



Die Rolle der Bioverfügbarkeit im Rahmen der Risikobewertung am Beispiel Spurenelemente

2013

Die Rolle der Bioverfügbarkeit im Rahmen der Risikobewertung am Beispiel Spurenelemente

BfR-Symposium, 16. – 18. Januar 2013

Impressum

Tagungsband

Die Rolle der Bioverfügbarkeit im Rahmen der Risikobewertung am
Beispiel Spurenelemente

Bundesinstitut für Risikobewertung
Pressestelle
Max-Dohrn-Straße 8–10
10589 Berlin

Berlin 2013
121 Seiten, div Abbildungen und Tabellen

Realisation: pressto GmbH, Köln

€ 10,-
Download als kostenfreies PDF unter www.bfr.bund.de

Inhalt

1	Definition von Bioverfügbarkeit	5
1.1	Warum reden wir über Bioverfügbarkeit?	5
1.2	Definition aus Sicht der Humanernährung	7
1.3	Definition aus Sicht der Tierernährung	12
1.4	Definition aus Sicht der Pharmakologie/Medizin	25
2	Spurenelemente in der Tierernährung	31
2.1	Wozu werden Spurenelemente in der Tierernährung eingesetzt?	31
2.2	Eintragsquellen von Spurenelementen im Verlauf der Nahrungskette	36
3	Bewertung und Analytik von Spurenelementen	51
3.1	Kriterien zur Bewertung von Spurenelementen als Futtermittelzusatzstoff	51
3.2	Möglichkeiten zur Bestimmung der Bindungsform von Spurenelementen	56
4	Methodische Ansätze zur Messung der Bioverfügbarkeit	67
4.1	Darstellung verschiedener Messkonzepte in der Tierernährung	67
4.2	Anforderungen an Messkonzepte aus Sicht der Biostatistik	75
5	Erfahrungen aus dem Lebensmittelbereich	87
5.1	Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit bei der Ableitung von RDAs	87
5.2	Unterschiede bei der Bioverfügbarkeit – Beispiel Selen	95
5.3	Modelling the bioavailability of trace elements	103
6	Abschlussdiskussion	111

1 Definition von Bioverfügbarkeit

*Moderation: Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin*

1.1 Warum reden wir über Bioverfügbarkeit?

*Dr. Sabine Kruse
Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Bonn*

Ich bedaure außerordentlich, dass aus terminlichen Gründen kein Vertreter der Generaldirektion SANCO der Europäischen Kommission an dem heutigen Symposium zur Bioverfügbarkeit teilnehmen kann. Die Veranstalter haben aber versichert, dass die Ergebnisse des Workshops der Kommission den anderen Mitgliedstaaten und der Öffentlichkeit in geeigneter Weise zur Verfügung gestellt werden. Gern bin ich eingesprungen und habe mich bereit-erklärt, Ihnen zu Beginn des Symposiums zu erläutern, warum die Kommission um ein Statement gebeten wurde zur Frage: „Warum reden wir über Bioverfügbarkeit?“ Anlass – und damit verrate ich sicher kein Geheimnis – war ein Briefwechsel zwischen Herrn Abteilungsleiter Bernhard Kühnle vom BMELV und dem stellvertretenden Direktor der Generaldirektion SANCO der Europäischen Kommission, Herrn Ladislav Miko, zur Kennzeichnung von Zusatzstoffen in Mischfuttermitteln.

Gestatten Sie mir zunächst einige Bemerkungen zum Hintergrund dieses Briefwechsels. Mit der Verordnung (EG) Nr. 767/2009 über das Inverkehrbringen und die Verwendung von Futtermitteln wurde die Kennzeichnung von Mischfuttermitteln neu geregelt. Wesentliche Ziele dieser Verordnung sind die Gewährleistung

- der Futtermittelsicherheit,
- der Transparenz im Futtermittelmarkt und
- eines funktionierenden Binnenmarktes.

Mit der neuen Verordnung wurde die Verpflichtung zur Angabe von Futtermittelzusatzstoffen bei der Kennzeichnung von Mischfuttermitteln auf Sicherheitsaspekte konzentriert. Deshalb sind insbesondere die Zusatzstoffe anzugeben, für die bei ihrer Zulassung aus Gründen des Verbraucherschutzes ein Höchstgehalt für den jeweiligen Zusatzstoff in der Tagesration festgelegt wurde.

Für diese Zusatzstoffe muss deshalb bei der Kennzeichnung Folgendes angegeben werden:

- die spezifische Bezeichnung oder die Kennnummer des Zusatzstoffes,
- die zugesetzte Menge des Zusatzstoffes und
- entweder die entsprechende Bezeichnung der Funktionsgruppe oder der Kategorie, für die der Zusatzstoff zugelassen ist.

Diese Angaben werden für jeden Zusatzstoff bei seiner Zulassung festgelegt und im Register eingetragen. Hinsichtlich der Angabe der zugesetzten Menge gibt es jedoch unterschiedliche Auffassungen zwischen der Europäischen Kommission, zahlreichen Mitgliedstaaten und den Wirtschaftsbeteiligten. Da in der Verordnung selbst nicht näher bestimmt ist, in welcher Art und Weise die zugesetzte Menge bei der Kennzeichnung anzugeben ist, wird diese Vorschrift gegenwärtig unterschiedlich ausgelegt.

Die Europäische Kommission vertritt die Auffassung, dass auf dem Etikett die jeweils zugesetzte Menge des Zusatzstoffes mit seinem Produktgewicht anzugeben ist, also so, wie das verbrauchsfertige Produkt einer Mischung zugegeben wird – also quasi die Einwaage.

Nehmen wir ein Beispiel: Folgt man dem Ansatz der Kommission, so müsste auf dem Etikett bei einem Mischfuttermittel eine zugesetzte Menge von z.B. 90 mg Kupfersulfat-Pentahydrat/kg angegeben werden, obwohl nur ca. 23 mg Kupfer/kg aus diesem Zusatzstoff enthalten sind. Noch komplizierter wird der Vergleich zwischen Produktgewicht und Wirkstoffgehalt, wenn mehrere Zusatzstoffe mit dem gleichen Spurenelement, z.B. Zinkoxid und Zinksulfat, eingemischt werden. Besonders schwierig wird es bei organischen Spurenelementen. Beispielsweise unterscheidet sich der Spurenelementgehalt von Chelaten in Abhängigkeit von den Aminosäureanteilen erheblich. Im Hinblick auf die sichere Anwendung wäre in solchen Fällen zusätzlich eine Umrechnung von Produktgewicht in Wirkstoffmenge erforderlich, um die Angaben auf dem Etikett dahingehend zu prüfen, ob sie mit dem für den jeweiligen Zusatzstoff festgesetzten Höchstgehalt in Übereinstimmung stehen. Diese Umrechnung erfordert aber vertiefte chemische Kenntnisse und die genaue Kenntnis der Zusammensetzung der jeweiligen Zubereitung des Zusatzstoffes. Diese speziellen Kenntnisse können meiner Meinung nach weder in der Praxis noch bei den zuständigen Behörden erwartet werden.

Die Mehrheit der Mitgliedstaaten und auch die betroffenen Wirtschaftskreise – und hier insbesondere die Landwirte – vertreten daher die Auffassung, dass – wie bisher – die jeweilige Wirkstoffmenge auf dem Etikett angegeben werden muss, um eine sichere Verwendung des Mischfuttermittels zu gewährleisten. Mit den Vorschriften zur verpflichtenden Angabe von Zusatzstoffen bei der Kennzeichnung von Mischfuttermitteln soll doch vor allem die sichere Anwendung im landwirtschaftlichen Betrieb und damit die Sicherheit der von Tieren gewonnenen Lebensmittel gewährleistet werden. Sowohl eine Überdosierung als auch eine Unterversorgung mit Zusatzstoffen können zu erheblichen Beeinträchtigungen der Gesundheit von Mensch und Tier führen. Wir vertreten daher die Auffassung, dass es für den Landwirt unerlässlich ist, zuverlässige Angaben über die in Mischfuttermitteln enthaltenen Wirkstoffmengen aus den jeweils zugesetzten Zusatzstoffen zu erhalten. Und wir haben dies auch so in dem von Bund und Ländern unter Beteiligung der betroffenen Wirtschaftskreise entwickelten „Leitfaden zur Kennzeichnung von Einzelfuttermitteln und Mischfuttermitteln“ festgehalten. Die Angabe der Wirkstoffgehalte in Mischfuttermitteln war daher bereits seit 1970 fester Bestandteil des europäischen Futtermittelrechts.

Die Kommission vertritt dagegen die Auffassung, dass die zugesetzte Menge des Produktgewichts der jeweiligen Verbindung oder Zubereitung anzugeben ist, und begründet dies wie folgt: Ich zitiere aus dem erwähnten Schreiben des stellvertretenden Generaldirektors: „Considering the rising importance of organic trace elements in animal nutrition, the quantitative labelling of the product i.e. the specific compound of the trace element is even more important against the background of the said safety for animals and consumers.“ Weiter heißt es mit Bezug auf den Zusatzstoff „organisches Selen“: „It is appropriate that the regulation stipulates on the product weight and not on the amount of the active substance because the bio-availability of the compounds of selenium can differ in the order of several magnitudes.“ Einige organische Spurenelemente wurden in den vergangenen Jahren als Zusatzstoffe zugelassen, ohne dass dafür spezifische Regelungen getroffen wurden. Sie werden derzeit nach Angaben der Wirtschaft bei Nutztieren aufgrund des hohen Preises jedoch nur in sehr geringen Mengen eingesetzt, beispielsweise in Spezialprodukten oder zusammen mit anorganischen Verbindungen. Dennoch nehmen wir die Hinweise der Kommission sehr ernst und haben deshalb dem BfR vorgeschlagen, ein internationales Fachsymposium zur Bioverfügbarkeit durchzuführen, um die wissenschaftlichen Grundlagen mit Experten zu diskutieren und den weiteren Handlungsbedarf herauszuarbeiten. Ich danke ausdrücklich Frau Dr. Lahrssen-Wiederholt und ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für die Ausrichtung dieser beiden Tage.

Die Tatsache einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit von Stoffen ist nicht neu. Dies gilt nicht nur bei Spurenelementen, sondern grundsätzlich bei allen Stoffen – Nährstoffen, Spurenelementen, Vitaminen und unerwünschten Stoffen. So ist z.B. bekannt, dass kristalline Formen von Vitaminen schlechter verfügbar sind als natürliche Vitamine, umgekehrt ist es bei Mykotoxinen, dort sind natürliche Formen besser verfügbar als kristalline. Auch bei Jod ist z.B. die natürliche Form in Gras kaum verfügbar. Deshalb wird bei der Prüfung der Antragsunterlagen für die Zulassung eines Zusatzstoffes durch die Europäische Lebensmittelbehörde die Bioverfügbarkeit soweit möglich berücksichtigt. Bioverfügbarkeit ist im füttermittelrechtlichen Regelungswerk allerdings nicht definiert. Sofern für eine bestimmte Verbindung durch höhere Verfügbarkeit eine niedrigere Dosierung zur Gewährleistung der Tiergesundheit oder des Verbraucherschutzes erforderlich ist, kann dem durch Herabsetzung des Höchstgehalts entsprochen werden.

Im Bereich der unerwünschten Stoffe, z.B. bei Schwermetallen in Mineralstoffen, wird die Diskussion um die Bioverfügbarkeit seit Jahren geführt. Mit Blick auf die unterschiedliche Bioverfügbarkeit der analytisch nachgewiesenen Gehalte an unerwünschten Stoffen in unterschiedlichen Bindungsformen und Matrices wurde bereits mehrfach eine Differenzierung bestimmter Höchstgehalte diskutiert. Dennoch hat sich der Gesetzgeber immer entschieden, einen einheitlichen Höchstgehalt auf der Basis des „Bruttowertes“ festzulegen.

Nach unserer Einschätzung haben die wissenschaftlichen Grundlagen und die analytischen Möglichkeiten bisher nicht ausgereicht, um einen anderen Ansatz zu verfolgen, d.h., an der jeweiligen Bioverfügbarkeit orientierte rechtliche Regelungen festzulegen. Deshalb scheint mir jetzt ein guter Zeitpunkt für eine erneute Bestandsaufnahme. Auf dieser Grundlage werden wir prüfen, ob künftig eine differenzierte Herangehensweise möglich und notwendig ist. Ich habe jedoch Zweifel, dass die Frage der Bioverfügbarkeit durch die Form der Kennzeichnung gelöst werden kann. Nach meiner Erinnerung hatte bei der Neufassung der Regelungen in der Verordnung (EG) Nr. 767/2009 niemand die Absicht, die bewährte und mit der Zusatzstoffverordnung kompatible Kennzeichnungsform zu ändern. Dies zeigen auch die zahlreichen Schreiben anderer Mitgliedstaaten in dieser Angelegenheit an die Kommission. Deshalb freue ich mich auch darüber, dass einige Experten aus anderen Mitgliedstaaten und der Schweiz der Einladung zu diesem Symposium gefolgt sind.

Ich möchte darauf verzichten, weitere Aspekte des „Für und Wider“ der Kennzeichnung zu diskutieren. Ziel der heutigen Veranstaltung soll es sein, den wissenschaftlichen Kenntnisstand zur Bioverfügbarkeit zusammenzutragen und Schlussfolgerungen für die Risikobewertung abzuleiten.

Als Tierernährerin erlaube ich mir abschließend auch die Feststellung, dass die Bioverfügbarkeit von Stoffen auch im Bereich der menschlichen Ernährung von großer Bedeutung ist – vor allem dann, wenn die Ansprüche von besonders exponierten oder besonders empfindlichen Verbrauchergruppen berücksichtigt werden müssen. Deshalb begrüße ich es außerordentlich, dass das BfR sich für das heutige Fachsymposium zu einer gemeinsamen Betrachtung beider Bereiche der „Ernährung“ entschlossen hat. Ich freue mich auf eine interessante Diskussion und danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

1.2 Definition aus Sicht der Humanernährung

*PD Dr. Karlis Briviba
Max-Rubner-Institut, Karlsruhe*

Im Max-Rubner-Institut und auch im Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung beschäftigen wir uns mit gesundheitsfördernden Eigenschaften von Lebensmittelinhaltsstoffen. Dabei ist die Frage sehr wichtig, wie verschiedene Lebensmittelinhaltsstoffe aufgenom-

men werden und zu ihrem Wirkort gelangen. Deshalb untersuchen auch wir die Teilprozesse der Bioverfügbarkeit in menschlichen Humaninterventionsstudien.

Wenn wir uns anschauen, wie die Bioverfügbarkeit im Humanernährungsbereich definiert ist, dann finden wir viele verschiedene Varianten. Man kann diese Varianten jedoch in mehrere Gruppen aufteilen und ich werde mit einer Gruppe anfangen, bei der die metabolische Verwertung von Nährstoffen sehr wichtig ist.

Bioavailability: Nutritional definitions

Bioavailability – proportion of a nutrient that utilized/stored or available for utilization/storage

Bioavailability – proportion of a nutrient that is **digested/absorbed** and **metabolized through normal pathways**. Forbes&Erdman, Ann. Rev. Nutr. 1983, 3, 213

In nutrition sciences the **bioavailability** of an essential metal is determined by its metabolic utilization. For this purpose the concept of "total utilization" defines the **fraction of a nutrient that is ultimately used in metabolism** after its digestion, absorption, and distribution. Schümann&Elsenhans, J. Trace Elem. Biol. 2002, 16/3, 139

Bioavailability is defined as „the **efficiency** with which a dietary component is **used systematically through normal metabolic pathways**. It is expressed as a percentage of intakes and is known to be **influenced by dietary and host factors**. Aggett, Am.J.Clin.Nutr. 2010, 91(S), 1433S

Bioavailability – proportion of intake that is capable of being **absorbed through/by the intestine** and made **available either for metabolic use or storage**. Lowe and Wiseman, J.Nutr. 1998, 128, 2809S



BfR-Symposium
2
18.02.2013

Abb. 1: Vier Definitionen des Begriffs „Bioverfügbarkeit“

Die oft zitierte Definition des Begriffs „Bioverfügbarkeit“ von 1983 besagt, dass die Bioverfügbarkeit der Anteil eines Nährstoffs ist, der über physiologische Stoffwechselwege verdaut, resorbiert und metabolisiert wird. Das ist eine klare Aussage. Wenn man weiß, wie viel aufgenommen und wie viel metabolisiert wurde, kann man das auch sehr leicht ausrechnen. Die Frage ist nur, wie wir das messen können. Eine spätere, zweite Definition berücksichtigt auch Mechanismen wie die Verdauung, Absorption und die Verteilung von Nährstoffen im Körper als wichtige Funktionen. Schauen wir uns die dritte Definition an: Wieder ist Bioverfügbarkeit gleich Effizienz, das kann man auch als Proportion oder als Fraktion interpretieren. Wieder spielt der Metabolismus über die physiologischen Stoffwechselwege eine wichtige Rolle. Aber diese Definition beinhaltet auch einen wichtigen Zusatz: Die Bioverfügbarkeit von einem Nährstoff kann sehr stark beeinflusst werden durch Faktoren, wie beispielsweise andere Lebensmittelinhaltsstoffe im Magen-Darm-Trakt, aber auch die individuellen physiologischen Eigenschaften einer Gruppe oder der Person, die entsprechende Lebensmittel/Nährstoffe verzehrt. Und zum Abschluss eine vierte Definition: Wir sehen, dass für diese Definition nicht nur die Absorption von Bedeutung ist, sondern dass es wichtig ist, dass zusätzlich der Nährstoff im Körper zur Verfügung steht oder gespeichert wird. Die Speicherung von Nährstoffen ist sehr wichtig. Wenn wir auch an die vielen Mineralstoffe denken, wissen wir, dass sie nicht unbedingt sofort verwertet werden, aber eher an entsprechenden Stellen gespeichert und dann auch nach Bedarf benutzt werden. Aus diesen vier Definitionen kann man eigentlich relativ leicht eine weitere Definition erstellen.

Es gibt noch eine andere Gruppe von Definitionen, die besagt: Wir wollen gar nicht messen, wie viel von diesen Substanzen aufgenommen wird, weil die Bioverfügbarkeit eigentlich eine Summe von verschiedenen Einflüssen ist, die bestimmte Mangelerscheinungen fördern oder

auch vermindern kann. Und diese Einflüsse beeinflussen in verschiedener Art und Weise die Mangelzustände. Und dann fragt man sich: Wie können wir die so definierte Bioverfügbarkeit denn quantifizieren? Die Antwort lautet: Wir können Bioverfügbarkeit in Form der Geschwindigkeit messen, in der so ein Mangelzustand kuriert wird. Als Beispiel wird hier immer die Eisenmangelanämie in den Vordergrund gestellt. Wenn Eisenmangel tatsächlich im Körper vorhanden ist, wird dieser Mangelzustand durch Eisenzufuhr relativ einfach und leicht behoben werden. Aber wir wissen auch, dass diese Eisenmangelanämie nicht nur an Eisenmangel liegen kann, sondern an vielen anderen physiologischen und Ernährungsfaktoren, die auch eine wichtige Rolle spielen. Wenn wir dazu Untersuchungen zur Eisen-Bioverfügbarkeit durchführen, müssen wir natürlich überprüfen, ob alle diese physiologischen und Ernährungsvoraussetzungen tatsächlich stimmen.

Dann gibt es noch weitere Gruppen von Definitionen von Bioverfügbarkeit. Eine Gruppe von Wissenschaftlern hat sich mit der Bioverfügbarkeit von Antioxidantien befasst, einschließlich des Spurenelementes Selen. Diese Gruppe von Wissenschaftlern vertritt die Meinung, dass die Bioverfügbarkeit eine Ansammlung von Prozessen ist, die wir am Anfang des Vortrages schon angesprochen haben.

Die Verdauung schließt die Freisetzung von Nährstoffen im Magen-Darm-Trakt ein und sorgt dafür, dass die Nährstoffe für die Absorption in geeigneter Form zur Verfügung stehen. Der nächste Prozess ist die Absorption von Nährstoffen. Danach folgt die Verteilung von Nährstoffen im Gewebe des Organismus. Im Fall von Antioxidantien ist die antioxidative Wirkung die Bioaktivität. Im Fall von anderen Nährstoffen schließt die Bioaktivität den Metabolismus mit ein.

Diese Gruppe von Wissenschaftlern hat einen Zusatz zu dieser Definition gesetzt. Sie postuliert, dass eigentlich eine Substanz, die absorbiert und sich im Körper befindet, immer bioaktiv ist. Natürlich bleibt die Frage: Wie aktiv ist die Substanz? Die Bioaktivität kann sehr stark variieren. Dies sagen sie auch. Zusätzlich betonen sie, dass, wenn ein absorbierter Nährstoff auch absolut gar keine Bioaktivität ausübt, er trotzdem aktiv ist, weil er den Metabolismus von anderen Substanzen im Organismus beeinflusst. Dafür benötigt bzw. verbraucht man dann Energie oder beeinflusst eine Reihe von biochemischen Prozessen, die z.B. in der Detoxifizierung und Ausscheidung von anderen Substanzen involviert sind.

Wenn wir die Bioaktivität in dieser Definition jetzt beiseitelassen, dann bleibt nichts anderes übrig als die pharmakologische Definition von Bioverfügbarkeit. Im Unterschied zur „humanernährungsphysiologischen Definition“ ist die pharmakologische Definition ganz deutlich in verschiedenen Publikationen definiert, wie zum Beispiel bei der „Food and Drug Administration“, auch bei der „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“. Nach deren Definition ist Bioverfügbarkeit das Ausmaß und die Geschwindigkeit, in der eine aktive Substanz aus einem pharmakologischen Produkt resorbiert wird und an den Wirkort gelangt. Hier gibt es ein großes Problem, an einem Wirkort das Ausmaß bzw. die Konzentration zu bestimmen, ob dies nun das Herzmuskelgewebe, die Niere oder auch die Leber ist. Es ist ethisch kaum möglich, die Konzentration von einer Substanz an lebenswichtigen Organen beim Menschen zu bestimmen, und deshalb wird postuliert, dass es ein Equilibrium zwischen Blutkreislauf und diesen Organen gibt. Demzufolge sei Bioverfügbarkeit nichts anderes als das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit dem/der die aktiven Substanzen in den Blutkreislauf aufgenommen werden.

Bei vielen dieser Möglichkeiten oder Definitionen sehen wir, dass es für die Bioverfügbarkeit von Substanzen eine Gruppe von Prozessen gibt, die absolut wichtig sind, und diese Prozesse bestehen aus der Freisetzung von Nährstoffen aus der Matrix im Magen-Darm-Trakt, der Absorption in den Blutkreislauf, der Verteilung in allen Geweben und der Metabolisierung – bei Nährstoffen zusätzlich von großer Bedeutung –, der physiologischen Nutzung und/oder auch der Speicherung im Körper. Bei der pharmakologischen Definition spielt die Exkretion

von Xenobiotika aus dem Körper über verschiedene Wege wie zum Beispiel die Nieren, die Lunge oder auch über die Fäzes eine große Rolle.

Wie wir sehen, wird Bioverfügbarkeit von vielen Faktoren beeinflusst, und sie genau zu bestimmen, ist ein großes Problem. Zum Beispiel müssen die Bedingungen bzw. Faktoren, unter denen wir Bioverfügbarkeit bestimmen, genau standardisiert werden. Welche Faktoren sind das? Das sind verschiedene exogene Faktoren wie zum Beispiel die Lebensmittelmatrix oder die Form der Verarbeitung von Lebensmitteln. Zum Beispiel erhöht die thermische Verarbeitung oft die Bioverfügbarkeit von Nährstoffen erheblich. Es ist bekannt, dass zum Beispiel bei Rohlebensmitteln mechanische Zerkleinerung eine wichtige Rolle für die Bioverfügbarkeit von Lebensmittelinhaltsstoffen spielt, weil dadurch die Verdauungsprozesse viel effektiver die Nährstoffe aus der Lebensmittelmatrix freisetzen können. Das gilt etwa für wertvolle Inhaltsstoffe wie Karotinoide aus Karotten und Tomaten. Die Bioverfügbarkeit von Karotinoiden aus thermisch verarbeiteten Karotten und Tomaten ist deutlich höher als aus rohen Karotten bzw. Tomaten.

Die chemische Form des Nährstoffs spielt auch eine wichtige Rolle. Es ist bekannt, dass zum Beispiel Eisen als Hämeisen viel besser aufgenommen wird als aus Eisensulfat. Einige Komplexbildner wie EDTA können mit Eisenionen gut lösliche Chelatkomplexe bilden und die Eisenabsorption erhöhen. Auch Zitronensäure, verschiedene Zucker und Tricarbonensäuren sorgen für eine bessere Absorption von Eisen. Eine sehr wichtige Rolle spielt auch, welche Substanzen zusammen mit diesen Mikroelementen oder Nährstoffen aufgenommen werden. Es ist ja im Prinzip bekannt, dass zum Beispiel Ascorbat die Absorption von Eisen erhöht, da Eisenionen in reduzierter Form und dadurch wasserlöslich im Magen-Darm-Trakt bleiben, was zu einer besseren Absorption führt. Aber es gibt eine Reihe von Substanzen, die Eisen oder Zink binden und deren Absorption vermindern. Zu dieser Gruppe von Substanzen gehören Phytate, Tannine und andere.

Die Dosis spielt auch eine wichtige Rolle für die Bioverfügbarkeit. Es ist wichtig zu bedenken, dass die Absorption nicht immer linear mit der Dosis steigt. Und es gibt weitere Faktoren, wie zum Beispiel den Ernährungsstatus von Menschen. Wenn es einen Mangelzustand von einem bestimmten Element gibt, dann werden die fehlenden Substanzen deutlich besser aufgenommen. Wenn der Organismus gut mit einem Nährstoff oder Spurenelement versorgt ist, dann ist die Aufnahme von diesem Nährstoff deutlich niedriger.

Diese Faktoren, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können, zeigen, dass für die Messungen der Bioverfügbarkeit sehr gute standardisierte Bedingungen absolut notwendig sind, einschließlich der Kriterien für die Auswahl von Probanden. Eine große Rolle spielen verschiedene Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Entzündungsprozesse im Darm, in der Bauchspeicheldrüse oder in der Leber. Diese Prozesse beeinflussen sehr stark die Effektivität der Absorption von verschiedenen Nährstoffen. Auch der funktionale Status der Probanden ist sehr wichtig, z.B. die Produktionsfähigkeit der Verdauungsenzyme oder auch der Galle, genauso wie weitere, funktionale oder systemische Faktoren wie zum Beispiel das Alter oder der physiologische Zustand wie Schwangerschaft oder Laktation. Außerdem spielt auch der individuelle Genotyp eine wichtige Rolle.

Wir sehen, dass die Bioverfügbarkeit ein sehr komplexer Prozess ist. Viele Faktoren beeinflussen verschiedene Prozesse der Bioverfügbarkeit, und sie müssen alle berücksichtigt werden, wenn Bioverfügbarkeitsstudien durchgeführt werden. Wenn wir auch die pharmakologische Definition für die Humanernährung betrachten, dann spielt auch die Leber- und Nierenfunktion eine große Rolle, was den Metabolismus und die Ausscheidung von Nährstoffen angeht. Trotz dieser Schwierigkeiten möchten wir die Bioverfügbarkeit von Nährstoffen bestimmen und am besten auch mit einer Zahl ausdrücken und diese Zahl auch sinnvoll einsetzen. Welche Methoden gibt es nun, um solche Studien durchzuführen? Im Humanernährungsbereich wird oft die sogenannte „balance method“ verwendet. Es wird eine bestimmte

Dosis von einer Substanz oral aufgenommen. Dann wird die mit den Fäzes ausgeschiedene Stoffmenge gemessen. Die Differenz, also der Anteil der Substanz, der im Organismus geblieben ist, wird als bioverfügbar betrachtet. Wir sehen, dass diese Methode der Definition von Bioverfügbarkeit aus dem Bereich Humanernährung nicht ganz entspricht, weil der Metabolismus gar nicht berücksichtigt wird. Hier wird nur die mögliche Absorption gemessen. Zusätzlich, wenn diese Substanzen noch im Dickdarm durch Bakterien metabolisiert bzw. abgebaut werden, kann dies zur Fehlbestimmung der Bioverfügbarkeit führen. Bei Mineralstoffen und Spurenelementen spielen die oben genannten Prozesse vielleicht nicht so eine große Rolle, deshalb kann diese Methode tatsächlich für diese Stoffgruppe verwendet werden, um die Absorption zu bestimmen. Oft wird dieser Teilprozess der Bioverfügbarkeit als Gesamtbioverfügbarkeit bezeichnet.

Eine andere Methode, die Bioverfügbarkeit zu bestimmen, ist die sogenannte: „Urin-Ausscheidungsmethode“. Man untersucht, wie viel von dem verzehrten Nährstoff im Urin wiederzufinden ist. Aber das gilt nur in der Situation, wenn dieser Nährstoff und seine Metaboliten ausschließlich mit dem Urin ausgeschieden werden. Auch die Metabolite des Nährstoffs müssen bekannt sein. Diese Methode ist mit vielen möglichen Fehlerquellen verbunden.

Eine der besten Methoden für die Bestimmung der Bioverfügbarkeit ist die Benutzung von radioaktiven – oder noch besser – stabilen Isotopen, mit denen man genau untersuchen kann, wie viel von diesen Substanzen tatsächlich aufgenommen wird und wie viel über welche Wege ausgeschieden wird. Aber auch hier gibt es Schwierigkeiten: Ob und über welche Stoffwechselwege die absorbierten Substanzen dann metabolisiert werden, bleibt oft unbekannt.

Noch eine weitere Möglichkeit, die Bioverfügbarkeit zu bestimmen, ist die klassische pharmakologische Methode. Dabei misst man im Blut die Fläche unter der Kurve nach der Aufnahme eines Nährstoffes. Die absolute Bioverfügbarkeit kann man berechnen, wenn es die Möglichkeit gibt, diesen Nährstoff intravenös zu injizieren und auch im Blut die Fläche unter der Kurve zu bestimmen. Oder man bestimmt die relative Bioverfügbarkeit, wenn man die Absorption bzw. Fläche unter der Kurve einer Substanz aus einer Formulierung mit einer Referenzformulierung vergleicht.

Das ist tatsächlich machbar. Jedoch muss es möglich sein, diesen Nährstoff auch intravenös zu applizieren. Ein weiteres Problem ist die Homöostase von vielen verschiedenen Mineralstoffen und Spurenelementen im menschlichen Körper. Es gibt viele verschiedene physiologische Prozesse, die die Aufteilung der Konzentration von verschiedenen Substanzen zwischen Darmvolumen, Blutkreislauf und Speicherorgan regulieren und die Konzentrationen in verschiedenen „inneren Milieus“, einschließlich Blut, aufrechterhalten. Deshalb ist es sehr schwierig, diese Methode gerade für viele Nährstoffe, deren Homöostase im Blut aufrechterhalten wird, zu verwenden.

Eine weitere Methode zur Messung der Bioverfügbarkeit ist das Kurieren von Mangelernährungssymptomen. Eisenmangel wird hier oft als Beispiel angegeben. Erst müssen Probanden mit ähnlich ausgeprägten Eisenmangelsymptomen für die Bioverfügbarkeitsstudie gefunden werden. Eine andere Möglichkeit ist, einen Eisenmangel bei gesunden Probanden zu induzieren, z.B. durch regelmäßigen Aderlass. Wenn die Eisenmangelsymptome auftreten, wird untersucht, wie eisenhaltige Präparate oder Lebensmittel diese Symptome beheben können. Nachteil dieser Methode ist, dass nur eine begrenzte Zahl von Einzelnährstoffen zu gut definierbaren Mangelerscheinungen führt.

Was haben wir nun gelernt? Wir haben gelernt, dass es sehr viele Definitionen von Bioverfügbarkeit im Humanernährungsbereich gibt. Das zeigt, dass es sich um ein sehr komplexes Problem handelt. Aber es zeigt auch, dass es keine einfache Lösung für dieses Problem gibt.

Die absolut korrekte Bestimmung der Bioverfügbarkeit laut Definitionen aus dem Humanernährungsbereich, die wir hier diskutiert haben, ist kaum möglich, weil die technischen Möglichkeiten fehlen. Leider gibt es in der Literatur oft Widersprüche und oft wird Bioverfügbarkeit einfach mit Absorption verwechselt. Das ist auch ein großes Problem, weil es nicht immer genau klar ist, was genau bestimmt wurde: Bioverfügbarkeit oder Absorption. Ein weiteres Problem ist, dass die Bioverfügbarkeit von gleichen Nährstoffen in Arbeiten von verschiedenen Autoren sehr stark variiert. Es ist eventuell nicht ganz korrekt, die Bioverfügbarkeit nur mit einer Prozentzahl ohne weitere Angaben anzugeben und zu behaupten, dass diese Zahl für die gesamte Population gilt, beispielsweise, dass die Bioverfügbarkeit von Eisenionen aus Eisensulfat ca. zehn bis 15 Prozent ist. Das stimmt nur für eine bestimmte Subpopulation unter bestimmten Bedingungen, unter bestimmter Versorgung mit Eisen, in einem bestimmtem Alter, bei Schwangerschaft/Nichtschwangerschaft, bei einem bestimmten Genotyp und so weiter.

Auch Nährstoffe wie Mineralstoffe und Spurenelemente haben zwei Gesichter: Zu niedrige Versorgung führt zu Mangelerscheinungen, zu hohe zu unerwünschten toxischen Nebenwirkungen. Da es keine absolute Bioverfügbarkeit für alle Subpopulationen gibt, sollte man für die Vorbeugung von Mangelerscheinungen Probandenkollektive mit niedriger Versorgung und leeren Speichern für die zu untersuchende Substanz einsetzen. Wenn es um Risikobewertung für einen Nährstoff geht, dann muss man mit Probanden arbeiten, die gut mit diesem Nährstoff versorgt sind. Denn durch die homöostatischen Mechanismen kann die Bioverfügbarkeit dieses Nährstoffs deutlich beeinflusst werden. Die homöostatischen Mechanismen sind auch der Grund, warum die pharmakologische Methode zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit für den Humanernährungsbereich kaum anwendbar ist. Für jeden Nährstoff sollte man alle die oben angesprochenen Punkte oder noch zusätzliche durchdenken, um eine Methode zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit auszuwählen. Zusätzlich, so scheint es, soll die Bioverfügbarkeit tatsächlich als Summe aller beteiligten Prozesse definiert werden und, als ein messbarer Wert, eher die Absorption von Nährstoffen darstellen.

1.3 Definition aus Sicht der Tierernährung

*Prof. Dr. Klaus Männer
FU Berlin*

In dem nachfolgenden, einleitenden Beitrag wird die Problematik der Bioverfügbarkeit in der Tierernährung am Beispiel der Spurenelemente skizziert. Dabei sollen die Definition des Begriffs, die methodische Problematik und die Eignung zur Charakterisierung substratspezifischer Unterschiede besondere Berücksichtigung finden. Der Begriff „Bioverfügbarkeit“ definiert prinzipiell den Anteil eines resorbierbaren Stoffes, der für einzelne Körperfunktionen eingesetzt werden kann. In der Tierernährung spiegeln sich diese Körperfunktionen meistens in Leistungskriterien, Enzymaktivitäten, gesundheitlichen Aspekten, aber auch in Bezug auf die Sicherheit der von Nutztieren gewonnenen tierischen Erzeugnisse wider. Der Begriff schließt in der Tierernährung die Umwandlungseffizienz ein. Ein Substrat ist damit umso besser bioverfügbar, je mehr resorbiert und je weniger ausgeschieden wird. Deshalb kann die Bioverfügbarkeit auch für die Charakterisierung ökologischer Aspekte herangezogen werden. Damit ist die Bioverfügbarkeit für die Beurteilung ökologischer, gesundheitlicher und ökonomischer Aspekte ein wichtiges Kriterium, zumal eine hohe Bioverfügbarkeit möglicherweise auch mit geringeren Futterkosten verbunden sein kann. Hinzu kommt, dass die Bioverfügbarkeit auch in Zusammenhang mit der Qualitätssicherung von tierischen Produkten Verwendung findet.

*„Bioavailability in terms of minerals may be defined as the proportion of an **ingested mineral** that is **absorbed**, transported to its site of action, **and converted to the physiological active species**.“ O’Dell (1983)*

Der Definition von O'Dell (1983) zufolge beschreibt die Bioverfügbarkeit eines Mineralstoffes den resorbierten Anteil, der im Falle von Spurenelementen als aktives Zentrum bzw. als Kofaktor für die Aktivität spezifischer Enzyme für Stoffwechselfunktionen bereitgestellt wird. Damit schließt diese Definition auch die intrazelluläre Verfügbarkeit in ionischer bzw. komplexierter Form ein. Basis der Bioverfügbarkeit ist das absorbierbare Substrat, das für Körperfunktionen herangezogen wird. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Bestimmung der Bioverfügbarkeit in der Tierernährung überwiegend Bilanzmessungen zugrunde liegen, wobei die Höhe der Retention das Ausmaß der Bioverfügbarkeit bestimmt. Damit werden aber nicht nur funktionelle, sondern auch unspezifische Faktoren, wie z.B. die Einlagerung in Geweben, erfasst. Der Nachteil dieser Definition liegt auch in der Tatsache begründet, dass die Verdaulichkeit keine Berücksichtigung findet.

*„Bioavailability is that proportion of a **dietary nutrient** that is absorbed and **may then be utilized** by an animal for physiological function(s).“ Fuller (2004)*

Die Definition der Bioverfügbarkeit von Fuller (2004) schließt sowohl die Verdaulichkeit als auch mögliche spezifische und unspezifische intermediäre Funktionen ein und kommt damit den Anforderungen, die die Tierernährung an diesen Begriff stellt, am nächsten.

Die Charakterisierung der Bioverfügbarkeit basiert somit je nach Definition auf der verdaulichen oder resorbierten Ebene und berücksichtigt in der intermediären Ebene entweder ausschließlich spezifische Funktionen bzw. sowohl die spezifische als auch unspezifische Funktionalität, wie der Gehalt im Plasma bzw. im Gewebe. Es ist aber auch möglich, die Bioverfügbarkeit eines Substrates ausschließlich über eine substratspezifische Enzymaktivität zu definieren.

Die besondere Problematik der Bioverfügbarkeit von Spurenelementen liegt in der Tatsache begründet, dass bei der Ermittlung der Bedarfsergänzung die nativen Gehalte in den Futtermitteln nur partiell Berücksichtigung finden. Hinzu kommt, dass Sicherheitszuschläge bis zum Dreifachen des Bedarfs vorgenommen werden und dementsprechend die Einsatzempfehlungen für das Mineralfutter auf die Einhaltung der Höchstgrenzen in der Gesamtration (88 % TM) ausgerichtet sind. Die damit verbundene bedarfsüberschreitende Versorgung birgt das Risiko einer Gesundheits- und Produktbeeinträchtigung sowie einer ökologischen und wirtschaftlichen Belastung. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Bedarfsüberschreitung von Spurenelementen mit einer deutlichen Zunahme des oxidativen Stresses verbunden war, der sich z.B. bei Sauen in einer höheren Anzahl an Totgeburten oder beim Mastgeflügel in einer verminderten Gewichtszunahme und höheren Wasseraufnahme widerspiegelte.

Nun kann man natürlich über diese Sicherheitszuschläge diskutieren. Manche sind berechtigt (z.B. Ausgleich variierender Gehalte in Grob- und Kraffuttermitteln), manche sind meines Erachtens nicht berechtigt (z.B. vermeintliche „Extra“-Effekte hoher Spurenelementgaben). Als Begründung für hohe Sicherheitszuschläge wird häufig aufgeführt, dass die Untersuchungen zum Bedarf der Spurenelemente teilweise 30 oder gar 40 Jahre zurückliegen. Aber das rechtfertigt zumindest aufgrund unserer Untersuchungen nicht, entsprechende Sicherheitszuschläge vorzunehmen, weil sich auch in der Literatur immer wieder bestätigt, dass die offiziellen Bedarfsempfehlungen wie z.B. des National Research Councils (NRC) oder der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (GfE) nach wie vor als ausreichend angesehen werden können, zumal diese Empfehlungen bereits Sicherheitszuschläge enthalten.

Freie Universität  Berlin

NRC mineral levels for poultry and those recommended by industry

Source	NRC 1994 mg/kg (88% DM)	Commercial additions mg/kg (88% DM)
Fe	80	100 - 220
Mn	60	80 - 120
Zn	40	40- 150
Cu	8	10 - 20 (150)
Se	0.15	0.20 - 0.30
I	0.35	1 - 2

Abb. 1: NRC-Bedarfswerte für Mineralstoffe von Geflügel im Vergleich zu von der Industrie empfohlenen Werten

Hier ist ein Beispiel, das sich auf ein Geflügelmastfutter bezieht. Es zeigt sich, dass der Bedarf bereits teilweise über die nativen Komponenten gedeckt ist. Üblicherweise wird nun aber die erforderliche Ergänzung so eingestellt, dass der Gesamtbedarf und zusätzliche Sicherheitszuschläge einbezogen sind. Die Gesamtration liegt damit zwar noch unter den Höchstgehalten, aber deutlich über den Versorgungsempfehlungen. Messungen der Bioverfügbarkeit schließen in der Regel sowohl die Bioverfügbarkeit der nativen als auch die über das Mineralfutter ergänzten Substrate ein. Hieraus resultieren zahlreiche Interaktionen, die die Reproduzierbarkeit der Bioverfügbarkeit neben tier- und haltungsbedingten Faktoren stark einschränken, insbesondere unter den Bedingungen einer bedarfsüberschreitenden Gesamtversorgung. Als wesentliche fütterungsbedingte Einflussfaktoren wären die Rationszusammensetzung und der Rationstyp (synthetisch, halbsynthetisch, praxisüblich), das Vorliegen antinutritiver Substanzen oder unerwünschter Stoffe, die Höhe der Spurenelementversorgung, die Verwendung zootecnischer Futterzusatzstoffe, die Einbeziehung von Enzymen, die physikalischen Eigenschaften, wie z.B. die Struktur bzw. die Zerkleinerung oder thermische bzw. hydrothermische Behandlung und die hygienische Futterqualität zu nennen.

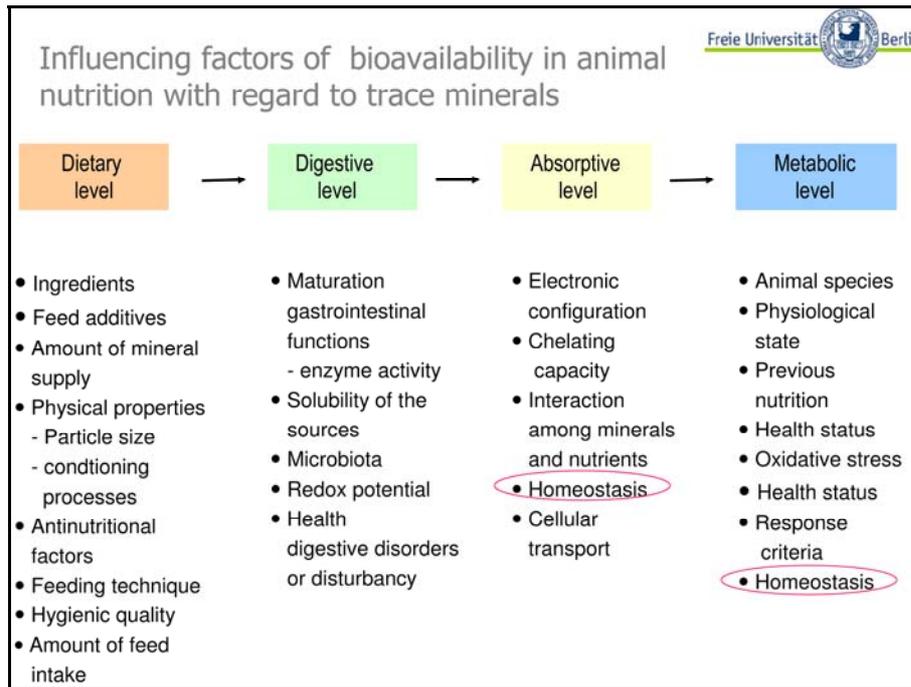


Abb. 2: Einflussfaktoren auf die Bioverfügbarkeit in der Tierernährung in Bezug auf Spurenelemente

Hinzu kommen die tier-, fütterungs- und haltungsbedingten verdaulichkeitsbeeinflussenden Faktoren. Einflüsse der metabolischen Ebene schließen u.a. die vorangegangene Versorgung, die Gesundheit und den oxidativen Status ein. Ein gerade im Spurenelementbereich wesentliches Einflusskriterium auf die Bioverfügbarkeit ist der Homöostase beizumessen, die als komplexe Stellgröße darauf ausgerichtet ist, die Funktionalität und damit insbesondere die Aktivität von Enzymen mit einem Metall-Ion als aktives Zentrum bzw. als Kofaktor über einen gewissen Zeitraum zu gewährleisten, und zwar unabhängig von der Höhe der Aufnahme über das Futter. Wird z.B. ein Spurenelement bedarfsüberschreitend aufgenommen, kann über homöostatische Mechanismen (Absorption, Sekretion, Speicherung) die Mehraufnahme kompensiert werden. Bei bedarfsunterschreitender Aufnahme wird über eine verbesserte Resorption oder eine mögliche Mobilisierung körpereigener Speicher in Verbindung mit einer verminderten Sekretion die Aktivität der substratspezifischen Funktionen aufrechterhalten. Damit ist die Bioverfügbarkeit eines Spurenelementes unabhängig von der Substratspezifität wesentlich durch die Höhe der Aufnahme und die Versorgungslage bestimmt.

Zur Minimierung der homöostatischen Effekte auf die Bioverfügbarkeit sollten die Messungen innerhalb einer relativ kurzen Repletionsperiode nach vorangegangener Depletionsperiode vorgenommen werden. Allerdings ist sowohl die Länge der Depletions- als auch der Repletionsperiode unterschiedlichen Einflüssen unterworfen, die eine Standardisierung erschweren. Hinzu kommt, welches Untersuchungsmerkmal für die Bestimmung der Bioverfügbarkeit herangezogen wird. Soll das Kriterium Ausschluss von Mangelkrankungen gewählt werden, ist die Aufnahme der zu prüfenden Spurenelemente vergleichsweise niedrig anzusetzen. Werden jedoch gesundheitsrelevante Parameter für die Charakterisierung der Bioverfügbarkeit eingesetzt, wie beispielsweise Effekte auf die Immunitätslage (Lymphozytenproliferation etc.), dann muss das Spurenelement bedarfsüberschreitend eingebracht werden. Die Konsequenz wäre eine hohe Bioverfügbarkeit für den gewählten gesundheitsrelevanten Parameter, aber eine sehr geringe Bioverfügbarkeit für die Verdaulichkeit bzw. Resorption. Dementsprechend kann die Bioverfügbarkeit streng genommen nur für ein bestimmtes Kriterium herangezogen werden.

Die Bioverfügbarkeit wird in der Tierernährung auch für die Charakterisierung der Vorteile organischer Spurenelemente gegenüber den anorganischen Bindungsformen verwandt. Hierbei handelt es sich aber meist um die sog. „relative Bioverfügbarkeit“, wobei eine anorganische Bindungsform, wie z.B. Zink- oder Kupfersulfat, mit einer entsprechenden organischen Bindungsform (z.B. Zink- oder Kupfer-Methionat) vergleichend untersucht wird. Aufgrund der negativen Interaktionen mit Nahrungsfaktoren (u.a. Phytate, Polyphenole) bzw. pH-bedingter Bildung von Hydroxypolymeren resultiert je nach Zulagehöhe ein Vorteil für organische Bindungsformen. Je nachdem, ob synthetische, halbsynthetische oder praxisübliche Diäten für die relative Bioverfügbarkeit eingesetzt werden, müssen aufgrund der damit verbundenen unterschiedlichen Interaktionen mit Nahrungsfaktoren variierende Bioverfügbarkeiten resultieren. Die Ergebnisse werden aber auch durch die höhere Retention organischer Bindungsformen beeinflusst, weil sie ja möglicherweise gemeinsam mit Aminosäuren resorbiert und damit letztendlich im Körperprotein unspezifisch gespeichert werden können. Die gegenüber anorganischen Bindungsformen vergleichsweise höhere Retention konnten wir in unseren standardisierten Untersuchungen mit Aufzuchtferkeln bestätigen. Allerdings waren die Verteilungsmuster in den Organen Leber, Niere, Muskel, Haut und Pankreas nahezu identisch. Die sich eventuell aus der höheren Retention ergebenden gesundheitlichen Risiken konnten wir jedoch zumindest für Kupfer und Zink ausschließen, da sich bei einer zehnfachen Bedarfsüberschreitung keine wesentlichen Unterschiede im Verteilungsmuster gegenüber anorganischen Bindungsformen aufzeigen ließen.



Relative bioavailability of zinc and copper sources for pigs
(NRC 1998, Revy et al. 2003)

Source	Relative bioavailability with respect to $\text{ZnSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ or $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$
ZnO (source 1 to 3)	55 - 87
$\text{ZnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (source 1 to 3)	41 - 97
Zn-Met	77 - 120
Zn-Lys	79 - 110
Zn-Amino acids	100
CuO	0 - 10
$\text{CuCO}_3 \times \text{Cu(OH)}_2$	60 - 100
Cu-Met	100 - 105
Cu-Gly	90 - 115

Abb. 3: Relative Bioverfügbarkeit von Zink und Kupfer (für Schweine)

Diese Folie stammt aus den Arbeiten des „National Research Councils“ (NRC). Auffallend hierbei sind die hohen Schwankungsbreiten der relativen Bioverfügbarkeiten, die nicht nur bei den organischen, sondern auch bei den vergleichend geprüften anorganischen Bindungsformen festgestellt werden konnten. Für Zinksulfat liegen die Verfügbarkeitswerte beispielsweise zwischen 41 und 100 %. Die hohe Schwankungsbreite der zum Vergleich herangezogenen anorganischen Bindungsform ist sicherlich auch substratspezifisch. Zinksulfat ist nie gleich Zinksulfat. Außerdem sind physikalische Eigenschaften, wie z.B. die Partikelgröße, zu berücksichtigen. Auch die Versuchsbedingungen spielen hierbei eine große Rolle. Entscheidend ist jedoch die Höhe der Zulage. Diese ist selten standardisiert und erschwert somit die Auswertung von Literaturdaten. Aber auch tierbedingte Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Gesundheitsstatus und Stressfaktoren, können die Ergebnisse beeinflussen.

Ein weiteres Problem der Bioverfügbarkeit von Spurenelementen sind die durch die übliche bedarfsüberschreitende Ergänzung möglichen Interaktionen. Das betrifft nicht nur die Spurenelemente untereinander, sondern auch andere Komponenten wie zum Beispiel Calcium, aber auch Phytat und andere Nahrungsbestandteile. Die Auslösung der Verfügbarkeitsbeeinträchtigung kann zumindest für Zink und Eisen bereits unterhalb der Höchstgehalte auftreten.

Ich darf zusammenfassen:

- Die Bioverfügbarkeit wird in erheblichem Umfang durch fütterungs-, haltungs- und tierbedingte Faktoren sowie durch homöostatische Effekte und die Wahl des Untersuchungskriteriums beeinflusst.
- In der Tierernährung wird derzeit die Bioverfügbarkeit überwiegend über die scheinbare Verdaulichkeit definiert.
- Die Bioverfügbarkeit setzt standardisierte Messungen voraus und gilt streng genommen nur für einen definierten Untersuchungsparameter. Die Bioverfügbarkeit eines Spurenelementes kann somit nie allgemeingültig angegeben werden.
- Über die Bioverfügbarkeit der nativen Futterkomponenten liegen nur wenige Untersuchungen vor. Diese sind jedoch Voraussetzung für die bedarfsbezogene und damit verfügbarkeitsoptimierte Ergänzung mit Spurenelementen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Diskussion:

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ich habe einen Kommentar und zwei Fragen.

Mein Kommentar: Eigentlich ist jetzt schon alles Wesentliche gesagt, um diesem Ansinnen, von dem ich heute Morgen gehört habe, den Boden zu entziehen, um das Ganze in sich zusammenfallen zu lassen wie ein Kartenhaus. Es tut mir leid: Wenn man unbedingt die Bioverfügbarkeit deklarieren will, kann man doch nicht einfach an der Wissenschaft vorbeigehen! Da kommen hoch angesehene Leute und sagen: Wir machen das einfach. Aber die Wissenschaft hat seit vierzig Jahren die wesentlichen Grundzusammenhänge deklariert und Termini dafür geprägt, sie abwägend gewertet, und dann kommt jemand und sagt „Ich will, dass da die Bioverfügbarkeit draufsteht.“ Da hält uns einer ein Stöckchen hin und der Affe springt da drüber! So geht es definitiv nicht.

Und jetzt zu den Fragen:

1. Wird bei Spurenelementen der Terminus „metabolisiert“ überhaupt richtig angewandt? Es gibt zwar einen Spurenelementmetabolismus, aber Spurenelemente oder auch Calcium oder Phosphor werden doch nicht metabolisiert! Das ist jedenfalls meine Grundvorstellung. Es gibt einen Haushalt, okay. Sodass also einiges aus den Definitionen und Überlegungen, die ich gehört habe, für einen Tierernährer zum Teil harte Kost sind, ganz vorsichtig ausgedrückt.

2. Die zweite Frage betrifft die Ausführung von Herrn Männer bezüglich der Berücksichtigung der Spurenelemente in den Futtermitteln. Ich meine, dass die Mischfutterhersteller diesbezüglich eigentlich weiter sind. Sie unterstellen in einem ganz erheblichen Maß in den letzten zehn Jahren auch native Gehalte. Dass sie unberücksichtigt bleiben, würde ich zumindest nicht mehr so allgemein sagen.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Vielen Dank, Herr Kamphues. Sie haben die Wissenschaft angesprochen. Es ist einfach oft so, dass die Wissenschaft etwas weiß, etwas belegt und immer wieder kommuniziert, aber man wird nicht gehört, und manchmal muss man es

eben noch mal sagen und vielleicht noch mal in anderer Art und Weise sagen oder auch anderen Menschen. Ich möchte die Fragen erst einmal an Herrn Briviba geben.

