als auch die Risikobewertung übernehmen.

Ein praktisches Beispiel ist die Übernahme des bereits bestehenden Schnellinformationssystems. So kann hier jeder innerhalb der EU in der Lebensmittelüberwachung Tätige eine Warnmeldung (z. B. vor einem bestimmten Lebensmittel) eingeben – und alle Stellen in der EU erhalten diese Meldung. Dieses – theoretisch perfekte – System führt in der Praxis dazu, dass so viel gemeldet wird, dass es schwierig ist, die Relevanz der einzelnen Warnmeldungen einzuschätzen. Hier muss die Europäische Lebensmittelbehörde eine Filterfunktion durch unabhängige Bewertung übernehmen.

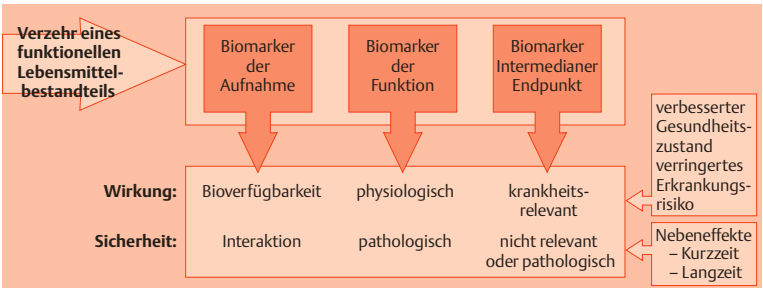
Derzeit wird ein System etabliert, mit dem die entscheidenden wissenschaftlichen Ausschüsse der Europäischen Kommission und nationale Stellen der Risikobewertung – wie in Deutschland das BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) – in das neue System der Risikobewertung (**C**) integriert und vernetzt werden.

Im weltweiten Vergleich erweist sich dieses System der Lebensmittelsicherheit auch wegen dieser Fortentwicklungen als sehr engmaschig geknüpft.

A. Lebensmittelsicherheit im 4-Säulen-Model



B. Biomarker Konzept



C. Risikobewertung in der EU

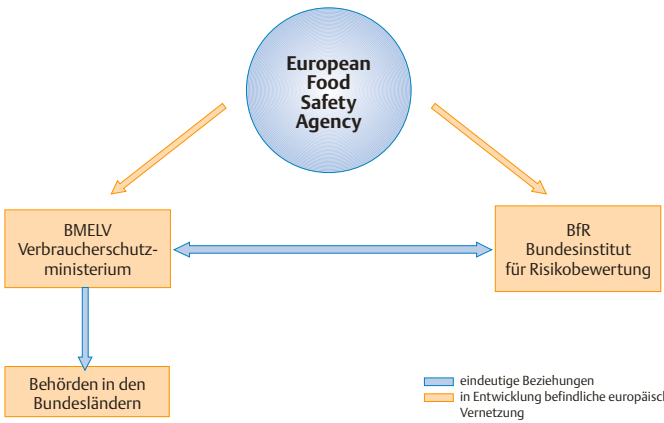


Abb. 13.6

Prionenerkrankungen

Stanley Prusiner erhielt 1997 den Chemie-Nobelpreis für seine Arbeiten über ein Protein, das mit identischer Aminosäuresequenz in gesunden wie in erkrankten Organismen vorkommt. Heute spricht man bei der normalen „gesunden" Form von **Prion-Protein c** (PrP^c) und bei der pathologischen Variante von PrP^{sc}. PrP^c und PrP^{sc} unterscheiden sich nur in ihrer räumlichen Struktur, d. h. in der Faltung des Proteins.