Dr. Karlis Briviba: Nehmen wir den Metabolismus von Spurenelementen, zum Beispiel von Eisen. Eisen selber tut doch gar nichts. Es muss ja erst in Hämoglobin eingebaut werden. Hämoglobin funktioniert als Sauerstoffträger. Ist das nun ein Metabolismus oder nicht? Oder nehmen Sie das Beispiel Selen. Selen wirkt auch nicht als antioxidatives Enzym, sondern es muss in Glutathionperoxidase eingebaut werden. Und die Glutathionperoxidase kann dann tatsächlich die Funktion erhöhen. Natürlich ist das eine philosophische Frage: Ist das nun Metabolismus oder nicht? Es gibt viele Wissenschaftler hier, wir können das diskutieren.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Ich arbeite unter anderem über Selen. Der Einbau von Selen in die Selenoproteine ist natürlich nicht der Metabolismus von Selen, sondern es ist die Überführung in eine bioaktive Funktion. Und was metabolisiert wird, das sind die Vorstufen oder die Quellen von Selen, das ist Selenit, das ist Selenat, Selenocystein oder Selenomethionin. Ich werde morgen eine ganze Reihe dieser Vorstufen vorstellen. Die müssen dann so umgebaut werden, dass das Selen in eine Form kommt, wo es dann auch in Selenoproteine eingebaut werden kann. Das ist dann ein Metabolismus. Das ist aber nicht der Metabolismus von dem Selen als solches.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Herr Briviba, ich bin Ihnen sehr dankbar für die verschiedenen Definitionen, die Sie von den ernährungsphysiologischen bis zu den pharmakologischen Aspekten geführt haben. Ich glaube, es ist angesichts des Themas dieser Tagung wichtig, diese Unterscheidungen zu treffen. Es geht ja zunächst um Spurenelemente als Futterzusatzstoffe, und das sind eindeutig Zusatzstoffe, die zu ernährungsphysiologischen Zwecken eingesetzt werden. Deshalb sollte man einfach festhalten, dass es tatsächlich um die erste Definition geht und nicht um diese Zusatzeffekte bei kranken Tieren, bei erkrankten Menschen oder gar um pharmakologische Effekte. Das ist auch eine Diskussion, die bei der Bioverfügbarkeit – vor allen Dingen bei den Vitaminen – immer wieder gebracht wird, und da muss man klar unterscheiden: Wo wollen wir hin, was wollen wir anschauen?

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Vielen Dank, dann wollte ich noch mal auf die zweite Frage von Herrn Professor Kamphues an Herrn Professor Männer eingehen. Können Sie hier noch mal kurz Stellung nehmen?

Prof. Dr. Klaus Männer: Die Frage betraf die Sicherheitszuschläge oder generell die Unberücksichtigung der nativen Komponenten. Sie haben gesehen, dass ich bewusst Schwankungsbereiche in diesen Supplementierungen hatte. Sicherlich mag es einige Betriebe geben, die das mehr oder weniger berücksichtigen, da sind wir einer Meinung. Generell geht es aber schon darum, dass es im Großen und Ganzen viel stärker berücksichtigt werden könnte, wenn entsprechend die Unterlagen hinsichtlich der Verfügbarkeit der nativen Komponenten vorlägen.

Auch zur Frage der Metabolisierung noch ganz kurz: Sicherlich ist das eine Begriffsdefinition. Es wäre eine Tragödie, wenn Spurenelemente, die retinierten, auch metabolisiert würden. Dann gäbe es ja von oxidativem Stress bis zur Membranschädigung gar keine Grenzen, das ist klar. Das heißt: Ich verstand darunter immer beispielsweise die Metalloenzyme und die anderen aktiven Komponenten.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Ich finde es ja schön, dass wir heute wirklich Humanernährung und Tierernährung zusammen betrachten, weil es uns einen größeren Überblick erlaubt. Mir fällt immer auf: Viele Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln bewerben ihre Produkte damit, dass unsere Lebensmittel heute aufgrund der industriellen Produktion arm an Spurenelementen wären, und darin finden sie Argumente für ihre Präparate. Jetzt höre ich hier: Wir haben heute schon eine reichliche Spurenelementaufnahme in der Tierernährung, egal,

wie hoch deren Bioverfügbarkeit ist. Auf der anderen Seite haben wir heute wahrscheinlich auch einen höheren Gehalt an Spurenelementen in Fleisch. Wir haben sie in der Milch, das haben wir vorhin gesehen, wir haben sie in Eiern. Und auf der anderen Seite wird das, was nicht absorbiert wird, natürlich ausgeschieden und gelangt dann mit der Gülle auf die Felder. Und wir haben heute auch bei pflanzlichen Lebensmitteln, zumindest bei Zink, einen höheren Gehalt im Getreide und in anderen Produkten. Das heißt: Es kommen heute viel mehr Spurenelemente in der Nahrungskette an als früher. Oder liege ich da falsch?

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Also ich denke, wir können heute keine einzige Diskussion mehr führen, bei der wir die Stoffkreisläufe außen vor lassen. Insofern stimme ich Ihnen da zu. Aber ich will die Frage gerne an die beiden Vortragenden weitergeben.

Prof. Dr. Klaus Männer: Diese Frage der Ausscheidung betreffend gebe ich Ihnen Recht. Wir haben etwa 90 Prozent Ausscheidung. Wir haben beispielsweise Untersuchungen im Mutterkühbereich gemacht. Und es gibt da Bilanzmessungen über den Gülleaustrag. Aber es hat auch positive Seiten. Wir haben extensive Weiden beobachtet, die seit 45 Jahren nicht mehr gedüngt wurden. Und darauf wurden Mutterkühe gehalten. Die Versorgung der Mutterkühe wurde von Jahr zu Jahr besser. Weil sich über das Mineralfutter und die Ausscheidungen die Versorgungslage der Weide extrem verbessert hat. Also, das Ganze hat auch positive Seiten.

Dr. Karlis Briviba: Und ich wollte noch zusätzlich sagen, dass die Versorgung mit Mineralstoffen eigentlich nicht so sehr davon abhängt, ob jetzt in Getreide zwei Prozent mehr oder weniger von bestimmten Spurenelementen vorhanden sind, sondern sie hängt auch sehr stark von der Auswahl der Lebensmittel ab. Und vieles ist auch abhängig von dieser globalisierten Welt. Wenn Getreide aus den Vereinigten Staaten kommt, ist mehr Selen darin, als wenn es aus Europa kommt. Aber ob das nun tatsächlich entscheidend ist, das ist eine ganz andere Frage.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ich habe zum Beispiel bei der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie ein Ansinnen bemerkt, das man so formulieren könnte: Es wäre ja nicht schlecht, wenn wir an einem Institut einmal prüfen könnten, ob das, was wir draufschreiben, auch stimmt. Das einzige, was wir bisher prüfen können, wenn wir ehrlich sind, ist Kupfer als Element. Es wäre ja schön, wenn wir alles andere auch demnächst nachweisen könnten. Es gibt ja sogar Ansätze, wir werden sicher davon hören. Aber solange wir das nicht haben, kann ich nur sagen: Seien wir lieber etwas bescheidener und überprüfen das, was da auf den Packungen steht, relativ praxisnah und zu halbwegs vertretbaren Kosten. Alles andere wird längerfristig wie ein Boomerang auf uns zurückschlagen. Wir müssten die Verfügbarkeiten in Form von Konventionen etablieren. Das können wir auch machen. Aber dann müssen wir uns alle daran halten. Wir müssten eine Konvention machen und sagen, wie wir die Bioverfügbarkeit von Kupfer oder Eisen genau bestimmen. Dann hätten wir Tierernährer weitere zwanzig Jahre etwas zu tun. Das wäre ja auch schön!

Dr. Sabine Kruse: Sicherlich ist die Frage zu diskutieren, ob man anhand von bestimmten Kennzeichnungsvorschriften auch die Bioverfügbarkeit erkennen oder berücksichtigen kann. Aber auf vielen Futtermitteln wird mit einer hohen Bioverfügbarkeit geworben. Und hier benötigen wir wissenschaftliche Grundlagen, um diese Aussagen erstens von der Seite der Industrie nachzuweisen, um dann zweitens in der amtlichen Überwachung Möglichkeiten in der Hand zu haben, solche Werbeaussagen zu überprüfen und zu sagen, ob das richtig ist oder eine Irreführung. Ich denke, der Anspruch an wissenschaftliche Nachweise für solche Aussagen, die ja gegenwärtig durchaus gang und gäbe sind, ist hier sehr wichtig, und wir müssen uns überlegen, welche Anforderung wir an solche wissenschaftlichen Nachweise in Zukunft setzen.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Vielen Dank für die Klarstellung. Sicherlich überschneiden sich hier die Anforderungen: Was benötigt die Überwachung um etwas zu überprüfen, und wie kann ich dann auch die Bioverfügbarkeit messen? Es kommt auch der Täuschungsschutz dazu. Wenn etwas behauptet wird, dann muss das auch nachprüfbar sein. Sonst wird der Verbraucher irregeführt. Und das ist im Human- und im Tierbereich sehr ähnlich. Herr Windisch, Sie haben noch eine Frage?

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ich habe eine Antwort auch auf den Kommentar von Herrn Kamphues. Sie sprechen mir aus der Seele. Es gibt in der Tierernährung ja auch Beispiele, wie man so etwas Ähnliches wie Bioverfügbarkeit mit anderen Elementen macht. Da heißt es dann eben nur anders, zum Beispiel „Phosphorverdaulichkeit“. Dafür hat man schöne standardisierte Verfahren entwickelt, die man wirklich gut messen kann.

Zu der Anmerkung, dass wir Sicherheitszuschläge haben, die über den Bedarf hinausgehen: Gott sei Dank machen wir das! Es gibt doch nichts Verheerenderes, wenn wir unsere Tiere unter Spurenelementmangel setzen würden. Die Bioverfügbarkeit kommt ja nur unter solchen Bedingungen voll zum Tragen. Also wir wollen ja die Bioverfügbarkeit gar nicht bis zum Anschlag ausnutzen, weil wir dann einen Spurenelementmangel hätten.

Aber ich wollte eigentlich noch auf den Kommentar von Herrn Hesecker eingehen: dass wir in den tierischen Produkten überall mehr Spurenelemente hätten. Es gibt Spurenelemente, bei denen kann das sein. Bei anderen Elementen ist das definitiv nicht der Fall. Und das ist das große Risiko, dem wir jetzt bei der Diskussion nicht verfallen dürfen und bei der ganzen Tagung. Es gibt nicht die Bioverfügbarkeit von Spurenelementen an sich, sondern es gibt die Bioverfügbarkeit des Spurenelements Zink, Eisen, Kupfer, Selen, Mangan, Jod, und jedes hat seine eigene Dynamik.

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Eine Anmerkung zu Herrn Hesecker. Das ist richtig: Der Verbraucher ist die eine Seite von unseren Lebensmitteln und die Umweltbelastungen sind die andere. Und wir haben eigentlich seit Jahren schon damit begonnen, Oberlevels auf der einen Seite für die Kupfer-Zinkausscheidung zu setzen, und jetzt gibt es eine ganz harte Diskussion um Jod. Und um den Verbraucher gewissermaßen, weil da ein sehr starker Durchfluss in die Milch ist. Es wird versucht, die Verbraucher gegen die kritischen Konzentrationen von Elementen zu schützen, soweit das möglich ist, auch im Rahmen der „European Food Safety Authority“ (EFSA). Kupfer und Zink hatte ich erwähnt. Dazu kommen momentan für den Menschen Jod und Selen. Das Ziel ist es, dass man dort Dinge einbaut, die für die Humanernährung bedeutsam sind.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Ich habe folgende Frage: Ist das denn tatsächlich so, dass wir uns dann auch von dem Begriff „Bioverfügbarkeit“ verabschieden wollen? Ich habe vorhin bei der Anmoderation des Symposiums auch darauf verwiesen, dass wir auf der Grünen Woche ja mit den Themen „Vitamine“ und „Spurenelemente“ vertreten sind. Wir müssen natürlich auch immer richtig kommunizieren, sodass es beim Verbraucher ankommt, sei es eben jetzt bei dem Mensch als Verbraucher oder eben auch bei dem Landwirt, der ja auch ein Verbraucher ist. Das Tier kann ja nun nicht das Etikett auf dem Sack lesen und erfassen, was darauf beworben wird. Wie können wir es dann aber simpel und verständlich herüberbringen, was wir sagen wollen?

Da ist weniger oft mehr. Die Kommunikation oder die Übersetzung des Wissens an den Verbraucher, an den Leser ist doch eine Herausforderung. Wir sehen doch, dass die Werbung ihre Wirkung hat. Wie gehen wir damit um? Das ist auch die Herausforderung, in der Kürze unser Wissen weiterzugeben, dass manches eventuell auch nicht so sinnvoll ist. Sicher: Wir haben den Verbraucher, der informiert ist, und den Tierhalter, der sich informieren kann. Aber man muss ja durchaus auch eine gewisse Hilfestellung leisten oder wir müssen uns selbst den Anspruch geben, dass wir unser Wissen besser kommunizieren. Gibt es dazu

Vorschläge? Wie wollen wir damit umgehen? Hier sitzen jetzt die Experten zusammen. Eine Frage muss doch auch sein: Wie kommen wir aus diesem Dilemma heraus, richtig zu sagen, was wir meinen, und dies in kurzer, prägnanter Form. Die Folien, die wir an die Wand werfen, sind für manchen Externen sicherlich nicht gleich leicht verständlich, und dieser Frage müssen wir uns ja auch stellen.

Dr. Karlis Briviba: Für mich ist Bioverfügbarkeit sehr komplex. Sie besteht aus vielen Prozessen und wird von vielen Faktoren beeinflusst. Wenn wir alle Faktoren addieren, wenn wir alle Variationen betrachten, sind das sicher über zehn. Also müssen wir diese Prozesse aufteilen. Bei der Bioaccessibility (dem, was eigentlich zur Verfügung steht) können dann auch In-vitro-Versuche infrage kommen: was tatsächlich im Magen-Darm-Trakt, ob bei Tieren oder beim Menschen, freigesetzt wird und zur Absorption bereit ist. Und die Absorption können wir messen. Das sind die Sachen, die man unter diesen Futtermittel- oder auch Lebensmittelzusammensetzungen auch anwenden kann. Die Homöostase spielt natürlich in der Regel für die Absorption noch eine Rolle. Deshalb muss man im Prinzip ein sehr stabiles System auswählen, das leicht anwendbar ist. Die Bioverfügbarkeit ist einfach fast schon ein philosophischer Begriff, und den muss man so auch lassen – zusammen mit allen anderen Prozessen, die da eine Rolle spielen.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ich sehe das eigentlich von der amtlichen Seite oder von der Kontrolle und auch von der Information her gar nicht so problematisch an. Wenn wir auf einem Futtermittel beispielsweise einen Wert für Kupfer angeben. Da steht nichts anderes drauf. Dann kann ich doch auch davon ausgehen, dass keine besondere Funktion herausgestellt wird, sondern dass es um die elementaren Funktionen geht, die das Element Kupfer hat. Da gehört erst einmal nur der Gehalt hin.

Jetzt komme ich zu dem anderen Fall. Da verkauft jemand ein Mischfutter für Milchkühe und er behauptet, dieses Mischfutter habe eine besondere Zinkverbindung, die die Eutergesundheit verbessert. Dann kann ich nur sagen: Das kann ich anhand des Mineralfutters nicht feststellen und kontrollieren. Ich kann nur sagen: Aufgrund der rechtlichen Vorgaben müssen wir erst einmal einen Beweis haben, dass Zinkmethionin tatsächlich die Eutergesundheit auf irgendeine Art und Weise fördert. Jetzt betont dieser Mensch, dass er in seinem Mineralfutter diese ganz besondere Zinkmethionin-Verbindung hat. Ich nehme das einfach hin. Dabei weiß ich gar nicht, ob der Hersteller Zinkmethionin gebraucht hat.

Was kann man dann kontrollieren? Ich kann nur sagen: Jawohl, bei der Herstellung ist Zinkmethionin gebraucht worden. Die Originalkomponente, die zugesetzt wurde, hat einen stöchiometrischen Anteil an Zink und einen bestimmten Anteil an Methionin. Das kann ich kontrollieren. Und wenn dazu eine wissenschaftliche Studie vorliegt, dass Zinkmethionin nachweislich die Eutergesundheit fördert, dann hab ich da nichts gegen. Ich muss auch unter diesen Bedingungen doch nicht unbedingt untersuchen, ob im Milchleistungsfutter nun tatsächlich x, y oder z Gramm an Zinkmethionin sind. Ich sehe die Notwendigkeit gar nicht. Wenn er nachweisen kann, er hat Zinkmethionin verwendet, und wir haben eine wissenschaftlich basierte Einschätzungsmöglichkeit für Zinkmethionin und Eutergesundheit, dann reicht mir das vollkommen. Also ich sehe das nicht als Problem.

Dr. Sabine Kruse: Das ist ein gutes Beispiel dafür, dass wir eigentlich Biomarker brauchen, was Herr Briviba als „target system“ definiert hat. Wir müssen wissen, was tun diese Spurenelemente und anhand welcher Reaktion oder Ereignisse können wir das festmachen? Wenn Sie jetzt sagen, dass Ihr Zink die Eutergesundheit erhöht, dann müssen wir es an irgendetwas festmachen. Wir brauchen irgendetwas, das uns sagt: Das ist eine Konzentration oder eine Form des Spurenelementes, die bringt die Bioeffizienz. Und so etwas fehlt uns eigentlich.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ich stimme dem prinzipiell zu. Aber jetzt sag ich mal als Tierernährer: Wir verabschieden uns immer weiter von dem, was wir früher bei der Bedarfsformulierung unterstellt haben. Bei den meisten heute etablierten Spurenelementkonzentrationen haben wir eben nicht diese „targets“ oder Sonderfunktionen oder ich nenne es mal medizinisch „besondere Indikationen“ in den Vordergrund gestellt, sondern haben einfach gesagt: Wachstum, Leistung, Futtermittelverwertung. Und wenn wir jetzt in Richtung targets denken, dann sehe ich durchaus sehr gute Gründe dafür, dass wir das tun. Aber dann erweitern wir die klassischen Tierernährungsvorstellungen, wie wir sonst unseren Bedarf an Kupfer, Zink und so weiter definiert haben. Das muss man ehrlicherweise sagen. Aber ich halte den Zeitpunkt für gekommen, dass wir es so machen müssen.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ja, das ist nämlich genau der Punkt. Die Bioverfügbarkeit ist in dieser ersten Definition, die wir gehört haben, nämlich nichts anderes als ein Ausdruck dafür, mit welchen Mengen an Brutto-Spurenelementen man den Bedarf des Tieres decken kann. Und eben nicht, ob eine Spurenelementquelle jetzt gut oder schlecht ist, sondern es geht um die Frage der Bedarfsdeckung. Das wäre übrigens eine Möglichkeit, wie man vielleicht auch kommunizieren kann. Man sagt nicht: Wenn etwas bioverfügbar ist, dann ist es grundsätzlich gut, und viel davon hilft viel. Sondern man verknüpft die Bioverfügbarkeit mit einem bestimmten Ziel. Zum Beispiel der sicheren Bedarfsdeckung der landwirtschaftlichen Nutztiere oder des Menschen in Bezug auf das jeweilige Spurenelement in einer jeweiligen Lebenssituation.

Dr. Sabine Kruse: Zu dieser Bedarfsdiskussion habe ich noch eine Frage. Sie haben ja auch dargestellt, dass die Versorgungsempfehlungen auf sehr alten Untersuchungen basieren. Ist denn damals dieser Aspekt unterschiedlicher Verfügbarkeiten der Quellen schon berücksichtigt worden oder müsste man hier nicht davon ausgehen, dass man Untersuchungen benötigt, um diese Bedarfsnormen oder Versorgungsempfehlungen auch dann entsprechend neu anzupassen?

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Bevor ich jetzt bitte auf die Frage von Frau Kruse zu antworten, ist das jetzt ein ganz neuer Aspekt oder geht's auch um das Thema Bedarf?

Prof. Dr. Bernhard Michalke: Ja, es geht tatsächlich darum. Es wurde immer zum Beispiel vom Gesamtzink oder -kupfer gesprochen, das im Eisen oder das in Futtermitteln oder in der Ernährung ist, aber das liegt ja nie als Eisen vor. Sie haben ja keinen Eisenklumpen darin. Sie haben immer zunächst eine ionische Form, die in einer bestimmten Bindung ist. Und die hat zunächst einmal eine unterschiedliche Bioverfügbarkeits- oder Absorptionsrate. Und das ist auch das, was Sie vielleicht auch kommunizieren. Denn der Laie, der bei Ihnen vorbeikommt, der hört von Ihnen: Da ist Kupfer, Zink drin, und er fragt sich: Wieso soll das immer unterschiedlich verfügbar sein? Weil die Spurenelemente in unterschiedlichen chemischen Verbindungen gebunden sind. Entsprechend beschäftigen wir uns jetzt im Moment auch in dieser Diskussion mit der Frage, ob wir das kommunizieren sollen oder nicht. So verstehe ich das gerade.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Vielen Dank, Herr Michalke. Könnte jetzt jemand noch auf die Anfrage von Frau Kruse eingehen? Sie hatte gefragt, welche Aspekte man denn früher bei den Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit oder Bedarfs- und Versorgungsempfehlung bedacht hat. Herr Schenkel bitte, und dann Herr Männer.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Im Prinzip hat man das früher berücksichtigt, soweit ich das weiß. Man hat ja einfach die Dosis-Wirkungs-Kurven, die in der Literatur verfügbar waren, zusammengetragen. Im Idealfall hat man das aus Dosis-Wirkungs-Versuchen abgeleitet. Da sind sicherlich die Elemente in unterschiedlicher Bindungsform supplementiert worden. Die Ursachen sind doch diese vorhin erwähnten Sicherheitszuschläge. Sie haben ja selbst schon die Differenzierung bei den Aspekten Bedarf und Versorgungsempfehlung vorgenommen. Durch diesen Sicherheitszuschlag, durch diesen Sprung vom Bedarf zu den Versorgungsempfeh-

lungen hat man eigentlich diese unterschiedlichen Dinge berücksichtigt. Was man natürlich früher nicht hatte, sind diese organischen allgemeinen Spurenelementverbindungen, denn vor zwanzig Jahren gab es die nicht auf dem Markt.

Das ist ein großes Problem, und da bin ich mir mit Ihnen, Herr Kamphues, noch nicht ganz einig. Denn so ganz einfach ist es nicht mit der Kontrolle. Wenn ich etwas auf einen Sack draufschreibe, muss ich es kontrollieren können, und meiner Ansicht nach liegt keine vernünftige Methode vor, zumindest in einem Mischfuttermittel solche organischen Spurenelemente definitiv nachzuweisen. Ich kann das eigentlich nur über eine Buchprüfung machen, ob der Betrieb das eingekauft hat. Selbst wenn ich kontrolliere, ob Zink und Methionin in einem stöchiometrischen Verhältnis zueinander liegen, ist es immer noch die Frage, ob das tatsächlich cheliiert ist, ob eine kovalente Bindung besteht oder ob der gute Mann Zinkoxid mit Methionin verrührt hat, was uns auch schon passiert ist. Dann kann ich das stöchiometrische Verhältnis auch nachweisen, aber die biologische Wirksamkeit fehlt.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Vielen Dank, Herr Schenkel. Aber ich möchte noch mal Herrn Männer das Wort geben. Er wollte noch etwas zum Thema Bedarfs- und Versorgungsempfehlungen ausführen.

Prof. Dr. Klaus Männer: Zunächst einmal stimme ich Ihnen vollkommen zu. In diesen Bedarfswerten sind ja schon Sicherheitszuschläge enthalten. Warum noch zusätzliche Sicherheitszuschläge, die meines Erachtens wissenschaftlich derzeit nicht oder nur teilweise begründet sind? Aber ich komme noch mal auf Ihren Vorschlag zurück. Sie sagen: Mehr Bedarf führt zum Beispiel zu mehr Eutergesundheit. Da sind wir aber auch wieder Vorreiter für Tendenzen, die sich gerade im Wiederkäuerbereich etabliert haben. Ich füttere Phosphor dazu, ich füttere Niacin dazu, ich füttere Biotin dazu, einfach um Fütterungsfehler zu kaschieren. Hygienemängel, das „Rein-Raus“-Prinzip, wo wird denn das draußen gehandhabt? Natürlich wirkt dann mein Zinkoxid hervorragend bei Durchfallprophylaxe von Ferkeln, aber ist das denn der Ansatz? 3000 ppm einzusetzen zur Durchfallprophylaxe, wenn ich das durch einfache Dinge auch erreichen könnte, einfach nur mal mit dem Dampfreiniger den Stall säubere? Wir können nicht sagen: Mehr Bedarf, bessere Gesundheit. Die Kuh stirbt heute an einer Pansenazidose, ob mit Puffer oder ohne Puffer. Ob ich Sodagrain einsetze, ob ich eine akute Pansenazidose habe, sie stirbt oder zeigt klassische Symptome der Pansenfermentationsstörung. Und in dieser Richtung ist es meines Erachtens auch das Risiko, wenn man jetzt kommt und anhand bestimmter Zielsetzungen mehr Bedarf an bestimmten Spurenelementen zur Aufrechterhaltung der Tiergesundheit fordert, wenn ganz andere, viel einfachere Maßnahmen, die weitgehend weniger belastend sind – auch für die Umwelt –, anwendbar sind.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Herr Männer, Sie kennen mich lange genug, dass ich diesen, ich sag mal, dümmlichen Ansatz gar nicht empfehlen will und kann. Das ist definitiv nicht mein Ansinnen. Sondern ich sage: Wenn wir in der alten Tierernährung den Bedarf abgeleitet haben, haben wir uns in 99 Prozent der Fälle nur auf Zunahmen und Futtermittelverwertung fokussiert. Und nur wegen eines ganz anderen Zusammenhangs hab ich nur mal gefragt: Hat mal einer bei den Spurenelementen eine Beurteilung der Klauengesundheit, der Fußballengesundheit, eine Gefiederbonitierung vorgenommen? Diese Untersuchungen sind vielleicht drei oder vier Jahre alt. Es gibt also eine ganze Menge Parameter, die uns tierärztlich interessieren müssen und die wir bisher nicht bedacht haben. Darum geht es mir.

Dr. Friedrich Schöne: Selbst wenn für bestimmte organische Spurenelementverbindungen nachgewiesen wird, dass sie zum Beispiel die Eutergesundheit fördern, handelt es sich dann noch um ein Futtermittel? Im Lebensmittelbereich haben wir eine ganz klare Trennung zwischen Lebensmitteln und Arzneimitteln. Ist das dann noch wirklich ein Mineralfutter?

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Also ich würde jetzt ungern auf diese Diskussion eingehen, und wir haben ja auch nachher noch einen Vortrag von Herrn Kamphues nach der Mit-

tagspause, auch zu der Frage, warum Spurenelemente eingesetzt werden. Und ich will eigentlich nicht die Diskussion hier führen: Was ist jetzt Arzneimittel und was ist Tierarzneimittel und was ist Futtermittel? Aber Herr Kamphues möchte ganz kurz noch etwas klarstellen.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ein Wort nur: Diätfuttermittel, das gibt es exakt.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Gut, vielen Dank noch für die Klarstellung. Jetzt wollen wir uns noch mal dem Humanbereich zuwenden, Frau Weißenborn, was wird denn bei Ihnen als Wirkung angesetzt? Es geht sicherlich hier nicht um Wachstum, Leistung oder Futtermittelverwertung beim Menschen, und auch die Eutergesundheit ist sicherlich bei den Nahrungsergänzungsmitteln nicht unbedingt im Hauptfokus.

Dr. Anke Weißenborn: Ich finde das ganz interessant zu hören, dass es bei Ihnen eben hauptsächlich um die Hochleistung und die gute Versorgung der Tiere geht, weil die Tiere offenbar ja gar nicht alt genug werden, dass man noch Sicherheitsbedenken entsprechend berücksichtigen müsste. Beim Menschen ist das etwas anders, und deswegen sind natürlich auch unsere Überlegungen und unsere Fragestellungen hier anders.

Aufgrund der guten Tierfutterzusätze und der hohen Spurenelemente in tierischen Lebensmitteln sind auch die Menschen ausreichend mit Nährstoffen versorgt. Trotzdem: Aufgrund der Europäischen Verordnung, die wir haben, gibt es für sämtliche Spurenelemente, die in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln zugesetzt werden dürfen, leider bisher keine Höchstmengen. Wenn wir also einen ausreichend versorgten Menschen haben, der möglicherweise sogar mehr als ausreichend versorgt ist, und er nimmt zusätzlich jetzt ein Nahrungsergänzungsmittel, wahlweise Natriumselenit oder Selenomethionin, 200 Mikrogramm Tagesdosis ein, dann müssen wir irgendwie abschätzen können, ob ihm das eine oder andere vielleicht schaden könnte, wenn der „upper level“ (UL) bei 300 Mikrogramm liegt, und zwar egal für welche Verbindung an Selen. Da gibt es natürlich das gleiche Problem: Es ist schwer zu sagen, welche anderen Faktoren jeweils noch eine Rolle spielen, aber es wäre für uns wünschenswert, wenn wir uns wenigstens an eine solche Bewertung annähern könnten – und zwar aus der Sicherheitsbewertung heraus und nicht so sehr aufgrund der Frage, ob etwas an Bedarf notwendig ist, um die Ernährungsempfehlungen zu erreichen, weil das beim Menschen ausreichend gegeben ist.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Gut, aber die Frage ist natürlich auch, wenn es irgendwann zu viel ist, dann ist es zu viel und der Schaden ist da. Insofern ist da die Fragestellung wieder gleich, und damit kommen wir wieder zur Anfangsfrage zurück. Möchte hier noch jemand aus dem Humanbereich sich zu Wort melden?

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ich habe eine ganz allgemeine Frage. Gibt es nicht Randgruppen oder Bevölkerungsgruppen, die vielleicht doch die einen oder anderen Spurenelementmangelsymptome haben, weil sie vielleicht ein besonderes Ernährungsverhalten haben, zum Beispiel Vegetarier?

Dr. Karlis Briviba: Ja, selbstverständlich gibt es solche Gruppen. Es gibt ältere Menschen, die einfach allgemein zu wenig Lebensmittel zu sich nehmen. Immer wieder kommt es auch bei Vegetariern, besonders bei jungen Frauen, vor. Aber die Gruppen sind relativ klein. Und eine andere Frage ist eigentlich, was wir empfehlen, zu sich zu nehmen. Das ist auch oft mehr als das Minimum.

Dann zur Frage, ob das irgendwann zu viel wird. Ja klar, das kann sein, weil die therapeutische Menge relativ gering ist. Und da muss man dann ganz genau kalkulieren und fragen, ob bei Menschen, die gut mit Selen versorgt sind, die Absorptionsrate tatsächlich 100 Prozent oder 90 Prozent ist oder plötzlich auf einmal zehn Prozent für die gleiche Verbindung. Ich weiß das nicht.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Dann möchte ich die Diskussion für den ersten Block abschließen, sonst kommen wir zu sehr zu Themen, die wir hier nach der Mittagspause aufwerfen. Dann geht es um die Frage: Wozu werden Spurenelemente in der Tierernährung eingesetzt? Natürlich ist auch die Analytik ein Schwerpunkt: Wie kann ich das tatsächlich belegen und wie muss ich eigentlich überwachen, um auch eine Hilfestellung zu leisten, wenn es dann beworben werden darf? Wie kann es überwacht werden, dass tatsächlich drin ist, was versprochen wird, oder ist es tatsächlich nur hineingemischt worden?

Ich möchte mich erst mal jetzt bei allen für die rege Diskussion bedanken.

1.4 Definition aus Sicht der Pharmakologie/Medizin

*Prof. Dr. Andrea Hartwig
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)*

Der Begriff „Bioverfügbarkeit“ wird allgemein als eine Subkategorie des Begriffs „Absorption“ verstanden. Gemeint ist der Anteil der aufgenommenen Dosis einer nicht metabolisierten Substanz, die in den systemischen Kreislauf gelangt. Für Spurenelemente muss der Begriff allerdings breiter gefasst werden. Zunächst hängt die Absorption von der jeweiligen Spurenelement-Spezies, d.h. von der Verbindungsform, ab. Sie wird zudem auch von der Lebensmittelmatrix beeinflusst, so z.B. von der Menge an Ballaststoffen, die Spurenelemente binden können. Ferner ist die Bioverfügbarkeit aber auch mit der Verwertbarkeit von Spurenelementen verbunden, mit deren Homöostase. Diese spielt sowohl auf der Ebene des gesamten Organismus als auch auf der zellulären Ebene eine wichtige Rolle. Prinzipiell müssen die Spurenelemente für die essentiellen Funktionen zur Verfügung stehen, gleichzeitig müssen aber auch toxische Reaktionen weitgehend verhindert werden.

Spurenelemente haben umfangreiche Funktionen in zellulären Abläufen. Sie sind entweder Bestandteile oder Co-Faktoren von zahlreichen verschiedenen Enzymen oder auch Proteinen; sie können strukturelle oder auch katalytische Funktionen einnehmen. Weiterhin sind Spurenelemente an Signalübertragungswegen und damit an so gut wie allen zellulären Prozessen beteiligt. Häufig sind es Übergangsmetallionen, die bei Überladung Redox-Reaktionen hervorrufen und damit zur Schädigung von Zellbestandteilen führen können. Wie schaffen es die Zelle oder der Körper, toxische Reaktionen zu verhindern? Oftmals ist die Spanne zwischen dem Bedarf für essentielle Funktionen und möglichen toxischen Reaktionen durch eine Überversorgung gar nicht so groß. Im Fall von Übergangsmetallionen kommt es auf die Vermeidung von Fenton-artigen Reaktionen und die damit verbundene Oxidation kritischer Zielstrukturen in der Zelle an. Wir ernähren uns alle unterschiedlich und nehmen damit auch unterschiedliche Mengen an Spurenelementen auf. Bei der Balance zwischen bedarfsgerechter Versorgung und einer Vermeidung von Überversorgung ist es zunächst wichtig, den optimalen Bedarf zu kennen. Welche Funktionen innerhalb der Zelle, d.h. z.B. welche enzymatischen Systeme, müssen optimal versorgt werden? Gibt es gute Bioindikatoren? Wo fängt eine Überversorgung an? Im Fall von Spurenelementen ist dieser Aspekt insbesondere für die Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln wichtig. Aber auch am Arbeitsplatz spielen Expositionen gegenüber essentiellen Metallen wie Kupfer, Nickel, Zink und Mangan eine große Rolle. Was passiert, wenn die Metalle oder ihre Verbindungen nicht über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden, wie bei Lebensmitteln, sondern inhaliert werden?

Ein wesentliches Prinzip der Metallhomöostase ist die Proteinbindung von Metallionen. So erfolgt der Transport von Eisen im Körper über Transferrin und die Aufnahme in die Zelle über Rezeptor-vermittelte Endozytose. Andere Metallionen werden über gut regulierte Ionenkanäle in die Zelle aufgenommen und über andere wieder ausgeschleust. In der Zelle liegt in der Regel nur ein kleiner Teil der Spurenelemente „frei“ vor, der größte Teil wird auch hier an

Proteine gebunden, Eisenionen an Ferritin, Zink und Kupfer an Metallothionein. Diese Proteinbindung dient einerseits der Speicherung; andererseits müssen die Elemente aber auch wieder für essentielle Funktionen kontrolliert freigesetzt werden. Die Freisetzung von Zink aus Metallothionein erfolgt beispielsweise durch die Oxidation von komplexierenden Thiolgruppen, sodass Zink wieder zur Verfügung gestellt wird. Ein weiterer wichtiger Regulationsmechanismus ist die Kompartimentierung: So gelangen Übergangsmetalle, die redoxaktiv sind, nur in geringem Umfang in den Zellkern.

Ein wichtiges Spurenelement und essentieller Co-Faktor in vielen Enzymen ist Kupfer; „freie“ Kupferionen sind jedoch aufgrund ihrer Redoxchemie potenziell toxisch. Kupfer(I) kann mit H_2O_2 reagieren und somit die Bildung von OH-Radikalen katalysieren; diese schädigen neben Proteinen und Lipiden auch die DNA. In der Leberzelle wird Kupfer beispielsweise zunächst an Glutathion (GSH) gebunden. Anschließend wird es an kupferabhängige Proteine wie Cytochrom-c-Oxidase oder Superoxid-Dismutase abgegeben. Ein weiterer Teil wird wiederum an Metallothionein gebunden. Die Ausscheidung von Kupfer aus der Leber ist ebenfalls sehr gut reguliert. Hierfür ist die Wilson-ATPase zuständig, die Kupfer auf das Transportprotein Ceruloplasmin überträgt. Bei Kupferüberladung erhöht sich die Kupferbindung sowohl an Metallothionein als auch an niedermolekulare Liganden; beide Komplexe können Redox-Reaktionen katalysieren.

In unserem Arbeitskreis beschäftigen wir uns insbesondere mit einer Beeinflussung der Stabilität des Genoms durch toxische Metalle und Spurenelemente; so auch mit Kupfer. Inkubiert man beispielsweise HeLa-Zellen mit einer wasserlöslichen Kupferverbindung, beobachtet man bis zu einer gewissen Konzentration keine nachteiligen Effekte, also weder Zytotoxizität noch einen bedeutenden Anstieg an DNA-Schäden. Kommt man in den Bereich der Kupfer-Überladung, treten insbesondere wesentlich mehr DNA-Strangbrüche auf.

Ein wichtiger Schutzmechanismus gegenüber oxidativen DNA-Schädigungen stellen DNA-Reparaturprozesse dar. Andererseits enthalten auch DNA-Reparaturproteine oxidationsempfindliche Zielstrukturen, so beispielsweise Zink-bindende Strukturen. In Gegenwart von Kupfer tritt schon ab einer bei vergleichsweise niedrigen, nicht zytotoxischen Konzentration von 200 μM eine Beeinträchtigung der Reparatur von oxidativen DNA-Schäden auf; ab 300 μM wird so gut wie gar nicht mehr repariert.

Eine andere Reaktion, die ebenfalls an DNA-Reparaturprozessen beteiligt ist, ist die sogenannte Poly(ADP-Ribosyl)ierung. Diese Reaktion wird hauptsächlich durch die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase 1 (PARP-1) katalysiert, welche mehrere Zink-bindende Strukturen enthält. Sie erkennt DNA-Strangbrüche und leitet damit Reparaturprozesse ein. In Gegenwart von erhöhten Kupferkonzentrationen wird dieses Enzym deutlich gehemmt, und zwar schon bei Konzentrationen von 100 μM Kupfersulfat. Wir haben anschließend untersucht, welche enzymatischen Reaktionen außer der Poly(ADP-Ribosyl)ierung noch beeinträchtigt werden. Dafür haben wir ein Testsystem eingesetzt, mit dem wir sowohl die Aktivität isolierter DNA-Reparaturproteine als auch Einflüsse in der Zelle untersuchen können. Es basiert auf einem oxidativ geschädigten, fluoreszenzmarkierten Oligonukleotid. Wird es im Rahmen eines Reparaturprozesses eingeschnitten, erhält man zusätzlich zu dem ursprünglichen fluoreszenzmarkierten Oligonucleotid ein kürzeres Fragment. Beide Fragmente kann man in einer Gelelektrophorese quantifizieren. Hiermit kann man untersuchen, ob die Spurenelemente die isolierten Enzyme, die Enzyme in Zellextrakten oder auch in Extrakten von behandelten Zellen aktivieren oder hemmen. Ein wichtiges Enzym zur Entfernung von 8-oxo-Guanin, einem wichtigen oxidativen DNA-Basenschaden, ist die humane 8-Oxoguanin-Glycosylase 1 (hOGG1). Dieses Enzym wird durch Kupfer im isolierten System ab ca. 100 μM gehemmt. Betrachtet man Zellextrakte, sieht man einen ähnlichen Effekt im gleichen Konzentrationsbereich. Intakte Zellen sind demgegenüber zunächst noch relativ gut vor einer Hemmung geschützt, weil hier die Kupferhomöostase wesentlich besser als in Zellextrakten funktioniert.

Als nächstes stellt sich die Frage, welchen Einfluss andere Nahrungsbestandteile auf die Redoxaktivität von Kupfer haben. Dies haben wir am Beispiel von Kupfer-Melanoidinkomplexen untersucht. Melanoidine sind hochmolekulare Endprodukte der sogenannten Maillard-Reaktion, die in Lebensmitteln bei hohen Temperaturen abläuft: Während weder Kupfer noch Melanoidine allein oxidative DNA-Schäden in Zellen hervorrufen, erhöht sich die Anzahl an DNA-Strangbrüchen nach Inkubation mit kupferbeladenen Melanoidinen. Das bedeutet, dass durch diese Komplexierung die Verfügbarkeit von redoxaktivem Kupfer deutlich erhöht wird.

Ein weiteres Beispiel sind kupferhaltige Nanopartikel. In der Literatur wurde gezeigt, dass Kupfer-Nanopartikel für Zellen besonders toxisch sind. Diese Beobachtung hat uns zu dem Vergleich von kupferhaltigen Nanopartikeln (CuONP) mit kupferhaltigen mikroskaligen Partikeln (CuOMP) bzw. mit gleichen Konzentrationen an wasserlöslichem Kupfer geführt. Kupferhaltige Nanopartikel sind, bezogen auf den Kupfergehalt, wesentlich zytotoxischer als mikroskalige Partikel. Ähnliches gilt auch für die Induktion von DNA-Strangbrüchen. Diese Effekte sind nicht durch eine erhöhte extrazelluläre Löslichkeit der NP bedingt. Liegt es eventuell daran, dass Kupfer aus den Nanopartikeln, im Vergleich zu den Mikropartikeln und auch im Vergleich zu Kupfersulfat, eine höhere intrazelluläre Bioverfügbarkeit hat? Unsere Versuche zeigen, dass sowohl nach Inkubation mit den NP als auch mit MP die Kupfergehalte in den Zellen stark erhöht waren. Allerdings waren die Kupfergehalte im Zellkern nach Inkubation mit den NP besonders hoch, sodass hier vermehrt Redoxreaktionen ablaufen können. Die Erklärung besteht darin, dass die Partikel über Endozytose aufgenommen werden und in die Lysosomen gelangen. Aufgrund des sauren pH-Wertes lösen sich insbesondere die CuONP dort gut auf. Wahrscheinlich überschreiten diese vergleichsweise hohen Kupfermengen die Möglichkeiten der normalen Kupferhomöostase und freies, redoxaktives Kupfer gelangt vermehrt in den Zellkern. Als Folge beobachten wir auch stärkere Effekte der NP bezüglich einer Reparaturinhibition.

Ich möchte kurz noch auf das Beispiel Zink als ein nicht redoxaktives Spurenelement eingehen. Zink ist Bestandteil von vielen Proteinen und Enzymen, die u.a. auch für die Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität eine große Rolle spielen. Sie finden sich vorwiegend in Zink-bindenden Strukturen in Proteinen, die an der DNA-Reparatur, der Genexpression, der Zellzykluskontrolle und der Apoptose beteiligt sind. Durch die Bindung an Thiolgruppen der Aminosäure Cystein besteht auch hier die Möglichkeit der Redoxregulation, indem nicht Zink, sondern die komplexierenden Thiolgruppen oxidiert bzw. reduziert werden können. Dies bietet der Zelle die Möglichkeit, gezielt Signalwege ein- und auszuschalten. Aber auch hier muss berücksichtigt werden, dass im Fall einer Überladung mit Zink dieses nicht nur an die dafür vorgesehenen Zink-bindenden Strukturen bindet, sondern auch an andere Thiolgruppen in Proteinen, was zu einer Inaktivierung führen kann. Konkret bedeutet dies, dass höhere Konzentrationen an Zink ebenfalls eine Inhibition von Reparaturproteinen bewirken können. Auch prooxidative Effekte können durch eine Hemmung von detoxifizierenden Enzymen auftreten.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass eine exakte Homöostase von essentiellen Spurenelementen nötig ist. Das gilt nicht nur für die Übergangsmetallionen, sondern für alle Spurenelemente, beispielsweise auch für Zink. Das gemeinsame Prinzip besteht darin, dass sowohl die Aufnahme als auch die Exkretion aus der Zelle reguliert wird, dass die Metallionen intrazellulär gebunden und bei Bedarf freigesetzt werden können. Wenn man sich „normal“ ausgewogen ernährt, gibt es in der Regel kaum eine Defizienz und auch keine Überversorgung. Dennoch ist die Marge zwischen der essentiellen Menge, die man benötigt, und einer potenziellen Überversorgung für einige Spurenelemente relativ gering. Dies kann insbesondere bei der Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln eine Rolle spielen. Es kann aber auch für Expositionen am Arbeitsplatz von Bedeutung sein, wo nach Inhalation keine dem Magen-Darm-Trakt vergleichbare Homöostase besteht; hier kann es sehr schnell zu toxischen Konzentrationen kommen.

Damit komme ich zum Schluss. Ich danke meiner Arbeitsgruppe, deren Ergebnisse ich hier präsentiert habe. Das Thema „Melanoidine“ wurde in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. Lothar W. Kroh und Frau Dr. Cämmerer von der TU Berlin bearbeitet. Und Ihnen danke ich für die Aufmerksamkeit.

Diskussion:

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Danke für diesen informativen Vortrag, der einmal von einer ganz anderen Seite her kam, nicht vom Futter oder von der Nahrung, sondern von der Zelle.

Dr. Jorge Numata: Haben Sie bei den Nanopartikeln die DNA-Schädigung direkt gezeigt oder ist das nur interferiert?

Prof. Dr. Andrea Hartwig: Nein, wir haben das auch direkt gezeigt. Wir messen DNA-Strangbrüche und wir messen auch den Einfluss auf Reparaturenzyme.

Dr. Jorge Numata: Und haben Sie das mit Nanopartikeln aus anderen Metallen untersucht?

Prof. Dr. Andrea Hartwig: Ja. Es gibt vergleichende Untersuchungen. Wir haben zum Beispiel Silizium-haltige Partikel genommen mit einer ähnlichen Größenverteilung. Da sieht man die Effekte nicht oder sehr viel schwächer. Wir vergleichen die Effekte auch mit Mikropartikeln und mit wasserlöslichem Kupfersulfat. Kupferhaltige Nanopartikel stechen da wirklich heraus, sowohl in Bezug auf entzündliche Wirkung, auf DNA-schädigende Wirkung oder auch auf zytotoxische Wirkung.

Frage: Wie kommt es zur Hemmung der PARP durch das Kupfer? Ist das eine spezifische Hemmung oder ist das jetzt nur zufällig ein Enzym, das Sie herausgezogen haben, das beeinflusst wird?

Prof. Dr. Andrea Hartwig: Das ist eine spezifische Hemmung. Ich habe in meinem Vortrag den Vergleich mit anderen DNA-Reparaturenzymen nicht gezeigt: Manche werden gehemmt, andere nicht. Die Erklärung dafür ist, dass die PARP-1 drei sog. Zinkfinger-Strukturen hat, die für die Schadenserkenkung benötigt werden. Hierbei wird Zink über Thiole komplexiert; wenn vermehrt pro-oxidative Metallionen in der Zelle auftreten, können insbesondere die Thiole leicht in diesen Zielstrukturen oxidiert werden.

Frage: Das wäre jetzt meine zweite Frage gewesen, ob dieses Enzym essentielle Thiole hat.

Prof. Dr. Andrea Hartwig: Ja, die Zink-bindenden Strukturen sind für die Schadenserkenkung und anschließend für die katalytische Reaktion essentiell. Ersetzt man ein Thiol durch eine andere Aminosäure, wird das Enzym inaktiviert.

Frage: Vielleicht ist meine Frage etwas simpel, aber Sie hatten vorhin ein sehr schönes Bild gezeigt, wo Sie den Weg der Elemente vom Darm bis zur Zelle dargestellt haben und alle entsprechenden Wirkungen. Im Darm zeigten Sie Kupfer, das an Transporter gebunden ist. Ist es eigentlich abhängig von der Form des Kupfers, das im Darm ankommt, wie viel in die Zellen oder in den Körper hineinkommt, oder ist das unabhängig von der Form des Kupfers?

Prof. Dr. Andrea Hartwig: Im Magen-Darm-Trakt befinden sich Transporter, die zweiwertige Metallionen transportieren, sodass die Verbindungsform eine Rolle spielt. Ich hatte vorhin auch das Beispiel der Kupferbindung an die Melanoidine gezeigt, wodurch vermehrt redox-aktives Kupfer in die Zelle gelangen kann. Insgesamt hat daher die Lebensmittelmatrix einen großen Einfluss darauf, wie viel Kupfer wir aufnehmen und welche Reaktionen in der Zelle ablaufen. Der Körper reguliert aber auch immer noch nach: Wenn ich wenig Kupfer in der

Nahrung habe, wird ein größerer Kupferanteil resorbiert als bei kupferreicher Nahrung. Ferner kommt es auf die Komplexbildung an, beispielsweise auf die Bindung an Ballaststoffe. Dies ist auch ein wesentlicher Unterschied zu Nahrungsergänzungsmitteln, wo ich diese modifizierenden Faktoren nicht habe und so vergleichsweise mehr aufnehmen könnte. Wenn ich kupferhaltige Stäube inhaliere, findet diese Homöostase nicht statt, sodass ein größerer Anteil an Kupfer reagieren kann.

Frage: Hat denn Kupfer, Zink oder Eisen, wenn es denn die erste Zellmembran passiert hat, noch eine Erinnerung an seine ursprüngliche Bindungsform oder ist dann einfach das zweiwertige Kupfer oder das zweiwertige Zink in der Zelle und alles ist vergessen?

Prof. Dr. Andrea Hartwig: Besonders gut untersucht ist beispielsweise Eisen. Die erste Bioverfügbarkeit, also die Resorption, ist besser im Fall von Hämeisen im Vergleich zum ionischen Eisen. Wenn es erst mal in der Darmepithelzelle ist, wird es in die generelle Eisenhomöostase integriert, es wird also zunächst als Eisen(III) gespeichert und dann als Eisen(II) wieder abgegeben.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Das ist ja eine der Kernfragen für die erste Definition unserer Bioverfügbarkeit von heute Morgen. Herr Schenkel?

Prof. Dr. Hans Schenkel: Frau Hartwig, Sie haben ja jetzt immer mit einem Element gearbeitet. Sie haben bei der einen Darstellung gezeigt, dass Metallothionein eine besondere Rolle spielt. Die Bindungskapazitäten von Metallothionein für Kupfer und Zink sind ja unterschiedlich. Haben Sie einmal mit unterschiedlichem Zink vorbehandelt oder mit unterschiedlichem Kupfer, um vorweg Metallothionein zu induzieren? Das ist beim Tier ja auch das Problem, dass wir keine monokausale Kupferexposition haben, sondern unter Umständen zusätzlich eine Zink-Exposition. Bei der Entwicklung der Kupfer-Intoxikation beim Schwein, als man sich an die 250 herangepircht hat, wurden die Tiere mit Kupfer vergiftet, wenn man nicht gleichzeitig das Zink erhöht hat. Man musste ja dann automatisch, wenn man mehr Kupfer füttert als Leistungsfutter, die anderen Elemente, insbesondere das Zink, mit hochziehen. Haben Sie mal diese Kombination probiert?

Prof. Dr. Andrea Hartwig: Das ist eine ganz wichtige Frage. Man weiß zum Beispiel, dass der kritische Effekt bei einer Zink-Überladung eine Störung der Kupferhomöostase ist. Bei hoher Zinkexposition wird in den Darmepithelzellen viel Metallothionein induziert. Dieses Metallothionein bindet auch wiederum Kupfer, welches dadurch in erhöhtem Ausmaß in den Darmepithelzellen zurückgehalten wird. Da diese aber regelmäßig abgeschilfert werden, wird vermehrt Kupfer ausgeschieden, was zu Mangelercheinungen in anderen Organen führen kann. Im Fall von Cadmium wird postuliert, dass die Bindung an Metallothionein eine Detoxifizierung darstellt. Meiner Ansicht nach ist dies zu kurz gegriffen, da gerade diese Bindung an Metallothionein dafür sorgt, dass Elemente wie Cadmium in der Niere eine Halbwertszeit von bis zu 30 Jahren haben. Metallothionein bindet nicht nur Metalle, sondern kann und muss sie auch wieder freisetzen; somit ist dies ein doppelschneidiges Schwert.

2 Spurenelemente in der Tierernährung

*Moderation: Prof. Dr. Gerhard Flachowsky
Friedrich-Loeffler-Institut, Braunschweig*

2.1 Wozu werden Spurenelemente in der Tierernährung eingesetzt?

*Prof. Dr. Josef Kamphues
Tierärztliche Hochschule (TiHo) Hannover*

Es gibt diverse Möglichkeiten einer Versorgung von Tieren mit Spurenelementen. Die in der Tierernährung präferierte Form ist dabei sicherlich die Verwendung von Mineralfuttermitteln, in denen auch Spurenelemente enthalten sind (und meistens auch noch die nötigen Vitamine). Doch es gibt auch noch andere Möglichkeiten einer Aufnahme bzw. einer Zufuhr von Spurenelementen. Teils sind Einzelkomponenten, die wir in der Tierhaltung und -fütterung verwenden, ebenfalls reicher an Spurenelementen. Da denke ich beispielsweise an ein früher übliches „Stallsuperphosphat“ (für eine „trockenere Einstreu“), das für teils exzessive Fluorgehalte bekannt war. Wer denkt an die Möglichkeit einer Cu-, Fe- oder Zn-Aufnahme aus der „Umgebung der Tiere“, in der wir beispielsweise Klauenbäder verwenden oder weil sich im Stall verzinkte Eisengitter befinden?

Zu erwähnen ist auch „Algenmehl“, ein Produkt, das zunehmend auch in der landwirtschaftlichen Tierhaltung genutzt wird. Oder wer denkt daran, dass Tiere auf der Weide, die Brackwasser aufnehmen, vielleicht auch noch mehr aufnehmen als nur reines H₂O? Und dann gibt es noch etwas, das ist mir ganz besonders peinlich, da es um eine bewusste Umgehung futtermittelrechtlicher Restriktionen geht. Wir haben es heute schon einmal zwischen den Zeilen angesprochen, da wäre zum Beispiel so etwas wie ein Arzneimittel, das selbst legal ist; denkt man aber daran, dass der Trägerstoff für ein bestimmtes Antibiotikum Zinkoxid ist, dann fragt man sich schon, was hier wohl der wichtigere Wirkmechanismus sein könnte. Und auch der in der Praxis tätige Tierarzt wird mitunter mit solchen Fällen konfrontiert. So gibt es zum Beispiel Einstreu in Form von Kupfersulfat- und Zinkoxid-reichem Torf, also ein Schelm, wer Böses dabei denkt ...!

Warum setzen wir überhaupt Spurenelemente ein? Wir wollen zunächst einmal eine Mangelsituation vermeiden. Diese kommen immer noch vor, wenn wir keine vernünftige Ergänzung an Spurenelementen geben. Darin liegt die eigentliche tierärztliche Brisanz. Die Liste der Mangelsituationen reicht von der Anämie der Neugeborenen über eine Bindegewebsschwäche sowie die klassische Parakeratose (Hauterkrankung infolge eines Zinkmangels) bis zu einem Selenmangel. Das kommt in der tierärztlichen Praxis immer noch vor, natürlich unter ganz besonderen Bedingungen, die man erst einmal recherchieren muss.

Ein Beispiel: Wir haben – physiologisch gesehen – bei den neugeborenen Ferkeln die Notwendigkeit einer Eisenergänzung. Bei anderen Spezies beobachten wir das ebenfalls in zunehmendem Maße. Denken Sie zudem an Schafe, bei denen wir es unter extensiven Bedingungen besonders häufig mit Mangelsituationen durch Spurenelemente zu tun haben.

Auch die klassische Parakeratose ist keine Räude, sondern unter physiologischen Bedingungen zu beobachten; dann nämlich, wenn man mit viel Futterkalk arbeitet, aber etwas gegen ein Mineralfutter hat („zu viel Chemie“). Unter diesen Bedingungen kann es dann zu Interaktionen zwischen Calcium und Zink kommen, u.a. mit der Folge eines sekundären Zinkmangels. So gibt es auch heute noch zinkmangelbedingte Fußballenerkrankungen.

Zu erwähnen ist auch heute noch ein Jodmangel und -überschuss, denken Sie zum Beispiel an Effekte wie einen Kropf. Bezüglich eines Kobaltmangels ist zurzeit in der Diskussion, ob

bei einer sehr intensiven Rinderfütterung überhaupt genügend Kobalt absorbiert werden kann, da man unter den heute teils sehr intensiven, d.h. kraftfutterreichen Fütterungsbedingungen häufiger niedrige B₁₂-Gehalte im Blut beobachtet. Auch ein Manganmangel tritt durchaus auch heute noch auf, mit einer gewissen klinischen und veterinärmedizinischen Relevanz. Zudem gibt es aber auch noch andere Tiere als nur Nutztiere, die von Spurenelementmangel betroffen sein können.

Kommen wir zu den Effekten, die eventuell bei bedarfsüberschreitender Dosierung beobachtet werden. Welche Gründe gibt es überhaupt für eine bedarfsüberschreitende Dosierung? Stichworte sind hier zum Beispiel beim Rind die Förderung der Eutergesundheit, beim Schwein die Förderung der Klauengesundheit oder beim Mastgeflügel die Förderung der Fußballengesundheit. Beim Hund sind Haut- und Haarkleid-Effekte zu erwähnen. Darum kümmert man sich ganz besonders und sagt: Können wir eventuell durch eine leicht höhere Dosierung, als wir sie üblicherweise haben, diesbezüglich positive Effekte erzielen? Und natürlich gibt es noch andere Störungen: Zum Beispiel die Ödemkrankheit, die mit massiven pharmakologischen Dosen von Zinkoxid behandelt wird. Oder dieser massive, profuse *E. coli*-Durchfall, bei dem man glaubt, mit Zinkoxid ein sehr billiges, aber auch hochwirksames Mittel zu haben. Darauf will ich nicht näher eingehen, sondern ich frage: Was gibt es denn unter dem Aspekt „bedarfsüberschreitende Dosierung“ bei den landwirtschaftlichen Nutztieren? Es gibt fundierte Untersuchungen, die sich zum Beispiel damit beschäftigen, wie wir eventuell die Eutergesundheit durch eine höhere Spurenelementversorgung fördern können. International wird häufig der Gehalt an somatischen Zellen als Beurteilungskriterium gewählt. Es gibt etliche Untersuchungen, in denen man dann beispielsweise über die zunehmende Supplementierung mit organischen Spurennährstoffen versucht, auch an der Zellzahl entsprechend etwas zu ändern. Wir selbst haben in den letzten Jahren in unserem Haus viele Untersuchungen dazu gemacht, wie man die Fußballengesundheit fördern kann, beispielsweise wenn man Mastputen auf einer grundsätzlich sehr trockenen Einstreu hält. Bei einer Anhebung des Zinkgehaltes von 45,8 mg/kg Futter in der Kontrollgruppe auf 145 mg Zink/kg Futter in der Versuchsgruppe konnte auf trockener Einstreu das Vorkommen von Fußballenerkrankungen halbiert werden. Zudem wurden auch ganz praxisrelevante Bedingungen der Haltung nachgestellt. Bei einer „kritischen Feuchte“ in der Einstreu von 35 Prozent wurde der Frage nachgegangen: Was bringen unter diesen Bedingungen Zinkoxid oder Zinkmethionin? Mit einer höheren Zinkdosierung und Zinkmethioninquelle konnten wir auch diesbezüglich sehr positive Effekte nachweisen.

Special effects of trace element supplementation from organic sources to improve claws health in sows (field study in 6 herds; Rapp et al. 2009)



period	1	2
	inorganic sources (control diet)	organic sources (experimental diet)
feeding (Zn, Mn, Cu)		
Scoring (claws' health) - feet/sows (n/n)	before change 700 / 350	after change 700 / 350
proportion of healthy claws (%)	9.4	43.5
without claw splits at the margin to sole/pad (%)	56.4	88.7
without alterations in/of the white line (%)	60.4	81.7
without vertical splits in the claws' wall (%)	82.2	92.9
without abnormous elongation of tiptoe (%)	93.7	95.5

12.02.2013 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover Foundation 9

Abb. 1: Spezielle Effekte der Zugabe von Spurenelementen aus organischen Quellen zur Verbesserung der Klauengesundheit bei Sauen

Bei der Bedarfsableitung müssen auch noch andere Parameter herangezogen werden als die, die wir in den vergangenen dreißig Jahren immer herangezogen haben. So hat man auf insgesamt sechs Betrieben 350 Sauen und 700 Füße beurteilt und festgestellt, dass hiervon nur neun Prozent gesund waren. Die anderen Tiere wiesen häufig Klauenrisse auf. Nach Änderung der Fütterungsbedingungen (von anorganischen auf organische Zn-, Mn- und Cu-Quellen) wurde erneut geprüft: Verändert sich die Klauengesundheit bzw. etwas an den tiermedizinisch relevanten Abweichungen, die wir bei der Klauengesundheit haben? Wenn ja, dann ist das doch ein wichtiger Parameter. Aber ich sage auch kritisch: Hier ist nicht einmal eine Kontrollgruppe gehalten worden. Ich habe bei diesem Ansatz zwar meine Bedenken, aber trotzdem sind solche Praxisstudien notwendig.

Es gibt viele gute Untersuchungen, beispielsweise zur Frage des Selengehalts im Plasma und des Zellgehalts in der Milch. Die Untersuchungen bieten eine sehr große, gute Übersicht und sagen ganz klar: Bei einer höheren Selenversorgung mit guten Selengehalten im Blut haben wir auch entsprechende günstige Veränderungen in Bezug auf den Milchzellgehalt. In diesem Zusammenhang müssen wir uns fragen: War die Bedarfsableitung nicht richtig oder erreichen wir bei normaler „üblicher“ Dosierung eben nicht eine den Bedarf deckende Versorgung? Das sind ja zwei verschiedene Dinge: ob ich im Futter das Normale an Gehalten habe oder ob die notwendige Menge des Spurenelements auch jenseits der Darmwand ankommt.

Mit exzessiven Dosierungen beeinflussen wir evtl. aber auch den Zinkgehalt in Organen. Zudem haben wir Interaktionen, so beispielsweise mit der Ergänzung in Form von Zink, und zwar als Zinkglycinat. Massive Effekte gibt es auch auf die Kupfergehalte in Organen und Geweben. Woran liegt das? Die ganze andere Palette der Spurenelemente muss ebenfalls berücksichtigt werden. Warum habe ich diese Folie hineingenommen? Weil ich gesehen habe: Man hat sich hier die Mühe gemacht, am Ende eines Versuchs einmal etwas anderes zu messen und zu beurteilen als nur die Leistung, nämlich hier z.B. den Zustand des Federkleids. Ich bin mir ganz sicher, dass wir das Federkleid bei einer Legehennen in Zukunft etwas anders bewerten, als wir das vor zwanzig Jahren gemacht haben. Wir haben zum Beispiel im Bereich Kupfer durchaus auch entsprechende Retentionen im Gefieder.

In dieser Feldstudie von Herrn Kollegen Dusel wurden Rationen trockenstehender Kühe untersucht. 60 Prozent dieser hier untersuchten Rationen oder Betriebe wiesen Werte von unter 10 bis 20 mg/kg auf, keine einzige über 40 mg/kg Trockenmasse.

Special side effects of trace element supplementation
→ increasing dietary copper supply in fattening turkeys
(GRUIS 2004)



Intended: Avoiding losses due to aortic rupture in turkeys
Improving „gastrointestinal stability“ (antimicrobial effects)
→ similar effects as observed in reared piglets

Hypothesis: Aortic ruptures in turkeys are caused by low Cu supply (?)

Investigations on chemical composition of aortic tissue:

	Cu content (mg/kg dm)
healthy animals, common dietary Cu levels (n = 60)	4.09 – 4.91
healthy animals, reduced dietary Cu levels (n = 40)	3.52 – 5.63
healthy animals, reduced dietary Cu levels	
- only inorganic sources of copper (n = 12)	3.65 ± 0.70 ^a
- only organic sources of copper (n = 12)	5.63 ± 1.62 ^b
turkeys, necropsy findings	
- aortic rupture (main finding; n = 15)	4.56 ± 0.47
- without aortic rupture (n = 25)	4.77 ± 0.68

⇒ **the hypothesis was rejected, finally!**

12.02.2013
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation
14

Abb. 2: Nutzung von „Sondereffekten“ einer Spurenelementversorgung am Beispiel der Cu-Ergänzung in der Putenmast

Es gibt weitere spezifische Indikationen, wie zum Beispiel eine Erkrankung in der Putenmast, die zu ganz erheblichen Verlusten führen kann: die Aortenruptur. Höhere Kupfergehalte sollen dazu führen, dass Verluste infolge einer Aortenruptur zurückgehen. Das ist eine durchaus bedeutsame Ursache für Verluste. Wir haben uns mit dem Problem intensiver beschäftigt und haben uns gefragt: Wie viel Kupfer ist in der Aorta? Bei gesunden Tieren mit einer höheren Versorgung, bei gesunden Tieren mit einer bedarfsgerechten Versorgung, bei gesunden Tieren mit einer bedarfsgerechten, aber anorganischen bzw. bei gesunden Tieren mit einer bedarfsgerechten, aber organischen Cu-Quelle. Die Folge waren höhere Werte. Der wichtigste Befund kommt jedoch zum Schluss. Es sterben ungefähr gleich viele Puten, die Kupfer supplementiert bekommen, an Aortenruptur wie an anderen Ursachen. Daher kommen wir zu dem Schluss: Mit der Hypothese, dass ein höherer Kupferzusatz das Risiko einer Aortenruptur senkt, sollte man endlich aufhören. In Untersuchungen mit wachsenden Kanarienvögeln wurde geprüft, wie viel von den insgesamt in der Entwicklung retinierten Spurenelementen sich im Gefieder befindet. Es zeigte sich beim Zink und Kupfer, dass sich etwa 35 Prozent dieser Spurenelemente im Gefieder der Jungvögel befanden. Ich glaube nicht, dass da große Unterschiede zur Legehennen bestehen. Das könnte natürlich auch schon von Bedeutung sein. Haben wir tatsächlich in den verschiedenen Lebensphasen auch genügend Spurenelemente?

Jetzt die Frage aus tierärztlicher Sicht: Wo haben wir denn häufiger praxisrelevante Situationen, die man ganz kritisch prüfen muss? Bei Rindern, Schafen und Pferden ist das der Fall, wenn diese Tiere auf Weiden ohne jegliche Ergänzung gehalten werden. Auch bei trockenstehenden Kühen macht eine Überprüfung Sinn. Bei Schafen und Ziegen ist das gerade wegen der extensiven Haltungs- und Fütterungsbedingungen angebracht. Bei keiner Gruppe haben wir so oft einen Anlass die Cu-Versorgung kritisch zu hinterfragen, und zwar sowohl wegen der Mangel- als auch wegen der Überschusssituationen. Bei Schweinen sollte man ebenfalls unter den „Extensivbedingungen“ den Umgang mit Spurenelementen überprüfen.

Zudem besteht das Problem der Zinkversorgung bei großzügiger Futterkalk-Verwendung. Auch bei Legehennen sollte man kritisch die Zugabe von Spurenelementen prüfen. Sie erhalten das kalkreichste Futter, was wir überhaupt kennen, und wir haben parallel die Bemühungen um entsprechende Spurenelementergänzungen, denken Sie dabei u.a. an die Ausführungen zum Federkleid. Bei Mastgeflügel besteht die Gefahr, dass die Mengenelementgehalte im Futter zu großzügig bemessen werden. Da muss man auch fragen: Wie sieht es dann mit den Spurenelementen aus, wenn wir die auch noch reduzieren? Bei Fleischfresern haben wir neue Trends: „Homemade Diets“ oder auch der Trend zum Barfen. Unter diesen Bedingungen treten auch wieder andere Situationen auf.

Unabhängig vom Gehalt im Futter haben wir im Betrieb mitunter Situationen, die bisher durch sogenannte Sicherheitszuschläge berücksichtigt wurden, zum Beispiel laxierende Futterbestandteile und -inhaltsstoffe. Wenn die Tiere auf die Weide kommen, haben wir in den ersten Wochen den bekannten „Weidedurchfall“. Wir haben doch in allen Bereichen durchaus auch noch einmal Infektionen am Magen-Darm-Trakt. Oder wir haben Phasen eines erhöhten Bedarfs trotz einer guten Konstanz der Leistung. Die Bedingungen, die wir in der Praxis häufig haben, sind eben nicht so standardisiert wie die Bedingungen, unter denen ich zum Beispiel den Zinkgehalt bei wachsenden Broilern in meinem Versuchsstall ableite, wo ein Tierpfleger jeden Tag die Einstreu wechseln oder nachstreuen kann. Oder die parallel forcierte Aufnahme von antagonistischen Stoffen, wie zum Beispiel bei hohen Eisengehalten im Futter. Es ist keine Seltenheit, dass wir bei über 100 Gramm Rohasche je kg Trockenmasse Grassilage auch mal über 1.000 Milligramm Eisen/kg TS finden.

Aspects and effects that should not be ignored when trace element supply is on debate:



- Iodine:** its dietary levels influence the iodine content in food, i. e. there might be secondary effects on human health
- Iron:** inspite of „normal“ levels in the diet there are species that are prone to iron poisoning (like beos, tukans, ...)
- Copper:** marked species differences regarding susceptibility for copper intoxication (especially in sheep, but not in goats)
- Zinc:** Main reason for excessive dietary Zn levels is edema disease in reared piglets (zinc oxide instead of antibiotics?)

12.02.2013
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation
20

Abb. 3: Aspekte und Effekte, die nicht ignoriert werden sollten, wenn die Zugabe von Spurenelementen diskutiert wird

Wenn man die Zugabe von Spurenelementen diskutiert, muss man die speziesabhängige oder gar individuelle Empfindlichkeit, zum Beispiel in Bezug auf Jod, mit einbeziehen. Die Diskussion im Humanbereich kennen wir. Bei Kupfer hat das Schaf die höchste Empfindlichkeit, die Ziege aber eben nicht. Wir haben also durchaus auch klinische Fälle: Kupfermangel bei der Ziege oder auch Zinkmangel.

Ich möchte auf eine Untersuchung eingehen, die wir mit nur drei Bullen gemacht haben. Und zwar haben wir Seealgenmehl eingesetzt, das durchaus auch in Rinderbeständen als „natürliche“ Spurenelementquelle genutzt wird. Wir haben 100 Gramm Seealgenmehl eingesetzt,

weil man 50 bis 75 Gramm unter anderem bei den Pferden empfohlen hat. Der Versuch ergab, dass der Jodgehalt im Serum sehr schnell anstieg und einen erhöhten Jodgehalt im Harn zur Folge hatte. Bei einem ähnlichen Versuch mit Kühen wäre es wohl sehr rasch zu einem Carry-over in die Milch gekommen. Das heißt: Es gibt durchaus auch Elemente und praktische Situationen, die mit einem erheblichen Überschuss verbunden sind, der dann sogar die Humanernährung betrifft.

Wir haben Spezies, die sind sogar bei normalen Eisengehalten hoch gefährdet. Es gibt sicherlich in jedem Jahr noch ein, zwei große Schadensfälle, die auf eine Selenintoxikation zurückgehen. Die Folgen einer hohen Dosierung waren beispielsweise, dass alle Tiere vor Schmerzen schrien und „ausschuhten“ und letztendlich alle euthanasiert werden mussten. Es gibt eben auch erhebliche toxische Potenzen bei bestimmten Spurenelementen!

Ich darf zusammenfassen: Trotz einer allgemein den Bedarf deckenden Versorgung führen auch heute noch spezifische Bedingungen zu Mangelerscheinungen bei Nutz- und Liebhabertieren. Man benötigt bisweilen ein gewisses kriminalistisches Gespür, um herauszufinden, ob es überhaupt noch Mangelsituation ist und wodurch diese entstanden sein könnte.

Zum Thema Bedarfsüberschreitung: Ich kann mir sehr wohl vorstellen, dass wir zukünftig bei etlichen Spurenelementen und auch Vitaminen durchaus zu höheren Empfehlungen kommen, und zwar wenn wir weitere neue Parameter berücksichtigen und eben nicht nur immer Zunahmen und Futterverwertung, wie es in der Vergangenheit häufig der Fall war.

Bestimmte Auswirkungen von Spurenelementen zeigen ganz klar Unterschiede nach ihrer Herkunft, insbesondere bei den Gehalten in Organen und Geweben. Wenn wir dann ein besonderes Target hätten, könnten wir sagen: Unter diesen Bedingungen ist diese oder jene Verbindung eher zu empfehlen. Zumindest bei großzügiger Ergänzung mit bestimmten Elementen ist auch an die toxische Potenz zu erinnern, wie z.B. beim Algenmehl und seinem Jodgehalt. Mit der gleichen Brisanz gehört hier auch das Risiko der Umwelteffekte erwähnt. Alles, was nicht im Tier bleibt, landet irgendwo in der Gülle, das wenigste verdampft. Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

2.2 Eintragsquellen von Spurenelementen im Verlauf der Nahrungskette

Prof. Dr. Hans Schenkel

Landesanstalt für landwirtschaftliche Chemie an der Universität Hohenheim

Ich möchte auf einige Punkte zu sprechen kommen, bei denen ich den Finger in die Wunde legen will. Mein Thema ist der Eintrag von Spurenelementen in die Nahrungskette, vor allem in die Futtermittelkette, sowie einige Quellenbetrachtungen und Kalkulationen. Ich will auch ganz kurz etwas zur Supplementierung sagen. Dr. Helmut Schafft wird nachher noch auf die speziellen Anforderungen für die Zulassung eingehen. Und Prof. Kamphues hat vorhin mit dem Hinweis, dass Spurenelemente schlecht verdampfen, klar gemacht, dass die Spurenelemente, die wir in sehr reichlicher Menge zuführen, auch wieder in der Umwelt erscheinen.

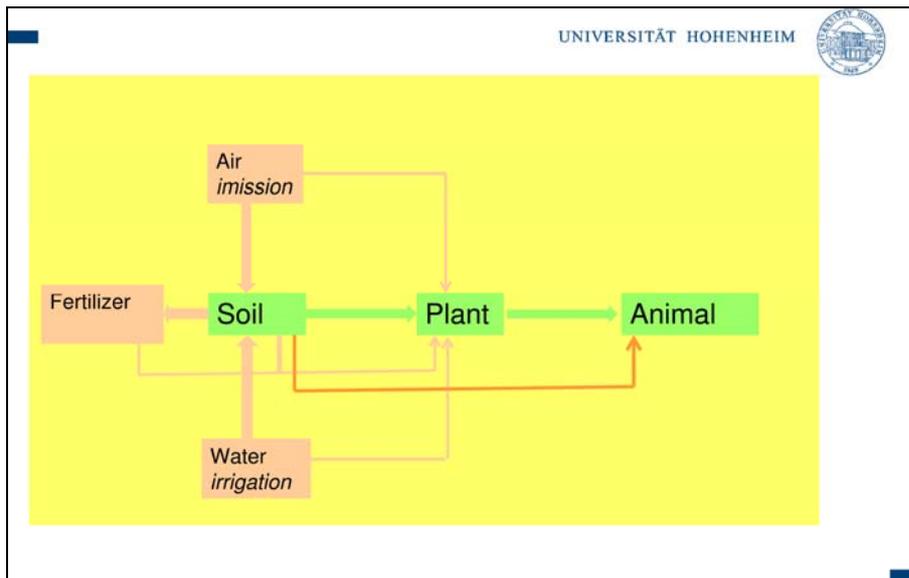


Abb. 1: Die Futtermittelkette

Erinnern wir uns an die Futtermittelkette. Die meisten unter Ihnen wissen, dass man dabei viele komplexe Vernetzungen aufzeigen kann. Die klassische Vorstellung geht jedoch immer noch davon aus, dass die Aufnahme aus dem Boden durch die Pflanze erfolgt und die meisten landwirtschaftlichen Nutztiere mit Futtermitteln pflanzlicher Herkunft gefüttert werden. Hier sind die nativen Gehalte angesiedelt. Mir ist wichtig: Es gibt Nebenwege, über die die Tiere zusätzlich Spurenelemente aufnehmen können. Diese Nebenwege werden häufig nicht bei der Beurteilung berücksichtigt. Ich habe Emissionen in den Boden, aber auch auf die Pflanze – und das bei vielen Spurenelementen in Größenordnungen, die dem Entzug der Pflanze bei der Ernte entsprechen. Alles, was wir an Spurenelementen in die Umwelt bringen, steigert also langfristig die Gehalte im Boden.

Ein heißes Thema sind natürlich die Dünger. Ich will hier nicht nur die Mineraldünger ansprechen, sondern eben die Wirtschaftsdünger und was an Klärschlämmen, Komposten und so weiter auf die Fläche gebracht wird. Das Bewässerungswasser dürfte in unseren Breiten die etwas geringere Rolle spielen. Ich bin der Ansicht, dass die verschiedenen Rechtsbereiche, die hier berührt werden, – also der Bodenschutz, das Düngemittelgesetz, das Emissionenschutzgesetz und futtermittelrechtliche Regelungen – einer besseren Abstimmung bedürfen.

Kommen wir zuerst zurück zu dem Thema, das heute Morgen angesprochen worden wurde: Auf welchen Wegen werden die Spurenelemente überhaupt in die Rationen für die landwirtschaftlichen Nutztiere eingetragen? Es ist schon viel von den nativen Gehalten gesprochen worden. Ich bin der Meinung: Man kann sie nicht unterschlagen, sondern sie machen einen sehr wesentlichen Anteil der Aufnahme aus. Dann sind auch schon die Supplemente angesprochen worden. Prof. Kamphues hat gerade schon die zusätzlichen Expositionswege angesprochen. Die „liquid supplements“ bereiten mir Kummer. Wenn ich das Internet danach durchforste, was an flüssigen Ergänzungsfuttermitteln im Handel ist und welche Spurenelementgehalte diese Ergänzungsfuttermittel haben, selbst wenn sie nach Anwendungsempfehlung bloß vier oder fünf Wochen appliziert werden sollen, habe ich doch meine Zweifel hinsichtlich des Eintrags. Auch die anorganischen Einstreumaterialien sind nicht unproblematisch. Ich habe nachgeschaut, in welchen Prozentsätzen Eisen, Kupfer und Zink in diesen anorganischen Einstreumaterialien enthalten sind. Dann spielt die Erdaufnahme eine sehr große Rolle. Wir haben in verschiedenen Betrieben die Erdaufnahme ermittelt, nicht nur in Mutterkuhherden, die extensiv gehalten werden, sondern auch in intensiv gehaltenen Milchkuhbetrieben. Da kommen wir durchaus in Größenordnungen, die bei zehn bis 15 Prozent liegen. Das sind nicht immer nur die drei oder fünf Prozent, die in der Risikoabwägung beim

Bodenschutz angenommen werden. Auf die Kohäsion, auf Abriebe und ähnliche Dinge werde ich aufgrund der Kürze der Zeit jetzt nicht länger eingehen.

Ich will aber ein paar Ausführungen zu den nativen Gehalten in den Futtermitteln machen. Es ist allen bekannt, dass die Gehalte in den Futtermitteln durch sehr viele Faktoren beeinflusst werden. Es ist hier nicht die Zeit, um alle Faktoren anzusprechen – vom Gestein für die Bodenbildung über die pH-Werte, den Humusgehalt bis zur Ionenaustauschkapazität und so weiter. Dann gibt es die pflanzenspezifischen Faktoren. Dazu gehören die Spezies, das Pflanzenorgan, das zur Fütterung kommt, die Nutzungsintensität, dann aber auch die Ern- tebedingungen und, nicht zu vergessen, die Behandlung. Ein erheblicher Anteil der Futter- mittel, die wir einsetzen, sind ja Nebenerzeugnisse aus der Prozessierung, pflanzliche Roh- ware zur Erzeugung von Lebensmitteln. Dies ist im Hinblick auf die Ressourcennutzung sehr sinnvoll. Zu berücksichtigen ist mit Blick auf die Spurenelemente, dass es im Zuge der Ver- und Bearbeitung zu Änderungen der Elementgehalte (An- bzw. Abreicherung, Kontaminati- on) kommen kann. Mit Recht verfüttern wir mit Spurenelementen angereicherte Futtermittel, was ja zur Schließung der Kreisläufe sehr sinnvoll ist. Aber in diesem Zusammenhang kommt es eben zur Fraktionierung, zur Kontaminierung, auch das müssen wir eben berück- sichtigen.

Bloß zur Erinnerung ein Beispiel zu diesen Bodeneinflüssen, der Einfluss des Boden-pH- Werts auf die Aufnahme verschiedener Spurenelemente durch die Pflanze, und da kann man eben nicht alle über einen Kamm scheren. Es gibt welche, die im alkalischen Bereich hoch- gehen, und andere, die im sauren Bereich hochgehen, weil dort dann einzelne Spurenele- mente mobiler werden und von den Pflanzen aufgenommen werden.

UNIVERSITÄT HOHENHEIM 					
	1. cut	2. cut	3. cut	4. cut	Recommendation
LUFA NW					
Copper	8,9 3,5 – 23,8	9,3 3,1 – 20,9	10,2 5,9 – 25,2		10 (35)
Zinc	43 15 – 426	51 20 - 616	48 28 – 180		50 (150)
Manganese	125 16 – 669	156 24 – 505	152 37 - 457		50 (150)
Iron	619 48 – 7648	594 73 – 4835	613 75 – 5095		50 (750)
LA Chemie					
Copper	8,2 3,8 – 10,4	8,9 3,8 – 11,4	9,8 7,9 – 11,6	9,4 7,6 – 10,7	10
Zinc	30 14 - 47	32 14 - 51	34 28 - 41	36 27 – 43	50
Manganese	85 27 – 216	94 31 – 343	103 57 – 188	110 60 - 207	50

Abb. 2: Spurenelementgehalte in den Grundfuttern

Ein Beispiel sind die Spurenelementgehalte in den Grundfuttern, hier in den Grassilagen. Ich habe die Ergebnisse der Kollegen der Landwirtschaftlichen Untersuchungs- und Forschungsanstalt (LUFA) Nord-West unseren eigenen Ergebnissen gegenübergestellt. Als Gesamteindruck sehen Sie, dass die Variation außerordentlich groß ist. Wenn man die Durchschnittswerte nimmt, sind die Ergebnisse aus Norddeutschland und Süddeutschland vergleichbar. Die Mittelwerte liegen zum Teil mehr oder weniger deutlich unter den Versorgungsempfehlungen. Bei einigen Elementen werden die Versorgungsempfehlungen bereits erreicht, beim Eisen sehr häufig um ein Vielfaches überschritten. Schweizer Untersuchungen konnten eine enge Korrelation zwischen den Aschegehalten und der Eisenkonzentration in einzelnen Grünlandaufwüchsen zeigen. Ich will Ihnen mal Untersuchungen unserer Schwei-

zer Kollegen zeigen, die das korreliert haben mit dem Aschegehalt in den Aufwüchsen, und Sie sehen, die können sehr schöne Beziehungen ausrechnen zwischen dem Aschegehalt und dem Eisengehalt in den Silagen. Auf das Eisen komme ich gleich noch mal zu sprechen. Ich will auch das Thema „Fraktionierung“ ansprechen. Es ist außerordentlich wichtig, sich nicht nur über die Bindungsformen der einzelnen Spurenelementen in unseren pflanzlichen Futtermitteln zu informieren (Stichwort: Metallothioneine, die ja auch in den Pflanzen vorkommen, Chelatine und andere Verbindungen mit organischen Säuren), sondern auch über die anatomische Verteilung. Ich habe hier einmal ältere Untersuchungen von Boyd L. Luke A. O'Dell herausgegriffen. Darin zeigt sich, dass wir durch die unterschiedlichen Gehalte in den einzelnen Fraktionen bei der Prozessierung, bei der Gewinnung von Mehl, eine Anreicherung oder Abreicherung in bestimmten Futtermitteln erhalten.

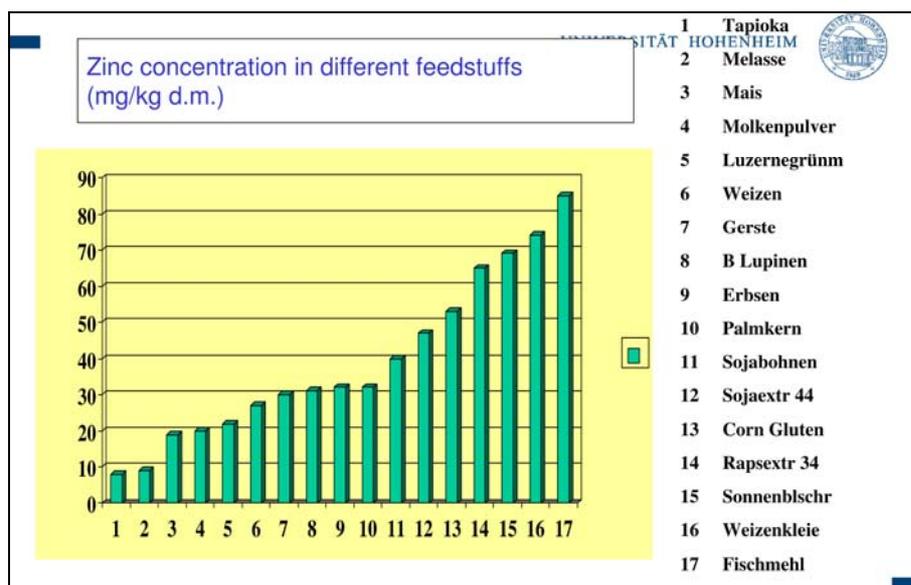


Abb. 3: Zinkkonzentration in verschiedenen Futtermitteln

Auf dieser Folie habe ich mittlere Gehalte aus verschiedenen Futterwerttabellen verschiedener Futtermittel zusammengestellt. Das ist jetzt der Zinkgehalt in Einzelfuttermitteln. Wenn Sie bei 50 mg/kg TM, dies entspricht im Mittel dem Bedarf der landwirtschaftlichen Nutztiere, „Bedarf 50“ die Linie herüberziehen, sehen Sie: Einzelne Futtermittel liegen deutlich darüber, andere deutlich darunter, so wie es zu erwarten ist. Wichtig ist, dass man sich über Verarbeitungsfaktoren klar wird. Ich habe hier zum Beispiel die Mittelwerte für Weizen aus dem Ganzkorn und aus der Kleie aus sechs international geltenden Futterwerttabellen herausgesucht. Aus dem, was ich vorhin zur Untersuchung von O'Dell gezeigt habe, ist klar: Es war zu erwarten, dass die Spurenelementgehalte im Blei höher sind. Mich beunruhigt, wenn man immer sagt, die Landwirte sollen mit Tabellenwerten arbeiten. Das ist nicht die Variation bei einem Futtermittel in einer bestimmten Tabelle. Vergleicht man ein und dasselbe Futtermittel einer einzelnen Untersuchung, das ist die Variation der Mittelwerte in sechs verschiedenen internationalen Futterwerttabellen, dann zeigt sich auch hier eine erhebliche Streuung der jeweiligen Mittelwerte. Das muss man sich mal auf der Zunge zergehen lassen. Wo also durchaus Faktor zwei und mehr drin ist. Mir kommt es auf die Verarbeitungsfaktoren an. Sie spielen bei der Beurteilung von Futtermitteln eine sehr große Rolle. Das Gleiche sehen Sie nochmal bei Soja, den Sojabohnen und dem Sojaextraktionsschrot. Auch hier haben wir natürlich erwartungsgemäß diese Kumulation, weil wir das spurenelementarme Fett aus den Sojabohnen herausholen und als Proteinfuttermittel nur den Extraktionsschrot verfüttern.

Ich will auch noch mal kurz auf das Tränkwasser zu sprechen kommen, weil es meiner Ansicht nach bei manchen Spurenelementen eine sehr große Rolle spielt. Prof. Dr. Josef Kamphues hat dazu ja auch ein Beispiel angeführt. Wir haben hier auf der einen Seite die

Grenzwerte der Trinkwasserverordnung. Und auf der anderen Seite sind da die Orientierungswerte für Tränkwasser, die von einer Arbeitsgruppe des BMELV in einem Orientierungsrahmen aus dem Ministerium festgelegt worden sind. – Tränkwasser ist nicht identisch mit Trinkwasser. Leider hab ich im Englischen für Tränkwasser keinen Begriff gefunden, darum steht hier immer „drinking water“.

UNIVERSITÄT HOHENHEIM 

**Additional paths
Drinking water**

	Median	Range	
Früchtenicht et al. 2000	3 mg/l	0 – 50 mg/l	Germany, 197 samples
Socha et al. 2003 zit nach Genther u. Beede 2013	0,79 mg/l	Bis 123 mg/l	USA (2437 samples)
Osborne, 2006	0,01 – 2,1 mg/l	Bis 30 mg/l	Canada, three different provinces



Abb. 4: Das Tränkwasser – ein zusätzliche Wege der Verbreitung von Spurenelementen

Schauen Sie sich diese Wasserleitung aus einem Betrieb an. Zufällig war ich an diesen Untersuchungen beteiligt. Auf dieser Folie werden hohe Werte gezeigt. Im Trinkwasser haben wir als Höchstwert 0,2 mg Eisen und 0,05 mg Mangan pro Liter Trinkwasser bzw. 3 (Eisen) und 4 mg/l (Mangan) als Orientierungswert im Tränkwasser. Und hier sehen Sie, was wir in der Praxis im Mittel im Brunnenwasser finden, das zur Tränkwasserversorgung von Betrieben herangezogen wird. Sie sehen, das geht in USA-Proben bis 123 mg Mangan pro Liter hoch. Dieser Aspekt spielt natürlich eine außerordentlich wichtige Rolle, wenn man das Tränkwasser in der Bilanzierung berücksichtigt. Ein anderer Punkt sind die unterschiedlichen Eisengehalte im Tränkwasser. Ab 8 Milligramm pro Liter im Tränkwasser saufen die Tiere das Wasser nicht mehr, weil es ihnen nicht mehr schmeckt. Und wenn die Wasseraufnahme zurückgeht, geht natürlich auch die Futteraufnahme zurück, mit allen Konsequenzen.

Auf die Supplemente will ich mit Blick auf die Zeit nur kurz eingehen. Wenn wir normale Fütterungsbedingungen haben und wir sagen: Was hier mit 100 bezeichnet ist, ist der Höchstwert, der futtermittelrechtlich geregelt ist, wenn man supplementiert. Weiterhin entspräche die linke Säule dem nativen Gehalt, die rechte dem maximal tolerierbaren Gehalt: Dann wäre die Spielwiese der Mineralfutter- oder Supplementierhersteller eigentlich nur die Breite dieses gelben Pfeils. Darüber müssen wir uns klar sein, wenn wir über Bioverfügbarkeit von Supplementen reden: dass wir einen erheblichen Anteil unter Umständen durch den nativen Gehalt abdecken und dafür auch Informationen brauchen. Es nutzt mir nichts, wenn ich 20 Prozent minus oder weniger an Bioverfügbarkeit eines Supplements habe, wenn ich nur 20 Prozent der Gesamtaufnahme supplementiere. Dann habe ich übrigens eine Situation, in der ich eigentlich mit den nativen Gehalten schon höher liege als das, was futtermittelrechtlich geregelt wäre, wenn ich supplementiere. Dann kann ich nämlich gar nichts mehr supplementieren.

UNIVERSITÄT HOHENHEIM 



	IT (kg/d)	ICu/d	Cu g/kg T	% ICu
roughages	13,2	95,0	7,2	21,5
Concentrates	8,8	89,8	8,4	20,4
Mineral feed	0,15	150	15,1	34,0
Soil	1,1	26,4	15,5	6,0
Drinking water	80 l	80,0	18,9	18,1

22kg dry matter
(60 % roughages/
40 % concentrates)
0,15 kg Mineral feed
5 % soil
80 l drinking water

Abb. 5: Bilanz der Spurenelementaufnahme am Beispiel des Milchviehs, Beispiel Kupfer

Ich hab die Spurenelementaufnahme am Beispiel des Milchviehs bilanziert. Links sehen Sie die Ausgangslage: 22 Kilo Trockenmasseaufnahme, 60 Prozent Raufutter/Grobfutteranteil, 40 Prozent Konzentratanteil. Außerdem habe ich das Trinkwasser berücksichtigt sowie fünf Prozent Bodenaufnahme. Schauen Sie dann rechts in die Tabelle: Dort kommen Sie zum Beispiel allein schon beim Kupfer auf 21 Prozent, wenn Sie Ihre Grassilage mit mittleren Werten rechnen. Dann kommen noch 20 Prozent aus den Konzentraten – wohlbemerkt nicht mit Mineralfutter supplementiert. Das Mineralfutter habe ich noch einmal separat angesetzt, und zwar relativ bescheiden mit 150 Gramm. Wenn Sie manchen Empfehlungen der Mineralfutterlieferanten folgen, die bis zu 300 Gramm pro Tier und Tag empfehlen, dann kommen beim Kupfer hier immerhin 35 Prozent zustande. Das wäre eigentlich die Spielweise, die heute Morgen bei der Diskussion über die Bioverfügbarkeit angesprochen wurde. Hier sehen Sie aber: Wenn ich auch nur fünf Prozent Bodenaufnahme annehme und die Hintergrundwerte an Kupfer für landwirtschaftlich genutzte Böden einsetze, ergibt das immerhin sechs Prozent der Gesamtaufnahme, und das Tränkwasser trägt in dem Fall 18 Prozent zur Gesamtaufnahme bei. Das sind Werte, die bei einer futtermittelrechtlichen Kontrolle in der Regel nicht berücksichtigt werden, weil ja keiner die Gesamtration eines Milchviehs untersucht, sondern nur Einzelfutter sammelt.

Beim Selen schaut es ganz anders aus. Weil unsere Grundfutter sehr selenarm sind, kommen 61 Prozent über die mineralischen Supplemente zustande. Es wird zwar sehr beworben, dass „meine speziellen Spurenelementmischungen“ in „meiner Mischung“ besonders gut verfügbar sind. Ich hab mir die Mühe gemacht, einige Prospekte von Mineralfutterherstellern durchzukämmen, und ich muss das bestätigen, was Prof. Männer heute Morgen angesprochen hat: Diese angebliche bessere Verfügbarkeit schlägt nicht auf die Rezeptur durch.

Übrigens: Zwei Schweinemastfutter können in ihrer Zusammensetzung völlig identisch sein und von der gleichen Firma kommen. Die Firma bewirbt das Futter einmal „mit dem Zusatz organischer Spurenelemente“ und einmal „ohne organische Spurenelemente“. Sie schlägt auch die gleiche Dosierung vor. Wenn das der Endeffekt in der Praxis ist, frage ich mich, warum wir uns hier zwei Tage lang unterhalten.

Noch einige abschließende Bemerkungen:

Ein spezifisches Problem bei der Betrachtung des Stoffwechselverhaltens von Spurenelementen und damit auch der Bioverfügbarkeit sind die vielfältigen Interaktionen zwischen den Elementen. Hintergrund kann eine vergleichbare Wertigkeit, eine ähnlicher Ionenradius oder eine ähnliche Komplexstabilität mit einzelnen Bioliganden sein. Dies betrifft nicht nur die supplementierten Spurenelementanteile, sondern auch die nativ in den aufgenommenen Futtermitteln gebundenen Elemente.

In der Praxis haben wir das Problem der exzessiven Zinkaufnahme insbesondere bei Schweinen. Außerdem haben wir das Problem mit einer hohen Eisenzufuhr zum Beispiel über das Grundfutter bei den Wiederkäuern des Eisens. Dann ist auch die Interaktion von Kupfer mit Schwefel und Molybdän herauszustellen problematisch, damit haben wir nach wie vor in moorigen und an moorigen Gebieten erhebliche Probleme. Dass Futterkalk eine sehr billige Komponente ist und sehr gerne eingesetzt wird und wir uns damit Interaktionen mit anderen Spurenelementen einhandeln, hat Prof. Kamphues schon sehr eindrucksvoll dargelegt.

Ich hab hier nur die wichtigsten Interaktionen aufgeführt, die vom nativen Futtermittel her Probleme bereiten können, hinsichtlich der Bioverfügbarkeit aus den Futtermitteln, die nativ drin sind. Aber machen wir uns doch nichts vor: Diese Inhaltsstoffe wirken natürlich nicht nur auf die Verfügbarkeit nativ gebundener Futtermittel, sondern beeinflussen natürlich auch die Verfügbarkeit der zugesetzten Futtermittel. Wir müssen uns von dem Gedanken trennen, dass wir einmal die Supplemente bewerten und dann nur die nativen Futtermittel. Im Hinblick auf die Abstimmung der Rechtsbereiche wie Düngemittelrecht, Futtermittelrecht ist mir wichtig, dass wir das, was wir in der Supplementation nicht einsparen, wieder auf die Äcker bringen. Prof. Männer hat es heute Morgen sehr optimistisch gesagt: Bei extensiv genutzten Flächen bekommen wir wenigstens einen vernünftigen Aufwuchs und düngen die Flächen auf. Aber wir sind ja bei manchen Flächen über der Oberkante. Dann spielt das eine sehr wichtige Rolle.

Nach einer neuen Veröffentlichung von Herrn Sheppard und Sanipelli (2012) haben wir für alle Spurenelemente einfach durch die Verdaulichkeit der organischen Substanz vom Futter in den Kot eine Anreicherung um den Faktor drei bis fünf. Wenn ich mir die Rationen bei diesen Milchviehrationen durchrechne, komme ich auf Gehalte, die an der Oberkante des Futtermittelrechts liegen. Und wenn ich das Trinkwasser dazu nehme und noch ein paar weitere Eintragswege habe, liege ich über der Oberkante futtermittelrechtlicher Regelungen. Und wenn ich jetzt noch mit dem Faktor vier hochrechne, dann besteht schon die Gefahr, dass ich dann von der Kennzeichnungspflicht her schon bereits den Dünger kennzeichnen muss – vor allem, wenn ich diesen Wirtschaftsdünger nicht im eigenen Betrieb verwerte, sondern an meine Nachbarn abgebe. Und wenn ich diesen Dünger noch in eine Biogasanlage gebe, wo Sie noch einmal eine Faktor-Zwei-Anreicherung haben können, dann brauche ich nichts weiter über die Folgen auszuführen.

Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit.

Diskussion:

Dr. Olaf Steinhöfel: Die Bedeutung, die dem Wasser in beiden Vorträgen zugebilligt wurde, hat mich ein wenig erschreckt. Das Argument kommt ja gerade in Diskussionen mit Praktikern immer wieder. Sie nehmen diese Veränderung des Wassers wahr. Es wird braun und man hat die entsprechenden Auswirkungen. Es werden in der Landwirtschaft auch sehr viele Enteisungsanlagen vermarktet. Ich sehe das Problem quantitativ nicht so massiv. Wenn man Wasser untersucht und man findet mal einen Wert, sagen wir ruhig von 4 Milligramm pro Liter, oder nehmen wir acht Milligramm an, wie Sie es dargestellt haben, und man nimmt diese acht Milligramm mal 100 Liter Wasser, dann komme ich auf 800 Milligramm Eisen. Die

sind jedoch auch in jedem Kilo Totaler Mischration (TMR) gegenwärtig enthalten. Für mich ist das Problem: Ich erkenne diese 100 Liter Wasseraufnahme in Bezug auf die quantitative Eisenaufnahme nicht so. Es sei denn, wir haben das Problem, dass das Eisen im Wasser eine andere Bioverfügbarkeit hat oder eine andere Rolle im Organismus spielt und dadurch eine gesonderte Rolle einnimmt.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Ich möchte das nicht auf das Eisen konzentriert sehen. Durch diese eine Darstellung mit der Einschränkung der Wasseraufnahme von Milchkühen habe ich das vielleicht in die Richtung gelenkt. Es gibt eine neuere Studie aus Holland über die Aufnahme von Zink und Kupfer über das Tränkwasser. Da sind das Zink und das Kupfer in einigen Wässern die entscheidenden i-Tüpfelchen. Die Kollegen in Holland stellten fest, dass sie nach wie vor einen Anstieg der Spurenelementgehalte in der Gesamtaufnahme und in ihren Wirtschaftsdüngern haben. Man muss das also sehr differenziert sehen. Ich stimme Ihnen zu, dass viele Betriebe, vor allem Veredlungsbetriebe, heute eine Enteisenung und eine Entmanganisierung ihres Tränkwassers vornehmen. Trotzdem habe ich dieses Foto mit diesem aufgeschnittenen Rohr bewusst hereingenommen, weil mich das damals so sehr beeindruckt hat. Dazu kommt, dass es eine Versorgungsleitung aus dem öffentlichen Netz war und nicht ein eigener Brunnen.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Wir haben eine größere Feldstudie gemacht zu den Spurenelementgehalten und der daraus folgenden Belastung des Tränkwassers. Ich kann auch nicht sehen, dass das ein großes Problem ist. In einigen Regionen gibt es natürliche Belastungen, die durch die geologischen Formationen bedingt sind, wenn Sie zum Beispiel einen Podsolboden haben. In meiner Heimat ist also ein Eisengehalt von über 5 Milligramm pro Liter fast normal. Etwas anderes schmeckt gar nicht, hätte ich fast gesagt. Es gibt also auch eine gewisse Gewöhnung. Kupfergehalte haben wir bestimmt. Wir hatten jedoch meist die Schwierigkeit, diese zu quantifizieren. Ich habe persönlich noch nie einem Landwirt empfohlen, er sollte eine Enteisenung in einem Betrieb befürworten. Ich habe immer gefragt, ob man nicht einen anderen Weg gehen kann. Denn da wird sehr viel investiert und häufig sind diese Investitionen nicht nötig. Es sei denn, wir haben viel zu hohe solcher Werte. Wobei wir sogar noch 8 bis 10 Milligramm tolerieren würden, und wenn die Tiere es gewohnt sind, vielleicht sogar noch mehr. Aber zum Beispiel bei neu eingestellten Ferkeln, die ein solches Wasser nicht kennen, gibt es dann Probleme. Das muss man dann wohl auch betriebsspezifisch interpretieren. Aber dass das Tränkwasser unter unseren Feldbedingungen in Norddeutschland im Wesentlichen auf großen Schweine- und Geflügelbetrieben ein Problem wäre – da kann ich nur sagen, das ist nicht Fall.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Darf ich noch eine Ergänzung machen, Herr Kamphues? Ich bin beim Eisen und beim Mangan im Tränkwasser schon etwas anderer Meinung als Sie, denn wir dürfen hier nicht nur das landwirtschaftliche Nutztier betrachten, sondern Eisen und Mangan sind erklärte Wachstumsstoffe für Mikroorganismen, die für die Biofilmbildung verantwortlich sind. Und wir finden in Betrieben mit höheren Eisen- und Mangangehalten im Tränkwasser auch mehr Probleme mit Biofilmen.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Wir hatten unlängst eine große Veranstaltung zu dem Thema „Tränkwasser und Biofilm“. Ich sage: Die meisten Biofilme tun gar nichts. Ich empfehle definitiv nicht, dem Wasser wieder etwas Besonderes zuzusetzen, weil man Biofilme hat, sondern ich sage: Der Biofilm ist im Wesentlichen die Folge eines stehenden Wassers – wenn ein Betrieb tote Leitungen hat oder der Verbrauch nur phasenweise erfolgt. Aber wo Wasser fließt und genug abgerufen wird, gibt es dieses Problem eigentlich nicht. Man muss dann auch nach den Ursachen sehen. Wir haben in den Biofilmen von der Mikrobiologie her eigentlich keine Bakterien, die wir beispielsweise den enteropathogenen Bakterien zuordnen würden. Wir wurden verschiedentlich aufgefordert, zu untersuchen, ob wir Biofilm und Salmonellen in einen Zusammenhang bringen könnten. Wir haben also 200 Wasserproben aus Schweinebetrieben direkt an der Tränke abgerufen. Nicht eine einzige Probe davon war po-

sitiv. Das heißt also, da mögen Keime drin sein, aber im Biofilm in einem Rohr sind nicht die pathogenen Erreger, die uns sonst zu schaffen machen. Das ist die Quintessenz.

Dr. Ingrid Halle: Gibt es denn wirklich konkrete Krankheiten, die durch die hohen Eisengehalte im Mischfutter bei bestimmten Tierarten ausgelöst werden? Das wird nun mal aufgenommen und wir gehen mal davon aus, dass es zum großen Teil wieder ausgeschieden wird. Es kommt dann über das Exkrement wieder auf die Pflanze. Dadurch kommt es dann zur Anreicherung in der Pflanze, und wenn nicht, was passiert denn dann mit dem Eisen, bleibt das im Boden liegen?

Prof. Dr. Hans Schenkel: Das Eisen bleibt natürlich zum Teil auf dem Boden liegen, aber Sie müssen natürlich auch sehen, wenn Sie diese Eisenbestandteile zum Beispiel im Silo haben, dann haben Sie pH-Wert-Änderungen und kurzkettige Fettsäuren, die eventuell das Eisen mobil machen können. Von daher würde ich davor warnen, das alles als inerte Masse nach dem Motto „vorne rein, hinten raus“ zu sehen. Eisen, das aus Abriebprozessen ins Mischfutter kommt, hat wahrscheinlich keinen großen Effekt. Bei der Beurteilung des Tränkwassers mit diesem Eisen hängt es sehr stark davon ab, welche Form das Eisen hat: ob es schon als Eisenoxid ausgeflockt ist oder ob Sie noch Anteile an ionogenem Eisen haben. Dann ist es natürlich sehr aktiv und ist toxikologisch anders einzustufen.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Zur Frage der Eisenaufnahme über das Wasser kenne ich nur den Bericht von Herrn Füll und seinen Mitarbeitern. Aber es gibt durchaus Fälle, bei denen der hohe Eisengehalt über erdkontaminierte Grassilagen zu einem Kupfermangel bei Kühen geführt hat. Ich möchte auch etwas zur Frage der höheren Gehalte sagen. In dieser neuen Arbeit aus der Schweiz haben wir gesehen, dass wir dann in den Bereich über 150 Gramm Rohasche kommen, und dann über 1.500, 2.000 Milligramm Eisen. Das sollte man bedenken. Doch auch da frage ich als Tierernährer wieder kritisch: Ich kenne keinen, der unter diesen Bedingungen eine Kupferbedarfsbestimmung macht. Und deshalb bin ich so vorsichtig und sage: Wenn wir Bedarfsbestimmung machen, dann machen wir das natürlich immer unter optimalen Bedingungen. Wir haben das Stadtwasser oder sogar in den meisten Fällen destilliertes Wasser. Und dann schätzen wir unter diesen Bedingungen den Mindestbedarf an Kupfer. Es wäre doch ganz interessant, wenn Kühe einmal mit einer Grassilage gefüttert werden, die selbst schon so viel Eisen hat. Wie können die dann eigentlich das Kupfer verwerten? Das konnten wir ja nie machen, aber man muss eigentlich nur kritisch darüber nachdenken, welche Bedingungen wir haben, wenn wir Bedarfsableitungen machen.

Dr. Sabine Kruse: Ich wollte noch etwas zum Problem der nativen Gehalte fragen. Sie würden ja den Gehalt einer solchen Silage als nativen Gehalt bezeichnen. Regelungstechnisch ist es bei diesen Spurenelementgehalten so: Wenn ein Zusatzstoff zugegeben wird, dann gilt der Höchstgehalt für die gesamte Ration. Wenn aber kein Zusatzstoff zugesetzt wird, sondern die Silage allein schon diesen hohen Eisengehalt mitbringt, dann gilt dieser Höchstgehalt nicht. Meine Frage ist: Müssten wir das Eisen in der Silage als unerwünschten Stoff kennzeichnen, weil es geeignet ist, die Tiergesundheit zu schädigen? Ein Zusatzstoff kann ja auch durchaus bei einer bestimmten Dosis oder einer bestimmten Verabreichungsform ein unerwünschter Stoff sein. Insofern kann man natürlich darüber nachdenken, ob es hier notwendig ist, Obergrenzen zu setzen. Ich selbst würde mich nicht unbedingt dafür aussprechen, sondern ich würde hier viel eher anregen, über die Kommunikation mit den Landwirten eine gute Praxis zu vermitteln und zu sagen: Deine nativen Gehalte müssten unter diesen oder jenen Produktionsbedingungen vielleicht einmal überprüft werden.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Zum Eisen: Frau Kruse, Sie sind ja wie ich Mitglied in der VDI-Gruppe „Wirkungen von Luftverunreinigungen auf Tiere“. Da haben wir ja die Regelung, dass für manche Dinge, die man futtermittelrechtlich nicht zwingend regeln muss, auf die VDI-Richtlinien zurückgegriffen werden kann. Da haben wir einen Höchstwert für Eisen in der Diskussion. Außerdem kann man sich ja an den NRC-Werten orientieren, man hat also

schon eine Orientierungsmöglichkeit. Ich stimme mit Ihnen überein, im Fall von Eisen jetzt nicht einen Höchstwert als unerwünschten Stoff festzulegen. Man sollte die Sache nicht komplizierter machen, als sie ist. Momentan sind ja sehr viele Empfehlungen im Hinblick auf kontaminationsarme Futtergewinnungsverfahren im Umlauf. Man sollte darauf zurückgreifen.