► **Scrapie-Erkrankung.** Die Endung sc entstammt der seit langem bekannten Scrapie-Erkrankung, einer tödlich verlaufenden Seuche bei Schafen und Ziegen. Ähnlich verlaufende Prionenerkrankungen sind auch von anderen Tierrassen bekannt (**A**). In vielen Fällen wird davon ausgegangen, dass infiziertes Tiermehl die Hauptursache für die Verbreitung der Erkrankung war. Da es Resistenzen gegen Scrapie gibt, wird neuerdings versucht, diese in die verschiedenen Schafrassen einzuzüchten.

► **BSE-Erkrankung.** Vor allem in England wurde ungenügend sterilisiertes Tiermehl lange Zeit an Wiederkäuer verfüttert, was seit 1994 EU-weit verboten ist. Mit über 36 000 bestätigten BSE-Fällen pro Jahr war in den Jahren 1992/1993 in England ein Höhepunkt erreicht (**B**). Auch in Irland, Portugal, Frankreich, Belgien und der Schweiz traten früh BSE-Fälle auf. Im November 2000 erkrankte das erste in Deutschland geborene Rind, bis Frühjahr 2014 wurden 413 Fälle in Deutschland bestätigt. Seit 2001 wird BSE auch außerhalb Europas gefunden, zuerst in Japan. Generell wurde BSE stark überschätzt. Heute werden wenige Fälle entdeckt, was aber auch daran liegen könnte, dass seit 2013 nur noch Rinder mit einem Mindestalter von 96 Monaten getestet werden müssen.

► **Ausbreitung der PrP^{sc}-Variante.** Die pathogene Variante der Prionen (PrP^{sc}) breitet sich entlang der Nerven und dem lymphatischen System aus. Entsprechend muss man Fleisch von Rindern differenziert betrachten. Als **spezifiziertes Risikomaterial** (**SR-Material**) gilt bei älteren Rindern Nervengewebe aus Schädel und Wirbelsäule sowie der Verdauungstrakt. Dieses Risikomaterial wird seit Oktober 2000 in der EU aus der Nahrungsmittel- und Futtermittelkette entfernt und verbrannt.

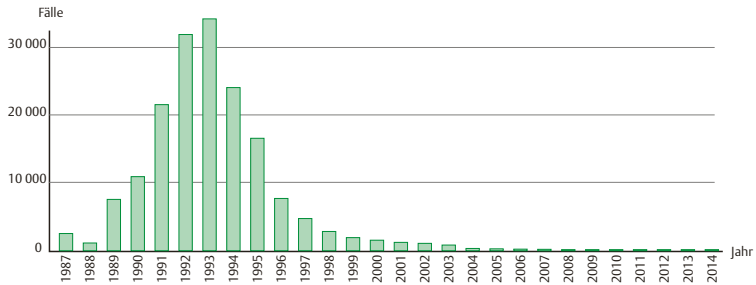
Über den Gastrointestinaltrakt aufgenommene PrP^{sc} müssen die Epithelzellen passieren und erreichen so – vermutlich auf dem Blutwege – die Peyer-Plaques (**C**). Von dort infizieren sie follikuläre Dendritenzellen (FDC), die in den Peyer-Plaques und anderen lymphatischen Organen zu finden sind. Die Reifung dieser FDC wird durch Lymphotoxin-β aus B-Zellen induziert. Lymphotoxin-β ist damit für die weitere Verbreitung der Prionen essenziell. Über das periphere Nervensystem, das Rückenmark und direkt wahrscheinlich auch über den N. vagus gelangen die PrP^{sc} schließlich ins ZNS.

► **Prionenerkrankung beim Menschen.** Analog den Prionenerkrankungen bei Tieren wie z. B. der bovinen spongioformen Enzephalopathie (BSE) treten auch beim Menschen nach einer Inkubationszeit von einem bis mehreren Jahren typische **histologische Veränderungen** im Gehirn auf – floride Plaques in großer Zahl in Kleinhirn und Großhirnrinde, Nervenzellverluste und Astrogliose v. a. in Stammhirn, Thalamus und Kleinhirn. Diese erinnern an die Creutzfeldt-Jacob-Krankheit (CJD). Zur Unterscheidung von der klassischen CJD, die mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit (0,5–1 Fall pro 1 Million Menschen) und ohne äußere Einflüsse spontan entsteht, wird die durch PrP^{sc} induzierte Variante mit vCJD oder nvCJD (new variant CJD) bezeichnet. Bis Ende 2000 starben in England ca. 70 Menschen an vCJD, seither sinken die Zahlen von Jahr zu Jahr und liegen heute bei 0–2 Todesfällen pro Jahr.