Auch zu dem Orientierungsrahmen will ich kurz noch eine Bemerkung machen: Wir haben ja damals sehr bewusst auch höhere Werte als Orientierungsrahmen festgelegt, als in der Trinkwasserverordnung festgelegt sind. Wir sind von einer Kalkulation ausgegangen: Wir wollen von den futtermittelrechtlichen Höchstwerten in der Gesamtration die Orientierungswerte so festlegen, dass nicht mehr als zehn Prozent über das Tränkwasser aufgenommen werden kann und dass es nur problematisch wird, wenn diese zehn Prozent Beitrag zur Gesamtaufnahme gravierend überschritten werden.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Wenn wir Grassilagen haben, habe ich noch nie darunter geschrieben: „Ich mache mir über Ihren Eisengehalt Sorgen.“ Ich habe aber schon häufig darunter geschrieben: „Bezüglich des Rohaschegehaltes ist Ihre Probe mehr als auffällig.“ Wenn der Betreffende nachfragt, habe ich ihm gesagt: „Das könnte ein Eisenproblem sein, aber ich kenne noch viel interessantere unerwünschte Stoffe, die mit einer höheren Erdkontamination verbunden sind.“ Und dann habe ich ihm gesagt: „Es gibt auch andere gute Gründe, dass man damit vielleicht etwas zurückhaltend ist, und nicht nur in der Nähe der Elbe.“ Das hat er verstanden.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Es gibt noch eine ältere österreichische Untersuchung, die wirklich flächendeckend Gras- und Grasproduktproben auf ihren Rohaschegehalt und ihre Eisengehalte untersucht hat. Und die hat bei der Grassilage etwa im Durchschnitt zehn Prozent Rohasche und etwa 800 Milligramm Eisen gefunden. Das sind nicht Einzelfälle, sondern es ist eigentlich der Normalfall. Das kann man nicht verbieten, das ist einfach Realität. Ich bin mir nicht sicher, ob das jetzt nur erdige Verunreinigungen sind, dass man beispielsweise beim Silieren durch Maulwurfshaufen gefahren ist, oder ob da nicht einfach auch Staub dabei ist. Staub macht sicher einen großen Anteil aus, weil es nämlich auch das Gras betrifft. Vielleicht sollte man diese aerogenen Emissionen nicht unterschätzen, die als Spurenelementeintrag mit hereinkommen.

Dr. Friedrich Schöne: Eine halbe Verständnisfrage an Herrn Schenkel: Diese Spielwiese für die Mineralfutterhersteller, war das jetzt auf ein Spurenelement gemünzt? Da war auch keine Maßeinheit zu sehen. Dazu müsste man noch etwas wissen, denn mir fallen einige Spurenelemente ein, wo die Spielwiese wesentlich größer ist.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Ich habe das ja nur am Beispiel des Kupfers und des Selens dargestellt. Und 60 Prozent waren jetzt speziell auf diese Milchviehrationen bezogen, und die 60 Prozent ergaben sich beim Selen. Du hast ja selber sehr viel über Jod gearbeitet. Beim Jod liegt der Anteil aus der Supplementierung bei über 90 Prozent. Und beim Kobalt ist es genauso. Ich hatte mal für das Geflügel und für das Schwein berechnet, wie groß die „Spielwiese“ ist. Wir wissen alle über Jod, dass dort die nativen Gehalte fast vernachlässigbar sind. Und beim Kobalt ist es genauso, wobei mir immer noch niemand erklären konnte, warum ich im Schweinemineralfutter unbedingt 15 Milligramm Kobalt haben muss.

Dr. Olaf Steinhöfel: Ich muss doch noch einmal auf das Eisen zurückkommen. Ich akzeptiere durchaus, dass die Verschmutzung sicher das Hauptproblem ist und dass die gute fachliche Praxis bei der Herstellung von Silagen ein wesentlicher Weg ist, um hier die Eisenkonzentration in Rationen zu senken. Wir haben aber in den letzten Jahren festgestellt, dass die Eisenkonzentration je Kilo Rohasche deutlich ansteigt. Das ist schon ein alarmierendes Zeichen. Hier fallen insbesondere die Betriebe auf, die Gärreste verwerten. Dieser starke Eisenansatz zur Entschwefelung der entsprechenden Biogasanlagen bringt gegenwärtig enorme Mengen an Eisen in die Betriebe hinein und die werden natürlich über den Kreislauf wie-

der in das Futtermittel hineinkommen. Solche Gespräche habe ich auf der „EuroTier“ in Hannover mit vielen dieser Anbieter geführt. Das Thema Eisen ist dort allgegenwärtig. Das wird auf der „EuroTier“ sehr stark beworben. Wir sollten aufpassen, dass wir die Bilanz, die an Eisen in so einen Betrieb hineinkommt, auch in der Nahrungs- und Futtermittelkette wiederfinden, die wir hier so kritisch und problematisch diskutieren.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Vielen Dank für den Hinweis. Ich habe vorhin mit vollem Bewusstsein die erforderliche Abstimmung beim Düngemittelrecht und Futtermittelrecht angesprochen. Ein Problem, das wir momentan im Düngemittelrecht haben, insbesondere bei den Wirtschaftsdüngern, ist die Distanz zwischen Ausbringungszeit und Erntezeit bei den Gärresten, wenn sie nicht aus Kofermentation kommen und zu den Wirtschaftsdüngern zählen. Das diskutieren die Futterhygieniker und die Tierhygieniker momentan sehr intensiv. Aber das spielt natürlich auch für solche Probleme eine Rolle. Ich habe mal Modellrechnungen gemacht. Wenn ein bestimmter Prozentsatz an ausgebrachten Gärresten bis zum nächsten Abmähen auf der Pflanze hängenbleibt, was hat das für einen Eintrag zur Folge? Von daher stimmt diese Beobachtung mit meinen Berechnungen sehr gut überein.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Ich möchte mal zu der Frage zurückkommen: Wozu werden Spurenelemente in der Tierernährung und in der Humanernährung eingesetzt? Wir hatten ja heute Vormittag die Diskussion: Wie sind sie für welchen Anwendungszweck oder für welche beworbene Beanspruchung verfügbar. Wenn wir zum Thema und auch zur Beratung hier im BMELV zurückkommen: Wie müssen wir uns weiter aufstellen, die wir im Zulassungsverfahren arbeiten? Ich war auch früher bei der Kommission. Damals ging es gerade um die Probiotika. Wir hatten Arbeitsgruppensitzungen, für die wir die Experten zusammengeholt haben, um neue Parameter für einen bestimmten Anwendungszweck zu definieren. Sei es bei den Probiotika, auch bei den Heimtieren, die Stärkung des Immunsystems und wie viele Versuche man dafür braucht.

Die Frage jetzt an Sie beide: Ist es denn nicht eben auch Zeit, sich jetzt hier in kleinen Kreisen zu treffen, um dann zu diskutieren: Wo ist denn jetzt der Hauptnutzen – und jetzt bleiben wir bei der Ernährungsphysiologie – oder gibt es hier eine Abstufung? Was ist hier erst einmal wichtig? Ist das die Sicherheitsfrage des Tieres? Oder die Gesundheit des Tieres? Dann kommen wir zur Leistung des Tieres. Und das muss man doch auch mal diskutieren: Welche Menge an welchem Zusatzstoff oder Spurenelement brauche ich? Oder wenn es dann eben sein muss, dass ich jetzt mit einem Spurenelement auch noch die Eutergesundheit beeinflusse, dann muss man doch auch eine gewisse Abstufung machen: Bei welchem Parameter befinde ich mich jetzt im Tier, und welche Menge benötige ich da? Mache ich dem Tier durch die Belastung mit der Menge an Spurenelementen, die es ausscheiden oder ab- oder umbauen muss, zu viel körperlichen Druck? Ist die Belastung des Tieres insgesamt zu groß? Das muss man doch erst klären, bevor man überhaupt anfängt, über neue Parameter zu diskutieren. Muss ich nicht erst einmal neue Parameter aufnehmen, um hier wieder einen Schritt zurückzumachen, bevor wir einen Schritt nach vorn machen – zu neuen Beanspruchungen von neuen Einsatzmöglichkeiten von Spurenelementen?

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ich könnte mir schon einiges an Veränderungen oder an Konventionen vorstellen. Ich gehe einmal schrittweise vor. Ich kenne kaum jemanden, der sagt: „Ich will die Grundversorgung über organische Spurenelemente tätigen.“ Es sei denn, wir kämen von der Administration oder den futtermittelrechtlichen Restriktionen auf Werte, wo wir sagen: Jetzt macht es bei der Grundversorgung wirklich Sinn, weil wir dort so niedrige Werte haben. Ich gehe immer noch davon aus, dass die Grundversorgung unter rein ökonomischen Aspekten im Wesentlichen über anorganische Spurenelementverbindungen getätigt wird. Ich kann es mir zumindest ökonomisch zurzeit nicht anders vorstellen. Und jetzt gehe ich in die nächste Stufe und sage: Da ist jemand, der reklamiert für sein Produkt, für seine besondere Ergänzung, eine besondere Wirkung, die mit der Gesundheit, Federkleidentwicklung, der Huf- und Klauengesundheit und so weiter zusammenhängt. Dann muss er doch

auch jetzt schon nachweisen, dass das durch experimentelle Untersuchungen bewiesen ist. Wenn es solche Untersuchungen rechtfertigen, dass wir beispielsweise eine erhebliche Förderung der Klauengesundheit in Sauenbeständen erreichen könnten, dann würde ich dem auch unumwunden zustimmen.

Ich würde es dann aber unter dem Aspekt laufen lassen: Das ist ein diätetisches Ergänzungsfuttermittel. Wofür haben wir Diätfuttermittel? Dann entferne ich mich genau von dem, was ich heute Morgen angesprochen habe. Dann berücksichtige ich zu den klassischen Parametern, die die Tierernährung bisher für die Bedarfsableitung genutzt hat, zusätzliche Parameter. Aber es ist doch nichts Unkeusches, dass ich sage: Ich bin mir zum Beispiel bei der Fußballenveränderung sicher, dass ich ganz gezielt da etwas über eine höhere Zinkversorgung erreichen kann, vor allem, wenn ich die Zinkversorgung dann noch über ein organisch gebundenes Element erziele. Damit nutze ich nur die Möglichkeiten, die ich jetzt schon habe.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Das meinte ich nicht. Wenn ich jetzt sage, ich will, dass die Tiere dann gesunde Ballen haben: Ist nicht „bedarfsgerechte Versorgung“ erst einmal auch das gesunde Tier?

Prof. Dr. Josef Kamphues: Dem stimme ich zu. Ich habe heute Morgen ausdrücklich selbstkritisch für die Tierernährung gesagt: Wir haben uns über lange Zeit im Wesentlichen damit begnügt, dass wir bei unseren Versuchstieren eine sehr gute Leistung, eine gute Futtermittelverwertung etc. hatten. Und ich sage noch einmal ganz selbstkritisch: Ich habe auch nicht nachgesehen, wie viele Fußballen von meinen Tieren unter diesen Bedingungen gesund waren. Wir können diese Aspekte aber jetzt in eine Definition mit hereinnehmen. Wir haben doch auch in der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie Bedingungen festgelegt, wo wir sagen: So in etwa prüft man die Phosphorverdaulichkeit. Und genau das kann ich mir vorstellen, dass wir sagen, wenn einer reklamiert: Mein ganz besonderes organisches Produkt mit Zink, mit Kupfer fördert die Eutergesundheit oder die Fußballengesundheit! Dann müssen wir eben sagen: Dann wollen wir dafür aber ein Verfahren haben, das erst einmal ganz sicher die Grundversorgung gedeckt war, dass es sich also um einen spezifischen, besonders prophylaktisch günstigen Effekt handelt. Das kann ich mir sehr wohl vorstellen. Aber es kann nicht jeder einfach hingehen und sagen: Weil ich organisch gebundene Spurenelemente eingesetzt habe, ist das an sich schon ein gesundheitlicher Vorteil. Also das geht nun mal nicht. Dafür haben wir doch die rechtliche Basis!

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Also jetzt muss ich mal einhaken, die Zeit läuft uns weg. Es gibt drei spontane Meldungen zu der Diskussion. Frau Kruse und Herr Windisch? Wer fängt an?

Dr. Sabine Kruse: Ich muss noch mal eine Verständnisfrage stellen. Für mich wird das jetzt so dargestellt, als würden die Euter- und Fußballengesundheit und all diese Einzelgesundheitsaspekte von der Tiergesundheit als solcher abgetrennt werden. Wie wird eigentlich der Bedarf an Spurenelementen oder an Nährstoffen im Tierbereich festgestellt? Gehört zum Bedarf nicht die Gesundheit als Ganzes? Dass das Tier eben nicht kaputte Nägel oder ein kaputtes Fell oder Gefieder hat? Und was wird bei der Bedarfsabschätzung eigentlich beim Nutztier schon mit eingerechnet? Also, wird nicht heute auch schon mit berücksichtigt, dass das Tier eben eine bestimmte Menge an Milch oder an Eiern liefern soll? Oder sind das dann erst die zusätzlichen Dinge, die am Ende über Ergänzungsstoffe kommen und beworben werden?

Prof. Dr. Josef Kamphues: Zum ersten: Während der Untersuchungen für die bislang übliche Bedarfsableitung gehen wir immer davon aus, dass wir es mit gesunden Tieren zu tun hatten. Sonst hätte der betreffende Untersucher vermutlich die Untersuchung abgebrochen. Ich bin aber genauso selbstkritisch und sage: Als ich vor zwanzig Jahren meinetwegen etwas zum Kupferbedarf gemacht habe, habe ich mir nicht am Ende der Legephase eine Ge-

fiederbonitierung angeguckt. Wir haben bei dem Methioninbedarf der Mastpute noch nicht einmal berücksichtigt, ob das eventuell eine ganz besondere Bedeutung für Gefieder und Haut hatte. Die sahen normal aus, und dann war die Bedarfsableitung damit abgetan. Aber je differenzierter ich diesen Grundbegriff „Gesundheit“ betrachte, desto eher habe ich dann auch die Chance zu sagen: Da ist ja vielleicht doch noch ein spezifischer, positiver Effekt. Ich muss doch nicht alles Alte desavouieren, sondern ich sage: Wir haben erst in den letzten Jahren die spezielle Sensibilität entwickelt, dass das mit dazugehört.

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Eine Bemerkung noch aus Sicht der Tierproduktion: Früher haben wir Studien mit zehn oder 100 Tieren gemacht. Wenn da eines aufgefallen ist, nun gut, das war ein Fehler. Jetzt machen wir das mit 1.000 oder 10.000 Tieren, und das ist glaub ich das Problem, das Herr Kamphues angesprochen hat. Herr Windisch?

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Man muss bei der ganzen Diskussion ein bisschen aufpassen. Wir vermengen jetzt nämlich die Werbebotschaften, die mit organischen Spurenelementen verknüpft sind und die deshalb immer ganz spezifisch sind, mit der Frage der Bedarfsableitung. Bedarfsableitungen oder auch „response parameter“ für die Ableitung des Bedarfs können ja durchaus Gesundheitsparameter sein. Man müsste dann in dem Fall prüfen, ob ich das nicht genauso mit einer anorganischen Quelle erreichen kann. Dann habe ich nämlich eine Episode einer marginalen Versorgung, die vielleicht durch hohe Eisengehalte in Silagen entstanden ist, überdeckt. Insofern ist das als „response parameter“ in einer Bedarfsableitung durchaus verwendbar. Wir müssen nur diese gedankliche Kopplung mit einem spezifischen Produkt an der Stelle mal beiseitesetzen. Und dann kann man sagen: Wenn es vielleicht darüber hinaus bei bestimmten Verbindungen noch spezifische Wirkungen gibt, steht das auf einem anderen Blatt. Das muss wieder gesondert nachgewiesen werden. Also das „response parameter“ selbst herzunehmen, ist kein Problem. Man muss nur die Methode der Bedarfsableitung an sich beibehalten.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Ich finde es gut, wenn man Ansätze hat, zusätzliche Parameter in die Bedarfsableitung zu nehmen, und eventuell auf der Diätschiene. Man muss das aber dann von Element zu Element sehr spezifisch diskutieren. Wenn wir bei der Eutergesundheit bleiben, wäre das andere Beispiel jetzt das Selen. Es sind in den letzten drei Monaten ungefähr zehn Arbeiten in der internationalen Literatur erschienen, die nachzuweisen meinen, dass durch die Zulagen organischer Selenverbindungen die Eutergesundheit verbessert wird. Bei dieser Dosierung mit organischen Selenverbindungen ist damit aber verbunden, dass der Selengehalt in der Milch und im Fleisch ansteigt. Und das wäre jetzt die Herausforderung für die Humanernährer: Wollen Sie diesen Zusatz nutzen? Das Tier hat von dem Selen in der Muskulatur und in der Milch nichts. Es sei denn, dass das Kalb ein bisschen besser mit Selen versorgt wird, wenn ich dem Kalb die Milch verfüttere. Das ist ein Beispiel, bei dem die Fragestellungen aus dem Humanbereich und aus der Tierernährung sehr eng miteinander verflochten sind.

Dr. Sabine Kruse: Herr Schenkel hat mir schon meine Frage vorweggenommen. Ich denke, es wäre schon wichtig, dass wir eine Formulierung oder eine Sprachregelung haben, wie wir eigentlich dazu stehen: Wie wird die Anreicherung von Fleisch, Milch und Eiern mit diesen Dingen von der Lebensmittelseite gewünscht? Das ist ja im Moment gerade ein großer Trend. Ist das eigentlich eine Sache, die man weiterverfolgen soll, oder ist das etwas, was, aus welchen Gründen auch immer, überhaupt nicht gewünscht wird?

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Ich kann vielleicht noch mal verstärken, dass wir in der Humanernährung eigentlich relativ gut versorgt sind. Es gibt natürlich in jeder Bevölkerungsgruppe oder bei jedem Element auch mal ein paar Gruppen, die nicht ganz den Zufuhr-Referenzwert erreichen, was nicht bedeutet, dass sie gleich im Mangel sind. Und wenn wir angereicherte Lebensmittel auf den Markt bringen, und dazu noch tierische Lebensmittel, die zunehmend mehr Mikronährstoffe enthalten, ohne dass es für den Verbraucher bekannt ist

und ohne dass es auch für uns kontrolliert werden kann, dann wird es natürlich zunehmend ein Sicherheitsproblem. Wir müssen zum Glück in Europa nicht mehr wie in Entwicklungsländern aufpassen, dass wir den Bedarf decken, sondern, dass wir nicht zu viel aufnehmen. Und deshalb würde ich sagen: Die Spurenelemente, die für die Tiergesundheit dafür wichtig sind, dass sie eben entsprechende Leistungen bringen können, dass wir Milch und Eier bekommen, die sind in Ordnung. Aber die Tierernährer sollten sich nicht darüber Gedanken machen, dass wir auch als Menschen nicht zu viel davon bekommen.

Frage: Sie sprechen mir aus der Seele. Also, wenn man jetzt auf einmal Lebensmittel bekommt, in denen sehr viel Selen enthalten ist, dann muss man wissen wie viel. Weil die therapeutische Breite von Selen sehr gering ist, und Sie benötigen ja nur 55 Mikrogramm, und die DGE sagt, nur 30 bis 70 Mikrogramm. Und wenn man dann mit jedem Stück Fleisch oder mit jedem Ei schon 10 Mikrogramm bekommt, dann ist man sehr schnell an einer Grenze, an der Sie dann den Bedarf überschreiten und ein Risiko haben.

Dr. Sabine Kruse: Ja, aber ich glaube, ich stimme Ihnen aus wissenschaftlicher Sicht und auch sicherlich aus Sicht unseres Hauses vollkommen zu. Aber wenn man die Praxis sich anschaut oder die Realität, dann wollen die Leute lieber etwas über Fleisch oder über die Milch aufnehmen, weil das nämlich natürlich ist, anstatt unter Umständen irgendwelche Nahrungsergänzungsmittel zu sich zu nehmen. Der Trend, solche angereicherten Produkte zu sich zu nehmen, wie zum Beispiel Ei mit Omega-3-Fettsäuren, ist doch etwas Tolles. Ansonsten könnte man es ja auch gesondert zusetzen, wenn man es denn braucht. Also dieser Trend scheint mir doch im Lebensmittelbereich durchaus da zu sein.

Dr. Olaf Richter: Wir haben in den letzten Jahren Probleme mit Rinderlebern, und zwar im Hinblick auf Kupfer. Wenn man sie nach dem Grenzwert der Rückstandshöchstmengeverordnung beurteilen würde, müssten wir praktisch jede zweite Probe beanstanden. Wir gehen davon aus, dass Kupfer nie aus kupferhaltigen Pestiziden kommt, sondern mit Sicherheit aus Mineralstoffgemischen oder Futtermitteln. Meine Frage dazu: Sind diese Werte, diese Grenzwerte oder Rückstandshöchstmengen mit Ihnen als Futtermittelexperten abgestimmt? Es gibt da eine Diskrepanz. Wenn ich davon ausgehe, dass dieser Grenzwert toxikologisch richtig und gut festgelegt ist, würde ja das bedeuten, dass die Kupfersupplementierung in Futtermitteln eigentlich gar keinen Sinn macht und bei Rindern eigentlich außen vor bleiben müsste – dass die praktisch nicht mehr angewendet werden dürfte, um diesen Grenzwert einzuhalten.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Sie sprechen natürlich eine Sache an, die hier das BfR, das Bundesministerium und andere auch momentan sehr intensiv beschäftigt. Für mich ist das Ganze ein Schmarren. Dieser Höchstwert für Kupfer kommt aus der Pflanzenschutzmittelanwendung, wo vor allem im Biolandbau enorme Mengen an Kupfer nach wie vor als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden. Und wie dieser Wert zustande kommt? Das konnte ich noch nie nachvollziehen. Ich habe mir mal die Mühe gemacht, in der Literatur nachzuschauen, wo die Kupfergehalte liegen, wenn wir die Rinder bedarfsgerecht versorgen. Das, was Sie beanstanden, sind zum Teil Leber-Kupfer-Gehalte bei einer bedarfsgerechten, völlig normalen Versorgung. Ich weiß nicht, wo die Pflanzenschützer diesen Wert abgeleitet haben. Also für mich ist das schlicht und einfach ein Schmarren. Aber ich verstehe Sie: Es gibt keine Kupferhöchstwerte und Sie sind auf diesen Höchstwert zur Beurteilung irgendwie angewiesen. Also ich halte diesen Wert für äußerst problematisch.

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: So, liebe Kolleginnen und Kollegen, wir haben am Ende jetzt ein sehr spannendes Feld berührt. Es ging ja zäh los: Wir haben uns zuerst am Eisen festgebissen, aber jetzt wurde es ja richtig spannend. Wir haben morgen, wenn Sie sich die Tagesordnung mal anschauen, 45 Minuten Zeit in der Diskussion aus dem Lebensmittelbereich und noch mal 45 Minuten Abschlussdiskussion. Ich bitte Sie, sich weitere Fragen für morgen aufzuheben.

3 Bewertung und Analytik von Spurenelementen

*Moderation: Prof. Dr. Wilhelm Windisch
TU München*

3.1 Kriterien zur Bewertung von Spurenelementen als Futtermittelzusatzstoff

*PD Dr. Helmut Schafft
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin*

Die Bewertung der Sicherheit von Spurenelementen ist unter anderem die Aufgabe des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Futtermittelzusatzstoffen auf nationaler Ebene. Das Inverkehrbringen und die Verwendung von Zusatzstoffen in Futtermitteln sind EU-weit durch die Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung geregelt. Zielsetzung dieser Verordnung ist die Einführung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Zulassung und Verwendung von Futtermittelzusatzstoffen sowie die Festlegung von Bestimmungen für die Überwachung und Kennzeichnung von Futtermittelzusatzstoffen und Vormischungen. Futtermittelzusatzstoffe dürfen danach in der EU nur in Verkehr gebracht und verwendet werden, wenn sie zuvor gemäß den Vorgaben der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zugelassen wurden.

Ein Futtermittelzusatzstoff wird nur dann zugelassen, wenn der Antragsteller angemessen und ausreichend nachgewiesen hat, dass der Stoff bei Verwendung entsprechend den Bestimmungen der Verordnung sicher ist (Bewertung der Sicherheit des Futtermittelzusatzstoffes). Der Futtermittelzusatzstoff darf sich nicht schädlich auf die Gesundheit von Tier und Mensch oder auf die Umwelt auswirken, nicht in einer Weise dargeboten werden, die den Anwender irreführen kann, darf keinen Nachteil für den Verbraucher durch die Beeinträchtigung der Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse mit sich bringen und darf den Verbraucher bezüglich der Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse nicht irreführen. Das Verbot der Irreführung des Verbrauchers bezüglich der Beschaffenheit der Lebensmittel tierischen Ursprungs ist immer wieder Anlass für Diskussionen insbesondere im Hinblick auf die Verwendung solcher Zusatzstoffe, deren Zweckbestimmung die Beeinflussung der Qualität tierischer Erzeugnisse ist. Die fütterungsbedingte Anreicherung von Spurenelementen in verzehrbaren Geweben des Lebensmittel liefernden Tieres steht dabei vor allem in der Kritik. Von Teilen der Bevölkerung wird dies als Irreführung des Verbrauchers angesehen.

Über die Verabreichung von Futtermittelzusatzstoffen an Lebensmittel liefernde Tiere ist ein erheblicher Spurenelementeintrag in Lebensmittel tierischen Ursprungs möglich. Höchstgehalte für Spurenelemente in Futtrationen werden deshalb in der Regel nicht nur auf Basis toxikologischer Befunde festgelegt, sondern auch, um eine übermäßige Einlagerung in verschiedenen Geweben beim Lebensmittel liefernden Tier zu vermeiden. Darüber hinaus gilt es zudem vergleichsweise hohen Einträgen von Spurenelementen in die Umwelt entgegenzuwirken. Dazu ein Beispiel: Bei den in Deutschland üblichen Formen der Schweinemast kann man modelltheoretisch die maximalen Aufnahmemengen von Kupfer und Zink kalkulieren, und zwar unter der Annahme, dass nur Rationen an die Masttiere verfüttert werden, deren Kupfergehalte den futtermittelrechtlichen Bedingungen entsprechen. Danach beläuft sich die maximale Aufnahme an Kupfer bei einem Mastschwein im Laufe seines Lebens auf 10 bis 11 Gramm. Von dieser Kupfermenge verbleibt nicht viel in den Körpergeweben des Schweines. Die größten Anteile werden im Verlauf der Mastperiode mit der Gülle wieder ausgeschieden. Wenn wir von circa 47 Millionen Schweineschlachtungen pro Jahr in Deutschland ausgehen, dann lässt sich kalkulieren, dass allein über die Gülle der Mastschweine jedes Jahr in Deutschland ungefähr eine Menge von 500.000 kg Kupfer anfallen. Diese Kupfermengen werden auf die mit Gülle gedüngten landwirtschaftlich genutzten Flä-

chen Deutschlands wieder ausgebracht. Eine ähnliche Kalkulation lässt sich für das Spurenelement Zink vornehmen. Zink akkumuliert ebenfalls nicht im Tierkörper. Mastschweine nehmen über das Futter summarisch eine Menge von bis zu 40.000 mg Zink im Verlaufe der Mastperiode auf.

Anlass für das Symposium waren unter anderem Überlegungen der EU-Kommission, Höchstgehalte für Spurenelemente in Abhängigkeit von der jeweiligen Bindungsform festzulegen, ohne dass ein schlüssiges Bewertungskonzept auf Basis valider Daten – und möglicherweise auch unter Verwendung von Angaben zur Bioverfügbarkeit der jeweiligen Futterzusatzstoffe – erarbeitet worden wäre. In diesem Zusammenhang zeigten sich dann auch noch gravierende Probleme auf dem Gebiet der chemischen Analyse, was dazu führt, dass keine methodisch hinreichenden Begründungen des Nachweises der ausgelobten Bindungsformen der Spurenelemente möglich sind (organisch gebundene Spurenelementquellen versus mineralische Quellen). Am Beispiel des Selens ist aktuell nachzuweisen, dass zwischen der Zweckbestimmung der Zulassung von Spurenelementen als Futtermittelzusatzstoff und den Formen der Auslobung, mit denen entsprechende Produkte in der landwirtschaftlichen Praxis beworben werden, große Differenzen bestehen. Aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes sowie der Futtermittelsicherheit sind auch Tendenzen in der landwirtschaftlichen Praxis, EU-weit festgelegte Höchstgehaltsregelungen für Spurenelemente mit Dosierungsempfehlungen gleichzusetzen, in keiner Weise zu akzeptieren. Die Befunde vergleichsweise hoher Konzentrationen verschiedener Spurenelemente (insbesondere Cu), aber auch Vitamine (Vit A/Retinol) in ausgewählten tierischen Geweben (vor allem Lebergewebe) und die daraus resultierenden potenziellen gesundheitlichen Risiken für spezifische Verbrauchergruppen, die solche Lebensmittel häufig und in vergleichsweise hohen Mengen verzehren, werden von der Öffentlichkeit mit zunehmendem Unmut wahrgenommen. Ergänzt wird das Problemfeld der Bewertung von Spurenelementen als Futtermittelzusatzstoffe durch das wachsende Umweltbewusstsein der Bevölkerung und den damit verbundenen Bestrebungen, die Ausscheidungsrate an Spurenelementen bei landwirtschaftlichen Nutztieren nachhaltig zu reduzieren. Die angeführten Aspekte haben unter anderem Auswirkungen auf die Tiergesundheit, die Lebensmittelsicherheit sowie die Umwelt und unterstreichen die Forderung nach der Entwicklung eines Gesamt-Bewertungskonzepts für Spurenelemente.

Gegenwärtig sind Bestrebungen zu beobachten, über den Einsatz geeigneter Futtermittelzusatzstoffe spezielle Spurenelemente in Lebensmitteln tierischen Ursprungs anzureichern. Ein Ziel scheint zu sein, diese Lebensmittel vergleichsweise hochpreisig auf den Markt zu bringen und dem Verbraucher einen besonderen (gesundheitlichen) Nutzen zu versprechen. Angesichts solcher Entwicklungen müssen wir uns die Frage stellen, ob eine Anreicherung von Lebensmitteln tierischen Ursprungs mit Spurenelementen (gesellschaftlich) eigentlich erwünscht ist?

Der Zweck und die Funktion des Einsatzes von Zusatzstoffen ist in der VO (EG) Nr. 1831/2003 niedergelegt. Es geht zum einen darum, den Ernährungsbedarf der Tiere zu decken, und zum anderen darum, die Tierernährung, die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere positiv zu beeinflussen (Wirksamkeit des Futtermittelzusatzstoffes). Die Bedingungen für eine Zulassung als Futtermittelzusatzstoff sind EU-weit einheitlich geregelt. So muss der Zusatzstoff unter anderem entweder die Beschaffenheit des Futtermittels (wie Fließfähigkeit, Schmelzbarkeit, Stabilität oder Lagerfähigkeit) positiv beeinflussen oder die Beschaffenheit der tierischen Erzeugnisse. Der Zusatzstoff darf nicht in einer Weise dargeboten werden, die den Anwender irreführen kann. Jetzt sind wir an einem Punkt angekommen, der in meinen Augen etwas Besonderes darstellt, nämlich das Verbot der Irreführung. Das Verbot der Irreführung und der Täuschungsschutz: zwei hohe Güter. Erste staatliche Reglementierungen im Futtermittelbereich datieren aus dem Jahre 1889, als im damaligen Königreich Sachsen festgestellt wurde, dass durch Verfütterung einer Kleie Tiere erkrankt und verendet waren und dass Kinder, die Milch von den erkrankten Kühen getrunken hatten, ebenfalls erkrankten. Es war sicherlich nur ein Vorfall am Rande des damaligen Tagesgeschehens, aber

es war Anlass genug, den damaligen Sächsischen Landeskulturrat zu Untersuchungen und Schritten anzuregen, die – über Jahrzehnte hinweg – zur Entwicklung der Gesetzgebung im Bereich der Futtermittelsicherheit geführt haben.

Als erste staatliche Reglementierung im Futtermittelbereich kann die Verordnung über Mischfutter vom 8. April 1920 gelten, die durch das Futtermittelgesetz vom 22. Dezember 1926 abgelöst wurde. Die staatliche Reglementierung des Verkehrs mit Futtermitteln wurde damals insbesondere mit den Interessen der Landwirte begründet, da diese vor Übervorteilung geschützt werden sollten. Darüber hinaus ließ der wachsende Futtermittelimport eine Kontrolle als notwendig erscheinen. Die „Ratio“ der Vorschriften für das Futtermittelgesetz von 1926 kann somit umschrieben werden als Schutz des Abnehmers von Futtermitteln vor Täuschungen, unter gleichzeitiger Wahrung der berechtigten Interessen des Handels in einem – wie es damals schien – wohlausgewogenen Umfang.

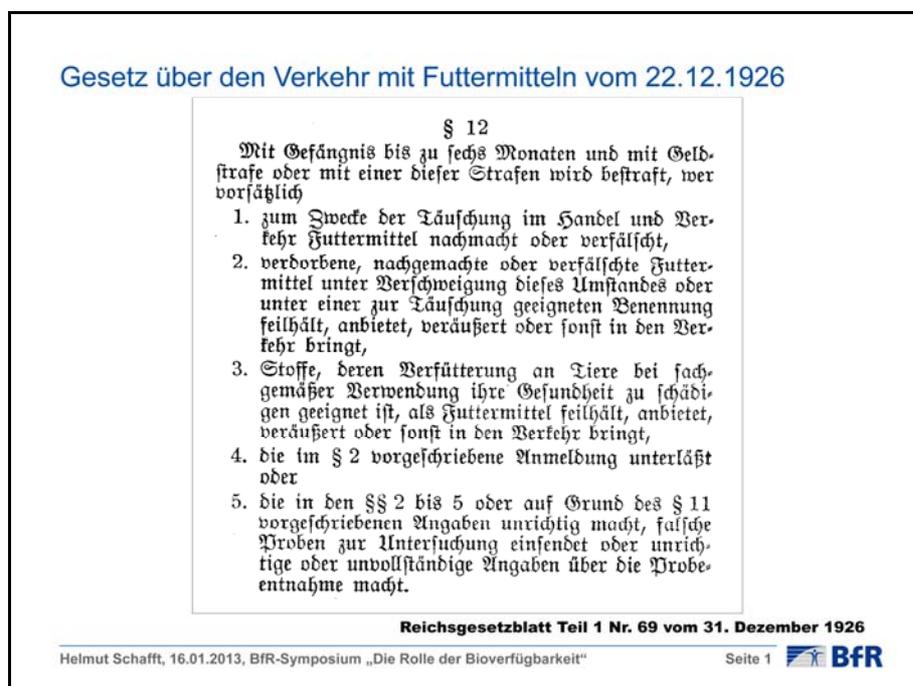


Abb. 1: Paragraph 12 des Gesetzes über den Verkehr mit Futtermitteln (1926)

Im Futtermittelgesetz von 1926 findet sich in Paragraph 12 der Hinweis, dass mit Gefängnis bis zu sechs Monaten und mit Geldstrafe bestraft wird, wer vorsätzlich (i) zum Zwecke der Täuschung im Handel und Verkehr Futtermittel nachmacht oder verfälscht, (ii) verdorbene, nachgemachte oder verfälschte Futtermittel unter Verschweigung dieses Umstandes oder unter einer zur Täuschung geeigneten Benennung feilhält, anbietet, veräußert oder sonst in den Verkehr bringt oder (iii) Stoffe, deren Verfütterung an Tiere bei sachgemäßer Verwendung ihre Gesundheit zu schädigen geeignet ist, als Futtermittel feilhält, anbietet, veräußert oder sonst in den Verkehr bringt.

Der nächste Aspekt handelt von den sogenannten „Diätfuttermitteln“, die gar nicht so heißen, sondern unter der Bezeichnung firmieren: „Futtermittel für besondere Ernährungszwecke“. Dahinter verbergen sich Futtermittel und Futtermittelmischungen, die aufgrund einer besonderen Zusammensetzung oder des Herstellungsverfahrens einem besonderen Ernährungszweck dienen können. Ein besonderer Ernährungszweck ist auf die spezifischen Ernährungsbedürfnisse von Tieren ausgerichtet, deren Verdauungs-, Absorptions- oder Stoffwechselfvorgänge gestört sind. Diese Störungen können vorübergehend (z.B. Ketose bei Milchkühen nach der Kalbung) oder dauerhaft (z.B. Diabetes) sein. Diätfuttermittel dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn der vorgesehene Verwendungszweck in ein spezifi-

sches Verzeichnis aufgenommen wurde und wenn sie die wichtigsten Ernährungsmerkmale des entsprechenden besonderen Ernährungszweckes gemäß dem Verzeichnis erfüllen. Entscheidend ist, dass wichtige Merkmale des besonderen Ernährungszweckes genau beschrieben werden. Fütterungsarzneimittel gehören nicht zu den Futtermitteln für besondere Ernährungszwecke. Der Zweck der Futtermittel für besondere Ernährungszwecke ist, spezifische Ernährungsbedürfnisse von Tieren zu erfüllen. Mit Blick auf diese Gruppe fällt es nicht leicht, Kriterien zu etablieren, nach denen eine Bewertung der Sicherheit vorgenommen werden kann. Wir bewegen uns hier nicht selten in einer Grauzone, in einem Spannungsfeld, zwischen Futtermittelzusatzstoffen auf der einen Seite und Stoffen bzw. Zubereitungen mit pharmakologischer Wirkung auf der anderen Seite. Seit dem Jahre 2009 wurde die Begriffsbestimmung für „Futtermittel für besondere Ernährungszwecke“ dahingehend geändert, dass grundsätzlich alle Kategorien von Futtermitteln Diätfuttermittel sein können. Damit können auch Futtermittelzusatzstoffe, Vormischungen oder Einzelfuttermittel als Diätfuttermittel in Verkehr gebracht werden. Aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes erscheint eine breite Diskussion über den Zweck des Einsatzes, die Rolle, Funktion sowie die Bewertung von Spurenelementen in Form sogenannter Diätfuttermittel notwendig.

Eines der wesentlichen Grundprinzipien der Futtermittelsicherheit lautet, dass Futtermittel nicht verfüttert werden dürfen, wenn davon auszugehen ist, dass sie die Gesundheit von Mensch oder Tier beeinträchtigen oder sich nachteilig auf die tierische Produktion auswirken können. Dieser Grundsatz ist durch Paragraph 17 des Gesetzes zur Neuordnung des Lebensmittel- und des Futtermittelrechtes vom 1. September 2005 (LFGB) sichergestellt. Die nationale Regelung entspricht den Anforderungen, die im Artikel 15 der sogenannten Basisverordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit festgeschrieben wurden: „Futtermittel, die nicht sicher sind, dürfen nicht in Verkehr gebracht oder an der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere verfüttert werden“. Eine Definition dessen, was unter dem Begriff „sicher“ zu verstehen ist, findet sich allerdings weder im LFGB noch in der EU-Basisverordnung. Die Aufgabe der Konkretisierung und Auslegung entscheidender Begriffe überlässt man entweder der (höchstrichterlichen) Rechtsprechung oder man versucht, die „Lücken“ durch komplementäre Gesetze, Verordnungen und Richtlinien zu füllen.

Bei der Vermeidung von gesundheitlichen Beeinträchtigungen beim Anwender von Futtermittelzusatzstoffen müssen wir im Futtermittelbereich auch die Situation derjenigen Menschen betrachten, die mit diesen Zusatzstoffen umgehen: Menschen, die Futtermittelzusatzstoffe herstellen, abpacken, transportieren und so weiter. Diese Menschen sind unter Umständen einer sehr deutlich erhöhten Exposition gegenüber diesen Futterstoffen ausgeliefert, verglichen mit den Bedingungen des lebensmittelproduzierenden Tieres oder des Verbrauchers, welcher Lebensmittel tierischen Ursprungs verzehrt.

Lebensmittel tierischer Herkunft sind überwiegend reich an Protein bzw. lebensnotwendigen Aminosäuren. Daneben enthalten sie verschiedene wichtige Fettsäuren sowie Mineralstoffe und Vitamine. So enthält Milch hohe Mengen an Calcium und Phosphor, außerdem Zink, Jod und andere Spurenelemente wie z.B. Selen sowie viele Vitamine. Fleisch ist reich an Aminosäuren und Fettsäuren und stellt eine wertvolle Quelle für Phosphor, Eisen und weitere Mineralstoffe sowie verschiedene Vitamine dar. In diesen Lebensmitteln tierischer Herkunft lassen sich die Konzentrationen an verschiedenen Inhaltsstoffen durch die Fütterung und Tierernährung wesentlich beeinflussen. Dies kann sowohl durch die Zusammensetzung der Futterration geschehen (z.B. variierende Anteile von Kraffutter und Grundfutter bei laktierenden Rindern) als auch durch die Supplementation der Basisration mit verschiedenen Futtermittelzusatzstoffen. Nachfolgend wird anhand ausgewählter Beispiele gezeigt, in welchem Umfang Inhaltsstoffe in der Milch sowie im Fleisch durch die Fütterung und Rationsgestaltung beeinflusst werden können.

Beispiele für den carry over von Spurenelementen aus dem Futter in Lebensmittel tierischen Ursprungs

Influence of animal nutrition on trace element transfer into food of animal origin (acc. to Spolders et al., 2011; Flachowsky 2007)

	Milk	Meat
Copper	-	(Liver:+++)
Zinc	+	+
Iodine	+++	(+)
Selenium	++	++

+++	Transfer rate	> 10 %
++	Transfer rate	5 bis 10 %
+	Transfer rate	1 - 5 %
(+)	Transfer rate	< 1 %
-	no transfer	

Helmut Schafft, 16.01.2013, BfR-Symposium „Die Rolle der Bioverfügbarkeit“ Seite 1 

Abb. 2: Beispiele für den Carry-over von Spurenelementen aus dem Futter in Lebensmitteln tierischen Ursprungs

Die Möglichkeiten der Anreicherung bestimmter Nährstoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs lassen die Frage berechtigt erscheinen, ob es des „Guten“ nicht auch zu viel sein kann. In diesem Zusammenhang sind Bestrebungen von Bedeutung, Obergrenzen für die vertretbare Aufnahme verschiedener Nährstoffe/Spurenelemente in der Tagesration zu formulieren. Besondere Aufmerksamkeit ist dabei denjenigen Nährstoffen/Spurenelementen zu widmen, bei denen die Spanne zwischen dem Bedarf und der Menge, bei der unerwünschte Nebenwirkungen oder Schäden auftreten, vergleichsweise eng ist. Für Spurenelemente wie zum Beispiel Jod und Selen, aber auch für die Vitamine A und D liegt diese Spanne bei 1 : <5. In dem Maße, in dem es möglich ist, Lebensmittel mit ausgewählten Spurenelementen (oder Vitaminen) anzureichern, ist verstärkt darauf zu achten, dass es durch Mehrfach-Supplementationen nicht zu einer Überversorgung kommt.

Aus Sicht der menschlichen Ernährung wird die Beurteilung der Spurenelementversorgung anhand sogenannter Versorgungs- und Risikokategorien vorgenommen. Die Versorgungskategorie 1 bis 4 charakterisiert das mögliche Risiko eines Mangels (1 = hohes Risiko; 4 = Aufnahme oberhalb der Empfehlungen), während die Risikokategorie (hoch, mittel, niedrig) die Differenz zwischen Empfehlungen und Höchstgehalt repräsentiert (hoch = Faktor <5; niedrig = Faktor >100). Für einige Spurenelemente besteht einerseits das Risiko einer Mangelversorgung (Versorgungskategorie 1), andererseits besteht aber nur eine geringe Spanne zwischen der Versorgungsempfehlung und den zulässigen Höchstgehalten (upper level). Dies führt zu einem nur sehr geringen Spielraum zwischen einer angemessenen Versorgung des tierischen Organismus mit Spurenelementen und einer Überversorgung (siehe dazu: Spolders et al., 2011, Der Praktische Tierarzt 92, H11: 998).

Versorgungs- und Risikokategorien verschiedener Spurenelemente unter Berücksichtigung von Aufnahme und Bedarf des Menschen

<u>Supply category</u>	
1	High risk of a deficiency
2	Possible risk of a deficiency
3	Sufficient supply/intake
4	Intake above the requirements
<u>Risk category</u>	
high	Small range between requirements and "Upper level" (UL, factor < 5)
medium	Medium range (factor 5 – 100)
low	No upper level exist, or factor > 100

Helmut Schafft, 16.01.2013, BfR-Symposium „Die Rolle der Bioverfügbarkeit“ Seite 1 

Abb. 3: Versorgungs- und Risikokategorien verschiedener Spurenelemente unter Berücksichtigung von Aufnahme und Bedarf des Menschen

Grundsätzlich ist bei der Bewertung der Sicherheit immer auch die Frage zu stellen: Wie hoch ist der Grad der Unsicherheit bei der Festlegung einer Dosis, von der angenommen werden kann, dass bei langfristiger Überschreitung des festgelegten Wertes eine potenzielle negative Wirkung auf die Gesundheit des Lebensmittel liefernden Tieres oder des Verbrauchers nicht ausgeschlossen werden kann? Bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken ist somit oftmals nicht der Grad des Wissens von Bedeutung, sondern der Grad unseres Unwissens. Die Bewertung des gesundheitlichen Risikos des Lebensmittel liefernden Tieres durch die Aufnahme von Spurenelementen in Form von Futtermittelzusatzstoffen ist aus methodischen Gründen sehr kompliziert. Und weitgehend unbeantwortet ist bis heute die Frage, ob eine als „sicher“ bewertete Dosis gleichzeitig auch das Maß des hinzunehmenden Risikos repräsentiert.

3.2 Möglichkeiten zur Bestimmung der Bindungsform von Spurenelementen

*Prof. Dr. Bernhard Michalke
Helmholtz-Zentrum München*

Vielen Dank, dass ich die Gelegenheit habe, Ihnen heute etwas über die Möglichkeiten der Bestimmung von Bindungsformen der Elemente zu berichten. Über Elementspezies haben wir heute ja schon öfter etwas gehört, dass davon natürlich die Bioverfügbarkeit/Mobilität abhängt. Es ist aber ganz entscheidend, dass davon dann auch später der Metabolismus im Körper des Tieres beziehungsweise des Menschen abhängt.

Ich möchte Ihnen im ersten Teil meines Vortrags ganz grundsätzlich zeigen, worauf man achten muss, wenn man Speziesanalytik betreibt, wie das überhaupt vor sich geht, und im zweiten Teil, der sehr viel kürzer gefasst ist, das in einem Beispiel kurz demonstrieren.

Da über Spezies und Speziesanalytik sehr viel gerätselt wurde beziehungsweise häufig Missverständnisse aufgetaucht sind, hat die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) im Jahr 2000 ein Regularienwerk und eine Publikation herausgegeben. Darin

wird ganz klar festgelegt: Unter den chemischen Spezies eines Elements versteht man seine ganz spezifische Form – entweder als molekulare Struktur oder als Komplexstruktur oder eben in verschiedenen Oxidationsstufen bzw. Wertigkeiten. Das ist an dieser Stelle interessant, weil wir heute zum Beispiel schon etwas zu Kupfer, Zink und Eisen gehört haben. Eisen (0) als solches ist auch eine Spezies, aber als Eisenblock, der als solcher nicht in einem Futtermittel vorkommt.

Unter der „Speziation eines Elements“ versteht man die Verteilung dieser Elementspezies in einer Probe. Die Gesamtmasse eines Elements ist also die Summe dieser Elementspezies. Davon weiter unterschieden wird die Speziesanalytik. Darunter versteht man die analytische Aktivität, um diese Spezies zu messen. Und das bedeutet wirklich, sie eindeutig zu identifizieren und auch zu quantifizieren, und zwar in einer repräsentativen Probe, und das Ganze unter Qualitätssicherung. Das ist oft gar nicht so einfach. Die Qualitätssicherung und Kontrolle bei dieser Analytik möchte ich Ihnen auch noch zeigen, damit Sie sehen, dass da einiges passieren kann und Sie unter Umständen Artefakte messen könnten.

Abgegrenzt davon, aber dennoch wichtig, gibt es die operationell definierte Speziescharakterisierung. Warum „operationell“ und „nur“ Charakterisierung und nicht Identifizierung? Weil wir am Ende häufig keine Identifizierung der ursprünglich vorliegenden Spezies mehr machen können. „Operationell“ deswegen, weil unsere analytische Vorgehensweise das Ergebnis bereits vordefiniert. Das ist bei Extraktionsverfahren sehr häufig so. Ich werde Ihnen das noch etwas detaillierter zeigen. Denn wir haben keine Flüssigkeiten, aber die Speziesanalytik ist darauf angewiesen, Flüssigkeiten zu analysieren. Wenn wir also Festsubstanzen haben, zum Beispiel Futtermittel, müssen wir Extraktionsverfahren anwenden. Die Wahl eines Extraktionsverfahrens, also die Wahl der Schritte, die aufeinander folgen, bedingt bereits, dass wir bestimmte Ergebnisse vordefinieren.

Was sind Beispiele für Elementspezies? Sehr entscheidend sind verschiedene Oxidationsstufen wie Eisen (II) oder (III) oder Kupfer (I) oder (II). Metallorganyle kommen in der Umwelt häufiger vor. Sie schlagen auch wieder auf den Menschen zurück. Das können Organozinnverbindungen sein, also z.B. Monobutylzinn, Dibutylzinn oder Tributylzinn. Derartige Verbindungen sind sehr stabil. Unter die Organometallkomplexe fallen in erster Linie alle Metalloenzyme, aber auch niedermolekulare Elementverbindungen, zum Beispiel Selenoaminoacidsäuren. Im wässrigen Bereich gibt es ionische Spezies, hydratisierte Ionen, hochdisperse Kolloide, die mit Metallen verbunden sind, oder die Metalle selbst als Kolloide. Es ist wichtig, dass der Sachverstand des Speziesanalytikers von Anfang an mit involviert ist, also bereits bei der Probennahme über die Lagerung und Probenvorbereitung bis zur Analyse. Er muss auch das geeignete Verfahren auswählen.

Ich werde Ihnen die Verfahren vorstellen und werde Ihnen auch zeigen, welche Fehlerquellen wir haben. Das bedeutet, dass wir das Ganze unter Qualitätssicherung machen sollten. Ganz wichtig ist, dass wir Kontaminationen und Verluste oder die Umsetzungen von Spezies in andere Bindungsformen etwa durch Oxidation, ausgelöst durch Luftsauerstoff oder bakterielle Tätigkeit, vermeiden. Und wir sollten eine eindeutige Identifizierung schaffen, unter Umständen mit sogenannten orthogonalen Identifikationskonzepten, die ich Ihnen auch zeigen möchte.

Was kann denn alles bei der Probennahme passieren? Wir müssen darauf achten, dass es eine repräsentative Probe ist. Ein Beispiel: Eine Bodenprobe kann Kieselsteine enthalten. Wenn ich nur den Kieselstein nehme, dann habe ich eine völlig andere Zusammensetzung, als wenn ich den Humusanteil nehme. Ähnliches kann bei einer Futtermittelprobe passieren: Wenn ich eine Probe habe, die vielleicht nicht ganz homogen ist, habe ich gleiche Probleme, wenn ich hier Pflanzenteile oder Zusätze nehme.

Die Probeannahmezeit ist natürlich kurz, um eine bakterielle Tätigkeit auszuschließen. Ein typischer Fall für eine Kontamination wäre, wenn wir etwa Stahlbestecke zur Probenentnahme nehmen – Skalpelle oder dergleichen. Wenn wir mit der so entnommenen Probe später eine Eisenspeziesanalytik machen wollen, dann haben wir durch den Edelstahl bereits diverse Eisenspezies in die Probe hereingebracht, daneben aber auch Mangan, Chrom und Nickel. Auch die Lagerung kann ein Problem darstellen. Eigentlich sollen wir darauf achten, die Proben nur kurz zu lagern, etwa bei vier Grad Celsius. Dadurch vermeiden wir Tau- und Gefrierzyklen. Allerdings benötigen wir in der Regel Rückstellproben. Die müssen langzeitgelagert werden. Das beste Verfahren hierfür ist die Lagerung in flüssigem Stickstoff bei minus 196 Grad Celsius.

Extraktionen sind in aller Regel notwendig, wenn wir Festsubstanzen haben. Hier kommt es darauf an, ob wir bereits eine Zielrichtung haben. Ich nenne einige Beispiele: Wenn es uns nur interessiert, ob wir wasserlösliche Spezies haben, dann genügt eine Wasserextraktion. Wenn wir etwa nur interessiert sind, was im Magen-Darm-Trakt passiert, dann können wir einen simulierten Magensaft als Extraktionsmittel verwenden oder verdünnte Salzsäure (HCl), Proteasen oder Lysozyme. Wir befassen uns in unserer Forschungsgruppe damit, native, also unveränderte Spezies zu extrahieren. Das ist am aufwendigsten. Dann muss das Extraktionsverfahren an die Probe pH-adaptiert sein, damit wir keinen pH-Schock verursachen. Veränderungen durch bakterielle Tätigkeit oder Oxidation vermeiden wir durch niedrigste Temperaturen und den Ausschluss von Luftsauerstoff.

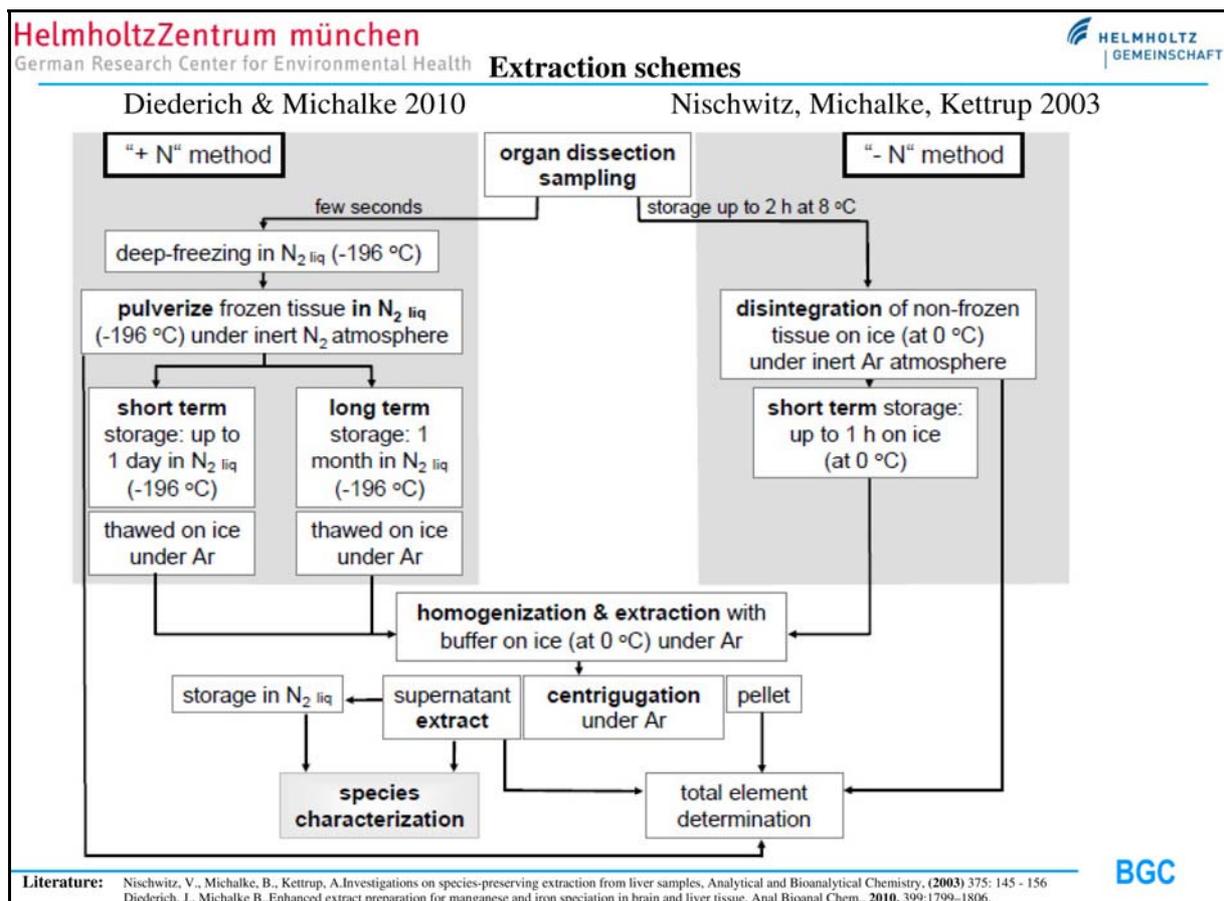


Abb. 1: Zwei Methoden der Extraktion im Vergleich

Hier sehen Sie zwei Verfahren. Das zuletzt entwickelte sehen Sie auf der linken Seite. Da wird die Probe in flüssigem Stickstoff grob homogenisiert. Sie ist tiefgefroren und man kann sie gut zertrümmern. Darüber haben Sie eine Stickstoffatmosphäre, weil der Stickstoff natür-

lich verdampft. Dieses mehr oder weniger homogene Pulver wird dann unter Argonatmosphäre auf Eis überführt. Dort wird sie langsam getaut und dann werden mit einem pH-adaptierten Puffer in diesem Fall Zellen gepottert, damit man an die Spezies in den Zellen herankommt. Sie wird unter Argon weiter zentrifugiert und so erhalten wir einen Niederschlag. Aus diesem könnten wir noch einmal mit Puffer reextrahieren, aber im Prinzip bleibt im Niederschlag das, was wir nicht extrahieren können. Wir können rund 50 Prozent auf diese Weise extrahieren. Die anderen 50 Prozent bleiben hier drin und wir können sie nicht ohne Veränderung herausbekommen. Das ist ein guter Wert, auch wenn sich das nicht so anhört. Im Überstand haben wir dann tiefgekühlt die messbaren Spezies in einer Flüssigkeit. Sie sehen: Das ist ein durchaus aufwendiges Verfahren.

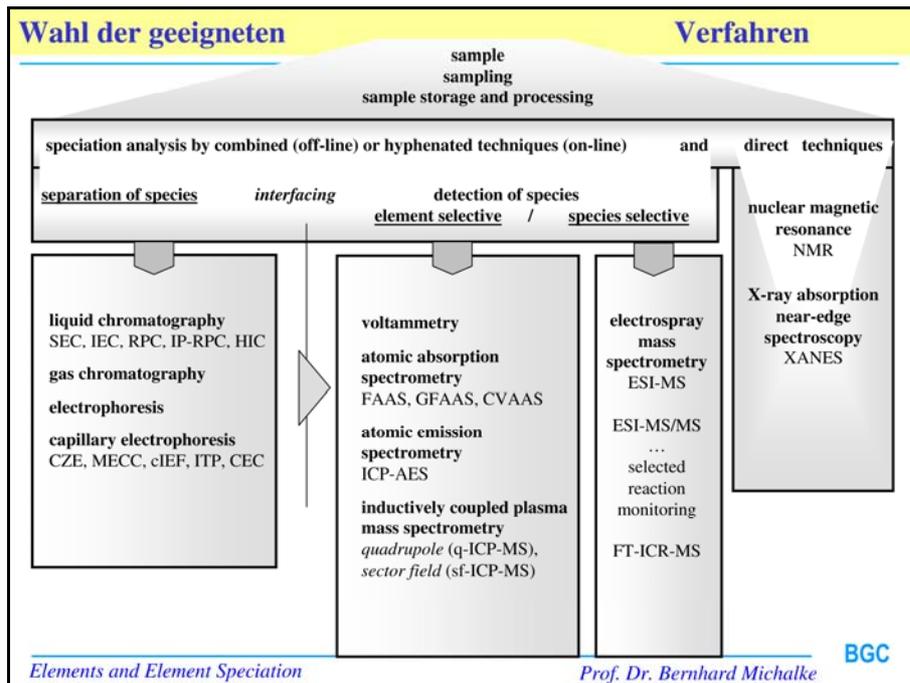


Abb. 2: Wahl der geeigneten Verfahren

Anschließend werden die Proben der Analyse zugeführt. Ich hatte Ihnen schon gesagt: Wir müssen schauen: Wie analysieren wir und welches Verfahren ist das günstigste? Am besten wäre es natürlich, wir haben nichtinvasive Verfahren. Die finden Sie hier auf der rechten Seite. Bei diesen Verfahren müssen wir auch nicht extrahieren – etwa bei NMR oder XANES. Aber die Nachweisgrenzen sind sehr häufig viel zu hoch. Wir können unsere Elementspezies nicht erfassen. Deshalb müssen wir auf die Extrakte zurückgreifen und auf kombinierte Verfahren, nämlich auf die Kombination von Trennverfahren (meistens Chromatographie oder elektrophoretische Verfahren), die direkt an elementselektive Verfahren gekoppelt werden. Hier spielt die ICP-MS die wichtigste Rolle und zusätzlich molekularselektive Verfahren wie Elektrospray-Massenspektrometrie mit Selected Reaction Monitoring oder FT-ICR-Massenspektrometrie (hochauflösend), um die Spezies und Moleküle selbst dann noch zu identifizieren.

Es gibt viele verschiedene Methoden, aber welche ist die richtige für unser Problem? Die Größenausschlusschromatographie bietet uns die Möglichkeit, eine Massencharakterisierung unbekannter Spezies vorzunehmen. Wir können labile, molekulare Komplexe erhalten, haben aber das Problem, dass die Trennleistung dieses Verfahrens nicht sehr hoch ist. Wir haben also nicht alle Spezies voneinander getrennt.

Die Ionenaustauschchromatographie würde hier Vorteile bieten und wir hätten hohe Trenneffizienz sowie eine große Applikationsbreite. Aber wie der Name „Ionenaustausch“ schon

sagt: Locker gebundene Elemente werden von den Komplexen abgerissen. Wir tauschen sie aus und produzieren Artefakte. Diese Methode ist also besonders geeignet, wenn wir kovalent gebundene Spezies untersuchen. Sehr viele Selenospezies sind hier zum Beispiel geeignet.

Bei der RPLC- und IP-RPLC-Methode haben wir Ähnliches: ein großes Analysenspektrum und eine hohe Effizienz. Aber auch hier können die locker gebundenen Elemente verloren gehen. Wir können Artefakte produzieren. Weil wir organische Modifier verwenden, können wir zusätzlich die Plasmatektoren (also ICP-MS) zum Erlöschen bringen und somit fehlerhafte Signale produzieren. Und schließlich gibt es noch die Methode der Kapillarelektrophorese. Hier erreicht man eine hohe Trenneffizienz und es gibt verschiedene Trennverfahren, durch die wir die Spezies sehr gut charakterisieren können. Nur haben wir bei dieser Methode sehr kleine Probenmengen. Das heißt: Die Nachweisgrenzen sind hier wieder schlechter.

Bei den Detektionsverfahren (hier ICP-MS) haben wir eine Multielement- und Multiisotopen-Methode, mit der wir sehr gut messen können. Wir sollten allerdings mehrere Isotope eines Elements gleichzeitig messen, weil wir dann beurteilen können, ob die Signale die nativen, also richtigen Isotopenverhältnisse zeigen oder ob Störungen vorliegen. Und beim Elektrospray können wir die gesamte Spezies detektieren und im MS/MS-Modus Strukturinformationen erhalten, wenn die Nachweisgrenze noch ausreicht. Allerdings verändern elektrolytische Prozesse bei dieser Methode zum Beispiel Kupfer(I) zu Kupfer(II).

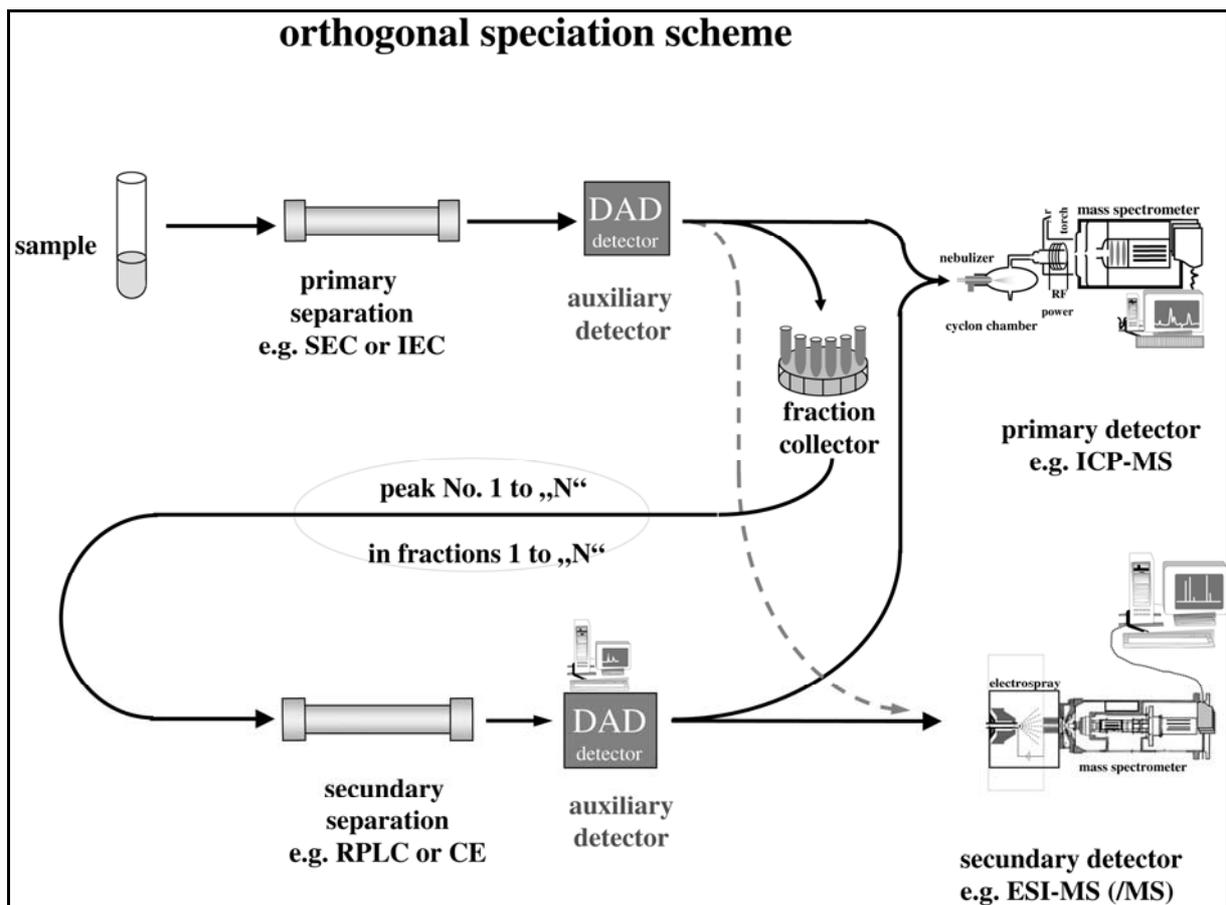


Abb. 3: Orthogonale Identifikationskonzepte

Um diese Probleme in den Griff zu bekommen und klar zu identifizieren, benötigen wir orthogonale Identifikationskonzepte. Sie sehen das hier einfach dargestellt: Die Probe wird in einem ersten Trennverfahren aufgetrennt, etwa durch Größenausschlusschromatographie. Sie

läuft zunächst durch einen Diodenarray-Detektor (DAD) und weiter online gekoppelt zum ICP-MS. Mit dem DAD bekommen wir Spektren und können bereits etwas über die Reinheit der Spezies sagen. Das heißt: Wir bekommen Spektren und gleichzeitig mehrere elementselektive Chromatogramme – für alle die Elemente, die wir am ICP-MS ausgewählt haben.

Allerdings kann es sein, dass wir in diesen Trennverfahren Koelutionen haben. Darum gibt es einen zweiten Lauf. Wir gehen hier in die Fraktionssammlung, nehmen die „Peak“-Fraktionen, gehen in ein völlig unabhängiges Trennverfahren, etwa die Kapillarelektrophorese, das ebenfalls über den Diodenarray und ICP-MS elementselektive Elektropherogramme liefert. Das ist ein 2D-Verfahren. Wenn sich unsere unbekannte Spezies in Serie über beide Trennverfahren völlig identisch verhält und entsprechend detektiert wurde wie ein Vergleichsstandard, ist unsere Identifikationswahrscheinlichkeit und Identifikationssicherheit schon recht hoch.

Wenn wir das aber weiter verifizieren wollen oder wenn uns kein Standard zur Verfügung steht, dann müssen wir parallel in das Elektrospray-Massenspektrometer gehen, um hier die Gesamtspezies und die Strukturinformationen herauszufiltern.

Das hört sich jetzt sehr theoretisch an. Darum möchte ich Ihnen abschließend ein Beispiel aus unserer täglichen Praxis zeigen. Wir sprechen heute über Bioverfügbarkeit. Bei dieser ist der Darm die erste Barriere. Wir arbeiten üblicherweise nicht an dieser Barriere, sondern an der Blut-Hirn-Schranke. Hier geht es darum, dass die Aufnahme von Mangan über die Lunge erfolgt ist. Wir machen die Manganspeziesanalytik dann in gepaarten Proben, Serum und Zerebrospinalflüssigkeit, daher das Beispiel aus diesem Bereich: Das Serum zeigt die Mn-Speziesverteilung kurz vor der neuronalen Barriere und die Zerebrospinalflüssigkeit direkt dahinter. Sie sehen hier das orthogonale Schema, das wir verwenden. Die Probe wird über die Größenausschlusschromatographie online am ICP-MS gemessen und dann noch einmal aufgetrennt und die Fraktionen werden gesammelt, wie hier gezeigt. Diese werden dann über die Kapillarelektrophorese weiter analysiert, ebenfalls online detektiert und zur letzten Sicherheit dann die Struktur der Mn-Spezies über das Elektrospray Fourier-transform ICR-Massenspektrometer hochaufgelöst bestimmt.

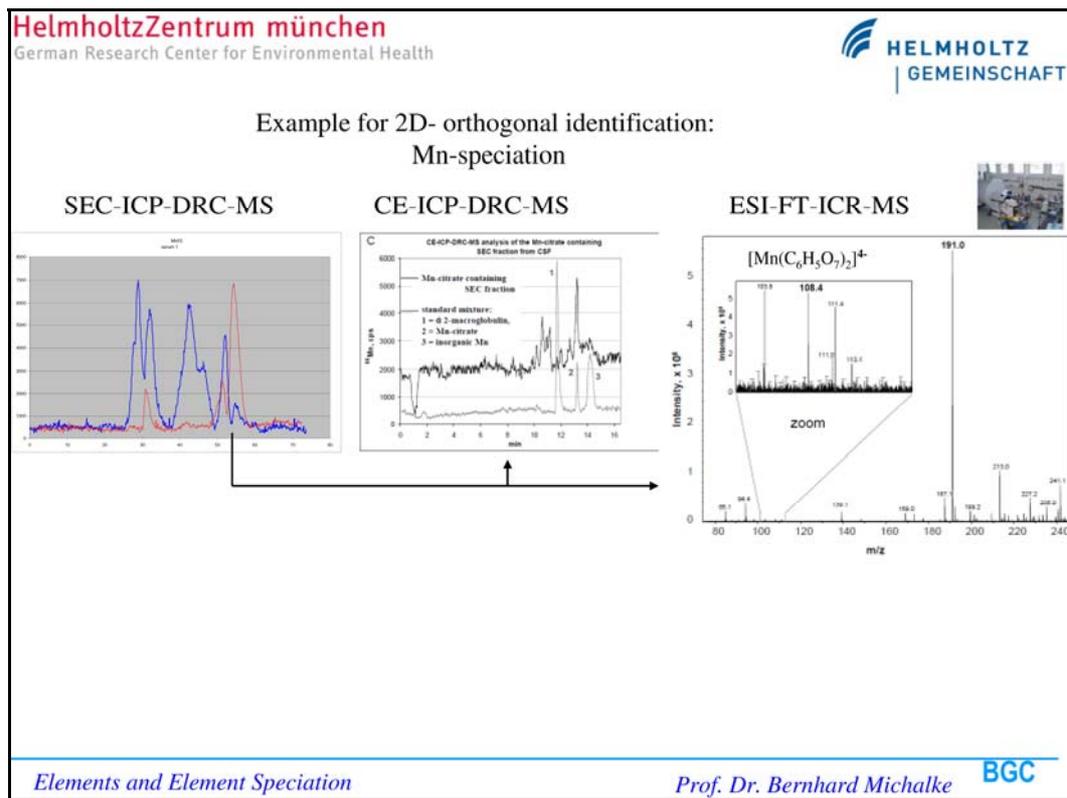


Abb. 4: Beispiel für eine 2D-orthogonale Identifikation am Beispiel der Mangan-Speziation

Sie sehen hier ein aktuelles Beispiel: Gepaarte Proben, links also Größenausschlusschromatographie und elementselektive Chromatogramme vom Serum blau, Manganproteine, die früh eluieren, und weiter hinten niedermolekulare Manganverbindungen, die später eluieren. Die dazugehörige Zerebrospinalflüssigkeit ist rot markiert. Sie hat wenig Manganproteine, aber dafür sehr viel mehr niedermolekulare Manganverbindungen. Um diese näher zu identifizieren, wurde jetzt diese Fraktion gesammelt und analysiert, mit Kapillarelektrophorese (schon relativ nah am Rauschen). Sie sehen in der mittleren Abbildung einen Match auf der Verbindung Nummer 2, also bei den Mangan-Citrat-Komplexen. Das anorganische Mangan, das möglicherweise hier in Spuren zu finden ist, kann ein Hinweis darauf sein, dass eine Spezies während der Analyse zerstört wurde. Das ist aber nur sehr gering der Fall. Und ganz entscheidend: Wir haben hier auf der Nummer 1 beim α -2-Makroglobulin (das ist ein Manganprotein) keinen Match. Das ist aber auch gut so, denn das ist der negative Ausschluss. Die richtige Fraktion für das α -2-Makroglobulin wäre nämlich weiter vorne, wir sollten es in dieser Fraktion auch nicht finden.

Und schließlich sehen Sie ganz rechts die Analyse mit dem FT-ICR-Massenspektrometer. Man sieht hier im Negativmodus, also -H auf der Masse 191, das Citrat einfach negativ geladen und hier sogar den Mangan-Citrat-Komplex, vierfach negativ geladen. Darum erscheint der Wert bei 108,4. Dieser Mangan-Citrat-Komplex konnte hier das erste Mal direkt nachgewiesen werden, obwohl die Gesamtkonzentration, bezogen auf das Mangan, deutlich unter einem Mikrogramm pro Liter liegt.

Die Daten werden dann ausgewertet. Es wurde eine ganze Reihe von Verbindungen gefunden, die auch früher schon als Manganverbindungen mit Kapillarelektrophorese von uns gefunden wurden. Die statistische Auswertung zeigt zwei Gruppen, nämlich erst die Serum/CSF-Paare, wo im Serum weniger als 1,5 ppb Mangan sind. Hier folgt Gesamt-mangan des CSF dem Mangan-Transferrin im Serum. Oder die orange Gruppe, wo die Gesamtman-

gankonzentration im Serum über 1,5 ppb liegt. Hier folgt Gesamtmangan im CSF dem Mangan-Citrat im Serum.

Zusammenfassend kann man sagen: Das Gesamtmangan im CSF folgt dem Transferrin im Serum, wenn die Konzentration gering ist, oder dem Citrat, wenn sie über 1,5 ppb ist. Und das wollen wir für das Biomonitoring nutzen. Der Hintergrund dieser Untersuchungen ist, dass Mangan, wenn es über die Lunge aufgenommen wird, in der Arbeitsmedizin sehr schnell zu einer parkinsonähnlichen Erkrankung führen kann.

Und damit bin ich jetzt auch schon am Ende. Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit und stehe für Ihre Fragen zur Verfügung.

Diskussion:

Prof. Dr. Josef Kamphues: Herr Schafft, ich möchte keine Lanze für irgendeinen Zink-Abusus brechen, um die Eutergesundheit zu verbessern. Ich weiß nicht, woher dieser Eindruck kommt. Ich habe nur gesagt: Angenommen, ich könnte unter Einhaltung der derzeitigen Restriktionen eine signifikante Verbesserung der Eutergesundheit oder der Zellzahl in der Milch erreichen, dann ist das doch nicht unkeusch. Ich respektiere dabei voll und ganz den Höchstwert und nutze ihn, indem ich zum Beispiel eine organische Verbindung eines Spurenelements nutze.

Jetzt kommt die Verbindung zu Ihrem Beitrag. Angenommen, rein fiktiv, jetzt steigt der Zinkwert in der Milch um zehn bis zwölf Prozent. Ist das jetzt für Sie ein Sicherheitsproblem? Oder wollen wir jetzt sagen: Weil wir beispielsweise durch bestimmte Selenverbindungen zumindest vom Trend her etwas mehr Selen in die Muskulatur bekommen, ist das jetzt aus Sicht der Humanernährung ein Sicherheitsproblem? Wo doch sonst alle Leute davon sprechen, Deutschland sei ein selenarmes Land. Und die Leute machen Anstrengungen, damit wir mit Selen düngen. Wir bauen selenreiche Kartoffeln an, wir haben selenreiche Maisfloccen. Und jetzt komm ich durch einen rational begründeten Schritt dazu, ein paar Prozent mehr Selen in der Muskulatur zu haben: Sehen wir uns dann alle gefährdet? Ich versteh es bald nicht mehr.

Dr. Helmut Schafft: Ich kann Sie beruhigen, Herr Kamphues. Sie müssen sich da keine Sorgen machen. Sie verstehen den Prozess der Risikobewertung oder den Prozess der Bewertung der Sicherheit falsch, als Zahlenspielerei, wenn Sie denken: Sobald ein gesetztes Fixum überschritten wird, würde etwas als negativ und/oder positiv bezeichnet. Das ist ja gerade nicht der Fall. Verwechseln Sie nicht die Frage der Identifikation von Sicherheit mit der Frage der Überschreitung gesetzlich festgelegter Höchstgehalte für Futtermittel oder Lebensmittel. Bei den Beispielen, die Sie bringen, wird man immer eine Abwägung von Risiken und Nutzen vornehmen. Diese „Risk-benefit“-Entwicklung ist neu. Bis jetzt ist zugegebenermaßen immer nur von dem Risiko gesprochen worden. Es setzt sich aber auch langsam bei der Risikobewertung die Kenntnis durch, dass es dort eine Abwägung gibt. Am weitesten sind wir da in der Diskussion bei dem Nitratgehalt. Und genau so würde man in ihrem Fall auch vorgehen. Die Frage ist immer: Was liegt zur Bewertung vor? Nicht das BfR, nicht irgendwelche Institutionen, die ähnlich arbeiten wie zum Beispiel die EFSA, stellen fest oder führen irgendwas durch, sondern die Frage ist: Was wird zur Beurteilung vorgelegt? Die Qualität dessen, was vorgelegt wird, ist in vielen Fällen in keiner Weise oder nur bedingt aussagekräftig. Sie sagten: Sie sehen in bestimmten Ergebnissen eine Tendenz, die Sie so und so interpretieren. Aber dann müssen wir Hand in Hand gehen und sagen: Wir fordern, dass diejenigen, die etwas auf den Markt bringen wollen, sich einem Zulassungsverfahren unterziehen und die entsprechenden Dokumente auch beibringen. Welche Kriterien und welche Indikatoren wir dafür haben, die wir dann hereinzuschreiben versuchen: Das ist doch der interessante Diskussionspunkt!

Dr. Sabine Kruse: Wir haben ja voriges Jahr im Lebensmittelbereich eine Expositionsabschätzung zum Thema Jod gemacht. Und zwar zu der Frage: Was würde beim Menschen passieren, wenn der derzeit geltende Höchstwert für Futtermittel bei der Futtermitteljodierung ausgeschöpft würde? Und da ist es durchaus so, dass dann Bevölkerungsgruppen den für den Menschen geltenden upper level überschreiten würden. Ich stelle mir natürlich die Frage: Reichen die Höchstwerte, die zurzeit im Futtermittelbereich gelten? Wird die Gesundheit des Menschen noch ausreichend geschützt, wenn sie ausgeschöpft werden? Man könnte auch Jod und Selen als Beispiele nehmen und fragen, ob die Höchstmengen, die im Futtermittelbereich festgelegt sind, tatsächlich unter dem Aspekt der Überversorgung festgelegt wurden oder unter dem Aspekt der Sicherstellung, dass Menschen nicht überversorgt werden.

Dr. Helmut Schafft: Solche und ähnliche Festlegungen sind ausschließlich gemacht worden, um die Sicherstellung der tierischen Produktionen zu gewährleisten. Sie sind nicht mit der Perspektive festgelegt worden, dass dann da Lebensmittel produziert werden, die einen besonderen ernährungsphysiologischen Wert aufweisen würden. Sondern ausschließlich mit dem Blick auf die Sicherstellung der Produktionen.

Frage: Ich komme aus der Industrie. Ich habe vorher geschaut: Es gibt Gott sei Dank keine Vertreter der Industrie hier, die diese organischen Verbindungen auf den Markt bringen, deshalb will ich jetzt etwas sagen, das wahrscheinlich für diese Firmen nicht so angenehm ist. Es dreht sich alles um die bessere Bioverfügbarkeit von Spurenelementen in organischen Formen. Diese Firmen sind unter Druck. Sie verkaufen diese Futtermittel zu einem höheren Preis. Sie müssen irgendein Argument haben, und die bessere Bioverfügbarkeit der Spurenelemente in organischen Formen ist das einzige Argument, damit die Kunden das kaufen. Eine organische Form kostet dreimal mehr. Wenn Sie jetzt ein Produkt einführen und Sie sagen: Das ist gleich wie eine anorganische Form, wer soll denn das dreimal teurere Produkt kaufen? Die Firmen sind unter Zwang, wenn sie das jetzt nachweisen müssen: Die können das nicht nachweisen. Können Sie das trotzdem zulassen, weil das eine Quelle von anorganischen Elementen wie Zink oder Kupfer ist? Und die Hersteller müssen trotzdem so argumentieren, weil sie sonst den ganzen Markt verlieren. So ist die Lage.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Vielleicht gleich weiter, auch bei diesem Aspekt an den Chemiker oder den Analytiker. Kann man das eigentlich nachweisen? Wir haben heute Vormittag schon mal darüber diskutiert: Kann man Zinkglycinat als solches bestimmen in so einer komplexen Matrix?

Prof. Dr. Bernhard Michalke: Grundsätzlich kann man das nachweisen. Da muss man in dem Fall mit dem Elektrospray-Massenspektrometer arbeiten. Die Schwierigkeit dürfte Folgendes sein: Wenn das eine sehr komplexe Matrix ist, muss man ja wieder einen Extrakt bilden. Das wäre nicht so schlimm, weil ja auch im Magen-Darm-Trakt Flüssigkeiten hinzukommen. Und es kann durchaus passieren, dass an der Stelle umkomplexiert wird. Und dann kann man es natürlich nicht mehr sehen, weil ein anderer Komplex entstanden ist. Wenn nicht umkomplexiert wird (ich kenne jetzt die Bindungskonstanten nicht und vor allem die der möglicherweise konkurrierenden Verbindungen nicht), dann ist es beliebig schwer, aber wird es in höheren Konzentrationen zugegeben, dann kann man es sehen. Wird umkomplexiert, hat man aber immerhin die Information, dass diese Verbindung als solche im Magen-Darm-Trakt nicht mehr vorliegt.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Aber wenn es nur um den Nachweis, also die Verhinderung von Täuschungsschutz geht. Der Nachweis im Futtermittel selbst, das heißt man könnte es durchaus, wenn man sich anstrengt?

Prof. Dr. Bernhard Michalke: Ja, Entschuldigung, ich muss nochmal unterbrechen. Ich muss das Futtermittel in flüssige Form bringen, ich muss also mindestens Wasser zugeben.

Und wenn im natürlichen Futter zum Beispiel ein Komplexbildner drin ist, der eine höhere Affinität hat, wird das umkomplexiert werden, und dann werde ich das Glycinat und ich werde das Zink sehen, aber ich werde die komplette Verbindung nicht mehr sehen.

Dr. Sabine Kruse: Ganz kurz drei Bemerkungen:

1. Die Sicherheitsprüfung im Hinblick auf die Lebensmittel und die menschliche Gesundheit war von Beginn an bei der Zulassungsprüfung oder bei der Prüfung von Zusatzstoffen ein ganz entscheidender Faktor.
2. Die Festlegung von Höchstgehalten ist nicht ausschließlich eine wissenschaftliche Frage, sondern eine Frage der politischen Verhandlung in Brüssel. Ich sitze dort am Tisch. Jetzt sind wir inzwischen 27 Mitgliedstaaten und jeder hat seine nationale Besonderheit. Wenn Sie einen Höchstgehalt festlegen wollen, dann müssen Sie eine Mehrheit für den einen oder anderen Vorschlag haben. Es ist uns leider nicht gelungen, was Jod betrifft, einen niedrigeren Höchstgehalt festzulegen, obwohl wir damals, Herr Flachowsky, sehr gute Materialien nach Brüssel geschickt haben. Das ist jetzt schon gut zehn Jahre her. Darin haben wir nachgewiesen, dass ein niedrigerer Höchstwert wünschenswert ist. Das ist aber politisch nicht durchsetzbar.
3. Die Frage, die mir heute zu den organischen Spurenelementen gekommen ist: Haben wir sie eigentlich in der richtigen Funktionsgruppe eingeordnet? Sind es eigentlich ernährungsphysiologische Zusatzstoffe oder vielleicht eher zootechnische Zusatzstoffe? Das hätte zwei Vorteile. Erstens könnte man die Zweckbestimmung anders, nämlich ganz spezifisch definieren, beispielsweise was die Eutergesundheit fördert. Zweitens hätten wir hinsichtlich der Analytik eine firmengebundene Zulassung. Das wäre ein Vorteil: Nur eine bestimmte Firma, die auch nachweisen kann, dass es wirklich eine solche organische Bindung ist, könnte diesen Zusatzstoff in den Verkehr bringen. Ich glaube, darüber müsste man mal nachdenken.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Meine Damen und Herren, das war ein schönes Schlussstatement, mit dem wir den heutigen Diskussionsnachmittag beenden können. Ich bedanke mich sehr herzlich bei den Referenten und beim Publikum für die schöne Diskussion. Und ich gebe zurück an die Tagungsleitung. Frau Lahrssen, bitte.

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Vielen Dank auch von meiner Seite noch mal, insbesondere Herrn Professor Windisch für die Moderation, und auch den Vortragenden. Es wäre noch eine Frage gewesen: Wie weit ist die Analytik, die Sie, Herr Michalke, betreiben, jetzt von der Überwachung entfernt? Aber das können wir vielleicht an anderer Stelle diskutieren. Ich freue mich, wenn ich Sie dann morgen früh hier wieder an gleicher Stelle begrüßen darf.

4 Methodische Ansätze zur Messung der Bioverfügbarkeit

Moderation: Prof. Dr. Josef Kamphues
Tierärztliche Hochschule (TiHo) Hannover

4.1 Darstellung verschiedener Messkonzepte in der Tierernährung

Prof. Dr. Wilhelm Windisch
TU München

Die Frage der Messung der Bioverfügbarkeit erschließt sich aus der Definition der Bioverfügbarkeit. Das Wort „Bioverfügbarkeit“ besteht aus zwei Komponenten: Eine Komponente kommt von der Nahrung, die andere Komponente kommt von dem Organismus – also von einer Aktion aus dem Stoffwechsel. Es war in der Diskussion gestern auch common sense, obwohl man es nicht explizit gesagt hat, dass In-vitro-Methoden die Bioverfügbarkeit nur in Teilen betrachten können und für die Gesamtheit nur limitierte Aussagen zulassen, da sie den Beitrag des Organismus zum Zustandekommen der Bioverfügbarkeit nicht abbilden können.

Definitionen von „Bioverfügbarkeit“ gibt es in der Tierernährung wie Sand am Meer. Wer etwas auf sich hält, hat seine eigene Definition, aber sie sagen im Grunde genommen immer das gleiche aus: „Bioverfügbarkeit“ meint den maximal möglichen Anteil der Verwertung der Spurenelementaufnahme über die Nahrung für physiologische Vorgänge im Stoffwechsel. Das Entscheidende an der Definition wurde gestern jedoch noch nicht genügend herausgearbeitet. Ich möchte als Erstes auf das „maximum possible“, auf diesen Konjunktiv eingehen: Die Bioverfügbarkeit einer Spurenelementverbindung ist an sich keine exakt definierbare Maßzahl, sondern sie beschreibt eine Möglichkeit. Inwieweit diese Möglichkeit vom Stoffwechsel ausgenutzt wird, hängt ganz maßgeblich von der Homöostase ab.

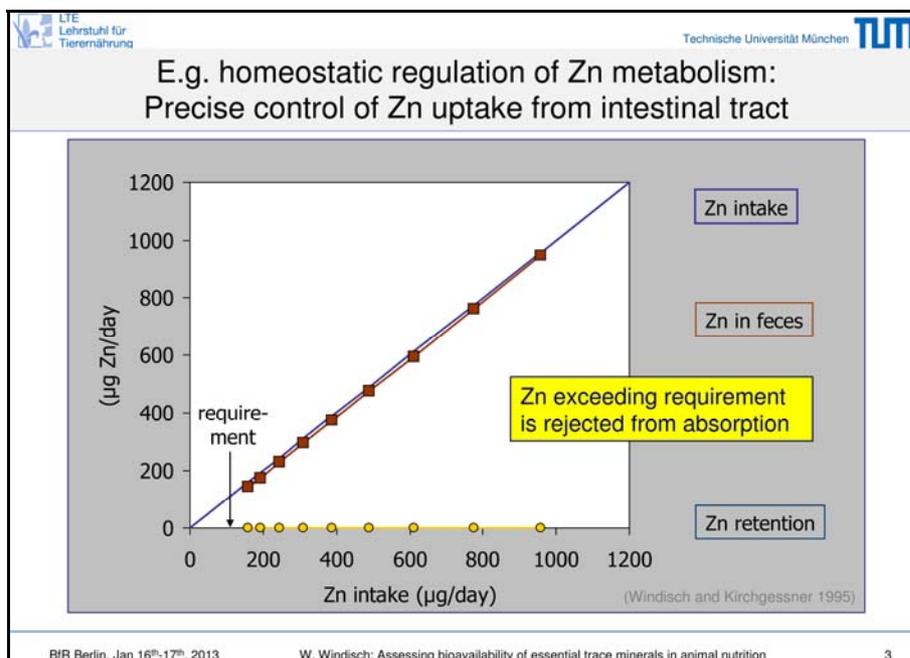


Abb. 1: Aufnahme von Zink im Tierkörper

Dieses Beispiel zeigt, was passiert, wenn Sie Tiere bis zum Zehnfachen des Bedarfs mit Zink versorgen. Schauen wir uns die Zinkflüsse an: Die blaue Linie zeigt die Aufnahme (ein-

fach die gespiegelte 45-Grad-Linie) und die braune Linie zeigt die Zinkausscheidung über den Kot. Diese Linie verläuft fast exakt parallel zur Aufnahme. Der kleine Spalt da oben zeigt die Menge an, die tatsächlich in den Körper hineingeht – also das, was für den Stoffwechsel verfügbar ist. Wenn Sie sich jetzt das Verhältnis der Verwertung im Vergleich zur Aufnahme vorstellen, werden die Unterschiede klar. Noch zur Erläuterung: Das Zink geht durch regulative Prozesse, durch unterschiedliche Genexpression von Transportproteinen.

Wenn man das Verhältnis der metabolischen Verwertung eines Spurenelements im Verhältnis zur Aufnahme setzt, dann erhalten wir im Bereich der Bedarfsdeckung eine schöne Verdünnungsfunktion. Die Homöostase hält die metabolische Verwertung konstant und das Verhältnis von Verwertung zu Aufnahme nimmt mit steigender alimentärer Zufuhr des Spurenelements fortlaufend ab. In dieser Situation wird die Bioverfügbarkeit unterschätzt, und zwar umso mehr, je höher die Aufnahme über dem Bedarfspunkt liegt. Gehen wir dagegen in den Bereich einer Unterversorgung, dann ist die homöostatische Regulation stets auf die maximale Verwertung der über die Nahrung zugeführten Spurenelementmengen eingestellt. Hier verhält sich die verwertbare Spurenelementmenge proportional zur Aufnahme. In dieser Situation treten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit einzelner Spurenelementquellen in unterschiedlichen Proportionalitätsfaktoren klar zutage

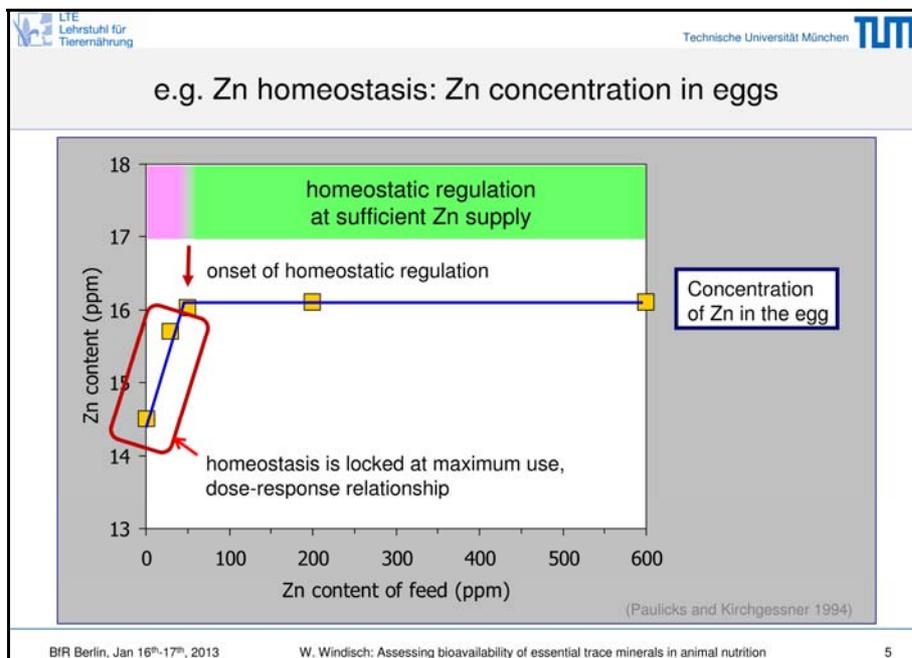


Abb. 2: Zinkgehalt im Ei

Nehmen wir als weiteres Beispiel den Zinkgehalt im Ei, und zwar in Abhängigkeit von der Zinkversorgung. Da haben wir beim sogenannten „Bedarfspunkt“ eine schöne Verhaltensänderung: Unterhalb des Bedarfs nimmt der Zn-Gehalt im Ei mit steigender Zn-Aufnahme proportional zu, bis am Umschlagpunkt die Homöostase einsetzt und einen weiteren Anstieg des Zn-Gehalts im Ei verhindert. Unterhalb des Bedarfs können wir messen, denn wir haben eine Dosis-Wirkung im Verhältnis zu dem, was wir zuführen. Ich möchte hier auch noch auf die Diskussion von gestern antworten, da man meinte, dass man Zinkgehalte oder Spurenelementgehalte beliebig erhöhen könne. Ich richte mich hier an die Humanernährer: Nein, da ändert sich nichts, ob wir jetzt viel oder ganz viel Zink hereintun. Es wird sich über einen großen Versorgungsbereich in den tierischen Produkten nichts ändern.

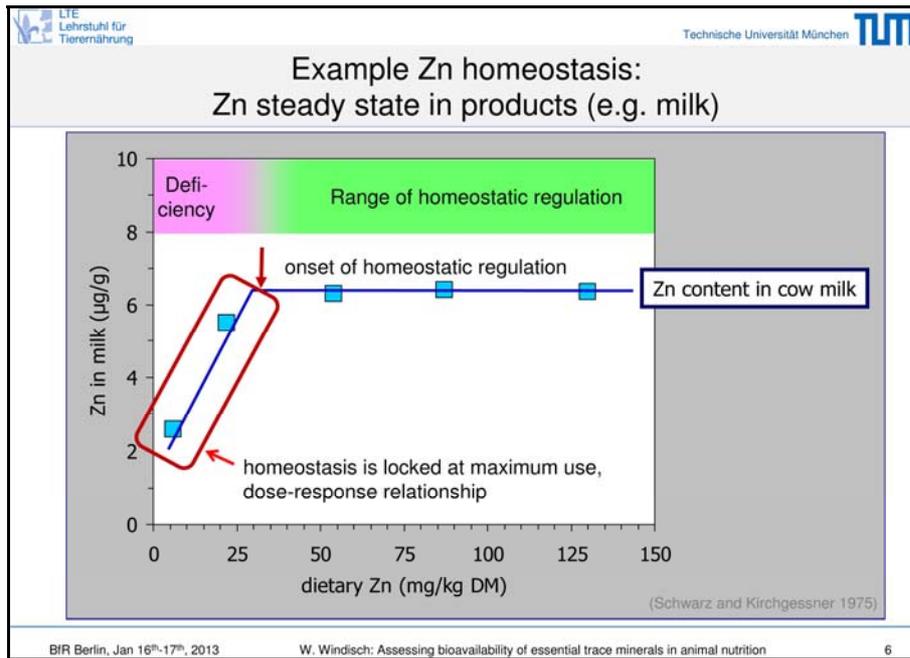


Abb. 3: Zinkgehalt in der Milch

In einer uralten Arbeit von 1975 aus dem Hause Kirchgessner über den Zinkgehalt in der Milch kann man sehen, wie stabil das ist. Da sehen Sie einen schönen Knickpunkt. Man sagt ja immer, wir in der Tierernährung würden nur die Futterverwertung als Maßzahl hernehmen. Das stimmt nicht. Wir haben viele Informationen über den Bedarf und auch über den Bereich, wo wir messen können. Dieser Knickpunkt der homöostatischen Regulation ist eine wertvolle Information. Das sagt uns nicht irgendein einzelnes Merkmal, sondern das sagt uns die Gesamtheit des Stoffwechsels. Der Organismus sagt uns das. Das ist ein schöner, sehr einfacher, aber schwierig zu messender Zugang. Hierbei muss man für jedes Spurenelement die geeigneten Responseparameter ermitteln. Beim Selen eignet sich beispielsweise auch die Ausscheidung über den Harn.

Das führt uns zu einer ganz simplen Art und Weise, wie man Bioverfügbarkeit messen kann: Man beginnt mit einer Mangelsituation. In der defizitären Situation ist der Organismus bzw. die Homöostase auf maximale Verwertung geschaltet. Dann setzt man die zu untersuchende Spurenelementverbindung zu. So erhält man bei einem response parameter, der mit dieser homöostatischen Regulation oder der Physiologie verknüpft ist, eine Reaktion. Und diese Reaktion knickt dann ab dem Bedarfspunkt in ein Plateau über, also in eine Verhaltensänderung. Man kann in dieser Steigung den Unterschied in der Bioverfügbarkeit sehen. Man muss allerdings aufpassen, wie weit man den Knickpunkt misst. Denn die Quelle mit der höchsten Bioverfügbarkeit kommt am schnellsten zum Punkt der Bedarfsdeckung. Das bedeutet, dass man seinen Messbereich richtig definieren muss. Die Spurenelementquelle mit der höchsten Bioverfügbarkeit schränkt das Messfenster ein, innerhalb dessen man die Bioverfügbarkeit bestimmen kann. Das war jetzt der Aspekt Homöostase.

Ich will auch auf metabolische Funktionen für die Verwertung eingehen. Dabei geht es um physiologische Funktionen. Wir wollen in diesem Bereich physiologische Funktionen haben, weil wir in dem Bereich etwas oberhalb der Bedarfsdeckung leben. Wir können das. Aber wir müssen aufpassen, denn wenn wir jetzt die Spurenelementaufnahme noch weiter machen, erhalten wir eine erhöhte scheinbare Verwertung. Wenn die Spurenelementaufnahme so hoch ist, dass die homöostatischen Barrieren überwunden werden, kommt es zu einer Akkumulation im Körper. Das wird vielfach bei manchen Methoden auch sogenutzt. Wenn man nämlich jetzt eine einmalige hohe Dosis gibt und schaut, wie können wir diese Absorptions-

barrieren überwinden, dann ist das eine durchaus gebräuchliche Methode in der Tierernährung, um die Bioverfügbarkeit zu schätzen.

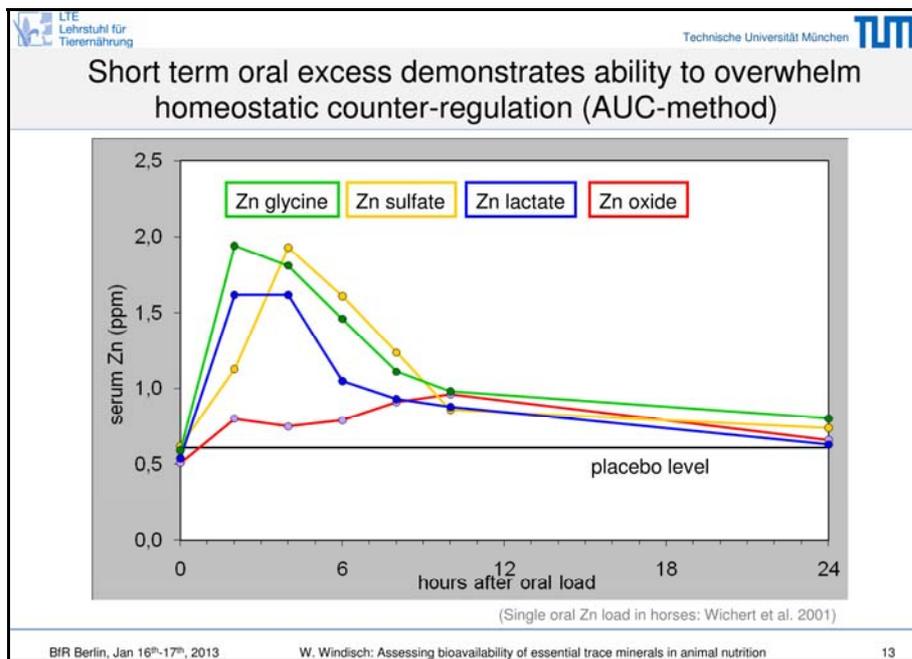


Abb. 4: Die Folgen einer überhöhten Dosis an Zink aus verschiedenen Quellen

Das ist ein Beispiel mit verschiedenen Zinkquellen. Da sieht man, wie große Mengen Zink im Blut erscheinen und wie sie wieder eliminiert werden. Das geschieht nach der klassischen AUC-Methode (area under curve). Sie sehen, welche große und starke Reaktion hier zum Beispiel Glycine oder Sulfate ausüben. Zinkoxid reagiert jedoch schwach. Auf diese Weise kann man schöne Informationen gewinnen, etwa über Löslichkeiten von Spurenelementverbindungen im Verdauungstrakt. Man muss allerdings bedenken, dass man solche Kurven dann bekommt, wenn man einmalige Gaben an Spurenelementen in extrem hohen Dosierungen verabreicht, die langfristig belastend oder toxisch wären. Messungen auf Basis der AUC-Methode lassen somit nur bedingt Rückschlüsse auf die Bioverfügbarkeit zu.

Der dritte große Punkt, den ich mit Beispielen untermauern möchte, sind die Interaktionen mit Nahrungsbestandteilen. Für die Tierernährer ist es klar, dass hier das Phytat eine besondere Rolle als starker Komplexbildner für mehrwertige metallische Spurenelemente spielt.

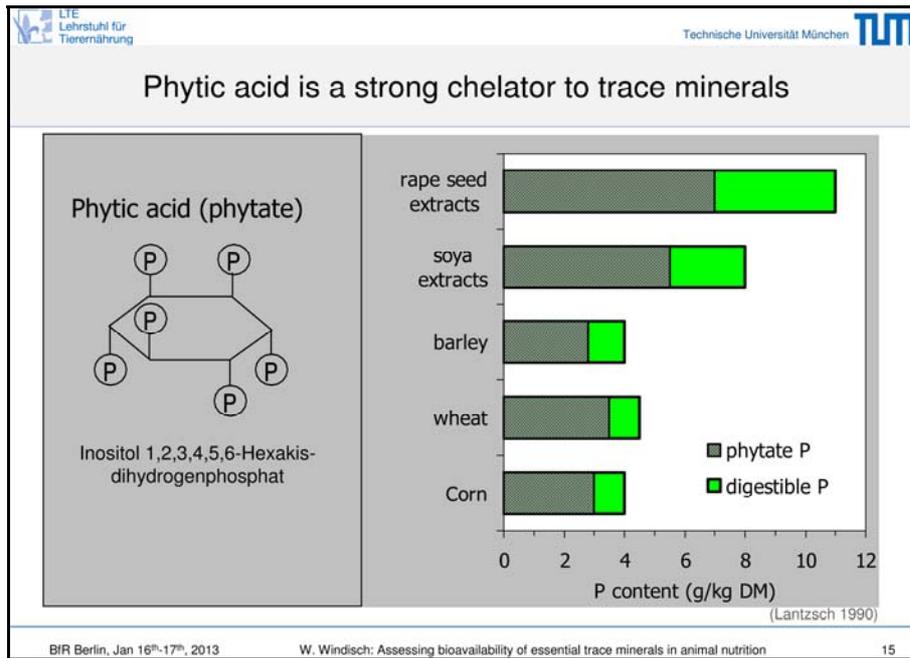


Abb. 5: Phytat ist ein wirkungsvoller Chelator von Spurenelementen

Hier sind die Gehalte in Körnern und Samen sowie deren Nebenprodukten dargestellt, die ja allesamt zu den wichtigsten Futtermitteln in der praktischen Tierernährung zählen. Das Schraffierte ist der Gehalt an phytatgebundenem Phosphor. Das wird natürlich beispielsweise in den Extraktionsschroten noch einmal angereichert.

Und welche Wirkung hat das? Man kann die wahre Absorption, also den tatsächlichen Einstrom von Futterzink von Nahrung über den Darm in den Körper hinein, messen. Und zwar mit Isotopenstudien in einer gereinigten Diät, in der man unterschiedliche Mengen an Phytat zulegt und das Ganze im Zinkmangel misst, also in der Situation der maximal möglichen Absorbierbarkeit. Mit steigender Zufuhr an Phytat sinkt die maximal mögliche Absorbierbarkeit asymptotisch bis auf praktisch Null ab. Und umgekehrt kann man sagen: Wenn kein Komplexbildner drin ist, sind nahezu alle Zinkquellen zu fast 100 Prozent absorbierbar.

Sie können also je nach Gehalt der Nahrung an Phytat jede beliebige maximale Absorbierbarkeit einstellen. Bei Schweinen und Geflügel liegt die Absorbierbarkeit des Nahrungszinks entsprechend der üblichen Gehalte an Phytat in praktischen Rationen in etwa zwischen 20 und 40 Prozent. Wenn Phytat nun eine große Wirkung hat, dann hat natürlich auch die Phytase eine Wirkung. Auch dafür gibt es jede Menge Befunde.