A. Prionenerkrankungen bei Tieren

Kankheit	Wirt	Herkunft und Verbreitung	Typische Symptome
Scrapie	Schafe, Ziegen	Infektion von (genetisch) anfälligen Tieren, sporadisch (?)	Ataxie, Kratzen, chronische Auszehrung
Transmissible Nerz Enzephalopathie (TME)	Nerz	Infektion durch kontaminiertes Tiermehl (?)	Ataxie, Kratzen, Jucken, metabolische Auszehrung
Chronische Auszehrungs-krankheit (CWD)	Wapiti-Hirsch	Herkunft unbekannt; Verbreitung USA; bis zu 15 % des natürlichen Wildbestandes infiziert	metabolische Auszehrung, Jucken, Unkoordiniertheit
Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE)	Rind	Infektion durch kontaminiertes (Scrapie oder BSE) Tiermehl, maternale Übertragung (?)	Ataxie, Unkoordiniertheit, Reiben
Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE)	Hauskatze, Raubkatzen im Zoo	Infektion durch kontaminiertes Rindfleisch	chronische Auszehrung, Reiben, Ataxie
Exotische Huftier-Enzephalopathie	Nyala-, Oryx-, Kuduantilope	Infektion durch kontaminiertes Tiermehl	Unkoordiniertheit, Fallen, Ataxie

B. BSE-Fälle in Großbritannien



C. Ausbreitung von Prionen im Organismus

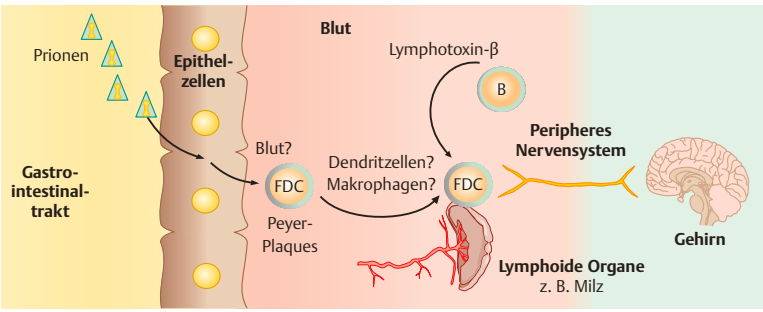


Abb. 13.7

Der Qualitätsbegriff

Der Begriff „Qualität" hat beim Verbraucher einen hohen Stellenwert (**A**). Fast alle Bundesbürger halten die Qualität von Lebensmitteln für sehr wichtig oder wichtig. Wird die gleiche Frage differenziert nach Lebensmittelgruppen gestellt, genießen Grundnahrungsmittel wie Fleisch, Gemüse oder Obst höchste Priorität. Mit zunehmendem Verarbeitungsgrad wird die Qualität unwichtiger, bei Konserven hält nur noch ca. ⅓ der Verbraucher die Qualität für sehr wichtig. Fragt man nach den Qualitätskriterien, so rangiert die Frische an erster Stelle, gefolgt von Geschmack, Herkunft und „Marke". Letzteres widerspricht der Realität: Obwohl nur ca. ¼ der Verbraucher die Marke für wichtig hält, nehmen Markenprodukte in den Regalen der Geschäfte den größten Raum ein. Noch größer wird die Diskrepanz, wenn es ums Geld geht: Gefragt nach Kaufkriterien, steht der Preis ganz oben.