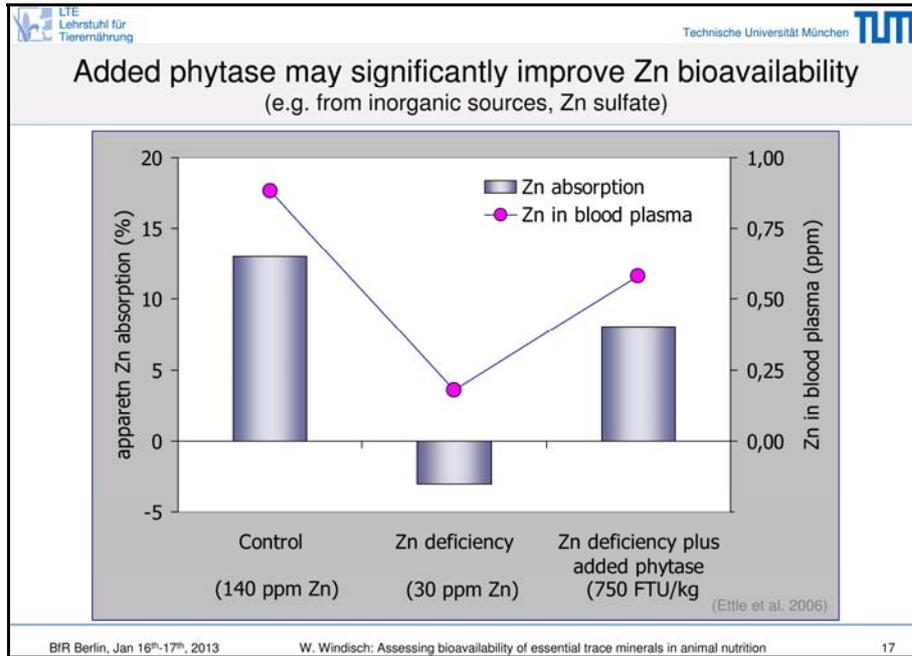


Abb. 6: Hinzugefügte Phytase kann die Bioverfügbarkeit von Zink erhöhen

Hier ein schönes Beispiel: Das ist ein Ferkelfutter auf der Basis von Mais und Soja, eine Kontrolldiät. Sie hat eine bestimmte Verdaulichkeit und ist mit einem bestimmten Zinkgehalt im Blut verbunden. Wenn man nun die native Diät nimmt, ist diese schwer im Zinkmangel. Die Tiere verlieren Zink über den Kot. Der Zinkgehalt im Plasma stürzt ab. Aber wenn man jetzt Phytase zusetzt, ist der Zinkmangel schon wieder zur Hälfte weg. Es entsteht also eine massive Veränderung der Bioverfügbarkeit, je nachdem, ob man Phytase im Futtermittel hat oder nicht. Dabei spielt natürlich nicht nur die zugesetzte, sondern auch die native Phytase in vielen Futtermitteln eine Rolle.

Die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsbestandteile gibt es nicht nur bei den metallischen Spurenelementen. So steigt beispielsweise der unspezifische Einbau von absorbiertem Selen in Körperprotein mit sinkendem Gehalt der Nahrung an der essentiellen Aminosäure Methionin. Dieser Zusammenhang gilt insbesondere für organische Selenquellen. Wenn man also die Retention von Selen im Gewebe als Response-Kriterium für die Bioverfügbarkeit heranzieht, kann man das Ergebnis demnach durch den Gehalt des Futters an Methionin gezielt steuern.

Fassen wir diese Überlegungen zusammen:

1. In-vitro-Methoden ergeben Erkenntnisse nur zu Einzelteilen, aber vielleicht nicht zur gesamten Bioverfügbarkeit.
2. Bioverfügbarkeit ist die Möglichkeit, die je nach Homöostase unterschiedlich ausgenutzt wird. In einer normalen Lebenssituation wird die Bioverfügbarkeit ohnehin nicht erreicht. Die normale Lebenssituation ist im Überschussbereich. Die Homöostase sorgt dafür, dass dieser Überschuss, der vielleicht hoch verfügbar ist, nicht verwertet wird. Und das ist besser so, als wenn wir in einer Mangelsituation wären.
3. Wenn wir die Bioverfügbarkeit messen wollen, müssen wir in die Mangelsituation gehen.
4. Wir können die Bioverfügbarkeit nicht unabhängig von der Zusammensetzung des Futters messen.

Ich möchte Ihnen noch ein Beispiel nennen, wie wir die Bioverfügbarkeit beim Zink messen. Man kann Bioverfügbarkeit wirklich quantitativ messen. Dafür muss man die wahre Absorption messen. Also: Wie viel Zink strömt aus dem Futter, aus dem Verdauungstrakt in den Körper hinein? Und wie viel von diesem absorbierten Zink geht in Funktionen hinein? Wenn Sie eine Mangelsituation haben, dann sind diese Funktionen maximal ausgeschöpft. Dafür sorgt die Homöostase. Das können Sie quantitativ messen. Das ist die Summe der Retentionen im Gewebe oder in Produkten – die Summe der endogenen, fäkalen Exkretion, die Summe der renalen Exkretion, die dann die unvermeidlichen Oberflächenverluste darstellt. Dann haben Sie es quantitativ. Das müssen Sie natürlich im Mangel untersuchen. Dazu benötigen Sie eine Radioisotopenstudie. Oder Sie müssen Isotopenstudien machen. Dafür sollten Sie natürlich das Futter so einstellen, dass es der praktischen Lebenssituation irgendwie entspricht.

 			
Example: Quantifying Zn bioavailability in a radiotracer study (Schlegel and Windisch 2006)			
Treatment group: Added dietary Zn	positive control sulfate (52µg/g) sufficient Zn	negative control sulfate (12µg/g) deficient Zn	Test group Zn glycinate, (12µg/g) deficient Zn
Zn status			
Blood plasma Zn (µg/ml)	1.35 ^a	0.71 ^b	0.76 ^b
<u>Zn flux (µg/day)</u>			
intake	516	108	109
truly absorbed from diet	159 ^a	48 ^b	56 ^b
endogenous faecal excretion	48 ^a	18 ^b	18 ^b
urine	4 ^a	3 ^b	2 ^b
retention	107 ^a	27 ^b	35 ^b
Max. absorption (%)		44.2 ^b	50.8 ^a
Metabolic utilization (%)		94.7	95.7
Bioavailabilitiy (%)		41.8 ^b	48.6 ^a

BIR Berlin, Jan 16th-17th, 2013 W. Windisch: Assessing bioavailability of essential trace minerals in animal nutrition 21

Abb. 7: Die Quantifizierung der Bioverfügbarkeit von Zink

Man nimmt ein Futter und addiert eine gereinigte Diät mit Phytat so, dass es in etwa den praktischen Situationen entspricht. Hier haben wir eine Positivkontrolle, die über genügend Zink verfügt. Daneben sehen Sie eine Negativkontrolle mit geringen Mengen an Zinkzulage und als Drittes die gleiche Menge an Zinkzulage in Form einer organischen Verbindung, wie zum Beispiel Zinkglycinat. Vom Plasmagehalt her sind beide im Zinkmangel. Die Bedingungen sind also erfüllt. Jetzt schauen wir uns einmal die Flüsse an: Sie nehmen gleich viel auf, die Glycinatgruppe absorbiert aber deutlich mehr: Die wahre Absorption, der Einstrom ist klar erhöht. Die endogene fäkalen Exkretion bleibt gleich. Die renale Exkretion können Sie beim Zink sowieso quantitativ vernachlässigen.

Es kommt dabei eine um einen gewissen Betrag höhere Retention heraus. Auf dieser Basis lässt sich ausrechnen, wie hoch die maximale Absorption ist, in diesem Fall 44 Prozent im Vergleich zu 51 Prozent. Die Menge des absorbierten Zinks für diese Funktionen beträgt dann unverändert 95 Prozent. Die sehr hohe metabolische Verwertung des absorbierten Zinks ergibt in der Multiplikation eine Bioverfügbarkeit von 42 Prozent gegenüber 49 Prozent bei dem Zinkglycinat – aber nur bei dieser experimentell definierten Zusammensetzung des Futters. Wenn ich jetzt beispielsweise den Gehalt an Phytat verändere, würde ich andere Zahlen erhalten. Doch ich kann es zumindest für diese Situation quantitativ darstellen.

Das ist natürlich für einen normalen Versuch und für normale Verhältnisse viel zu kompliziert. Wie könnte ich es jetzt ersatzweise sozusagen als „Lightversion“ für den praktischen Gebrauch machen?

Machen wir uns Gedanken über das Futter für das Schwein. Das Beispiel muss natürlich praxisrelevant sein, also nehme ich zum Beispiel Soja und Weizen oder Soja und Mais. Darin habe ich viel Phytat und einen geringen nativen Zinkgehalt. Die wenige native Phytase vernichte ich, indem ich das Futter einfach heiß pelletiere. Dann ist auch die Phytaseaktivität weg und dann ergänze ich einfach meine Zinkzulage.

Die nächste Frage ist: Wie muss ich die Tiere denn vorher behandeln? Das ist gestern auch immer wieder so am Rand betrachtet worden, aber darüber hat man sich noch nicht so viele Gedanken gemacht. Soll ich sie normal mit Zink versorgen oder soll ich sie vorher depletieren? Die meisten depletieren, aber das hat Konsequenzen.

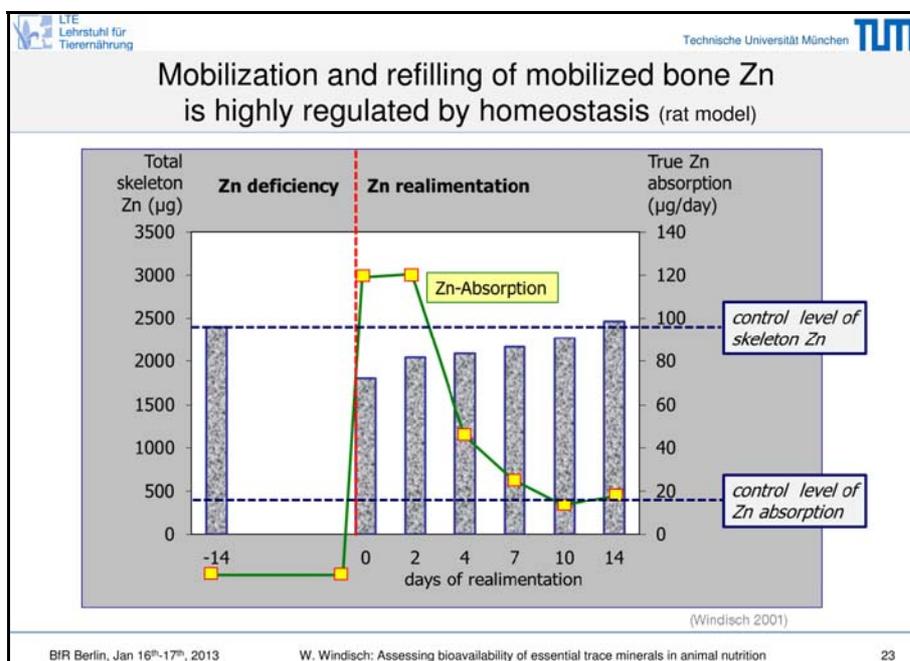


Abb. 8: Der Zinkhaushalt in den Knochen wird ganz wesentlich über Homöostase geregelt

Das ist ein Versuch mit ausgewachsenen Ratten, die man für zwei Wochen depletiert hat. Sie hatten noch keinen schweren Zinkmangel. Man hat sie einfach nur mobilisiert und dann wieder realimentiert. Die Folge: Der Gesamtbestand an Zink in ihren Skeletten nimmt ab. Sie mobilisieren das Zink aus dem Skelett. Wenn sie wieder Zink erhalten, lagern sie es ein, bis das ursprüngliche Niveau wieder erreicht wird.

Wie sieht die Absorption aus? Am Anfang besteht Mangel, dann schnell das Ganze mit der Realimentation nach oben. Es bleibt zwei oder drei Tage oben und dann geht es langsam wieder auf das Kontrollniveau herunter, je nachdem, wie das Skelett wieder befüllt wird. Wenn es vollständig befüllt ist, befinde ich mich wieder unten auf dem Kontrollniveau.

Das zeigt: Die Homöostase spielt eine Rolle. Wenn Sie also vorher depletieren und danach die Kontrollgruppe wieder repletieren, haben Sie eine Wechselwirkung mit der Homöostase. Das sollte man eigentlich ausschalten. Deshalb könnte man auch alternativ sagen: Die Kontrolle ist die höchste Zinkversorgung und die behalte ich auch vor dem Versuch bei.

Eine weitere Frage: Wie lang darf ich denn überhaupt im Experiment künstlich Zinkmangel hervorrufen? Ich will doch physiologische Verhältnisse haben. Sichtbare Zinkmangelsymptome kann ich jederzeit hervorrufen. Aber so lange darf ich doch gar nicht mit der Verfügbarkeitsmessung warten. Der entscheidende Faktor ist der Futterverzehr. Er bricht nach zehn bis zwölf Tagen ein. Das ist der Punkt, an dem die Zinkreserven erschöpft sind. Bis dahin sollten wir messen – und nicht länger. Da haben wir noch physiologische Verhältnisse. Wir haben also acht Tage Zeit, das ist sehr kurz. Wir sollten dabei die klassischen Statusparameter messen und dazu kommen noch einige molekularbiologische Parameter, zum Beispiel die mRNA-Expression. Für mich sehr interessant ist auch noch die scheinbare Absorption des Nahrungszinks, weil dies der beste Indikator für Homöostase ist.

Zusammenfassend möchte ich sagen: Wenn man Bioverfügbarkeiten messen will, dann muss man sich auf eine „Worst-case“-Diät einigen und dann kann man sie relativ klar erfassen. Die erzielten Messwerte gelten in ihrer quantitativen Ausprägung allerdings immer nur für die jeweilige Zusammensetzung des Futters (z.B. Gehalt an Phytat, Methionin usw.). Um vergleichbare Ergebnisse zu bekommen, muss man sich demnach langfristig auf eine „Worst-case“-Standard-Diät einigen.

4.2 Anforderungen an Messkonzepte aus Sicht der Biostatistik

*Prof. Dr. Hans-Peter Piepho
Universität Hohenheim*

Ich möchte im Wesentlichen auf ein paar elementare Assays eingehen, die mit linearen Modellen arbeiten, etwas zum Design und zur schließenden Statistik sagen sowie zu Standardfehlern und Vertrauensintervallen. Dann habe ich noch zwei Beispiele, an denen ich exemplarisch einiges zeigen möchte.

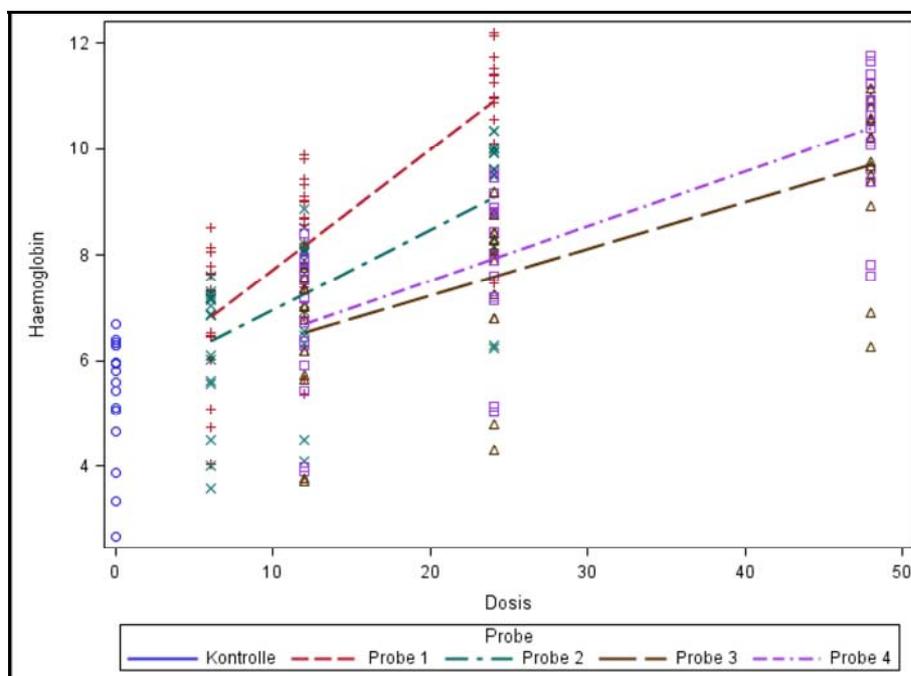


Abb. 1: Hämoglobinkonzentration in verschiedenen Eisenproben

Hier ist ein erstes Beispiel: Vier verschiedene Eisenquellen wurden in ihrer Wirkung auf die Konzentration des Hämoglobins hin untersucht – in Bezug auf Bioverfügbarkeit. Man hat es in der Biostatistik mit solchen Kurven zu tun. Man vergleicht sie und stellt sich die Frage:

Welche Dosis muss ich anwenden, um den gleichen Wert in der Zielvariablen zu erhalten, zum Beispiel im Hämoglobingehalt bzw. in der Hämoglobinkonzentration? So kann man dann die Bioverfügbarkeit relativ quantifizieren. Wichtig dabei ist, wie ich die X-Variable genau messe: Ist das eine Konzentration oder eine absolute Aufnahme? Diesen Schritt setze ich als Statistiker sozusagen voraus. Ich beschäftige mich dann mit der statistischen Seite, wenn festgelegt ist, was an der X-Achse und an der Y-Achse ist. Wir haben bereits gehört: Man muss klare Zielmerkmale festlegen, wenn man die Bioverfügbarkeit quantifizieren will.

Bei der Analyse dieser Modelle ist es generell wichtig, darauf zu achten, dass Voraussetzungen wie Normalverteilung, Varianzhomogenität oder eben auch Linearität (wenn man mit linearen Modellen arbeitet) erfüllt sind. Die Schwierigkeit ist, dass man in der Regel eigentlich gerne alles gleichzeitig haben möchte und dafür gegebenenfalls eine Datentransformation benötigt.

2. Bioavailability

x_s = amount of standard substance for achieving a certain response of $y(y_0)$

x_t = amount of test substance for achieving a certain response of $y(y_0)$

$RBV = x_s / x_t$

RBV = relative bioavailability value

- RBV may depend on y_0 (this depends on regression model)
- It is convenient, if RBV is independent of y_0 , but this is not guaranteed!

BfR, Berlin, 17 Januar 2013 „Rolle der Bioverfügbarkeit im Rahmen der Risikobewertung am Beispiel Spurenelemente“ Hans-Peter Piepho 6

Abb. 2: Definition von Bioverfügbarkeit aus statistischer Sicht

Hier sehen Sie die Art von Definition, die ich hier betrachten möchte. x_s steht für die Menge einer Standardsubstanz, um einen bestimmten Wert der Zielvariablen zu erzielen. Diesen Wert bezeichne ich mit y_0 . x_t ist die Menge der Testsubstanz, die ich benötige, um denselben Level in der Zielvariablen zu erreichen. Ich kann die relative Bioverfügbarkeit definieren als den Quotienten dieser beiden Mengen: x_s geteilt durch x_t . Die Schwierigkeit ist, dass dieser relative Wert von y_0 abhängt, also von dem Wert, den ich setze. Die Frage ist: Wie viel muss ich zugeben, damit ich diesen Wert in der Zielvariablen erreiche? Es ist natürlich praktisch, wenn man es schafft, eine Unabhängigkeit von diesem Zielwert y_0 zu erreichen. Dann kann man eine allgemeingültige Aussage treffen – aber ob das der Fall ist, muss man kritisch prüfen.

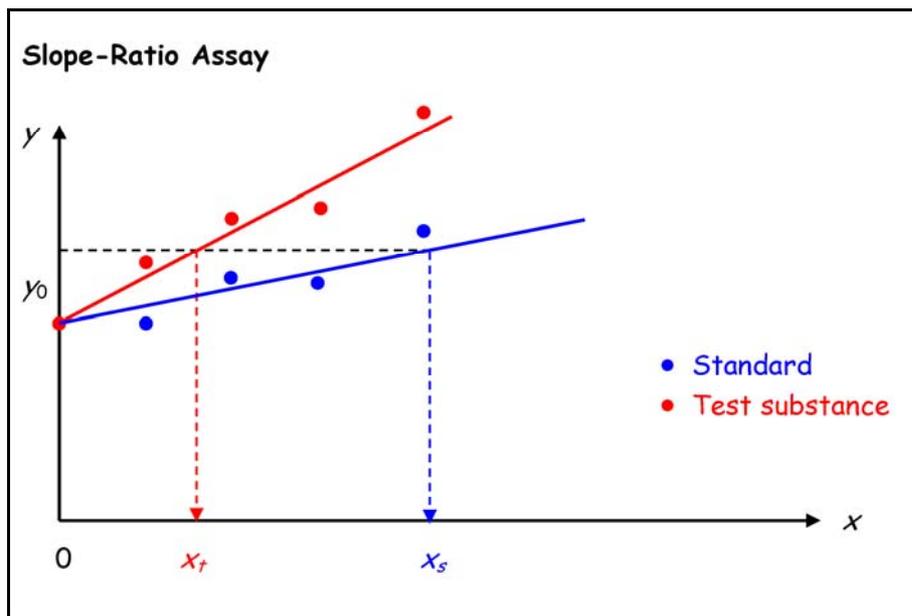


Abb. 3: Slope-Ratio Assay

Bei Weitem am gebräuchlichsten sind lineare Assays. Ein ganz bekannter Assay ist der Slope-Ratio Assay. Wir gehen dabei von einer linearen Regression für den Standard und die Testsubstanz aus. Dabei haben die beiden linearen Regressionen denselben Achsenabschnitt, weil wir bei der Kontrolle davon ausgehen, dass wir denselben response haben. Und dann können wir das nach x_s und nach x_t auflösen. Dadurch bekommen wir den Wert für eine relative Bioverfügbarkeit, der wiederum nur von den Parametern β abhängt. Das sind hier dann die Steigungen, und dann haben wir Unabhängigkeit von y_0 , das ist schön.

Es gibt aber auch Assays wie den Dreipunkt-Assay. Dort wird nur die Kontrolle erfasst und dann eine ganz bestimmte Dosis, bei der praktisch beide Substanzen geprüft werden. Und da kann man natürlich auch eine lineare Regression schätzen, aber es setzt ganz stark das Wissen voraus, dass das wirklich linear ist. Diese Frage ist bei dieser Methode erst zu klären.

Dann gibt es noch den Standard Curve Assay. Bei der Testsubstanz hat man die Möglichkeit zu prüfen, ob es linear ist. Beim Standard kann man das aufgrund von Voruntersuchungen schon voraussetzen, dass es linear ist. Dann brauchen wir bei der Testsubstanz eben noch ein paar Punkte, um zu klären: Ist es linear oder nicht?

Ein beliebter Fall ist der, dass man durch eine Logarithmierung der Dosis eine Parallelität in den Profilen erreicht. Deswegen heißt die Methode „Parallel-Lines Assay“. Auch dort ist es so, dass wir eine relative Bioverfügbarkeit haben, die unabhängig von y_0 ist. Dazu muss man dann die Dosen einfach logarithmieren und plottet y gegen den Logarithmus der Dosis. Allerdings kann man die Kontrolle nicht verwenden, denn Logarithmus von 0 ist nicht definiert, das ist ein Nachteil. Ansonsten ist dann der Abstand der Achsenabschnitte entscheidend, also der vertikale Abstand der beiden Regressionsgeraden, und natürlich hängt das auch von der Steigung ab.

Ich hatte gesagt: Wichtig ist natürlich die Annahme, dass es linear ist, und das sollte man prüfen. Das kann man auch prüfen. Das erfordert allerdings, dass man für jede Dosisstufe auch echte Wiederholungen hat. Denn nur mit diesen echten Wiederholungen kann man eine unabhängige Schätzung des Fehlers bekommen, die nicht modellabhängig ist. Wenn ich nur einen Wert pro Dosis habe, muss ich meine Fehlervarianz aufgrund der Abweichungen von der Regression schätzen. Damit ist die Fehlervarianzschätzung wiederum modell-

abhängig. Da beißt sich die Katze in den Schwanz. Ich brauche also unabhängige, echte Wiederholungen pro Dosisseinheit. Dafür erweitert man das lineare Regressionsmodell.

Man sagt: Nehmen wir mal als Nullhypothese an, das lineare Modell stimmt für eine bestimmte Dosisstufe x_i . Alternativ nehmen wir an, das Modell wäre nicht linear. Um dieses Modell zu reparieren, muss ich eine systematische Abweichung δ_i zufügen. Dann kann ich prüfen: Ist die Abweichung signifikant? Wenn ich diese systematische Abweichung zwischen angenommenem linearem Modell und den tatsächlich beobachteten Daten brauche, dann habe ich eine signifikante Nichtlinearität. Das läuft im Prinzip auf eine einfaktorische Varianzanalyse hinaus. So etwas kann ich auch mit Modellen machen, die nicht linear sind.

Hier ist das Ganze auch grafisch dargestellt. Der entscheidende Punkt ist: Ich kann praktisch mit den Behandlungsmittelwerten für die Dosis modellunabhängig schätzen, was tatsächlich der response ist. Dann vergleiche ich das mit dem, was mein Modell schätzt. Wenn ich ein Regressionsmodell habe, dann gehe ich sozusagen über die Dosisstufen hinweg und versuche, ein gemeinsames Modell zu finden. Wenn ich dagegen einen „Lack-of-fit“-Effekt hinzupacke, kann ich modellunabhängig sagen: Hier schätze ich einfach meinen eigenen Mittelwert und dann vergleiche ich die beiden miteinander. Und wenn ich eine signifikante Diskrepanz habe, muss ich auf ein anderes Modell gehen.

Zum Design: Natürlich hängt die Präzision vom Stichprobenumfang ab. Man muss eine vernünftige Stichprobenplanung machen. Dafür benötigt man Vorinformationen über die Varianz. Da muss man sagen: Wie genau will ich etwas wissen? Daraus kann man dann den Stichprobenumfang errechnen. Aber eine andere Frage ist: Welche Dosisstufen brauche ich? Dies hängt unter anderem von der Form der Dosis-Wirkungs-Kurve ab. Generell gilt: Je komplexer das Modell, desto mehr x-Stufen werden gebraucht. Aber es sollten auch nicht zu viele sein. Typischerweise liegt die Zahl der Stufen zwischen 4 und 8.

Zum Thema „Standardfehler“ möchte ich sagen: Eine Schätzung alleine ist schön und gut, aber ich will auch wissen: Wie genau bin ich? Dafür brauche ich mindestens einen Standardfehler oder ein Vertrauensintervall. Die Schwierigkeit bei diesen Modellen ist: Selbst wenn wir eine lineare Regression haben, ist das, was wir schätzen wollen (nämlich die relative Bioverfügbarkeit), ein Quotient von Parametern des linearen Modells. Daraus ergibt sich: Die ganze schließende Statistik wird nichtlinear. Um damit umzugehen, gibt es einige Verfahren: Es gibt die Fieller's Methode, es gibt die Delta-Methode (das Fehlerfortpflanzungsgesetz ist Ihnen vermutlich geläufig). Die dritte Möglichkeit finde ich am einfachsten: Das ist das Modell zum Reparametrisieren. Es bewirkt, dass das, was mich interessiert (hier also der Parameter „Bioverfügbarkeit“), selbst als ein Parameter im Modell auftaucht. Dann brauche ich nämlich nur mein Paket für nichtlineare Regression anzuwerfen und dann spuckt es mir automatisch einen Standardfehler aus.

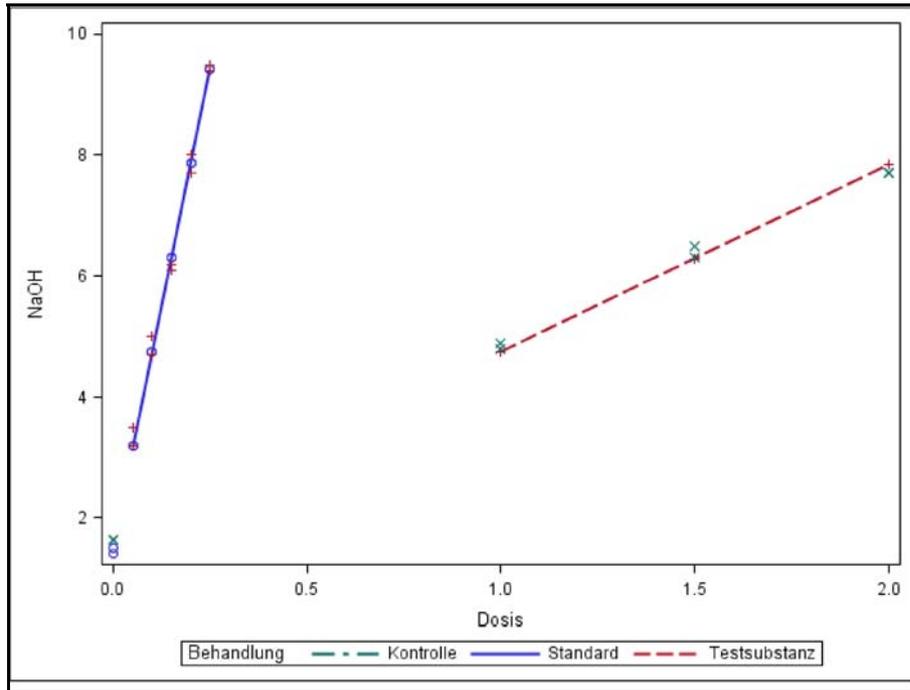


Abb. 4: Beispiel 1: Messung des pH-Werts in Kulturen des *Lactobacillus arabinosus*

Hier ist ein Beispiel. Die Kontrolle und die Testsubstanz ist in Abhängigkeit von der Dosis dargestellt. Die Zielvariable ist hier eine Messung des pH-Werts oder der Azidität. Hier kommt ein Statistikpaket zum Einsatz. Um die Regression zu bekommen, brauchen wir, da wir den gleichen Achsenabschnitt für alle beiden Substanzen angeben, nur die behandlungsspezifische Steigung anzugeben, und dann kann man die beiden Regressionskoeffizienten aus dem Output ablesen, danach den Quotienten ausrechnen und dann hat man die relative Bioverfügbarkeit.

Aber man hat eben keinen Standardfehler. Wenn ich die Reparametrisierung hereinbaue, bekomme ich automatisch einen Standardfehler mit ausgedruckt und ein Vertrauensintervall, das mir dann eine Abschätzung gibt, wie genau ich eigentlich meine relative Bioverfügbarkeit geschätzt habe. Das sollte eigentlich immer dabei sein, wenn man das angibt. Vielleicht sogar auf einer Deklaration für etwas, das man verkauft?

Die Normalverteilung sollte man mit Residuenplots prüfen. Man sollte prüfen, ob vielleicht die Varianz mit dem Mittelwert ansteigt, das gehört eigentlich auch standardmäßig dazu, und gute Statistikpakete spucken so was heutzutage ja mit aus. Außerdem kann man auch prüfen, ob die Dosis-Wirkungs-Kurve linear ist, sofern man pro Dosis-Stufe Wiederholungen hat. Finney schlägt hierfür eine erweiterte Varianzanalyse vor, bei der man z.B. prüft, ob die Kontrolle sich anders verhält als die beiden Substanzen, mit anderen Worten, ob die Kontrolle denselben Achsenabschnitt hat wie die beiden Substanzen. Hat man hier eine signifikante Abweichung, so deutet dies auf einen nichtlinearen Verlauf im Bereich niedriger Dosen hin, den man dann durch eine Veränderung des Modells berücksichtigen kann.

Mein zweites Beispiel ist eigentlich so etwas wie eine Metaanalyse. Hier wurden Daten von acht Laboren zusammengefasst. Jedes Labor hat vier Substanzen in einer Dosisabstufung geprüft. Im Grunde schätzt jedes Labor diese Kurven und ich muss dann diese Kurven zusammenfassen. Der Laborhaupteffekt ist ziemlich groß. Das muss man auf jeden Fall berücksichtigen. Ich würde noch weiter gehen und sagen: Eigentlich hat jedes Labor seine eigene laborspezifische Regression. Und dann gibt es diese vier Substanzen, die dort geprüft worden sind. In diesem Fall waren das Eisenquellen. Bei der Zusammenfassung von Ergeb-

nissen verschiedener Labore ist es wichtig, die Heterogenität zwischen den Laboren geeignet zu berücksichtigen. Hierfür müssen dann zufällige Fehlereffekte in das Modell genommen werden, welche die Heterogenität abbilden, was zu einem sog. gemischten Modell führt. Hier habe ich dies am Beispiel illustriert. Dabei habe ich die SAS-Prozedur NLMIXED verwendet, weil diese es bei gemischten Modellen ermöglicht, Standardfehler für die relative Bioverfügbarkeit zu berechnen. Ich will dies etwas komplexere Beispiel nicht weiter vertiefen, sondern damit nur deutlich machen: Es ist wichtig, die Heterogenität zu modellieren. Das fängt die Präzision sozusagen genauer ein, ob sie groß oder klein ist. Da darf einem nichts durch die Lappen gehen.

Ich fasse zusammen:

- Die funktionelle Form der Dosis-Wirkungs-Kurve ist wichtig. Die Modellselektion ist ganz entscheidend, also die Frage: Welcher Modelltyp ist überhaupt richtig? Zum Beispiel muss ich dann einen Test auf Linearität machen, um halbwegs sicher zu sein, dass die Linearitätsannahme auch mit dieser Einschränkung gilt. Ich benötige eine vernünftige Stichprobengröße, damit ich auch mögliche Nichtlinearitäten nachweisen kann.
- Die Normalverteilung, Varianzhomogenität muss man immer angucken. Die schließende Statistik läuft meistens darauf hinaus, dass wir was Nichtlineares haben, selbst wenn wir eine lineare Regression machen. Der Parameter des Regressionsmodells, den wir schätzen wollen, ist eine nichtlineare Funktion.
- Optimales Design hängt von der Dosis-Wirkungs-Funktion ab. Im linearen Fall ist es ganz einfach, aber sobald es nichtlinear ist, brauche ich dazwischen natürlich Punkte. Und was dann genau die optimale Verteilung ist, hängt von den Parametern des Modells selbst ab. Insofern tappt man dabei immer ein bisschen im Dunkeln, das muss man auch ganz offen sagen.
- Designeffekte (wie in dem Beispiel eben die Labore) oder Blöcke (wenn das Versuchsdesign verwendet wurde, was natürlich immer sein sollte) und so weiter müssen alle in ein und dasselbe Modell integriert werden.
- Bei einer Metaanalyse, bei der Daten aus verschiedenen Laboren oder auch verschiedene Studien integriert werden, braucht man immer zufällige Effekte, um die Heterogenität zwischen den Studien oder Laboren zu integrieren.

Diskussion:

Prof. Dr. Josef Kamphues: Herr Piepho, ganz herzlichen Dank. Ich habe eine Frage an Herrn Windisch. Ich kann der Logik Ihrer Ausführungen folgen. Dennoch halte ich es nicht für sinnvoll, so zu tun, als müssten wir tatsächlich Tiere erst in einen Mangel bringen, wenn wir die Bioverfügbarkeit bestimmen wollen. Dies halte ich definitiv nicht für zwingend. Können wir die Bioverfügbarkeit nicht (wie wir das bei den Medikamenten machen) mit einer „single dose“ und „Area Under The Curve (AUC)“ bestimmen? Das wäre so viel einfacher und es ist ein voll in der Wissenschaft akzeptiertes Vorgehen. Wir nehmen ein Individuum, meinerwegen einen Menschen, der zwei Mahlzeiten nichts bekommen hat, und mit der dritten Mahlzeit erhält er eine Testsubstanz. Und im Anschluss daran prüfe ich das, was ich davon im Blut wiederfinde. Wir sind uns doch alle einig: Das, was jenseits der Darmwand im Blut ankommt, ist im Stoffwechsel prinzipiell verfügbar. Damit haben wir dann ein Maß für die Qualität der Substanz, die wir bewerten wollen. Mit diesem Vorgehen lösen wir uns etwas von der alten Tierernährung, aber wir gewinnen ein praktikables Handling, um relativ schnell relativ viele Substanzen vergleichend zu bewerten.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ich habe ganz bewusst ein Beispiel mit Zink genannt. Beim Zink kann man die „Eindringfähigkeit“ in den Organismus als Parameter nehmen, um relativ viele Informationen zu erhalten. Das heißt aber nicht, dass es grundsätzlich so geht. Bei anderen Spurenelementen würde ich vorsichtiger sein. Das muss man für jedes einzelne Spu-

renelement ganz spezifisch prüfen. Bei diesem Design entsteht die Frage: Wie gut ist die Eindringfähigkeit bei einer gegebenen Einstellung der Absorptionsmechanismen? Das ist beim Zink ein Hinweis auf eine unterschiedliche Absorbierbarkeit in einer Überschusssituation. In einer Mangelsituation ist nicht gesagt, dass sich der gleiche Verlauf ergeben wird. Denn ich weiß nicht, wie das Verhältnis einer im Überschuss im Verdauungstrakt vorhandenen Zinkmenge in der Wechselwirkung mit den anderen Nahrungsbestandteilen ist. Das müssten wir vielleicht noch quantifizieren. Ich will nicht sagen, dass es grundsätzlich nicht geht, sondern man muss schon für das einzelne Spurenelement und die jeweilige Fragestellung evaluieren, inwieweit man die Aussagen treffen kann.

Dürfte ich noch eine Frage hinzusetzen? Was machen Sie, wenn Sie zum Beispiel EDTA-Verbindungen haben, die ja in manchen Ländern eingesetzt werden? Sie gehen über den Harn hinaus.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Dann haben wir in diesem Fall vielleicht den falschen Parameter und müssen uns ein anderes „target“ suchen, beispielsweise den Blutspiegel.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Man muss bei dieser Auswertung oder der Interpretation auch noch aus einem anderen Grund vorsichtig sein. Wenn man jetzt zum Beispiel eine Verbindung einsetzt, die nach der AUC-Methode eine hohe „response“ hat, heißt das nicht, dass diese, wenn ich sie über einen längeren Zeitraum verfüttere, nach vier oder fünf Tagen immer noch diese „response“ hat. Sie wird nach vier Tagen nicht mehr diese „response“ haben.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Logischerweise.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ja, wenn der Körper merkt, dass da mehr von einer Verbindung in den Körper hineinkommt, dann macht er zu. Die AUC-Methode ist nur eine momentane Punktaufnahme, in der der Körper gar nicht die Chance hat, dagegen zu regulieren. Sonst würden Sie gar nichts sehen.

Dr. Helmut Schafft: Herr Windisch, könnten Sie sich vorstellen, an der Erstellung eines Kataloges mitzuwirken, der geeignet wäre, denjenigen weiterzuhelfen, die Spurenelemente auf den Markt bringen wollen und diese in der EU zugelassen haben wollen, nämlich hinsichtlich der Studien, die Sie vorzulegen hätten, um nachzuweisen, dass ihr Produkt diese oder jene Bioverfügbarkeit hat? Es geht mir dabei um die Prüfung dessen, was deklariert wird.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Man muss natürlich aufpassen, dass man jetzt nicht zu viel Bürokratie hereinbringt. Wir ernähren die Tiere oberhalb der Bedarfsdeckung und wir sind froh, wenn die Bioverfügbarkeit gar nicht zum Ausdruck kommt. Allerdings würde man mit geringeren Mengen an supplementierten Mineralstoffverbindungen mit hoher Bioverfügbarkeit schneller die Bedarfsdeckung erreichen. Man könnte sich durchaus ein Design vorstellen, wie so etwas geht. Das ist in der Tierernährung sehr gut etabliert. Man bestimmt zunächst den Bedarfspunkt und legt dann fest, mit welchen Mengen dieser erreicht werden kann. Aber man darf das Ganze nicht übertreiben. Denn wir wissen erstens nicht, wie die tatsächliche Fütterungssituation in der jeweiligen Lebenssituation des Tieres ist; wir wissen zweitens nicht, wie sich die Bioverfügbarkeitsunterschiede tatsächlich ausdrücken; und wir wollen sie drittens in diesem vollen Umfang auch gar nicht haben, weil wir dann nämlich die Tiere in einem Mangel hätten, und das wollen wir nicht.

Dr. Karlis Briviba: Das Beispiel mit Fläche unter der Kurve ist natürlich sehr gut für Xenobiotika wie Voltaren oder Ibuprofen, die nicht über Homöostase reguliert werden. Diejenigen, die im Mangelzustand über Homöostase reguliert werden, werden tatsächlich gut aufgenommen und die in der guten Versorgung sehr schlecht. Das sind zwei unterschiedliche Zustände. Deshalb wird der Mangelzustand benutzt, um die Bioverfügbarkeit oder Absorption zu untersuchen. Das ist eigentlich ein wichtiger Punkt. Für die Humanernährung spielt es

eigentlich keine Rolle, wie viel Prozent von Selen oder Jod aufgenommen werden. Wichtig ist die Konzentration, die im Muskelfleisch oder in der Leber bleibt, die dann auch irgendwann verzehrt wird. Das ist der wichtigste Parameter. Wie könnte man solche neuartigen, innovativen Formulierungen bei zugelassenen Mengen von Spurenelementen beim Tier testen, um herauszufinden, ob die Konzentration im Muskelgewebe und in der Leber auch tatsächlich steigt?

Prof. Dr. Josef Kamphues: Herr Briviba, das ist für uns Tierernährer altes Handwerkszeug. Da kann ich Ihnen Daten von 1970 oder 1975 geben. Wir haben Parameterretention. Wir können Ihnen sagen, ob die Muskulatur stärker betroffen ist, vielleicht sogar die Herzmuskulatur und Skelettmuskulatur, ob die Niere, die Leber oder das Fettgewebe. Das ist in der Vergangenheit in großem Umfang geschehen. Wir müssen nur dann alte Literatur studieren. Dazu gibt es eine ganze Menge, aber nicht, da stimme ich Ihnen zu, für die ganz neuen Produkte, die es erst seit ein paar Jahren gibt – einige gibt es auch zu Retention. Aber das ist für uns keine große methodische Herausforderung. Alsodass man bei einem Tier, das man opfert, dann sagt: Da mach ich aus dem Muskel das und da mach ich das – also das ist Handwerkszeug.

Prof. Dr. Manfred Coenen: Herr Windisch, wenn ich die Stärkeaufnahme beurteilen will, dann schaue ich nicht auf die Energiebilanz, sondern ich sehe mir das Insulin als Stellgröße für bestimmte dynamische Vorgänge an. Warum spielen eigentlich die Instrumente, die die Spurenelementbilanz der Zelle organisieren und letztendlich ja lebenserhaltend sind, in der Bewertung der Bioverfügbarkeit keine Rolle?

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Sie spielen inzwischen wieder eine Rolle. Die Spurenelementforschung erlebt in den letzten Jahren eine gewaltige Renaissance, weil nämlich endlich die molekularbiologischen richtigen Tools vorhanden sind, um an diese Frage heranzukommen. Die Spurenelementforschung ist einfach methodisch, sagen wir mal, vor 15 Jahren stehen geblieben, weil einfach diese Techniken gefehlt haben. Wir haben mittlerweile hervorragende Möglichkeiten. Ich stimme Ihnen vollkommen zu: Diese molekularbiologischen Methoden lassen sich wunderbar einbauen. Man kann mit diesen Stellgrößen anschauen, wie zum Beispiel Transportproteine reagieren. Man muss allerdings aufpassen. Also ich kann mich an eine schöne Publikation zu Selen ungefähr aus dem Jahr 2000 erinnern. Da hat man sich viele mRNA-Expressionen von Enzymen angesehen und die haben schöne „Broken-line“-Funktionen. Nur hören die dann eben bei, sagen wir mal, 50 ppb Selen auf. Das wäre für unsere Verhältnisse natürlich eine schwerste Mangelsituation. Also auch die molekularbiologischen Tools haben ihre Tücken. Es kann durchaus sein, dass ein ganz wichtiges System eine Reaktion anzeigt, die bei einer viel niedrigeren Versorgung schon sozusagen Sättigung aufweist, weil es einfach eine sehr, sehr hohe Priorität hat. Das ist im Grunde genommen so, als ob ich zum Beispiel den Bedarf eines Spurenelements anhand der Lebendmasse-Zunahme bestimmen würde. Da würde ich auch eine schwere Unterschätzung des Bedarfs bekommen. Also man muss auch da sehr aufpassen.

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Eine Anmerkung zu Ihren Bemerkungen, Herr Briviba, bezüglich der Bewertung neuer Zusatzstoffe, und dem „Carry-over“ ins Lebensmittel tierischer Herkunft. Herr Schafft hat vorhin angemahnt, dass ein Katalog für die Applikanten bestehen muss, in dem steht, was Sie alles zu machen haben. Den gibt es ja eigentlich mit ziemlich grundsätzlichen Dingen. Und ein ganz wichtiger Punkt dabei ist natürlich „safety for the consumer“, also die Frage: Was geht über in Milch, Fleisch und Eier? Und dass wir auch für jede Substanz (zum Beispiel Selen oder Jod) die Obergrenzen für die Tierernährer aufgrund dieser Dinge und des vorbeugenden Verbraucherschutzes festlegen. Sie werden sich wundern: Nächste Woche wird die neue Jodstudie verabschiedet. Wir werden deutlich heruntergehen. Bis 2005 waren wir bei 10 Milligramm Jod in der Milchkuhfütterung. Milch bringt die meiste Jodaufnahme für den Konsumenten (40 bis 50 Prozent). Wir haben als EFSA damals 4 Milligramm vorgeschlagen. Frau Kruse hat gestern schon erwähnt, das war ein hartes Rin-

gen. Man hat sich dann in Brüssel auf 5 Milligramm geeinigt. Wir hatten dazu noch Nachsit- zungen mit Kollegen aus Großbritannien und aus anderen Ländern. Wir werden deutlich wei- ter heruntergehen, vor allen Dingen aufgrund der Gruppen- und der Verzehrswerte, die da für 3- bis 6-Jährige in einem Liter Milch unterstellt werden. Das zu Ihrer Beruhigung. Das findet beim Selen statt, dort wird man auch einiges durchsetzen im Sinne des vorbeugenden Verbraucherschutzes: dass dort eben diese Gefahr bezüglich des besseren Transfers von Selen in Fleisch oder andere Organe nicht besteht.

Dr. Karlis Briviba: Ich wollte noch kommentieren, dass es auch in der Humanernährung eine große Menge von verschiedenen Präparationen gibt, zum Beispiel die Nanoformulierun- gen, die es erlauben, diese ganzen homöostatischen Mechanismen wunderbar auszu- tricksen, um dadurch die Konzentration enorm zu erhöhen. Und diese Präparationen werden auch in der Tierernährung kommen, schätze ich.

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Momentan sind die noch nicht da, und das ist dann ein Problem nicht vom FEEDAP-Panel, sondern von einem anderen EFSA-Panel, das sich mit der Humanernährung beschäftigt.

Frage: Ich wollte noch etwas zum Selen sagen: Wir brauchen nicht nur ein Maß für die Auf- nahme, sondern wir benötigen ein Maß, das uns sagt, ob dieses Selen auch eine Funktion hat. Wir brauchen also Biomarker: Ist das Selen angekommen und hat es eine Funktion? Und was wir zu den vielen molekularbiologischen Methoden gesagt haben, dazu meine ich: Wir sind inzwischen noch viel weiter. Wir brauchen nicht mehr RNA, wir müssen das Protein wissen. Denn wenn die RNA erhöht ist und Sie haben zu wenig Selen, haben Sie auch kein Protein und damit auch keine Funktion.

Fietzke: Ich komme aus dem Institut für Hygiene und Umwelt in Hamburg. Wir sind die amt- liche Überwachung. Ich habe eine Frage aus Sicht der Futtermittelüberwachung. Ich habe bisher gelernt, dass man die Bioverfügbarkeit eigentlich nur in Tierversuchen ermitteln kann. Mir stehen ja jetzt als Überwacher keine Tiere zu Verfügung, an denen ich solche Versuche durchführen kann. Ich frage mich jetzt: Wenn ein Futtermittelhersteller Aussagen zur Biover- fügbarkeit auf seinem Futtermittel macht: Muss er vorher Fütterungsversuche durchgeführt haben mit genau dieser Zusammensetzung des Futtermittels, das er auf den Markt bringen möchte, oder reicht es, wenn er einfach aus der Literatur – Sie haben ja jetzt zahlreiche Stu- dien hier vorstellt – auf solche Studien zurückgreift, die ja aber gar nicht sein spezielles Fut- termittel mit der Zusammensetzung untersucht haben? Und wie viele Institutionen gibt es überhaupt, die solche Tierfütterungsversuche hier in Deutschland machen können?

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt: Herr Schafft hatte schon eine gewisse Weiterreichung von Messkonzepten angesprochen. Herr Flachowsky, ich stimme Ihnen natürlich zu: Es gibt gewisse Vorgaben in den Leitlinien, aber es ist auch die Zeit, vielleicht noch das eine oder andere einzufügen, insbesondere eine bestimmte Grundstruktur für Bioverfügbarkeitsversu- che – oder zum Beispiel auch, dass man diese drei statistischen Versuche, die notwendig sind, um einen Beleg für die Wirksamkeit zu machen, in einer Metaanalyse noch einmal ge- meinsam auswertet. Es ist die Frage, unter welchen Bedingungen wir uns hier noch besser aufstellen können.

Frage: Ich sehe da einen deutlichen Unterschied in der Bewertung von Bioverfügbarkeit zwi- schen Humanernährung und Tierernährung. Menschen werden bis 100 Jahre alt und haben natürlich viele Jahre die Möglichkeit, Dinge im Körper zu akkumulieren. Zum Beispiel wissen wir beim Eisen: Zehn bis zwanzig Prozent der Menschen absorbieren zu viel Eisen und be- kommen möglicherweise Probleme mit einer Hämochromatose und den entsprechenden Folgen. So etwas spielt natürlich in der Tierernährung keine Rolle, weil wir die Tiere, die Schweine alle nach rund sechs Monaten schlachten und Hühner schon nach sechs Wochen.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ich darf Sie korrigieren: Meine Graupapageien werden 70 Jahre alt und bieten ein wunderbares Beispiel für gerontologische Studien. Weitere Fragen? Da war noch Herr Dänicke, bitte.

Prof. Dr. Sven Dänicke: Ich habe eine Frage an den Kollegen Windisch. Er hatte ja die Unterschiede im Metabolismus zwischen Selenomethionin und Selenit sehr schön dargestellt. Da stellt sich für mich als Versuchs-Ansteller die Frage: Wie ermittle ich denn jetzt experimentell die relative Bioverfügbarkeit? Ich kann, je nachdem ob ich aus der Wissenschaft komme oder aus der Industrie, das Versuchsdesign doch so gestalten, dass das eine oder das andere Ergebnis herauskommt.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Also die erste Frage war: Wer macht so etwas, wer prüft so etwas? Es gibt bei der EFSA ein Panel, welches Aussagen macht, ob man bei der Zulassung von Zusatzstoffen etwas nachweisen muss und ob die Dinge sicher und wirksam sind. Es besteht also schon eine ganze Reihe von Vorgaben, die man erfüllen muss, bevor man einen Futterzusatzstoff überhaupt in den Verkehr bringen darf. Da gibt es eine Reihe von Prüfungen, darunter sind auch viele Tierversuche. Es ist richtig: Die Frage der Bioverfügbarkeit hat in dem Sinn noch kein ausreichendes Regelwerk. Das müsste man dann in Anbetracht der praktischen Notwendigkeit (wobei man die Kirche im Dorf lassen muss) nachholen beziehungsweise ergänzen. Ich glaube, das ist kein Problem, das juristisch zu lösen ist. Das war die Antwort auf die erste Frage.

Zur zweiten Frage: Die Exposition beim Menschen ist lang. Das ist einfach das Wesen des Menschen, würde ich sagen. Aber es gibt auch durchaus langlebige Tiere. Und heißt es, wenn eine Zuchtsau oder eine Kuh 13 Jahre alt wird und eine Zuchtsau vielleicht sechs oder sieben Würfe hat, dass sie kürzer gelebt hat? Sie hat möglicherweise intensiver gelebt. Der Stoffwechsel hat vielleicht genauso viel geleistet in seinem Leben. Ich stelle das mal so in den Raum, ob man da nicht auch vielleicht langfristige Auswirkungen messen könnte.

Dann die dritte Frage: Selenit versus Selenomethionin. Das ist wirklich eine schwierige Frage. Denn wie vergleiche ich die Bioverfügbarkeit von Birnen mit Äpfeln? Wenn ich Selenomethionin oder Selenhefe in Bezug auf die Fähigkeit messen will, in metabolische, selenspezifische Funktionen hineinzugehen, dann vergleiche ich sehr weit voneinander liegende Substanzen. Das heißt aber nicht, dass eine nicht bioverfügbar sei. Ich habe da nur einfach den Zeitfaktor dazwischen und noch viele andere Faktoren. Das muss ich einfach bei der Beurteilung berücksichtigen und deshalb darf ich das jetzt nicht experimentell in einen Topf werfen.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ich möchte auf Ihre Frage antworten. Sie sagten: Wie kommen wir denn da heran? Wir wollen doch jetzt nicht noch mehr Tierversuche machen, bei denen wir die Tiere in einen Mangel bringen. Das war ja unter anderem der Grund, warum wir gestern gesagt haben: Können wir über die Analytik vielleicht einen gewissen Teil klären, damit wir überhaupt sicher sind, um welche Substanzen es sich handelt? Aber ich möchte Ihren Einwand gerne aufgreifen: ob es nicht Möglichkeiten gibt, die wir durchaus im Labormaßstab nutzen. Wir können die scheinbare Verdaulichkeit nicht mit im Labor bestimmen. Aber wenn ich zum Beispiel eine hohe Parallelität zu anderen Ergebnissen in Richtung Löslichkeit hätte, ginge das schon. Wir haben gestern gehört, dass man beispielsweise dann entsprechend eine Exposition im Magensaft beobachtet. Dass man sich überhaupt darum kümmert, ob man noch etwas im Labor nachstellen kann, halte ich auch durchaus für möglich. Aber ich glaube nicht, dass wir daraus so einfach dann ableiten können: Es hat eine Bioverfügbarkeit. Wir könnten allenfalls sagen: Wir haben Unterschiede beispielsweise in der Löslichkeit ganz klar im Labor nachgewiesen oder wir können sie in der Struktur beschreiben. Aber der Terminus Bioverfügbarkeit, der hat auch den Teil „Bio“. Und das kann ich nicht so einfach im Labor nachstellen.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Darf ich auch zu dem Begriff „Mangel“ etwas sagen? Der Mangel ist nur die Folge der Forderung, dass man eine experimentelle Situation erzeugen soll, in der homöostatische Regulationsmechanismen nicht stören, also keine Interferenzen mit der Messung haben. Das heißt nicht, dass die Tiere jetzt in schwere Mangelzustände kommen, sondern genau das Gegenteil stimmt. Man sollte also eine Situation erzeugen, in der der Stoffwechsel oder der Metabolismus des jeweiligen Spurenelements in einer Mobilisierungsphase ist, die aber durchaus physiologisch zumutbar ist, ohne dass klinische Mangelsymptome auftauchen, weil dann die Messungen wieder nicht stimmen. Also es sollte noch in einem physiologisch adäquaten, tolerierbaren „normalen“ Zustand sein. Das hab ich mit dem Begriff „Mangel“ gemeint.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Ich habe noch eine Frage an Herrn Piepho. In letzter Zeit habe ich sehr viele Versuche zur Bioverfügbarkeit ausgewertet. Und ich muss sagen: In maximal drei Prozent der Publikationen wird irgendwas über die Qualitätssicherung der Analytik ausgesagt. Jeder misst irgendetwas mit unterschiedlichen Methoden, und der Herr Windisch hat ja dargestellt, dass dabei sehr unterschiedliche Parameter eine Rolle spielen. Es gibt molekularbiologische Methoden, Enzymbestimmungen, Proteinbestimmungen und auch Elementbestimmungen mit sehr unterschiedlichen analytischen Kenngrößen in Sachen Präzision und Richtigkeit. Lässt sich in Ihren Modellen dieser Effekt der unterschiedlichen Analytik und Genauigkeit unterbringen?

Prof. Dr. Hans-Peter Piepho: Also wenn man Daten oder Studien kombiniert, bei denen die Präzision von Studie zu Studie oder auch von Merkmal zu Merkmal unterschiedlich ist und man möchte es kombinieren? Wenn man die Präzision als Standardfehler geschätzt hat, kann man das in einer gewichteten Analyse verwenden. Das heißt, man kann einfach die Daten entsprechend ihrer Präzision gewichten und erhält dann eine optimale Schätzung, und das kann man in so einem gemischten Modell wunderbar integrieren. Bei Metaanalysen, zum Beispiel bei pflanzenzüchterischen Versuchen, machen wir es eigentlich routinemäßig, dass jeder Einzelversuch für sich ausgewertet wird und dann erhalte ich eine Präzision für die Mittelwerte und mit diesem Faktor gewichte ich dann die Einzelversuche, wenn ich sie in einer zweiten Stufe zusammenfasse. Das kann ich auch einstufig machen, dann baue ich gleich die Varianzheterogenität mit ein und dann muss ich für jede einzelne Probe, in der ich eine Heterogenität erwarte, einen separaten Varianzparameter schätzen. Das kann man machen.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Herr Piepho, Sie haben mir mit Ihrem experimentellen Modell aus der Seele gesprochen. Wenn ich das gewusst hätte, dann hätte ich die letzten Abbildungen genauso bezeichnet, wie Sie es dargestellt haben. Es ist nämlich im Grunde genau dieser Regressionsansatz und auch die Frage, in welchem Bereich man denn noch messen darf. Da entsteht jetzt die große Herausforderung für die praktische Tierernährung. Jetzt bleibt da ja nur ein ganz kleiner Messbereich übrig, sagen wir mal von 15 oder 20 ppm. Darin soll ich jetzt, sagen wir mal beim Zink, in einem Praxisfutter vier, fünf oder sechs Abstufungen hereintun. Also benötige ich die native Konzentration und dann brauche ich vielleicht fünf Stufen der Zulage, das heißt, ich muss das Futter auf 3 ppm genau einschätzen. Jetzt stellen Sie sich bei einer solchen Responsekurve vor, dass Sie sich auf der X-Achse um ein ppm verschätzen, weil Sie vielleicht nur einen Punkt haben. Dadurch erhalten Sie aber eine Veränderung des Schätzwertes der Bioverfügbarkeit um zehn bis zwanzig Prozent. Und Sie machen sich möglicherweise jegliche Messung kaputt, wenn die Präzision des Futters in diesem Bereich nicht erfüllt ist. Ich glaube kaum, dass man das auf einem Praxisbetrieb machen kann. Also das schränkt die Messung ganz elementar ein. Allein die Homogenität des Futters zu dokumentieren, ist eine ganz wichtige Angelegenheit. In vielen Publikationen wird das auch nicht dargestellt. Wir haben ein Vierteljahr gebraucht, um unsere Mischanlage so zu konfigurieren, dass wir die Ausgangssituation auf ein ppm genau reproduzierbar und homogen darstellen können.

5 Erfahrungen aus dem Lebensmittelbereich

*Moderation: Dr. Anke Weißenborn
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin*

5.1 Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit bei der Ableitung von RDAs

*Prof. Dr. Helmut Heseke
Universität Paderborn*

Mein Vortrag beginnt mit einer kurzen Einführung und einer allgemeinen Betrachtung darüber, wie Referenzwerte überhaupt abgeleitet werden. Anschließend wird an den beiden Beispielen Zink und Eisen erklärt, wie die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) bei der Definition der entsprechenden D-A-CH-Referenzwerte vorgegangen ist.

Die D-A-CH-Referenzwerte wurden unter Federführung der DGE in Kooperation mit den österreichischen (A) und der schweizerischen Fachgesellschaft (CH) zunächst für den deutschsprachigen Raum entwickelt und später auch in der Tschechischen Republik, der Slowakei und in Ungarn als Referenzwerte für die tägliche Nährstoffzufuhr übernommen. Der Fokus lag dabei einerseits auf den nutritiven Aspekten der Prävention von Mangelerscheinungen. Andererseits wurden aber darüber hinaus auch weitere präventive Aspekte berücksichtigt. Bislang liegen zwei Revisionen der Ausgabe aus dem Jahr 2000 vor. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse führen dazu, dass Referenzwerte in regelmäßigen Abständen überarbeitet und auf ihre Gültigkeit hin überprüft werden müssen. So wurde im letzten Jahr der Referenzwert für Vitamin D auf der Grundlage eines umfangreichen systematischen Reviews überprüft. Im Moment werden vorrangig die Referenzwerte für Folat und Calcium bearbeitet. Im Laufe der nächsten Jahre werden dann auch die Referenzwerte für die tägliche Spurenelementzufuhr erneut überprüft.

In den D-A-CH-Referenzwerten wird je nach vorliegender Datenqualität zwischen drei unterschiedlichen Bezeichnungen für Referenzwerte unterschieden.

1. Von einer „Empfohlenen Zufuhr“ wird gesprochen, wenn der Tagesbedarf sehr genau gemessen wurde, zum Beispiel durch kontrollierte Mangelversuche am Menschen oder mithilfe anderer aussagekräftiger Studiendesigns. Um auch die vorhandene Streuung entsprechend abzudecken, werden dann noch entsprechende Zuschläge hinzuaddiert. Bei vielen Nährstoffen konnte man bisher aus methodischen Gründen derartige Studien gar nicht durchführen. Vitamin E ist ein gutes Beispiel hierfür. Ein Vitamin-E-Mangelversuch würde mindestens drei bis fünf Jahre dauern, wie man aus Mangelversuchen an Rhesusaffen weiß, bis erste Mangelsymptome zu beobachten sein dürften. Nicht zuletzt aus ethischen Gründen ist ein derartiges Mangelexperiment am Menschen allerdings kaum verantwortbar und durchführbar, geschweige denn von der Akzeptanz der jahrelangen Einnahme einer nährstofffreien, mehr oder weniger synthetischen Kost.
2. Immer dann, wenn keine experimentellen Daten vorliegen, kann ein Referenzwert auf der Grundlage anderer Daten abgeleitet bzw. geschätzt werden. Referenzwerte für Säuglinge sind daher durchgängig Schätzwerte, die aus den Gehalten bzw. der täglichen Zufuhr mit Muttermilch abgeleitet wurden.
3. Darüber hinaus gibt es weitere Nährstoffe oder Nahrungsinhaltsstoffe, für die es noch schwieriger ist, zuverlässige Referenzwerte abzuleiten, für die aber aus verschiedenen Gründen (u.a. regulatorische Gründe) ebenfalls Referenzwerte benötigt werden. Diese werden als Richtwerte bezeichnet. So wird für Trinkempfehlungen ein Referenzwert für die tägliche Wasserzufuhr benötigt, obwohl dieser natürlich ganz stark von der Umgebungstempera-

tur abhängt. Auch für Fluorid, Ballaststoffe usw. werden in der Praxis derartige Richtwerte benötigt. Für einige Stoffe werden darüber hinaus Obergrenzen angegeben (z.B. für Fette, Cholesterin, Alkohol oder Kochsalz), die in der Tageskost auf Dauer nicht überschritten werden sollten.

**List of nutrients for which DRV
have been established**

Recommendations	Estimated Values	Guiding values
Protein	n – 3 fatty acids	Energy
n – 6 fatty acids	β-Carotin	Fat
Vitamin A	Vitamin E	Cholesterol
Vitamin D	Vitamin K	Carbohydrates
Thiamine	Pantothenic acid	Dietary fibre
Riboflavin	Biotin	Alcohol
Niacin	Sodium	Water
Vitamin B ₆	Chloride	Fluoride
Folate	Potassium	
Vitamin B ₁₂	Selenium	
Vitamin C	Copper	
Calcium	Manganese	
Phosphorus	Chromium *	
Magnesium	Molybdenum	
Iron		
Iodine		
Zinc		

* The essentiality is still controversial.

Abb.1: Liste der Nährstoffe, für die Referenzwerte vorliegen

Dies ist die Liste der Nährstoffe, für die im Moment D-A-CH-Referenzwerte vorliegen. Diese werden in die drei gerade beschriebenen Gruppen unterteilt: Zufuhrempfehlungen, Schätzwerte und Richtwerte. Die Essentialität von Chrom wird im Moment sehr kontrovers diskutiert, da man beim Menschen bis heute keine Bindungsproteine und auch keine physiologische oder biochemische Funktion sicher nachweisen konnte. Nickel wurde früher eine Zeitlang als essentieller Nährstoff eingestuft, steht heute aber nicht mehr auf der Liste. Von daher kann es durchaus sein, dass Chrom irgendwann ebenfalls von der Liste gestrichen wird, da trotz jahrelanger Forschung die Essentialität nicht erhärtet und beim Menschen keine Mangelsymptome bekannt geworden sind.

Den D-A-CH-Referenzwerten liegt die Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) über den Nährstoffbedarf zugrunde: „The basal requirement refers to the intake of trace elements needed to prevent pathologically relevant and clinically detectable signs of impaired functions attributable to inadequacy of the nutrient.“ Der Bedarf für ein Spurenelement wird als die Nährstoffmenge definiert, die notwendig ist, um pathologische Zustände zu vermeiden, die klinisch nachweisbar sind. Der Bedarf zeigt i.d.R. eine große Variation und die individuelle Bestimmung ist sehr schwierig. Um der Variation in der Bevölkerung gerecht zu werden, werden daher zu dem an wenigen Individuen gemessenen Bedarf entsprechende Sicherheitszuschläge hinzuaddiert.

Welche Faktoren spielen nun eine Rolle, wenn für Spurenelemente Referenzwerte entwickelt werden sollen?

- Zunächst muss natürlich die biochemische oder physiologische Funktion des Nährstoffes bekannt sein.

- Weiter müssen Biomarker bzw. Statusindikatoren zur Beurteilung der Versorgung verfügbar sein.
- Es müssen Kriterien sowohl für eine ausgewogene als auch für eine überhöhte Zufuhr definiert werden.
- Dann erfolgt die Messung (oder Schätzung) des physiologischen Bedarfs. Bei Spurenelementen scheint dies auf den ersten Blick relativ einfach zu sein. Man muss ja nur die Menge ermitteln, die wir täglich über Körperausscheidungen, Haare, Nägel und Hautabschilferungen abgeben. Spurenelemente werden ja nicht im Körper abgebaut, wie dies beispielsweise bei vielen Vitaminen der Fall ist. Zumindest für einige Spurenelemente wurden in der Vergangenheit entsprechende Bilanzstudien durchgeführt. Die gemessenen täglichen Verluste stellen den physiologischen Bedarf dar, der täglich mit der Nahrung ersetzt werden muss. Wir gehen davon aus, dass die Menschen bei einer adäquaten Nährstoffbedarfsdeckung in einem Equilibrium sind, dass sie dann genau die Menge, die sie jeden Tag aufnehmen, auch wieder ausscheiden.
- Da Spurenelemente nicht vollständig absorbiert werden, muss bei der Berechnung des Referenzwertes zusätzlich die durchschnittliche Bioverfügbarkeit berücksichtigt werden. Nur dadurch ist es möglich, die dem Körper verloren gegangenen Tagesverluste adäquat zu ersetzen.
- Auf dieser Basis werden dann die Referenzwerte abgeleitet, differenziert nach Geschlecht, Alter oder bestimmten physiologischen Zuständen (Schwangerschaft, Stillzeit). Falls mit unerwünschten Wirkungen bei der Zufuhr hoher Dosen zu rechnen ist, werden auch Obergrenzen definiert.

Referenzwerte werden vielfältig verwendet. So werden diese benutzt, um z.B. lebensmittelbasierte Empfehlungen daraus abzuleiten, oder sie werden verwendet, um die Nährstoffzufuhr von Individuen oder Gruppen in ernährungsepidemiologischen Studien zu bewerten. Referenzwerte müssen regelmäßig überarbeitet werden, neue Studienergebnisse müssen identifiziert und bewertet werden. Wenn dann – wie jüngst bei Vitamin D – tatsächlich neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, dann kommt es zu einer Revision eines Referenzwertes. Das ist ein kontinuierlicher Prozess. Im Moment werden die Referenzwerte in etwa in einem Zehn-Jahres-Rhythmus überarbeitet. In Zukunft sollen einzelne Nährstoffe auch etwas schneller überarbeitet werden, um schneller auf neue Erkenntnisse reagieren zu können. Hierzu ist u.a. an einer flexibleren Publikation im Rahmen einer Loseblattsammlung gedacht.

In der Ernährungswissenschaft sind zahlreiche Methoden und Untersuchungsdesigns bekannt, mit denen der Nährstoffbedarf ermittelt werden kann.

- Da gibt es auf der einen Seite die klassischen Mangelexperimente. Diese zeichnen sich oft durch eine lange Untersuchungsdauer aus und stellen eine große Belastung für die Probanden dar. Dieser Untersuchungsansatz wird heute als in hohem Maße ethisch fragwürdig betrachtet und hätte kaum mehr die Chance einer Genehmigung durch eine Ethikkommission. Viele derartige Studien sind in den USA schon in den 1960er- und 1970er-Jahren gemacht worden. In der Regel hat man die Mangelexperimente dort an Strafgefangenen gemacht: An wenigen jungen Männer, die bestimmte Erleichterungen bekamen, wenn sie an den Studien teilnahmen.
- Eine weitere Möglichkeit besteht in der Durchführung von Tracer-Studien mit Isotopen oder auch mit radioaktiven Substanzen. Aber auch dieser Untersuchungsansatz ist sehr teuer und aus ethischen Gründen ebenfalls kaum zu rechtfertigen.
- Deshalb bleiben uns eigentlich nur die Bilanzstudien mit stabilen Elementen, in denen die geschätzten täglichen Ausscheidungen und Verluste ersetzt werden. Diese Methode ist besonders bei Spurenelementen gut anwendbar.
- Weiter gibt es sogenannte faktorielle Methoden: Hier werden z.B. einerseits Referenzwerte für Kinder aus den Werten von Erwachsenen interpoliert. Andererseits können für

Säuglinge die Referenzwerte aus den Gehalten in der Muttermilch und den bekannten Trinkmengen relativ gut abgeleitet werden.

- Bei nicht homöostatisch regulierten Nährstoffen können auch Messungen von Nährstoffkonzentrationen in verschiedenen Körperflüssigkeiten (= Biomarker) herangezogen werden. Bei Calcium, Magnesium und vielen Spurenelementen findet allerdings eine starke homöostatische Regulation statt, sodass Konzentrationsmessungen in den leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten keine validen Aussagen über den Versorgungszustand erlauben.
- Für einige Nährstoffe konnten spezifische Funktionsparameter entwickelt werden, die ebenfalls in Studien zum Nährstoffbedarf verwendet werden können.
- Schließlich können auch Tierexperimente zum Vergleich herangezogen werden. Nur haben diese Experimente natürlich aufgrund der unterschiedlichen Wachstums- und Überlebensraten immer nur eine begrenzte Übertragbarkeit. Aber sie können zum Beispiel hilfreich sein, um überhaupt die Essentialität eines Nährstoffs festzustellen. Beim Chrom ist diese allerdings nur für Tiere und nicht für den Menschen nachgewiesen.

Bei der Berechnung des Spurenelementbedarfs kommt der Bioverfügbarkeit eine bedeutende Rolle zu. Dabei kommt es sowohl auf die Gesamtzufuhrmenge als auch auf die Einzeldosis an. Aus hohen Einzeldosen wird i.d.R. weniger absorbiert als aus kleinen Einzeldosen. Hierbei spielt auch die Bindungsform im Lebensmittel eine wichtige Rolle. Insgesamt werden große Unterschiede in der Bioverfügbarkeit beobachtet, je nachdem, ob es sich um Lebensmittel tierischen oder pflanzlichen Ursprungs handelt. Einerseits spielt der physiologische Mechanismus der Absorption eine Rolle und andererseits sind auch absorptionsfördernde (z.B. Aminosäuren, Ascorbinsäure) oder absorptionshemmende Faktoren (z.B. Phytinsäure, Ballaststoffe) bekannt. Auch die Lebensmittelverarbeitung spielt eine Rolle – z.B. beim Zink. Während der Teigführungsphase von Hefeteig oder Sauerteig werden getreideeigene Phytasen aktiviert, die dann das Zink aus sonst unlöslichen Verbindungen teilweise freisetzen. Dadurch wird ein Teil des Zinks besser bioverfügbar. Ein Zinkmangel beim Menschen kommt daher weltweit eigentlich nur dort vor, wo bei marginaler Zinkversorgung Mehl ohne Teigführung (z.B. die Fladenbrote im Vorderen Orient) hergestellt wird. Dabei wird Mehl einfach mit Wasser verrührt und sofort zu einem Fladen gebacken. In diesen Ländern werden bis heute bei Jungen und jungen Männern gelegentlich typische Zinkmangelanzeichen (u.a. Hypogonadismus) und ein retardiertes Körperlängenwachstum beobachtet.

Weiter spielt die Effektivität der Verdauung eine wichtige Rolle und auch die Interaktion mit anderen Spurenelementen. So kann z.B. durch die längerfristige Einnahme großer Zinkdosen ein Eisenmangel entstehen – oder auch umgekehrt, weil es zu einer gegenseitigen Behinderung bei der Absorption kommen kann. Deshalb ist es sicherlich keine gute Idee, ohne Vorliegen einer klinischen Notwendigkeit Eisen- oder Zinkpräparate in hohen Dosen einzunehmen. In einigen Ländern (z.B. USA) sind hochdosierte Spurenelementpräparate allerdings frei käuflich.

Bei der Ableitung oder Definition von Referenzwerten für Spurenelemente wird in mehreren Schritten vorgegangen:

- Im ersten Schritt wird versucht, den physiologischen Bedarf zu schätzen, indem man zum Beispiel die täglichen Verluste misst.
- Im zweiten Schritt wird das sogenannte „minimum requirement“ geschätzt, also der Mindestbedarf. Hierbei wird die Bioverfügbarkeit berücksichtigt.
- Im dritten Schritt werden dann daraus die Referenzwerte abgeleitet. Hier kommt ein Sicherheitszuschlag hinzu. In der Regel soll durch den Referenzwert erreicht werden, dass dieser den Bedarf von 97 % der Bevölkerung sicher abdeckt. Dazu wird ein Maß für die Streuung benötigt: Wenn diese z.B. bei 15 % liegt, werden zum berechneten Mindestbedarf 30 % ($2 \times 15 \%$) hinzuaddiert.

Die Bioverfügbarkeit der verschiedenen Mineralstoffe und Spurenelemente weist große Spannweiten aus. Diese betragen z.B. beim Zink zwischen zehn und 90 Prozent. Bis zum Jahr 2000 ging man von einem Mittelwert von 20 Prozent aus. Das führte zu einem Referenzwert von 12 mg Zink/Tag für Erwachsene. Da wir aber inzwischen einen viel höheren Anteil tierischer Lebensmittel mit einer besseren Bioverfügbarkeit haben, wird heute von einer mittleren Bioverfügbarkeit des Nahrungszinks von 30 % ausgegangen. Allein dies hatte eine Senkung des Referenzwertes von 12 auf 10 mg Zink/Tag zur Folge.

Referenzwerte werden für weitgehend gesunde Personen definiert. Es müssen aber unter Umständen weitere Einflussfaktoren und besondere physiologische Bedingungen berücksichtigt werden. Solche physiologischen Zustände können zum Beispiel Wachstum, Schwangerschaft, Stillzeit, intensive körperliche Aktivitäten oder ein sehr heißes, feuchtwarmes Klima sein. Ob hohes Alter in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Die Absorption von Zink findet teilweise schon im Duodenum (Zwölffingerdarm) durch einen aktiven Mechanismus statt. Das zeigt: Der Körper bemüht sich, diesen Nährstoff sehr effektiv zu gewinnen. Man geht davon aus, dass bei einer abwechslungsreichen Mischkost und einer moderat bioverfügbaren Ernährungsform die Absorptionsrate ungefähr 30 % beträgt. Die Absorptionsrate hängt auch vom Status ab: Jemand, der schlecht versorgt ist, absorbiert wahrscheinlich mehr als jemand, der schon Richtung Überversorgung tendiert. In Bilanzstudien wurde z.B. festgestellt, dass es mit zunehmendem Alter offenbar zu einer Reduktion der Absorption kommt. So wurde in einer Studie bei 20- bis 30-Jährigen eine Bioverfügbarkeit von Zink von 31 bis 39 % festgestellt, bei 65- bis 74-Jährigen lag diese jedoch nur bei 17 bis 21 %, also deutlich niedriger. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Fäzes und in einem geringeren Maße auch mit dem Urin.

Calculation of the DRV for zinc (adults)	
Physiological requirement:	m: 2,2 mg/day w: 1,6 mg/day
Bioavailability:	~ 30 %
Minimum requirement:	m: 7,5 mg/day w: 5,5 mg/day
DRV (15 % CV → + 30 %)	m: = 10 mg/day w: = 7 mg/day

Abb. 2: Kalkulation der Referenzwerte für Zink

Bei der Kalkulation der Referenzwerte für Zink wurde wie folgt vorgegangen: Zum physiologischen Bedarf gibt es eine Reihe von älteren Studien. Diese zeigten, dass Männer ungefähr 2,2 mg und Frauen 1,6 mg Zink pro Tag ausscheiden. Diese Mengen müssen täglich ersetzt werden. Rechnen wir die Bioverfügbarkeit von 30 Prozent ein, benötigen wir zum Ausgleich der Verluste bereits 7,5 mg – also mehr als das Dreifache des Verlustes. Hinzu kommt noch der Variationskoeffizient in Höhe von 30 Prozent. Vor diesem Hintergrund ergibt sich für die D-A-CH-Referenzwerte, dass ein erwachsener Mann täglich 10 mg Zink und eine Frau 7 mg Zink aufnehmen sollten.

Die Quellen für Zink in der Nahrung sind vielfältig: Es ist in Fleisch und Fisch enthalten, in Meeresfrüchten, natürlich auch in Innereien, Käse, Milch, in Zerealien, vor allem in Vollkornprodukten und auch Hülsenfrüchte spielen eine Rolle. Die Bioverfügbarkeit von Zink aus Lebensmittel tierischen Ursprungs ist wesentlich besser als aus Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs. Außerdem sind viele Faktoren bekannt, welche die Absorption fördern: Proteine, Peptide oder Aminosäuren. Inhibitorische Faktoren sind die Phytate, aber auch eine hohe Eisen- und Kupferaufnahme sowie eine hohe Aufnahme an Calcium, Phosphaten oder Schwermetallen.

Zink ist in verschiedenen Lebensmitteln in ganz unterschiedlichen Mengen zu finden. Ganz oben steht die Auster mit 6 bis 160 mg/100 g. In vielen Lifestyle-Magazinen wird sie als ein Potenzlebensmittel dargestellt, weil dieses Lebensmittel besonders hohe Zinkgehalte enthält und weil besonders bei sexuell aktiven Männern eine hohe Zinkausscheidung beobachtet werden kann. Im Fleisch sind 4,3 mg/100 g enthalten, Milch (0,4 mg/100 g) und Geflügel (1,0 mg/100 g) enthalten deutlich weniger Zink.

Die Absorptionsrate von Zink aus Weizenkleie liegt bei unter 10 %, aus Vollkornweizenbrot ist diese 11 %, aus Rindfleisch 20 %. Für Truthahn oder Pute werden 30 %, für Cornflakes mit Milch 36 % und für Geflügel werden 37 % angenommen.

Auch beim Eisen gibt es mehrere Faktoren, welche die Absorption deutlich fördern. So erhöht zum Beispiel Ascorbinsäure die Absorption, aber auch die Anwesenheit von Fleisch in der Tageskost verbessert die Absorption. Natürlich gibt es auch beim Eisen hemmende Faktoren: Dazu gehören neben den Phytaten, hohen Zink- und Kupfergehalten eine hohe Aufnahme an Phosphaten oder Oxalsäure. Laut Nationaler Verzehrsstudie sind heute Brot, Fleisch- und Wurstwaren, bestimmte Gemüse und Hülsenfrüchte die wichtigsten Quellen für Eisen in der Nahrung. Getränke spielen ebenfalls eine Rolle, weil wir diese in großen Mengen aufnehmen. Der Körper kann aufgrund der günstigeren Bindungsform das Eisen aus Lebensmitteln tierischen Ursprungs viel besser absorbieren als aus pflanzlichen Lebensmitteln.

Die Absorptionsraten aus Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs sind oft sehr niedrig, wie die Beispiele Reis (1 Prozent) und Spinat (1 bis 1,5 Prozent) zeigen. Bei Sojabohnen (5,5 Prozent) sind die Werte etwas besser. Bei Lebensmitteln tierischen Ursprungs liegt die Bioverfügbarkeit deutlich höher. Zum Beispiel wird die Bioverfügbarkeit von Eisen aus Fleisch mit 20 bis 25 Prozent angegeben, aus Hämoglobin werden noch 12 bis 15 Prozent und aus Leber 10 bis 18 Prozent der zugeführten Mengen absorbiert.

Calculation of the DRV for iron (adult)	
Minimum requirement:	m: 1,0 mg/day w: 1,5 mg/day
Bioavailability: mixed diet	~ 10 %
5-15 mg non heme-iron/day	
1-5 mg heme-iron/day	
DRV	m: = 10 mg/day w: = 15 mg/day

Abb. 3: Kalkulation der Referenzwerte für Eisen

Wie kommt man nun zu einem Referenzwert für Eisen? Die täglichen Verluste betragen beim Mann ca. 1 mg/Tag; bei Frauen liegt der Wert im fortpflanzungsfähigen Alter aufgrund der monatlichen Menstruationsverluste bei 1,5 mg Eisen/Tag, die ersetzt werden müssen. Bei einer gemischten Ernährung wird von einer durchschnittlichen Bioverfügbarkeit des Nahrungseisens von zehn Prozent ausgegangen. Und „gemischte Ernährung“ bedeutet, dass 5 bis 15 mg Nichthämeisen/Tag und 1 bis 5 mg Hämeisen/Tag zugeführt werden. Unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit ergibt sich ein Referenzwert für die tägliche Eisenzufuhr von 10 mg für Männer und 15 mg für Frauen.

Die aktuelle Versorgungssituation mit Spurenelementen in Deutschland ist primär von der Bioverfügbarkeit und weniger von der absoluten Menge der aufgenommenen Spurenelemente abhängig. Nicht zuletzt aufgrund des hohen Verzehrs von Lebensmitteln tierischen Ursprungs haben wir in der Bevölkerung eine insgesamt sehr gute Versorgung mit Spurenelementen, mit Ausnahme von Jod. Jod ist ein kritischer Nährstoff, weil wir relativ jodarme Böden haben. Daher sind weiterhin Bemühungen erforderlich, um mehr Jod in die Nahrungskette hineinzubekommen. Hierzu zählt, dass das Jodsalz das Regelsalz sein sollte. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Jodierung von Kochsalz die Anzahl der Strumen deutlich zurückgegangen und die Jodausscheidung bei Kindern und Jugendlichen zunächst gestiegen ist. In den letzten zehn Jahren sehen wir leider wieder einen Rückgang in der Jodausscheidung. Das hängt auch damit zusammen, dass die großen Lebensmittelkonzerne immer weniger Jodsalz verwenden, weil sie ihre Produkte europaweit vermarkten wollen. In einigen EU-Mitgliedsländern ist eine Jodanreicherung von Lebensmitteln nicht generell erlaubt. Inzwischen haben Milch und Milchprodukte den Seefisch als wichtigste Jodquelle abgelöst, da Jod über entsprechend angereicherte Futtermittel in die Nahrungskette gelangt. Dadurch konnte die Lebensmittelempfehlung, zwei Portionen Fisch in der Woche zu verzehren, auf eine Portion reduziert werden.

Diskussion:

Dr. Anke Weißenborn: Vielen Dank, Herr Heseke. Ich möchte gleich im Anschluss die Diskussion führen, weil die drei Vorträge, die in diesem Block kommen, doch sehr unterschiedlich sind.

Gestern fand ich den Gedanken ganz interessant, dass die Tierernährer gar nicht genau wissen, wo der Bedarf liegt. Wenn man bei den Spurenelementen schaut, haben wir in der Humanernährung natürlich auch nur Schätzwerte. So ganz sicher sind wir natürlich auch nicht. Aber sicherer scheinen wir dann wiederum bei der Bioverfügbarkeit zu sein. Welche Faktoren wurden denn da im Einzelfall wirklich einbezogen? Eigentlich ist es ja hauptsächlich die gemischte Ernährung in der westlichen Welt. Herr Heseke, sind da noch andere Faktoren in die Bioverfügbarkeitsfaktoren, die Sie zugrunde legen, eingeflossen, um daraus die Referenzwerte abzuleiten?

Prof. Dr. Helmut Heseke: Im Prinzip schaut man sich an, wie der übliche Nahrungsteller aussieht. Wir haben einen relativ hohen Anteil an Lebensmittel tierischen Ursprungs. Dadurch sind wir darauf gekommen, dass wir die Bioverfügbarkeit bei Zink heute bei 30 Prozent anlegen und nicht mehr wie früher bei 20 Prozent. Denn man geht von einem höheren Anteil pflanzlicher Lebensmittel aus. Aber Sie haben ja schon gesehen, dass man gerade an dieser Stelle ganz schnell auch zu anderen Referenzwerten kommt, weil wir immer Faktor zwei oder drei oder bei Eisen sogar Faktor zehn haben. Wenn jemand eine noch höhere Fleischzufuhr hat (wir gehen zum Beispiel davon aus, dass man 300 bis 600 Gramm Fleisch pro Woche essen sollte), kommt er sicherlich in einen Bereich, wo die Eisenversorgung mehr als optimal ist.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Was Sie persönlich mit „Bioverfügbarkeit“ bezeichnen, das hat die Tierernährung bei der faktoriellen Ableitung über Jahrzehnte immer als „angenommene Verwertung“ bezeichnet. Das, worum wir uns streiten, ist etwas ganz anderes in diesem Beitrag. Das muss man mal ganz klar sagen.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Ja klar. Wir haben nicht diese eleganten Methoden, die Sie einsetzen können.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Das ist die Bruttoverwertung. Der Gebrauch einer intensiven Zahl heißt noch nicht, dass man es genau weiß. Das ist genauso mit Sicherheitszuschlägen behaftet, damit wir nicht in diesen Mangel kommen.

Zu Ihrem Kommentar, inwieweit man das mit der Tierernährung vergleichen kann: Nehmen wir mal einen durchschnittlichen Konsum an Trockenmasse beim Menschen an (Frauen knapp 400 Gramm, die Männer 450 oder 500 Gramm), dann kommen wir auf einen Zinkgehalt (wenn man es auf Schweinefutter umrechnet) von 20, 25 ppm. Das ist verdammt wenig. Das würde so gar nicht gehen. Das zeigt eigentlich, dass die menschliche Ernährung doch sehr wenig diese Komplexbildner enthält. Deswegen wundert es mich, dass man mit so einer niedrigen in Anführungszeichen „Bioverfügbarkeit“ arbeitet. Die müsste wesentlich höher sein.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Ich glaube, das hängt auch damit zusammen, dass Ihre Tiere fast alle im Wachstum sind.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Nein. Man kann bei ausgewachsenen, nichtleistenden Tieren schöne Experimente machen, es gibt die ganze Palette dazu. Es ist schon sehr bemerkenswert, dass die Bioverfügbarkeit so niedrig ist. Und meine Frage wäre: Das zeigt doch, dass zum Beispiel bestimmte Bevölkerungsgruppen, die eben nicht diesem durchschnittlichen Ernährungsverhalten folgen und beispielsweise Rohkostfanatiker sind, vielleicht wirklich verwundbar werden. Oder wie ist das?

Prof. Dr. Helmut Heseke: Ja, aber ich glaube hier kommt ganz schwer zum Tragen: Wenn meine Zinkaufnahme niedriger ist, wird die Absorptionsrate insgesamt automatisch gesteigert. Der Körper hat ja ein großes Adaptationsvermögen, und das nutzt er offenbar auch.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Aber bei diesem niedrigen Gehalt ist nicht mehr viel Spielraum. Sie können das wunderbar mit Versuchstieren zeigen: Wenn die Tiere Müslirationen fressen, dann sind sie mit 30 Milligramm an der Grenze.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Aber ich hab ja eben gezeigt: Wir müssen ja nur wenige Milligramm Zink pro Tag ersetzen. Und wir haben ja so viele Zuschläge gemacht! Wenn ich nur die Bioverfügbarkeit anrechne, dann kam ich ja irgendwie auf 7 Milligramm, und wir haben dann nochmal plus 30 Prozent. Diese Mengen sind auch fast immer in einer vegetarischen oder veganen Kost enthalten, weil die Menschen in der Regel nicht nur Zucker, Öl oder Hochkonzentriertes zu sich nehmen, sondern fast immer darauf achten, auch abwechslungsreich zu essen, also beispielsweise Gemüse. Das einzige Problem, das sie haben, ist natürlich das Jod, und sie haben das Problem mit dem Vitamin B₁₂. Und Eisen kann eine Rolle spielen, gerade in der Schwangerschaft. Aber Zinkmangel ist eigentlich auch bei Veganern nicht bekannt.

Dr. Karlis Briviba: Ich habe auch einen Kommentar zu dieser Bioverfügbarkeit. Die ist eigentlich als Absorption oder Resorption gedacht. Die ist in Humaninterventionsstudien unter bestimmten definierten Bedingungen bestimmt worden. Ob die auch für die reale Welt stimmt, ist eine ganz andere Frage, aber mit irgendwelchen Zahlen muss man schon operieren.

Zur Frage der Bioverfügbarkeit von Jod: Wir haben tatsächlich etwas weniger Jod, als wir brauchen. Bei der Jodsalzverwendung haben wir ein „empfohlenes Optimum“. Aber es gibt auch eine Empfehlung, dass die verschiedenen Produzenten von Lebensmitteln versuchen, die Natriumchloridkonzentration in Lebensmitteln zu senken, weil wir zu viel Natriumchlorid, also Kochsalz, aufnehmen. Das heißt, dass es vielleicht auch dazu führen wird, dass die Jodaufnahme gesenkt wird.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Es gibt bereits eine Diskussion, ob man dann nicht den Jodgehalt in dem Speisesalz erhöhen muss. Das Robert Koch-Institut führt gerade eine große Studie durch, um auch die Jodausscheidung noch einmal zu messen. Und wenn man dann zu dem Ergebnis kommt, dass diese deutlich niedriger ist, und wenn wir dann vielleicht auch wieder zu dem Ergebnis kommen, dass die Anzahl der Schilddrüsenvergrößerungen und der Kröpfe wieder zunimmt, werden wir irgendwas machen müssen.

Krüger: Ich komme vom Landeslabor Schleswig-Holstein und wollte die Diskussion noch auf einen anderen Aspekt lenken, und zwar auf die Nahrungsergänzungsmittel, die zunehmend von den Verbrauchern konsumiert werden. Ich habe täglich solche Produkte auf dem Markt. Da ist das nicht außergewöhnlich, dass man Produkte mit 15 Milligramm Zink pro Tag oder auch 15 Milligramm Eisen pro Tag hat. Das nimmt der Verbraucher dann neben angereicherten Lebensmitteln wie zum Beispiel den ganzen Zerealien-Produkten auch noch zu sich. Ich bin der Meinung, das müsste man bei diesen Berechnungen, was der Verbraucher so überhaupt zu sich nimmt, einbauen.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Ich habe ja eben in meinem Vortrag über Referenzwerte gesprochen. In Verzehrsstudien wird das ja mitberücksichtigt. Wir haben eben einen relativ großen Anteil an Spurenelementen, vor allen Dingen bei Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln.

5.2 Unterschiede bei der Bioverfügbarkeit – Beispiel Selen

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé

Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DifE), Potsdam-Rehbrücke

Ich bin nicht die einzige Selenspezialistin. Wir haben mindestens noch einen Selenspezialisten hier, das ist Prof. Dr. Josef Köhrle von der Charité in Berlin. Ich komme von der Biochemie. Ich betrachte die Bioverfügbarkeit der Spurenelemente auch im Hinblick auf ihre Funktion im Organismus.

Ich beantworte in meinem Vortrag folgende Fragen:

- Was ist Selen?
- Wofür brauchen wir das Selen?
- In welcher Form brauchen wir es oder in welcher Form kommt es vor?
- Die letzte wichtige Frage ist: Wie viel Selen ist adäquat für uns?

Beginnen wir mit der ersten Frage. Selen ist ein Element. Und als solches kann es natürlich in zahlreichen Verbindungen vorkommen. Und wenn wir von Selen sprechen, müssen wir uns immer klar machen, von welcher Verbindung wir eigentlich gerade reden.

Selen hat eine wechselvolle Geschichte hinter sich. Im Jahr 1817 wurde es von Jöns Jakob Freiherr von Berzelius entdeckt und nach Selene benannt, der griechischen Göttin des Mondes. Es war sehr lange nur als toxisches Element für Nutztiere bekannt. Im Jahr 1957 hat dann Klaus Schwarz hier in Berlin erkannt, dass Selen in geringen Mengen ein essentielles Spurenelement ist. Das ist also noch gar nicht so lange her. Im Jahr 1973 wurde dann er-

kannt, dass es Selen in Proteinen gibt. Das erste Selen-haltige Enzym, das entdeckt wurde, war die Glutathionperoxidase (heute ist es die Glutathionperoxidase-1 [GPx1]). 1986 hat man herausgefunden, dass Selen in Form von Selenoaminosäuren in Proteine eingebaut ist.

Sogenannte Selenoproteine enthalten Selenocystein im aktiven Zentrum. Selenocystein wird von einem bislang nur als Stoppcodon bekannten Codon kodiert. Dies zu erkennen, dauerte eine gewisse Zeit. Forscher, die mit Selenoproteinen gearbeitet haben, kannten auch die Sequenz, aber beim Sequenzieren sind sie immer bei einem Stoppcodon gelandet und haben gedacht, das sei ein Fehler, und haben die Ergebnisse in die Schublade gelegt. Dann kam einer, der sich mit Blutproteinen beschäftigt hat. Der hat das gleiche herausgefunden und sich getraut, darüber zu berichten. Damit war die Universalität des genetischen Codes geknackt.

Auch über die Funktion von Selen bzw. von Selenoproteinen war lange nichts bekannt. Allerdings war es bekannt, dass ein Selenmangel mit einer höheren Krebskrankungsgefahr (cancer incidence) einhergeht. Eine große Studie hat das tatsächlich gezeigt. Das war 1986 die berühmte Clark-Studie. 2003 hat man letztendlich das Genom für alle Selenoproteine identifiziert und sequenziert. Heute weiß man, dass es 25 Gene für Selenoproteine und damit mindestens 25 Selenoproteine gibt.

Mammalian Selenoproteins		
Selenoprotein	Abbreviation	Function
Glutathione peroxidases cytosolic or classical GPx Phospholipid hydroperoxide GPx	GPx cGPx, GPx-1 PHGPx, GPx-4	Reduction of hydroperoxides (some with peroxytrite). Antioxidant Reduction of lipophilic hydroperoxides, building of the mitochondrial capsule of spermatids, male fertility. Removal of 12,15 LOX products, inhibition of apoptosis.
Plasma GPx gastrointestinal GPx	pGPx, GPx-3 GI-GPx, GPx-2	Reduction of H ₂ O ₂ in the thyroid? Prevention of hydroperoxide resorption? Involved in mucosal self-renewal. Anti-inflammatory. Role in cancer?
GPx3-Homolog	GPx-6	Role in the olfactory system?
Iodothyronine deiodinases 5'-deiodinase-1 5'-deiodinase-2 (SeIY) 5-deiodinase-3	5'DI-1 5'DI-2 5-DI-3	Metabolism of thyroid hormones Activation of T4 to T3 Activation of thyroid hormones Inactivation of thyroid hormones
Thioredoxin reductases Thioredoxin reductase-1 mitochondrial TrxR Thioredoxin/Glutathionreductase	TR-1, TrxR-1 TR-2, TrxR-2 TGR	Reduction of oxidized Trx, regulation of cellular redox state cytosolic mitochondrial testes-specific
Selenophosphate synthetase-2	SPS2	Selenophosphate synthesis
15-kDa selenoprotein (T cells)	Sel15	complex with UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase-1 in ER. Protein folding?
Selenoprotein P	SelP, SePP	Selenium transport and distribution
Selenoprotein R (also SelX)	MsrB1	Reduction of methionine sulfoxide in proteins
Selenoprotein S	SelS	Human homolog of Tanis, a Type-2 diabetes-associated protein in mice. Elimination of misfolded proteins
Selenoprotein N	SelN	ER Protein, associated with <i>rigid spine disease</i> . Glycosylation of dystroglycan? Role in muscle development?
Redoxin proteins, CxxC or CxxU:		
Selenoprotein W	SelW	Muscle protein, interaction with 14-3-3, muscle function development?
Selenoprotein H	SelH	DNA-binding protein? Regulation of phase II enzyme expression?
Selenoprotein T	SelT	Golgi protein, function unknown
Selenoprotein V	SelV	Testis variant of SelW
Selenoprotein M	SelM	Protein folding
Selenoprotein I, K, O		unknown

Abb. 1: Selenoproteine bei Säugetieren

Kommen wir zur zweiten Frage: Wozu benötigt man die Selenoproteine? Hier sehen Sie die 25 Selenoproteine im Überblick. Eine wichtige Gruppe ist die Glutathionperoxidase-Gruppe. Es gibt in dieser Gruppe beim Menschen fünf Selenoproteine, wobei über die GPx6 noch nichts bekannt ist. Die GPx1 wirkt tatsächlich als ein antioxidatives Selenoprotein, d.h. sie sorgt für die Entfernung von reaktiven Hydroperoxiden, z.B. von Wasserstoffperoxid (H₂O₂).

Dagegen benutzt die GPx4 H_2O_2 , um sich selber mit anderen Proteinen zu verknüpfen. Das passiert in der Mitochondrienkapsel der Spermatozoen, was die Abhängigkeit der männlichen Fertilität erklärt. Dann gibt es noch die Gruppe der Thioredoxinreduktasen. Diese Gruppe ist auch relativ gut untersucht. Sie sorgen für die Aufrechterhaltung der Balance zwischen oxidierenden und reduzierenden Ereignissen im Organismus. Das Selenoprotein P hat die wichtige Funktion, Selen im Organismus zu transportieren und zu verteilen. Das Selenoprotein W reagiert besonders empfindlich auf Selenmangel und so glauben wir, dass es als Maß für die Versorgung herangezogen werden kann. Die Funktion der Selenoproteine aus dem endoplasmatischen Retikulum ist noch vollkommen unbekannt.

Wie kommt das Selen in Proteine? Ich habe schon gesagt: Es ist dort sehr merkwürdig kodiert, nämlich durch ein Stoppcodon. In der RNA ist das das UGA. Damit das UGA wirklich als Selenocystein gelesen werden kann, benötigt es einen sehr komplexen Einbaukomplex. Dazu braucht es eine gewisse Struktur in der 3' nicht translatierten Sequenz und es braucht eine ganz typische tRNA, an der das Selenocystein hängt. Das Selenocystein wird aber nicht als Selenocystein auf die tRNA transferiert, sondern diese wird zuerst mit Serin beladen – deswegen die Bezeichnung tRNA(Ser)Sec. Um dieses Serin in ein Selenocystein umzuwandeln, braucht man Selen in Form von Selenophosphat. Das entsteht aus Selenid (H_2Se) und ATP. Um aus den zur Verfügung stehenden Selenverbindungen Selenoproteine zu machen, müssen diese in Selenid umgewandelt werden, d.h., nur die Selenverbindungen, die zu Selenid metabolisiert werden können, dienen als Quelle für Selenoproteine.

Von welcher Form können wir das machen? Pflanzen enthalten eine ganze Reihe von Selenverbindungen. Zum Beispiel haben wir in selenangereichertem Knoblauch Selenat, relativ viel Selenomethionin und Selenocystein. Je nach Selenversorgung ist die Hauptkomponente γ -Glutamyl-Se-methylselenocystein oder Se-Methyl-selenocystein. Außerdem ist noch Selenocystathionin und γ -Glutamyl-selenomethionin vorhanden. In mit Selen angereicherten Hefen ist am meisten Selenomethionin, aber auch noch eine ganze Reihe anderer Verbindungen vorhanden. Beste Quellen für Selenoproteine sind Selenit, Selenocysteine, Selenomethionin und einige methylierte Selenverbindungen. Diese werden auf verschiedenen Wegen zu Selenid verstoffwechselt.

Forms of selenium in foods (see also: Fairweather-Tait et al. AJCN 2010
Rayman, Br.J.Nutr. 2008)

Plant	Selenium compounds	Se-content [$\mu\text{g/g}$]
Cereals		
Wheat	Selenate, SeMet, SeCys, Se-methyl-SeCys	≤ 0.1
Wheat flour	Selenate, SeMet	$\leq 0.4 - 0.5$
Maize	SeMet, SeCys	0.6 - 44
Nuts		
Brazil nuts	SeMet	2.54
Walnuts	SeMet	0.38
Vegetables		
Broccoli (Se)	Se-methyl-SeCys	≤ 11
Cabbage (Se)	Se-methyl-SeCys, SeMet, Selenate	94
Onions (Se)	SeCys, Se-methyl-SeCys	96
Garlic	γ -Glu-Se-methyl-SeCys, SeMet, Se-methyl-SeCys	≤ 0.5
Garlic (Se)	Se-methyl-SeCys, SeCys, SeMet	1355
Leek (Se)	γ -Glu-Se-methyl-SeCys, SeMet, Se-methyl-SeCys, Selenate, Se-cystathionine	up to 524
Chive	Se-Cystine, Se-methyl-SeCys, SeMet	222

Abb. 2: Formen von Selen in pflanzlichen Lebensmitteln

Welche Formen von Selen haben wir in der Nahrung? Pflanzen sind eine gute Selenquelle. In Weizen, Weizenmehl oder Mais finden wir Selenat, Selenomethionin, Selenocystein und Se-Methyl-selenocystein. Nüsse enthalten hauptsächlich Selenomethionin. In Brokkoli findet man hauptsächlich Se-Methyl-selenocystein. Außerdem gibt es Selenverbindungen in Kohl, Zwiebeln sowie in angereichertem oder natürlichem Knoblauch. Wir haben Selenverbindungen in Lauch und im Schnittlauch, wobei der Gehalt durchaus sehr unterschiedlich ist. Bei angereicherten Gemüsen können Sie auch einen recht hohen Gehalt erreichen.

Bei den tierischen Lebensmitteln ist das etwas anders. Da haben wir keine großen Varianten. Im Fleisch haben wir Selenocystein aus den Selenoproteinen sowie Selenomethionin (das kommt dann auch aus den Proteinen). Wenn Sie das Selenomethionin füttern, wird es auch unspezifisch in Proteine eingebaut – und zwar, weil die tRNA für Methionin nicht unterscheidet, ob es sich um Methionin oder Selenomethionin handelt. Weil Sie also einen zusätzlichen unspezifischen Einbau haben, erhalten Sie immer eine höhere Selenanreicherung im Plasma als zum Beispiel mit Selenit. Das kommt aber durch den Einbau von Se-Methionin anstelle von Methionin in Plasmaproteine, die dann keine typische Selenproteinfunktion haben.

Das führt mich jetzt zu den Biomarkern. Ich möchte gerne wissen: Was macht das Selen? Was gibt es für Proteine? Welche Funktion haben sie? Deswegen sage ich immer: Wir müssen für die Selenversorgung Biomarker haben. Das kann man natürlich als ein Erfolg der Absorption betrachten, denn dann sieht man: Wie viel Selen habe ich im Plasma, in den Erythrozyten oder im Gesamtblut? Interessanter sind funktionelle Marker. Das wären Enzyme – zum Beispiel das Plasma-Selenoprotein P, das gebildet wird, wenn Sie Selen essen. Damit wird das Selen über den Organismus verteilt. Es gibt auch eine Plasma-Glutathionperoxi-

dase. Diese kann man auch als Marker heranziehen – einfach deshalb, weil das Blut beim Menschen sehr viel besser verfügbar ist als zum Beispiel eine Untersuchung über eine Leberbiopsie. Auch in Erythrozyten können Sie die Glutathionperoxidase-Aktivität messen. Hier handelt es sich dann um die Glutathionperoxidase-1.

Wir können auch molekularbiologische Marker heranziehen. So können wir RNA-Gehalte messen. Dabei müssen wir berücksichtigen, dass die Selenoproteine nicht gleichmäßig mit Selen versorgt werden, sondern nach einer gewissen Hierarchie. Wenn die Selenoproteine in der Hierarchie hoch stehen, werden sie auch dann noch mit Selen versorgt, wenn das Selenangebot verringert ist. Dann bleibt nicht nur das Protein länger erhalten, sondern auch die zugehörige RNA. Ein Abbau der RNA geschieht zuerst bei den Selenoproteinen, die nicht so hoch in der Hierarchie stehen. Hier wird vor allem die RNA der Erythrozyten-GPx1 gemessen. Wir glauben, dass man auf diesem Level zumindest auch das Selenoprotein W untersuchen sollte, weil die RNA dieses Proteins sehr schnell auf einen Selenmangel reagiert.

Ray Burk und seine Mitarbeiter haben untersucht, welchen Effekt die chemische Form von Selen auf Plasma-Biomarker hat. Dazu haben sie eine randomisierte, placebokontrollierte Interventionsstudie durchgeführt. Sie haben einer Probandengruppe 200, 400 bzw. 600 Mikrogramm Selen pro Tag zu essen gegeben, und zwar in der Form von Selenit, selenangereicherter Hefe oder Selenomethionin. Dann haben sie verschiedene Parameter gemessen: das Plasmaselen, die Plasma-GPx-Aktivität und den Plasma-Selenoprotein-P-Gehalt. Die Ergebnisse waren überraschend. Es stellte sich heraus, dass Selenit überhaupt keinen Effekt hatte. Selenomethionin erhöhte zwar die Plasma-Selengehalte, aber nicht die Selenoproteine GPx oder Selenoprotein P. Den gleichen Effekt hatte Selen-Hefe, da diese hauptsächlich Selenomethionin enthält.

Also bedeutet die Erhöhung des Plasma-Selengehalts noch lange nicht, dass wir auch funktionierende Selenoproteine hochregulieren. Man muss aber bedenken, dass die Teilnehmer an dieser Studie schon gut mit Selen versorgt waren. Es gibt bei 122 Mikrogramm pro Liter Plasma einen magischen Level. Wenn Sie dieses Niveau erreicht haben, können Sie offenbar nichts mehr hinzufügen. Wenn die Teilnehmer der Studie von Burk einen geringeren Selenstatus gehabt hätten, zum Beispiel 80 Mikrogramm pro Liter (was ja sehr häufig vorkommt), wäre man zu ganz anderen Ergebnissen gekommen. Dann hätte nämlich auch das Selenit den Plasmalevel erhöhen können. Und dann wäre das mit der Selenoproteinbiosynthese wahrscheinlich auch anders geworden.

Ich möchte Ihnen noch berichten, was wir am Deutschen Institut für Ernährungsforschung zu Selen untersuchen. Wir interessieren uns besonders für die Glutathionperoxidase-2 (GPx2), die im Gastrointestinaltrakt vorkommt und dort verhindern soll, dass man Peroxide absorbiert. Diese GPx2 ist darüber hinaus auch in entzündetem Gewebe oder in Krebszellen und -geweben erhöht. Wir haben uns gefragt, was hat die GPx2 da zu tun? Unterstützt oder verhindert sie die Entzündung? Unterstützt sie die Karzinogenese oder verhindert sie sie? Wir haben dies am Modell der entzündungsgetriebenen Kolonkarzinogenese untersucht (AOM/DSS-Modell). Und wir fanden heraus, dass GPx2 Knock-out-Tiere eine sehr viel schwerere Entzündung hatten als Wildtyp-Tiere. Dieser Unterschied war im Selenmangel besonders stark zu sehen. Im selenadäquaten Zustand ist er immer noch da, aber nicht ganz so stark. Im selensupplementierten Zustand ist der Unterschied auch noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant. Parallel zu der Entzündung sehen wir auch einen Trend zu einer höheren Anzahl von Tumorentwicklungen.

Wenn Sie also eine entzündungsgetriebene Karzinogenese haben, kann die GPx2 durchaus etwas ausrichten. Wenn Sie aber die GPx2 in etablierten Krebszellen ausknocken, dann diese Krebszellen in Nacktmäuse spritzen und Sie sich dort die Entwicklung von Tumoren anschauen, dann sehen Sie, dass aus den Zellen, die GPx2 nicht haben, sehr viel kleinere Tumoren entstehen als aus den Zellen, die die GPx2 haben. Das heißt: Wenn die Krebszel-

len schon da sind, erhalten Sie durch die GPx2 eine verstärkte Karzinogenese. Die GPx2 unterstützt also das Tumorwachstum, wenn sich die Tumorzellen schon etabliert haben. Ein Effekt der Selenoproteine bei der Entwicklung von Krebs hängt vom Stadium des Krebses ab – ob Sie den Krebs initiieren oder zum Wachsen bringen wollen. Die Verhinderung der Initiation hängt also ab von der Art der Initiation, vom Stadium des Krebses, von der chemischen Form der Selenverbindung und ihrer Konzentration. Er hängt auch davon ab, welchen Biomarker Sie benutzen (denn manche gehen hoch und manche nicht). Und es hängt auch davon ab, wie der Selenstatus der Person ist, wenn eine solche Supplementierung beginnt.