► **Qualitätsbegriff der Verbraucher.** Qualität ist folglich ein subjektiver, zumindest für den Verbraucher nicht exakt definierbarer Begriff. Er umfasst sowohl sensorische (Genuss-)Werte, als auch ideelle, eignungs- und gesundheitliche Argumente (**B**). Diese sind jedoch nicht für alle Menschen identisch. So kaufen manche Lebensmittel aus biologischem Anbau wegen verminderten Schadstoffgehalten, was leider oft nicht der Fall ist. Andere tun das gleiche aus der (realistischen) Einsicht heraus, damit etwas für die Umwelt, für den Fortbestand einer traditionellen Landwirtschaft o. ä. zu tun.

Auch zeitlich ist der persönliche Qualitätsbegriff einem **Wandel** unterworfen. Während in der Jugend der Genusswert hohe Priorität genießt, gewinnen mit zunehmendem Alter rationale Überlegungen an Bedeutung.

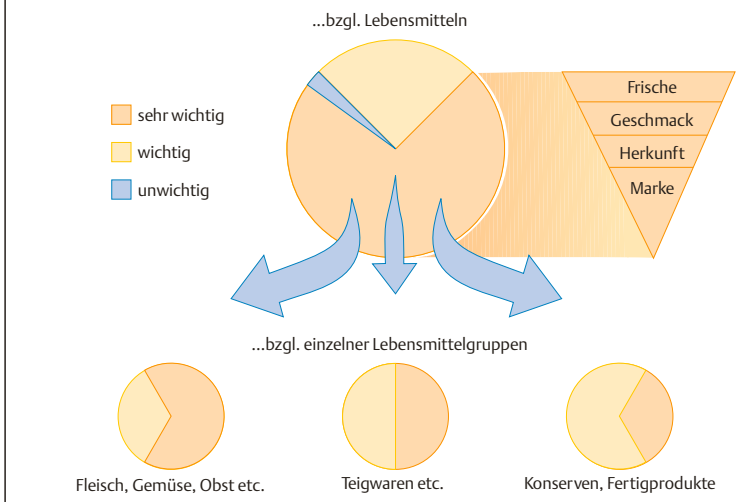
► **Qualitätsbegriff der Hersteller.** Die Hersteller haben ihre eigenen Vorstellungen von „Qualität". Was der Verbraucher nicht realisiert ist die Tatsache, dass er von einem Produkt konstante – über Jahrzehnte hinweg gleichbleibende – Eigenschaften erwartet. Eine Butter, die aus Milch traditionell gehaltener Kühe (Freiland) erzeugt wird, unterliegt jedoch jahreszeitlichen Schwankungen. Oder eine Pizza, die aus vielen „variierenden" Einzelkomponenten besteht, kann nicht immer gleich aussehen, riechen und schmecken. Wer aber dies von einer Markenpizza xy erwartet, der darf sich nicht über moderne Lebensmitteltechnologie und Zutatenliste beschweren.

► **Qualitätssicherung.** Die Qualitätssicherung beruht auf drei Säulen. Die **staatlichen Regelungen** stellen dabei die Mindestanforderungen dar. Grundlage ist heute das **LFGB** und die sog. Basis-VO (EG-Verordnung vom 28.1.2002).

Eine wichtige Grundlage gesetzlicher Maßnahmen ist heute, mikrobiologische, chemische und physikalische Schwachstellen zu ermitteln – das **HACCP**-Konzept (Hazard Analysis and Critical Control Point). Damit wird der gesetzgeberische Einfluss vorverlegt, mit anderen Worten: Nicht erst kontrollieren, wenn die Salmonellen im Endprodukt sind, sondern durch die Verpflichtung zur Selbstkontrolle bereits im Vorfeld diese Gefahr minimieren.

Dieses Ziel verfolgen auch die Normen zum Qualitätsmanagement DIN ISO 9000 ff., die zu den freiwilligen Qualitätssicherungsmaßnahmen (S. 316) gehören.

A. Stellenwert der „Qualität“



B. Was ist Qualität?

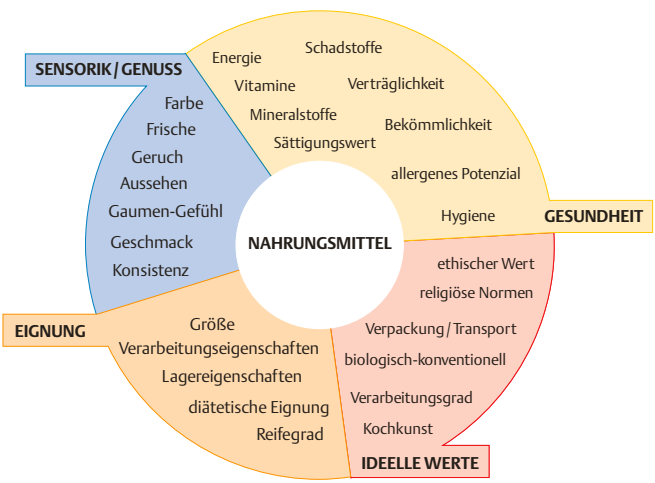


Abb. 14.1

Qualitätssicherung in der Erzeugung

In der gesamten Kette der Lebensmittelproduktion ist heute ein gleichbleibend hoher Qualitätsstandard unerlässlich. Die **gesetzlichen Regelungen** stellen dabei die Mindestanforderungen dar. Grundlagen sind heute das **LFGB** und die VO (EG) Nr. 178/2002 (sog. **Basis-VO**) sowie zahlreiche gesetzlichen Regelungen zu bestimmten Lebensmittelkategorien (z. B. Käseverordnung – KäseV). Ergänzend zu den dort enthaltenen, zumeist allgemein formulierten Regelungen werden in der Praxis die Leitsätze des Deutschen Lebensmittelbuches, Empfehlungen und Stellungnahmen, etwa des Arbeitskreises Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BVL (ALS) oder fachtechnischer Gesellschaften (z. B. der Gesellschaft deutscher Chemiker e. V.-GDCh) oder Richtlinien von Herstellerverbänden (z. B. für Zuckerwaren) herangezogen. Den Leitsätzen, Empfehlungen etc. ist gemeinsam, dass sie keinen normativen Charakter haben. Gleichwohl spielen sie in der Praxis der Überwachungsbehörden und Gerichte eine große Rolle, denn sie bürden dem betroffenen Lebensmittelunternehmer die Beweislast des Gegenteils auf.

► **Kettenverantwortung und Rückverfolgbarkeit von Lebensmitteln.** Nach Art. 17 Basis-VO müssen alle Lebensmittelunternehmer dafür Sorge tragen, dass auf ihrer Produktions- oder Vertriebsstufe die Anforderungen des Lebensmittelrechts im Hinblick auf die Beschaffenheit und Kennzeichnung erfüllt werden (sog. **Kettenverantwortung**). Dies wird durch den Grundsatz der **Rückverfolgbarkeit** ergänzt (Art. 18 Basis-VO), der verlangt, dass die Lebensmittelunternehmer Systeme und Verfahren einrichten, die es ihnen ermöglichen, jederzeit die Identität ihrer Lieferanten und Kunden unter Einschluss aller relevanten Informationen der Warenbewegung festzustellen („one step up", „one step down"). Auf diese Weise soll die Rückverfolgbarkeit in allen Produktions-, Verarbeitungs- und Vertriebsstufen sichergestellt werden.

► **HACCP-Konzept.** Einen wichtigen Baustein zur Qualitätssicherung bei der Herstellung von Lebensmitteln bildet das **HACCP-Konzept** (Hazard Analysis and Critical Control Points), mit dem i. S. eines vorbeugenden Verbraucherschutzes mikrobiologische, chemische und physikalische Schwachstellen in der Lebensmittelproduktion ermittelt und für die Lebensmittelsicherheit relevante Fehler vermieden werden sollen. Das in Art. 5 Abs. 2 der Lebensmittelhygiene-VO (EG) Nr. 852/2004 vorgeschriebene HACCP-Konzept verlangt, dass Gefahren ermittelt, kritische Kontrollpunkte bestimmt, Grenzwerte für diese kritischen Kontrollpunkte festgelegt, effiziente Verfahren zu ihrer Überwachung festgelegt und durchgeführt, Korrekturmaßnahmen für den Fall von Abweichungen festgelegt, regelmäßige Maßnahmen zur Verifizierung der durchgeführten Kontrollen und Verfahren festgelegt und durchgeführt und alle Maßnahmen dokumentiert werden müssen.

► **Qualitätsmanagement.** Der Qualitätssicherung dienen auch die 1988 veröffentlichten Normen zum Qualitätsmanagement DIN ISO 9000 ff., die zu den **freiwilligen Qualitätssicherungsmaßnahmen** gehören. Das Prinzip beruht auf der lückenlosen Dokumentation aller Arbeitsabläufe im Betrieb und damit der Transparenz der Entstehung eines Produktes.

► **Qualitätszeichen.** Durch die Einführung von **Qualitätszeichen** mit erhöhten Anforderungen an die Herstellung und/oder das Endprodukt wird zudem versucht, eine Sonderstellung im Markt einzunehmen. Verschiedene Bundesländer haben eigene Zeichen mit höheren Qualitätsanforderungen erstellt, u. a. das Qualitätszeichen Baden-Württemberg oder Regionalfenster. Das Mindestmaß für Produkte aus kontrolliertem Öko-Anbau wird durch die VO (EG) Nr. 834/2007 (sog. **EG-Bio-Verordnung**) vorgegeben.

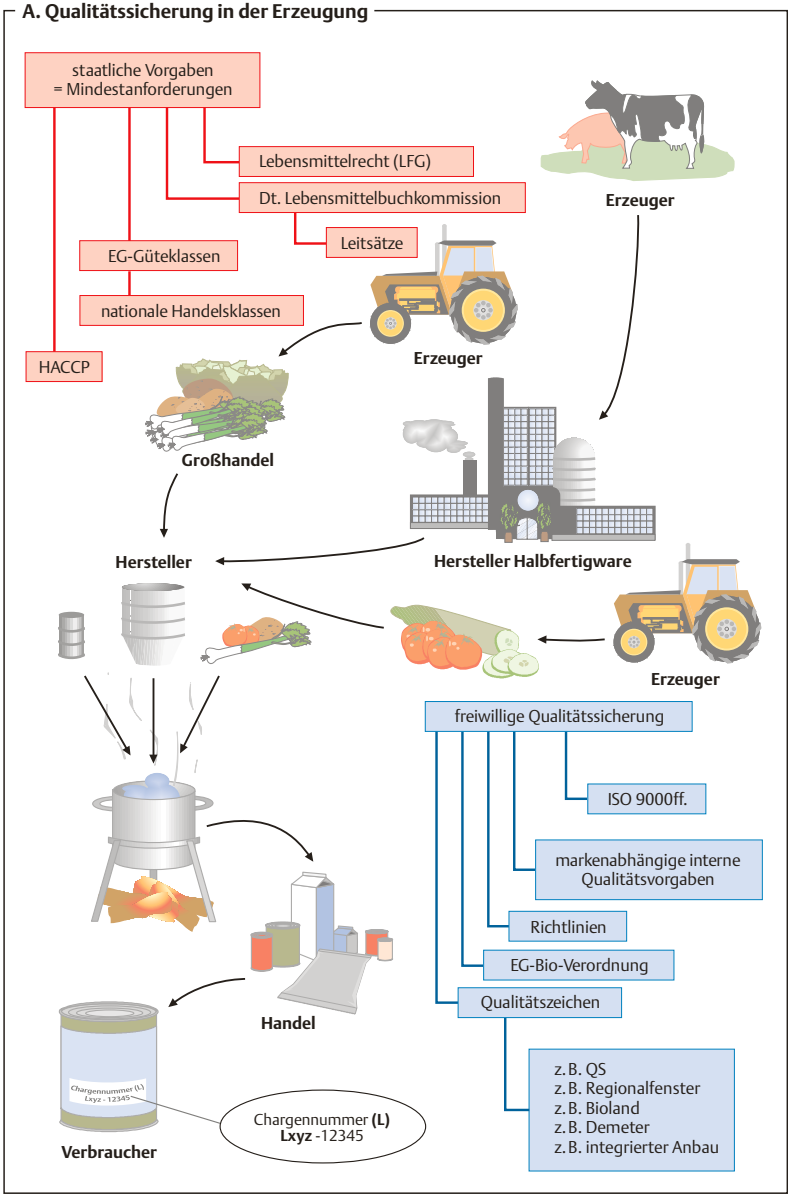
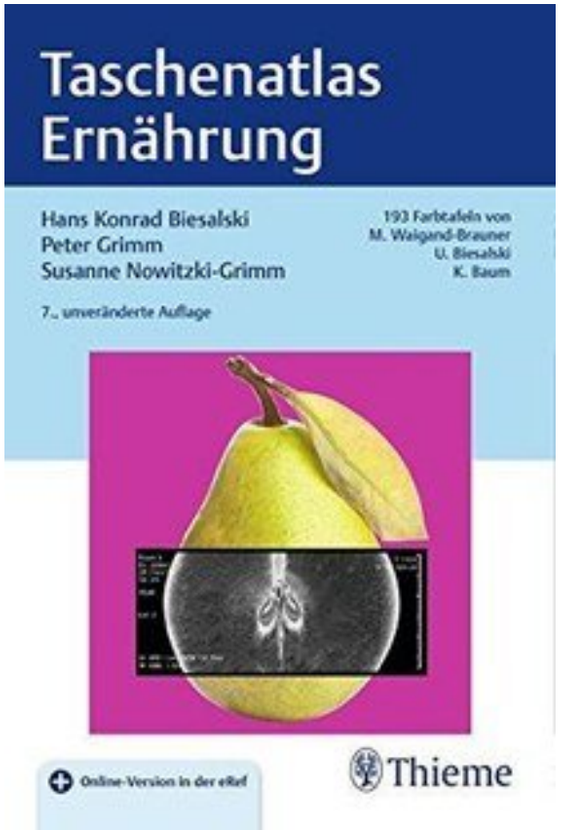

A. Qualitätssicherung in der Erzeugung
staatliche Vorgaben
= Mindestanforderungen
Lebensmittelrecht (LFG)
Dt. Lebensmittelbuchkommission
Leitsätze
EG-Güteklassen
nationale Handelsklassen
HACCP
Erzeuger
Erzeuger
Großhandel
Hersteller
Hersteller Halbfertigware
Erzeuger
freiwillige Qualitätssicherung
ISO 9000ff.
markenabhängige interne Qualitätsvorgaben
Richtlinien
EG-Bio-Verordnung
Qualitätszeichen
z. B. QS
z. B. Regionalfenster
z. B. Bioland
z. B. Demeter
z. B. integrierter Anbau
Handel
Chargennummer (L) Lxyz - 12345
Verbraucher
Chargennummer (L)
Lxyz -12345

Abb. 14.2



Biesalski, Hans Konrad / Grimm, Peter / Nowitzki-Grimm, Susanne

Taschenatlas Ernährung

193 Seiten, paperback
erschienen 2017

bestellen

Mehr Bücher zu Homöopathie, Alternativmedizin und gesunder Lebensweise www.narayana-verlag.de