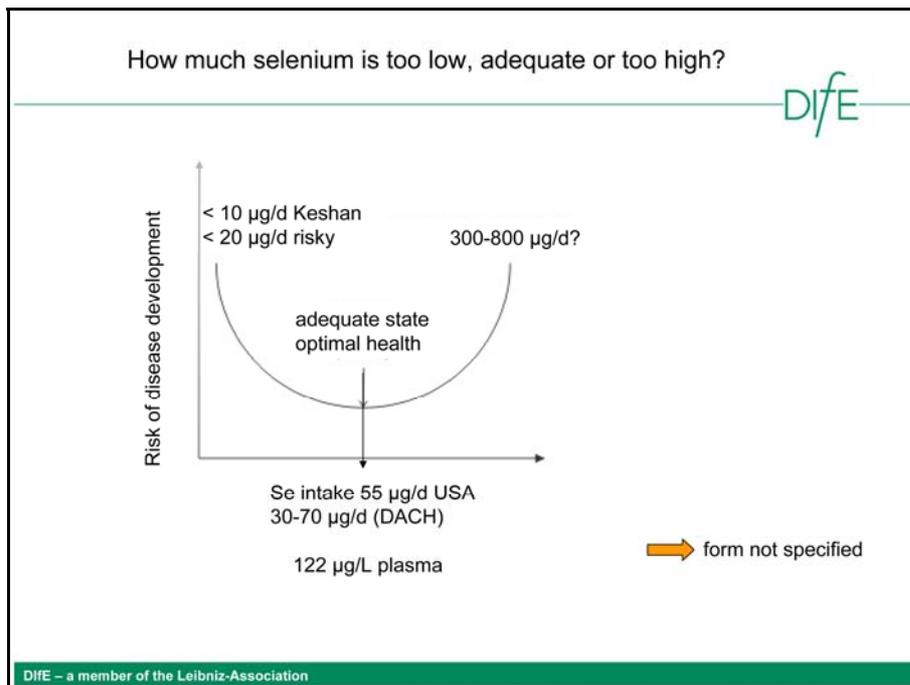


Abb. 3: Wie viel Selen ist zu wenig, adäquat oder zu hoch?

Damit komme ich zu der letzten Frage. Wie viel Selen ist genug oder wie viel benötigen wir? Die Selenversorgung hat also eine ganz typische U-Form, und ich habe hier einfach mal „risk of disease development“ geschrieben. Sie sehen: Bei einer geringen Selenaufnahme haben Sie ein hohes Risiko und bei einer hohen Selenaufnahme haben Sie ebenfalls ein hohes Risiko. Das heißt also: Die sogenannte „therapeutische Breite“ von Selen ist sehr gering. Die Selenaufnahme soll in den USA 55 Mikrogramm pro Tag betragen. Die D.A.C.H.-Werte, die Herr Hesecker vorhin vorgestellt hat, betragen 30 bis 70 Mikrogramm. Das ist eine sehr große Spanne, wie ich finde. Und dann habe ich hier nochmal diesen ominösen Wert „122 Mikrogramm pro Liter Plasma“ notiert. Das soll der adäquate Status sein, bei dem die Selenoproteine optimal versorgt sind. Wenn Sie darunter gehen, gehen Sie ein Risiko ein. Wenn Sie darüber gehen, gehen Sie ebenfalls ein Risiko ein. Es wird jetzt behauptet: Wenn ein Plasma-Selenstatus von 122 Mikrogramm Selen pro Liter vorliegt, soll man nicht mehr supplementieren – egal womit. Allerdings hat man bei all diesen Werten nie die Form spezifiziert. Man spricht einfach nur von „Selen“ und nicht von Selenomethionin, Selenocystein, Selenit, Selenat oder welcher Form auch immer.

Diskussion:

Dr. Anke Weißenborn: Vielen Dank für den wunderbaren Überblick und Ihre kritischen Bemerkungen. Es sollte uns allen eigentlich zu denken geben, dass bei den Mengen, die wir normalerweise aufnehmen, im Prinzip ausreichend Selen aufgenommen wird. Gibt es Fragen dazu? Herr Windisch.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ich möchte Ihre Ausführungen mit der Tierernährung verknüpfen, denn Sie haben außerordentlich interessante Zahlen präsentiert, aus denen wir wunderbare Bestätigungen von der anderen Seite erfahren. Sie haben ein Optimum von 55 Mikrogramm pro Tag genannt. Das entspricht, wenn man es auf ein Futter umrechnet, bei uns Tierernährern 100 bis 150 ppb. Das ist genau die Menge, die wir mit unseren Methoden als Bedarf ermitteln. An diesem Punkt schreitet nämlich die Homöostase ein und sagt: Jetzt ist genug! Das passt auch sehr gut zu den Befunden, dass das Selenit die Aktivität der funktionellen Proteine nicht erhöht hat.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Wenn sie schon hoch sind.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Weil dann wahrscheinlich der Überschuss über den Harn eliminiert wurde. Und wenn man das jetzt bei einer knappen Versorgung macht und dann auf Selenomethionin als Quelle umsteigt, sieht man, wie bei einer knappen Versorgung bei Selenomethionin und Selenocystein zum Beispiel die Gluathionperoxidaseaktivität sogar noch kurzfristig absinkt, weil diese Selenoaminosäure jetzt in den Aminosäurenstoffwechsel geht und sozusagen eliminiert wird und dann vorübergehend im Selenstoffwechsel nicht zur Verfügung steht. Das passt hervorragend zusammen.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Das freut mich jetzt, ja.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ich sage das so ausdrücklich, weil Sie gesagt haben, in der Tierernährung wüssten wir nicht, welchen Bedarf wir haben. Das sei eine ganz andere Ebene. Ich glaube aber, man kann das wunderbar miteinander kombinieren.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Dann sind wir ja gar nicht so weit auseinander wie gedacht.

Prof. Dr. Josef Köhrle: Herr Heseker, jetzt im Kontext des Vortrags von Frau Brigelius-Flohé: Sie haben die Bioverfügbarkeit bei Selen mit 50 bis 95 Prozent angegeben. Auf welchen Daten basiert das denn in Form und Matrix des Selens? Das wäre der eine Punkt. Der zweite Punkt ist: Man kann Leber nicht leicht biopsieren. Und ob wir nun Seleno-W-mRNA analysieren können, das aus irgendeinem Gewebewasser stammt, bei dem wir vielleicht gar nicht genau wissen, wo wir es herbekommen haben, sei dahingestellt.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Leukozyten geht.

Prof. Dr. Josef Köhrle: Dafür brauche ich natürlich wieder eine Blutfraktion, wie die Bewertung dann jetzt mit Kompartimenten ist: also Blutzellen auf der einen Seite versus Selenoprotein P auf der anderen Seite. Weil wir ja glauben, mit Selenoprotein P einen sehr viel besseren Biomarker zu haben als mit den bisherigen Selenbestimmungen, sozusagen „anorganisch Veraschtes“.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Bei Selenoprotein P brauchen Sie einen Antibody, den gibt es ja inzwischen. Oder Sie bestimmen das Selen. Dann müssen Sie das Selen daraus isolieren. Beim Selenoprotein P können Sie RNA machen. Und man kann das auf der RNA sehen. Die reagiert also sehr, sehr schnell und auch mit sehr großen Schwankungen, also „fold change“, wenn Sie in eine moderate Selendefizienz geraten. Und deswegen denke ich, wenn man einfach nur Blut zur Verfügung hat und nicht diese komplizierte Messung, wie man das atomare Selen misst, kann man RNA machen und kann es dann so bestimmen. Also ist es eine Alternative.

Prof. Dr. Helmut Heseker: Die Daten, die ich zu Selen genannt habe (30 bis 70 Prozent), habe ich aus einem Lehrbuch übernommen und nicht im Einzelnen überprüft. Ich wollte einfach nur darauf hinweisen, in der Literatur wird offenbar eine große Spannweite gefunden.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Also 30 Mikrogramm ist schon ziemlich wenig, finde ich. Bei Werten unter 30 Mikrogramm kommt man ja schon in Regionen, die in China geherrscht haben, als die „Keshan disease“ noch akut war oder noch weit verbreitet war.

Prof. Dr. Josef Köhrle: Ich denke auch, wir sollten diese Antioxidantien-Geschichte mal als Argumentationsweg Nummer 1 herausbringen. Wir sollten uns auch nicht nur auf Selen und Krebs konzentrieren. Ich glaube, die Frage, ob wir bei 122, 100 oder 80 Mikrogramm pro Liter gut oder nicht gut oder suboptimal versorgt sind, spielt schon eine Rolle, wenn ich darauf schaue, was ich denn damit erreichen will. Will ich Tumorprävention machen oder will ich mir die immunologische Seite vornehmen oder will ich zum Beispiel einem möglichen zukünftigen Krankenhausaufenthalt mit Sepsis vorbeugen? Da gilt dann plötzlich nicht mehr, dass diese Zahlen alle adäquat sind, weil wir unterschiedliche Funktionen haben. Ich glaube, das ist auch manchmal ganz gut. Ich bin nicht dafür, zu supplementieren und noch einen Aufschlag zu geben. Aber der Vorrat, der für die zukünftige Verwendung von schweren Allgemeinerkrankungen da ist, ist natürlich ein Risikofaktor. Das wissen wir aus den Sepsisstudien. Da reichen vielleicht die 120 an der Stelle nicht.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Das ist alles richtig. Aber das ist dann nicht mehr die normale Ernährung. Das ist dann schon der klinische Zustand und da ist sowieso alles etwas anders. Bei einer Sepsis gibt man sehr viel. Das ist ja auch nur eine einmalige, sehr kurzzeitige Dosis. Dann haben Sie den Erfolg und der Patient geht hoffentlich gesund wieder nach Hause und dann braucht er das nicht. Diese 122 wurden halt beobachtet. Ich habe viel von Margaret Rayman gelesen. Von ihr stammt dieser Wert. Ab diesem Level soll jemand, der gesund ist und Supplemente erhält, anfangen, adverse Effekte zu entwickeln. So ist es.

Dr. Karlis Briviba: Die Selenoproteine haben ja eine bestimmte Hierarchie. Bei einer niedrigen Konzentration von Selen werden erst bestimmte Proteine synthetisiert und dann andere. Welche brauchen eine hohe Konzentration von Selen im Plasma?

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: PTX1, das Selenoprotein P, das Selenoprotein H und das N, glaub ich. Die RNA ist ja sehr instabil. Die fallen am ehesten ab. Was dann übrig bleibt, sind Thioredoxinreduktasen. Die GPX4 und die GPX2 stehen in der Hierarchie sehr hoch. Da wird sogar die RNA hochreguliert, weil es ein Nrf2-target ist, und die anderen stehen so mittendrin. Also da gibt es Arbeiten von Hatfield. Der hat sie in Stress-, Response-Enzyme und Housekeeping-Enzyme eingeteilt. Und der hat das so aufgefächert über die RNA.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: In der ganzen Diskussion kommen dieses Selenomethionin und seine unspezifische Inkorporation ins Körpergewebe immer relativ schlecht weg. Die Tierernährer sind immer sehr quantitativ orientiert und bei dem quantitativen Umsatz von Spurenelementen müssen wir immer nach dem Speicher fragen. Wo ist eigentlich der Selen-speicher? Ist denn nicht dieses Selenomethionin im Körpergewebe ein wichtiger Speicher, der wie ein Schwamm Selen aufsaugt und so langsam einfach im Zuge des Metabolismus abgibt?

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Man hat lange gesagt, das wäre dann ein Speicher. Aber dann kommen auch wieder die anderen Argumente. Denn das Selenomethionin kann natürlich oxidiert werden, auch in den Proteinen. Und dann haben Sie wieder einen Stress. Es ist also gar nicht so gut, dass Sie in den Proteinen viel Selenomethionin haben. Ob dann auf lange Sicht hin auch die Aktivität und Funktion dieser Proteine geändert wird, ist noch nicht so ganz bekannt.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ja, aber wo ist denn der Speicher? Ich brauche doch einen, rein quantitativ.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Wer weiß das? Herr Köhrle?

Prof. Dr. Josef Köhrle: Herr Windisch, die Natur oder die Evolution hat sogar ein Selenoprotein gemacht, um mit Methylselenoxid zu reduzieren. Es ist nicht die beste Idee, die Speicher sozusagen voll mit einem volatilen oder empfindlichen Methionin zu machen, was eigentlich ein Selenomethionin ist, weil das sehr anfällig ist. Ich glaube, das ist keine gute Idee. Ich glaube, wir brauchen den Speicher wahrscheinlich nicht, weil über gerade das Selenoprotein P als Transport und Speicher eine sehr große Mobilität über den Körper vorhanden ist. Und die Mobilisierung über Selenoprotein P funktioniert offensichtlich recht gut – nach dem, was man in den letzten fünf Jahren gelernt hat.

5.3 Modelling the bioavailability of trace elements

Dr. Jorge Numata

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

I want to talk to you about modeling and how you can use modeling to hopefully provide a broader definition covering more aspects of bioavailability. Why use modeling at all? Experimental techniques deliver data. What you get are concentrations in foodstuffs, in animal feed, in all kinds of food that we consume. You also get concentrations in blood plasma; you get concentrations in feces, in urine, and so on. But these data are isolated; they are not playing together, so to speak. When you apply modeling, you are animating the forces of nature; you are putting those data together and looking at the way they interconnect, the way they play together.

Once I heard the critique about simulation: “Why is modeling useful? You are putting in something that you already know, and you are getting something out. Can that thing that you get out tell you anything at all that you didn't know?” I believe the answer is yes, the same way that the ingredients are not the same thing as the cake. Clearly though, if you put garbage into the model, you will get garbage out. But if you put sensible data in and provide a sensible model of reality, you can understand the interconnections much better and make sense of those data. You get information instead of just data.

There are several spatial levels at which you can model the bioavailability of trace elements. You can go all the way from trophic chains and ecology to animal nutrition, to human metabolism and to population levels. At the population level you may for instance look at the nutritional status of whole sectors of a country. At the level of human metabolism, you look at the physiology of a single individual.

I will start with models at the level of population. This type of model is based on regressions. In an earlier talk we heard about how to perform those regressions. In the example that I am presenting to you here, they make use of the results of such regressions. The data that you put into the simulation of population absorption are: Which chemical species people are ingesting, which popular foods are people co-ingesting and an estimate of the nutritional status of the population. And what you get from that, meaning what predictions you are able to make, are the actual amounts that people are incorporating. That aids you in quantifying fortification strategies against nutrient-deficiency in some developing countries or it allows you to perform risk assessment for overdosing of some trace elements, which may be happening in Germany or other First World countries.

Simulation of Zn and Fe biofortification in Mexico

Data: Amounts of maize, wheat, beans and rice eaten, coingested foods, trace mineral contents, body reserves.

Model:

Zn: International Zinc Nutrition Consultative Group equation; total daily zinc intake and the phytate: zinc molar ratio

Fe: Bhargava Iron algorithm: promoters (vitamin C and meat), inhibitors (phytate)

Prediction: Biofortify maize with Zn to reduce ca. 50% of inadequacies. Fe inadequacy cannot be solved by biofortification.

Study: E Denova-Gutiérrez, A García-Guerra, M Flores-Aldana, S Rodríguez-Ramírez, C Hotz, Simulation model of the impact of biofortification on the absorption of adequate amounts of zinc and iron among Mexican women and preschool children, *Food Nutr Bull*, 29(3), p203-212, 2008

Jorge.Numata@bfr.bund.de BfR Unit 33

Page 6



Abb. 1: Simulation of Zn and Fe biofortification in Mexico

So I want to talk to you about an example from the country where I was born, Mexico. This study was done looking at the staple foods that people eat, which are corn, wheat, beans and rice. In this study they ask the question: Is it worth doing biofortification or to try to do biofortification on these crops? From independent studies they know what the maximum possible arising concentration is from this strategy. Biofortification means that you take several plant lines of wheat or of corn and you breed them until they are able to absorb and fixate the maximum amount of zinc and of iron. And so they took those maxima for all these four crops: They know how much zinc and how much iron you can put into those plants via biofortification. Now they asked: Is it worth the effort of breeding? They used the simulation using fitted regression equations which come from the Zinc Nutrition Consultative Group and from a study in Bangladesh where they looked at iron absorption in the population. The previous studies try to predict the nutritional status as a function of socioeconomic status. So the equations use the income and the GDP per capita of the sectors of population they want to address. From regression models, you obtain an estimate of how much iron people have in their bloodstream depending on how rich they are. In the simulation you then feed them biofortified crops. And the prediction of this model, after putting all these equations together and the kinds of conditions that you have in four regions of Mexico, the conclusion was that it is worth trying to biofortify maize (corn) with zinc. And if they would do that, they would be able to reduce 50 percent of inadequacies, especially in Southeastern Mexico. They also came to the conclusion that iron inadequacy cannot be solved by biofortification. As we saw earlier, vegetable sources are in any case not a very good source of bioavailable iron. This kind of equations definitely includes the effect of vitamin C and meat, which are well known co-ingested foodstuffs that promote the absorption. They also include the effects of inhibitors like phytate. So this is a population approach.

Another type of model to probe bioavailability looks at the individual organism and its physiology regarding Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of chemical species. The data that you use in ADME kinetic models is what chemical species or chemical variants the individual ingests and the concentration in food, blood and excretions. My work at the BfR right now has to do with looking at the bioaccumulation of persistent organic pollutants in farm animals. The compartment models I use are exactly the same kind of models that I am going to talk to you about here. Instead of persistent organic pollutants, one may

use them for trace elements, either with humans or with animals. You perform an experiment and take samples from those individuals in a representative way, and you use those data to fit your ADME kinetics model. On a side note: Yesterday some people opposed the term “metabolism” for trace elements, since obviously the body cannot perform alchemy and transform chemical elements into each other. However, here metabolism refers to chemical “speciation”, which does happen inside the body. I am going to give you an example of what you can do with kinetic models. I will use calcium as an example. Calcium is not really a “trace” element, since we are carrying a couple of kilograms around with us, but nevertheless the strategies for modeling are identical.

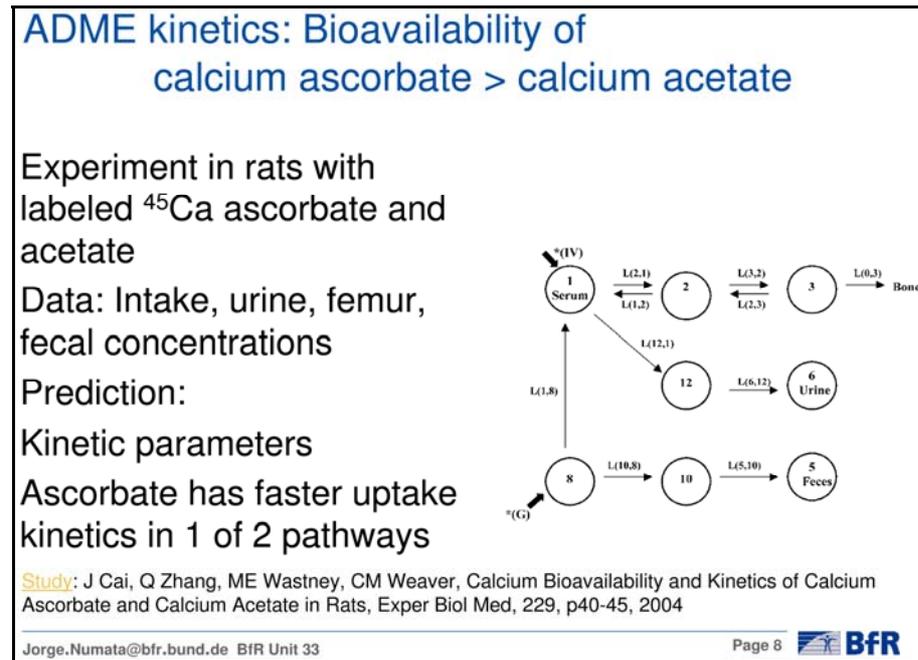


Abb. 2: ADME kinetics: Bioavailability of calcium ascorbate > calcium acetate

So in this study from 2004, the experimentators radiolabeled calcium ascorbate and calcium acetate, and the data that they used to put into the model is how much intake the rats have of each chemical compound. They looked at the concentrations in urine, the amount entering into bones, in this case using the femur as a biomarker, and the fecal concentrations. Then they proposed an ADME kinetic model for the way that calcium ascorbate and calcium acetate trickle down the metabolic pathways. The final storage or destination will be the bone, and urine and feces will be the exits. In the experiments, they measured the serum concentrations, and from biochemical and physiological considerations about how calcium is transported, they proposed that rats have two storage compartments in between the serum and the bone. The result of this model is the kinetic parameters, meaning the speeds at which calcium moves among the compartments. To get an intuitive feeling, you can think of a kinetic parameter as a kind of pump that is taking water, or in this case is pumping calcium, between the compartments, one pump in and one pump out. If it is a fast pump, it has a high kinetic constant. If it is slow, it has a low kinetic constant. It turns out that these kinetic parameters are faster for ascorbate in one of the two pathways. The final result of this is that calcium ascorbate is more bioavailable than calcium acetate.

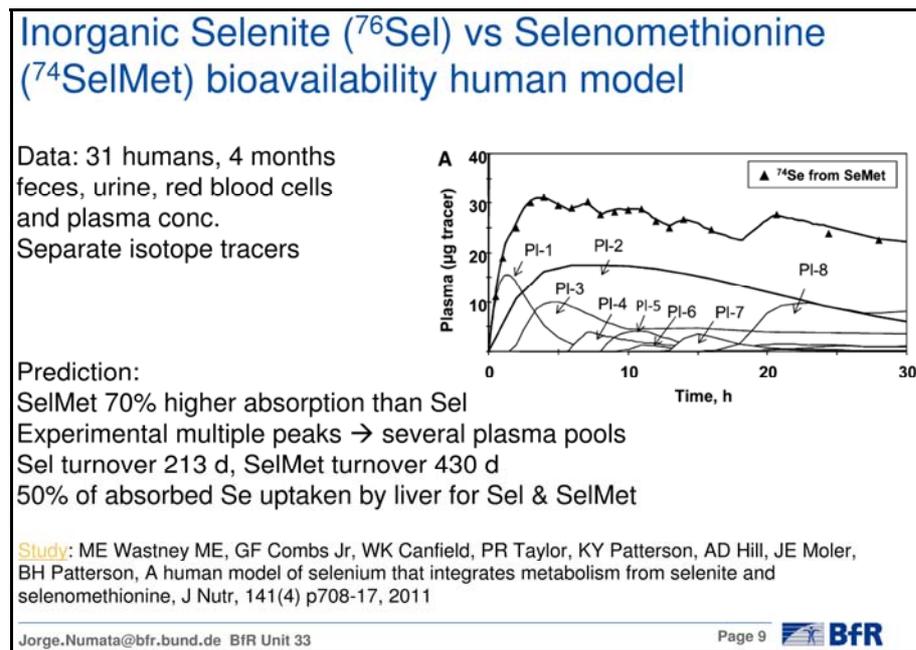


Abb. 3: Inorganic selenite (^{76}Se) vs selenomethionine (^{74}Se) bioavailability human model

This second example of ADME kinetic modeling has to do with selenium. This is quite an interesting study because, for the first time, they tried administering both selenite and selenomethionine to the same individual simultaneously. They radiolabeled the selenium in selenite and the selenium in selenomethionine differently. They gave 31 people those preparations and followed them for four months. They measured the concentration in plasma and in feces, in urine and inside the red blood cells. Because they have separate isotope tracers, they could tell where the selenium that they are looking at comes from. The conclusion was that selenomethionine has 70 percent higher absorption than the selenium from selenite. This is nothing new, as this is a well-known fact. These people probably did not have such a high nutritional status, since they were able to absorb selenium from selenite, concluding from the talk we just heard by Brigelius-Flohé. They and also other groups have experimentally observed an interesting phenomenon with selenium, which is that when people ingest it, they don't just display one peak. What they observe is that after peaking once it goes down and it goes up again, and it follows a trend where you have several peaks in the plasma concentration of selenium. The logical explanation for this phenomenon is that you have different pools or different storages in between, and in order to explore what those compartments or storages are, they use a kinetic model. One of the things that they understood through an ADME kinetic model with several compartments is that selenium from selenite has a turnover of 213 days, whereas selenium from selenomethionine has a turn-over of 430 days. They also saw that in general 50 percent of the absorbed selenium was uptaken by the liver. So maybe this could be pointing to the place where it is just being stored. By any means, this model looks quite complex. It has a lot of storages in between the gastrointestinal tract and the red blood cells and the plasma. Nevertheless, it tells us a lot about the physiology, about how the selenium is moving throughout the body. And even though it doesn't tell us any details about which proteins are doing this transport, or which proteins are storing it, one can infer from and one can inform future biochemical experiments. It helps us to know where to look for things. Once you know that selenium spends such and such time in certain compartments, even though one doesn't know the identity of that compartment biochemically, one can make an educated guess and realize experiments to look for it. This is the benefit of this kind of models.

Now we can zoom out to the ecological or food web spatial level of bioavailability. This type of trophic model tells us how trace elements are moving through trophic transfer. In essence,

it is a coupled kinetic model where we take the kinetic parameters for the metabolism of individual biological species and we assemble them together, for example in a model of the ocean ecosystem. We use the model to predict how likely a certain trace element is to bioaccumulate or not. We can do risk assessment for biomagnification of non-trace element nutrients, or trace element pollutants like lead and cadmium. A model from 1998 correctly predicted that non-elemental selenium biomagnification will occur for most organisms in the ocean. It was actually experimentally observed that non-elemental selenium is biomagnified. The model likewise predicts that cadmium will not biomagnify except in the lower parts of the trophic chain, e.g. in filter feeders. Also, chromium is never expected to biomagnify. These are all the kind of things that you can understand through trophic chain models.

Lastly, I want to go in the other direction and zoom into the level of individual proteins. Models can also look at the molecular level and look at how the trace elements bind to proteins, and what chemical species they belong to. This type of molecular model can also inform experiments so they know what to look for. The issue of speciation has been addressed several times in this symposium. Molecular models can actually help us to know which chemical species are present in biological compartments. There is a simulation technique called "Car-Parrinello Molecular dynamics". In this kind of simulation, we are looking at a very microscopic and very detailed level. We look at the motion not only of individual atoms, but even the states and the configuration of individual electrons. Why do we want to do that? Why do we want to go to that level? Experimental techniques such as x-ray absorption spectroscopy can tell us what the configurations of electrons are. But for that to work, we need to know approximately what we are looking for. The CPMD simulation tells us what kind of electronic configurations are likely, and x-ray absorption spectroscopy tells us what chemical species the trace element is found in. So through simulation and through experiment together we can understand the movement and the dynamics of the chemical species of trace elements in a biological compartment.

Modeling Software

WinSAAM: Kinetic compartmental modeling software

WinNonLin: Pharmacokinetics software

Charmm and NAMD: Molecular dynamics simulation

Matlab / Octave: General purpose numerical math, many scripts available



Jorge.Numata@bfr.bund.de BfR Unit 33

Page 15 

Abb. 4: Modeling software

Lastly, this is my model of a modeller. What kind of modeling software is available out there? These are just a few examples. There's a program called WinSAAM, which is a kinetic compartmental modeling software available for free download. There is another ADME kinetic modeling software called WinNonLin. This is more expensive software for the pharmaceutical industry, very widely used for pharmacokinetic studies. But as I said, for pharmacokinetics, for persistent organic pollutant toxicokinetics and for trace element kinetics, we use pretty much the same techniques regarding the mathematics. And for molecular dynamics simulation, for the detail of individual atoms, one can use something like Charmm or NAMD. And for general purpose, numerical mathematics, one can use packages such as Matlab and the free compatible software Octave. And there are many scripts available, many of them dedicated to kinetic modeling. These are only a few examples, as there are a lot of other software packages out there which you may know.

The message I would like for you to take home is that a model animates a natural mechanism using mathematics. Since bioavailability is based on a physiological mechanism, then using models one can define bioavailability more integrally and not just through a single number. Some of the models that I showed you look very complex. Fortunately, we don't have to necessarily understand all the complexity – that's the task of the computer. But a model allows us to draw the big picture of how the trace elements are moving through metabolism, and maybe through that we can provide a definition of bioavailability that is more integral and in the spirit of systems biology.

So, a dream, so to speak, would be to be able to couple the models of trophic transfer, of animal feed and human metabolism. Leaving aside the question of sustainability, it is a fact that we are currently drawing food from the sea and we're using some of that also to provide animal feed. The trace elements contained in the system are may bioaccumulate or not, in farm animals, and they may ultimately be carried into human metabolism. Such coupled risk assessment models can join the ecological and environmental protection level, the animal feed safety level and the consumer protection levels. Even though these levels are the competence of different instances of the German government, scientifically we need to understand their interconnectedness, and using models is an ideal way to do that. That is what I wanted to tell you today. Thank you!

Diskussion:

Dr. Helmut Schafft: Mir ist bei Ihrem Beitrag die Frage gekommen, ob nicht auch das modeling geeignet wäre, im Vorfeld von tierexperimentellen Untersuchungen zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit eingesetzt zu werden. So könnte man schon, bevor wir überhaupt den Tierversuchsantrag schicken, prüfen, ob der Gesamtansatz geeignet ist, um später überhaupt in der Lage zu sein, Ergebnisse zu finden. Wenn wir es versuchen, Herr Windisch, in einem sehr engen Bereich überhaupt experimentell noch etwas zu überprüfen, und dann noch die Messgenauigkeit mit einbeziehen, könnte uns doch unter Umständen schon die Modellierung im Vorfeld zeigen, ob es nun sinnvoll ist, das überhaupt anzufangen, und ob wir nicht vielleicht in Zukunft viel mehr solcher Hilfsgrößen brauchen, um nicht später sagen zu können: Der Versuch war gut geplant, allein, er klappte nicht.

Dr. Jorge Numata: Es ist auf jeden Fall eine Stärke von Modellierung, dass man Szenarien durchspielen kann. Man kann auch veröffentlichte Daten mit einbeziehen, um diese Szenarien im Vorfeld durchzuspielen. Ich denke, das kann auf jeden Fall einen Beitrag zur Planung des Experiments leisten.

Dr. Friedrich Schöne: Mr. Numata, you presented two different turn-over times for Selenomethionine and Selenite. My question is: It is a biological fact, I would say, however the interpretation in nutrition science is, maybe it is a good storage, maybe storage or some addi-

tional remarks, we have heard that. But the higher turn-over means in the toxicological sense a disadvantage. And here I see a discrepancy in the basic biological fact. Different turn-overs in toxicology are a disadvantage and in nutrition it is an advantage. What is the solution for the problem?

Dr. Jorge Numata: Especially in the case of selenium, where you have such a narrow range for a healthy dose, you have both things at the same time and you run both risks. Nevertheless, just to clear up the detail about the species of selenium, when you have these turnover rates, they do not really refer to selenomethionine or selenite anymore. Very likely these were already transformed. The fact that we have these radioactive tracers allows us to look at Selenium in itself, as it is passing through the metabolism, it may have converted to something completely different. What we know, though, is that it originally came from selenite or it came from selenomethionine. But it does not mean that it is still in that chemical form, it is very likely already transformed into another species. But certainly, from the toxicology point of view, when you have something like the persistent organic pollutants, you want high turn-over rates most definitely.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: I don't think that it is a problem, a higher speed of turn-over or a shorter half life time. It simply means that it is more quickly eliminated via the urine. And another thing is selenomethionine turn-over depends on this methionine supply level. High level of methionine supply will speed up the turn-over of selenomethionine. But in fact it will give you a very interesting approach and it will give you an answer to the question, not only how to do an experiment, but what will be the impact of the experiment on the whole, let us say ecological, on the whole society level. And whether or not, it is necessary to do severe restrictions in feeding some foodstuffs, whether or not, and it maybe turns out that it is not necessary to do the experiment because the impact is simply not relevant.

Dr. Jorge Numata: That is a nice thing about simulations.

Dr. Anke Weißenborn: Ja, gibt es weitere Fragen zu dem Vortrag? Für mich ist es auch spannend, zu sehen, dass wir hier in den zwei Tagen nicht nur die Futtermittel- und Lebensmittel-Abteilung oder -Fachgruppen einander näher gebracht haben, sondern wir können sicherlich auch mitnehmen, dass wir enger zusammenarbeiten können und müssen, wenn wir Fragen haben. Insofern fand ich das jetzt auch sehr spannend, noch einmal in diesem Rahmen zu hören, was wir eigentlich im BfR für Möglichkeiten haben, und darauf werden wir sicherlich auch in der Abschlussdiskussion zurückkommen.

6 Abschlussdiskussion

Moderation: Prof. Dr. Hans Schenkel

Landesanstalt für landwirtschaftliche Chemie an der Universität Hohenheim

Prof. Dr. Hans Schenkel: Diese Abschlussdiskussion ist dazu gedacht, um noch einmal einige Dinge zusammenzufassen und einige grundsätzliche Aspekte zu diskutieren. Ich rufe mir das Referat von Frau Dr. Kruse in Erinnerung und ich denke an die relativ simplen Konstruktionen, die sich die EU hinsichtlich der futtermittelrechtlichen Regelungen und hinsichtlich der Deklaration von Spurenelementen vorstellt: dass man in den verschiedenen Verbindungen den konkreten Elementanteil angibt und zusätzlich auch noch die Bioverfügbarkeit. Wir alle, die jetzt zwei Tage hier diskutiert haben, haben doch den Eindruck gewonnen, dass das so gar nicht lösbar ist. Die zwei Tage haben gezeigt, dass die Probleme sehr tief gehen und dass es notwendig war, diesen Dingen nachzugehen. Für mich zumindest hat sich eine Reihe von Fragen ergeben, die motivierend sind, doch in der zukünftigen Zeit tiefer nachzufassen, sowohl in dem Bereich der Analytik, der Humanernährung und der Tierernährung. Aber ich will hier jetzt nicht die ganze Tagung Revue passieren lassen, sondern Ihnen die Möglichkeit geben, den Referenten des heutigen Tages Fragen zu stellen.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Mich interessiert insbesondere die Einschätzung aus dem Bereich der Humanernährung, aus dem Bereich der Administration, aus dem Bereich des BfR: Sehen wir denn Sicherheitsrisiken für den Menschen, für den Verbraucher der Lebensmittel tierischer Herkunft, wenn wir tatsächlich bei dem ein oder anderen Spurenelement in den Produkten um einen Betrag X höher kämen? Dass das Jod eine Sonderrolle spielt, haben wir verschiedene Male gehört. Aber ist dies unter dem Aspekt „Sicherheit“ überhaupt relevant? Beim Jod machen wir ja eine Ausnahme. Aber würde es irgendeinen Menschen mit irgendeinem besonderen Risiko belasten, wenn wir beispielsweise beim Selen, beim Zink oder beim Eisen um einen Betrag X höher kämen? Keiner hat diesbezüglich mal gesagt: Ja, das wäre machbar. Und dennoch blühen draußen die Marktkonzepte, die dann anpreisen: „Wir haben selenreichere Milch!“ – die kommen wird –, „wir haben selenreichere Eier!“ – die kommen werden. Selenreichere Kartoffeln haben Hochkonjunktur. Für mich ist die Frage, ob wir das wollen oder nicht.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Jetzt sind die Humanernährer gefordert. Vielleicht könnte Herr Hesekeker zunächst allgemein darauf antworten. Wie ist das in Anbetracht der Daten, die Sie heute vorgestellt haben? Mich bewegt die Sache, dass sehr viel auf Basis der nationalen Verzehrsstudie (NVS) gerechnet wird. Wir alle wissen, dass ein Teil der Lebensmittel gar nicht aufgenommen wird. Wie korrespondiert das dann tatsächlich mit „total diet studies“?

Prof. Dr. Helmut Hesekeker: Bei Spurenelementen (mit Ausnahme von Jod) sehen wir eigentlich keine Notwendigkeit, die Aufnahme zusätzlich zu erhöhen. Wenn in Lebensmitteln (in Kartoffeln oder in Eiern oder wo auch immer) etwas höhere Gehalte sind, hat das ja wenig Auswirkung auf die Gesamtaufnahme. Wir leben ja nicht nur von Kartoffeln. Anders sieht das bei Nahrungsergänzungsmitteln aus. Dort hat man viel höhere Mengen. Wenn man dort 10 oder 15 Milligramm Zink oder Eisen zusätzlich hat, verschiebt das natürlich die Gehalte ganz gewaltig. Aber die Konzentration, die dort in den Lebensmitteln erreicht wird (auch wenn man durch zusätzliche Züchtungen oder Düngemaßnahmen höhere Gehalte hat), ist noch fast im Bereich der normalen Streuung enthalten. Wir haben keine wissenschaftlichen Daten, die zeigen, dass mehr Zink notwendig ist. Die systematischen Reviews zeigen, dass es keine Evidenz gibt, dass uns das tatsächlich schützt.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Ich wollte noch etwas zum Thema „selenangereicherte Lebensmittel“ sagen. Sie können in ein Ei 10 bis 170 Mikrogramm Selen einbauen. Dazu kommt Brokkoli, der hat noch viel mehr Selen pro Kilogramm. Wenn Sie das Ganze dann mit selenhaltiger Sahne drapieren und auch noch Selenkartoffeln dazu essen, dann kommen Sie

schnell in den Bereich, wo man das vielleicht nicht mehr haben möchte. Wenn man das schon macht, muss man wissen, wie viel man nimmt. Das ist gerade beim Selen wichtig, weil Sie keine große Breite haben.

Was man auch beim Brokkoli noch sagen muss: Wenn Sie den Brokkoli mit Selen anreichern, dann werden sich die Polyphenole und die Glukosinolate dramatisch ändern. Das sollte man dann auch noch berücksichtigen.

Frage: Also ich möchte auf das Jod zurückkommen. Am Beispiel Jod haben wir simuliert, wie es aussehen würde, wenn denn die Tierernährer ihren Grenzwert von 5 Milligramm ausschöpfen würden. Da gibt es ja Carry-over-Daten, die wir in den Bundeslebensmittelschlüssel eingerechnet haben, und wir haben Carry-over-Daten für 1 Milligramm Jod pro Kilogramm Futter und für 5 Milligramm pro Kilogramm Futter in unsere Berechnungen einbezogen. Wenn diese erlaubten Werte tatsächlich ausgeschöpft werden, kommen wir bereits in einen kritischen Bereich.

Das gilt auch für Jod – obwohl es da erwünscht und gut ist, dass die Milch (so wie es im Augenblick praktiziert wird) einen vernünftigen Beitrag liefert.

Beim Selen haben wir es noch nicht durchgerechnet. Da gibt es offensichtlich Studien, die wir uns auch einmal vornehmen würden. Aber da würde es wahrscheinlich noch kritischer werden.

Doch wir haben ja auch noch einen anderen Fall: Wir haben gerade kürzlich Stellung dazu nehmen müssen, wie es denn ist, wenn für die Wurstherstellung Folsäure als Verarbeitungshilfsstoff verwendet wird. Mit den Mengen, die dann da übrig bleiben, könnte es passieren, dass plötzlich auch die Salami einen wesentlichen Beitrag zur Folsäureversorgung liefert (was sie bisher nicht tut). Wir wollen nicht, dass plötzlich die Salami oder andere Rohwürste einen so hohen Beitrag liefern, dass wir dadurch die oberen Grenzwerte überschreiten. Diese Anreicherung von vielen Lebensmitteln ist ein Problem, mit dem wir jetzt schon zu tun haben, zumal diese Biofortifikation oder die Fortifikation über das Füttern der Tiere ja obendrein auch noch in Konkurrenz zu der einfachen Anreicherung steht, also zu der einfachen Zugabe von Chemikalien bei Lebensmitteln. Ich kann nur sagen: Jeder Hersteller überlegt sich etwas für sich. Was dann aber am Ende auf den Lebensmittelmarkt kommt, ist bestimmt nicht mehr wünschenswert.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Man muss unterscheiden: Was kommt über das Futter selbst und was kommt nachträglich oder über andere Quellen dazu? Nehmen wir das Beispiel Jod. Es ist richtig, dass ein wesentlicher Anteil des Jods aus dem Futtermittel kommt, und zwar über die Supplementierung des Jods. Über 90 Prozent des Jods, das wir ins Futter bringen, ist supplementiert und nicht nativ gebunden. Aber Sie haben Jod durchaus auch in anderen Quellen: in Form von Jodsalzen, die Sie selber erwähnt haben, oder in der Milch (da kommt das Jod aus Dickmitteln) oder in anderen Quellen. Die muss man natürlich zusätzlich berücksichtigen.

Ein anderes Beispiel ist die Folsäure. Sie kommt nicht über das Futter ins Tier, sondern Sie bringen sie nachträglich über Zusätze herein. So werden zum Beispiel die Folsäurezusätze für Mehl in den USA später supplementiert und nicht über das Futter selbst.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Das Problem ist ja, dass es auch Extremernährungsformen gibt: dass Menschen wirklich mehrere Liter Milch am Tag trinken. Die kommen dann natürlich schon in einen kritischen Bereich. Ein anderes Beispiel: Im Moment gibt es ja relativ wenige health claims. Es gibt aber einen für Vitamin D. Wir haben im Moment (das BfR kann ein Lied davon singen) jede Menge Anträge, bei denen Lebensmittelfirmen versuchen, Vitamin D in Nahrungsmittel zu bringen. Der Verbraucher kann es letzten Endes gar nicht mehr kontrol-

lieren, wo er diese angereicherten Nährstoffe über Zusätze mit aufnimmt. Und solange es nur das Ei ist, schlägt das insgesamt kaum zu Buche – es sei denn, jemand isst fünf Eier am Tag. Aber wenn jetzt viele angereicherte Lebensmittel kommen (und wir müssen damit rechnen, dass es in Zukunft sehr viele Lebensmittel geben wird, die mit Vitamin D angereichert sind), haben wir sicherlich irgendwann ein Problem.

Frage: Wenn man Lebensmitteln mit Biofortifikation praktisch Spurenelemente zusetzt, ist es im Prinzip egal, ob man das schon bei der Fütterung macht oder nachträglich bei der Verarbeitung. Entscheidend ist das, was der Verbraucher nachher isst. Aus Sicht der Lebensmittelüberwachung halte ich es für total überflüssig, so etwas hier in Europa zu machen, da wir uns hier breit ernähren und genug Spurenelemente durch die normale natürliche Nahrung aufnehmen. Ich verstehe es, wenn man Lebensmittel aus technologischen Zwecken verarbeitet, um eine bestimmte Beschaffenheit oder einen bestimmten Geschmack zu kreieren. Aber man sollte da nicht so viel herumexperimentieren und verändern, denn man weiß überhaupt nicht, was das alles für Auswirkungen hat. Ich finde es einfach viel zu gefährlich und ich würde dafür plädieren, die Lebensmittel, die wir essen, so natürlich wie möglich zu lassen.

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Da möchte ich jetzt schon eine gewisse Unterscheidung machen zwischen den Lebensmitteln tierischer Herkunft, die aufgrund der Guten landwirtschaftlichen Praxis erzeugt werden. Da sind die Schwankungen in den Gehalten bei den meisten Elementen sowieso Null. Es handelt sich im Wesentlichen um das Jod und das Selen. Die ganzen Zusätze, die in der Fütterung eingesetzt werden, werden ja nicht zur Fortifikation eingesetzt (also den Begriff haben wir in der Tierernährung grundsätzlich nicht), sondern das geht zur Bedarfsdeckung der Tiere, zur Erhaltung der Produktivität im Rahmen der Guten landwirtschaftlichen Praxis. Und die Beurteilung eines Zusatzstoffes, der zur Sicherstellung des ernährungsphysiologischen Bedarfs an Selen und Jod eingesetzt wird, enthält natürlich eine Sicherheitsbeurteilung, inwieweit denn dann das Lebensmittel, das daraus erzeugt wird, selbst bei einer extremen und damit verwundbaren Bevölkerungsgruppe, an den upper level herankommt. Beim Selen kommt man vielleicht manchmal an einen Grenzwert heran, wenn man die Möglichkeiten ausschöpft. Es stellt sich natürlich die Frage, ob eine geringfügige Grenzwertüberschreitung wirklich die Katastrophe darstellt, oder ob man nicht mit Kanonen auf Spatzen schießt, wenn man zum Beispiel Nahrungsergänzungsmittel jetzt dem gegenüberstellt. Also man sollte da vielleicht schon die Kirche ein bisschen im Dorf lassen, wenn man die tierische Erzeugung betrachtet.

Dr. Mario Götz: Ich hätte schon gerne eine Verknüpfung zwischen der Vortragsbemerkung zur Produktion von Selenoprotein von Frau Brigelius-Flohé und der Modellierung von Selen in Körperkompartimenten durch die Studie von Edgar Denova-Gutiérrez gesehen. Hier ist dargestellt worden: Wenn das Selenomethionin gegeben wird, haben wir eine doppelte Turnover-Rate, die halb so schnell wie die als Selenit ist. Und das würde mir als Toxikologen sagen: Wenn Selenomethionin gegeben wird, dann wird es möglicherweise als Aminosäureproteine eingebaut, wo es nicht hingehört.

An Herrn Köhrle gerichtet, möchte ich noch bemerken: Die Oxidation von Selen in Selenomethionin, in Proteine, wo sie nicht hingehört, würde möglicherweise zu Konformationsänderungen oder auch Konfigurationsänderungen von Proteinen führen. Deshalb muss man auf die Darreichungsform des Selens auch in Futtermitteln sehr großen Wert legen. Darum würde ich es auch nicht gutheißen, dass Selen vielleicht aus Gründen der Ökonomie oder guten Herstellungspraxis als Selenomethionin eingeführt wird, weil hier ganz andere Effekte zu erwarten sind, als wenn Selenit zugeführt wird.

Und außerdem möchte ich noch einen zweiten Punkt ansprechen. Es geht um die Frage: Was passiert mit anderen Nahrungsmittel-Adjuvantien? Der zweite Punkt ist die Übersupplementierung. Das wird ja oft dargestellt als reduzierende Agentien wie Ascorbinsäure oder

N-Acetylcystein, als reduzierende Dinge, die die Absorption enteral verbessern. Das ist sicher richtig. Es stellt sich aber die Frage, ob diese Zusätze den Metabolismus verschiedener Stoffe wie Selenit verändern. Frau Brigelius-Flohé hat ja auch klar gezeigt, dass Selenit eigentlich erst mal Cystein und Glutathion benötigt, um in das Selenit überführt zu werden, also demzufolge einen Verbrauch von Reduktionsäquivalenten darstellt, auch NADPH über Thioredoxinreduktasen. Hier sehen Sie schon: Die Darreichungsform auch im Futtermittel ist extrem wichtig. Wenn wir Selen überall in die Futtermittel hereinstecken, dann habe ich vielleicht fünf Prozent mehr Selen im Nahrungsmittel. Das kann schon sein. Aber die Art und Weise, in welcher Form der Mensch das Selen aufnimmt, das ist eine andere Geschichte.

Prof. Dr. Josef Köhrle: Erst die Antwort zu dem Kommentar: Da ich von der Hormonseite her komme, unterscheide ich Hormone von Metaboliten wie zum Beispiel Glukose, Fettsäuren und von Mengenelementen. Und wenn wir bei den Spurenelementen sind und jetzt Selenit geben, habe ich persönlich keine große Angst, dass man mit Selenit den großen Glutathion- oder Thioredoxin-Pool so reduziert, dass das zellulär wirklich in die Bilanz eingeht, wenn das als Spurenelement noch gegeben wird. Insbesondere da zum Beispiel Glutathion ja durch eine Vielzahl von Enzymen regeneriert wird. Thioredoxinreduktasen sind natürlich für toxikologische Modellfragen, für die onkologische grundlegende Forschung relevant, wie Frau Brigelius ja mit ihrem Mausmodell herausgearbeitet hat. Da muss man „Spurenelement“ trennen von „Mengenelement“ oder sozusagen Bilanz Glukose/Fettsäure.

Zum anderen Punkt: Wir müssen uns natürlich fragen: Warum tut es denn dem Nutztier gut, fünfmal so viel Selen zu erhalten wie die Menschen in Mitteleuropa? Was hat das Nutztier davon, dass es fünfmal so viel zugeführt bekommt, dem Menschen das aber vorenthalten wird, würde jetzt ein gesundheitsbesorgter oder präventiv orientierter Mensch oder Wissenschaftler fragen können. Ich glaube, diese Frage ist nicht geklärt. Dass es den Tieren besser geht in ihrer Haltung, wenn sie eine bessere Spurenelementversorgung haben – da könnte man natürlich argumentieren, dass dem mitteleuropäischen Menschen, der jetzt nicht bei 122 Mikrogramm liegt, sondern signifikant darunter, ein bisschen mehr Selen gut tun würde. Ich argumentiere nicht für die Supplementation. Nur diese Diskussion wird in den public Foren, in den interessierten Kreisen geführt, und ich glaube, darauf müssen die Wissenschaftler und das BfR irgendwann einmal eine Antwort haben.

Was nehmen wir denn als read out? Wir waren vor Kurzem sehr von den Ergebnissen einer Doktorarbeit zum Selenoprotein Ps überrascht, das ich im Moment als einen Standard favorisiere, um den Status beim Menschen festzustellen. Wir haben bei strikten Veganern und Vegetariern nach Selen gesucht und hatten eigentlich erwartet, dass diese Bevölkerungsgruppe in Mitteleuropa in einer Selendefizienz wäre. Sie sind je nach Marker in einer Selendefizienz oder sie sind adäquat – je nachdem, was ich als read out benutze. Das heißt also: Wir müssen irgendwie spezifizieren, wenn wir solche Spitzfindigkeiten regulatorisch festlegen können. Dann können wir nicht mehr sagen, wir messen jetzt Selen im Blut, im Plasma oder so was, das, glaube ich, ist vorbei.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Das ist der entscheidende Faktor, Herr Köhrle. Ich bin sehr froh, dass Frau Brigelius diese Diskussion über die Biomarker eingeführt hat als ein Kriterium, an dem wir uns orientieren können. Die hohe Supplementierung, die wir momentan in der Tierernährung haben, ist dadurch entstanden, dass wir uns wenig an Biomarkern orientiert haben, sondern schlicht und einfach am Blutspiegel. Das Problem ist doch, dass wir uns in der Tierernährung sehr stark am Blutspiegel orientiert haben, und dann hat sich das Ganze hochgeschaukelt. Deswegen müssen wir schauen: Ist die Glutathionperoxidase das Maß aller Dinge? Oder brauchen wir andere Biomarker, um tatsächlich nicht nur quantifizieren zu können, sondern tatsächlich auf die biologische Wirkung schließen zu können?

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Die Versorgungsempfehlungen der Gesellschaften weltweit arbeiten gerade im Bereich Selen immer mehr mit molekularen und molekularbiologischen

Markern. Sie kommen im Grunde genommen auf ähnliche Größen wie beim Menschen. Dass man relativ viel Selen einsetzt, liegt eben an dieser Tatsache, dass man sich am Blutspiegel orientiert und dass man Retentionen im Gewebe eben irrtümlich in Anführungszeichen als „Bioverfügbarkeit“ auslegt. Es ist gut, dass wir genau über diese Punkte jetzt hier diskutiert haben, damit wir klare Begriffsbestimmungen bekommen.

Zur Bemerkung mit dem Selenomethionin muss ich sagen, die Tiere essen halt nun leider keinen Knoblauch als Futtermittel, sondern zum Beispiel Sojaextraktionsschrot. Und man kann im Eiweißgehalt der Milch sehen, aus welcher Provenienz ein Futtermittel kommt. Wenn es aus Nordamerika oder Südamerika kommt, hat es einen unterschiedlichen Gehalt an Selenomethionin, und den finde ich dann natürlich auch in dem Lebensmittel Milch, nämlich im Milchprotein. Das ist ganz einfach ein Bestandteil der normalen Natur. Da muss ich jetzt eine Lanze brechen für den Bereich der tierischen Erzeugung. Wir müssen uns in einem Bereich bewegen, in dem wir Versorgungssicherheit für die landwirtschaftlichen Nutztiere gewährleisten können mit den Mitteln und den Ungenauigkeiten der momentanen Fütterungssituation, mit den entsprechenden Zuschlägen, die wir unbedingt brauchen, damit wir auf der sicheren Seite sind. Man muss abwägen, ob das dann noch für die Humanernährung in den tierischen Produkten kompatibel ist.

Prof. Dr. Josef Kamphues: Ich möchte nur einmal noch etwas richtigstellen. Die Tierernährung arbeitet bei den Tieren eben nicht mit dem fünffach höheren Selenbedarf, wie Sie es eben mit ihrer Anmerkung in den Raum stellten. Herr Windisch und ich haben uns gerade abgestimmt. Wir haben gerechnet und stellen fest: Wir kommen zu genau dem gleichen Wert. In der Humanernährung kamen wir auf einen Wert in dem Bereich von 0,1 bis 0,15 Milligramm pro Kilogramm TS, wenn ich es hochrechne. In der Tierernährung haben wir in den meisten Grundfuttermitteln nicht einmal 0,1 Milligramm pro Kilogramm TS. Die verschiedenen Grundfuttermittel in Deutschland, die unsere Rinder und Wiederkäuer erhalten, liegen deutlich unter einem Milligramm im Durchschnitt. Sie werden also nicht bestreiten können, dass wir einen Ergänzungsbedarf haben. Jetzt führen wir die Ergänzung durch, indem wir eventuell einmal Krafftutter geben, das mehr enthält, oder die speziellen Produkte. Dafür haben wir rechtliche Höchstwerte. Diese Höchstwerte werden unterschiedlich weit ausgeschöpft. Aber wir bewegen uns bei den meisten Rationen in dem Bereich von 0,2 bis 0,3 Milligramm. Damit ist aber doch kein Risiko verbunden, sondern es dient der Absicherung in dem Sinne, dass ich gestern doch an verschiedenen Stellen gesagt habe: Wir haben mit Interaktionen zu rechnen, die die Humanernährung nicht kennt. Ich nenne als Paradebeispiel die Aufnahme von fünf bis zehn Prozent Erde, wenn Tiere draußen grasen oder wenn wir zum Beispiel eine Grassilage füttern (so sandreiche Salate bekomme ich in Berlin nicht). Also muss ich in der Supplementierung einen Unterschied machen. Das ist nicht meine eigentliche Frage, ich wollte es nur zurechtrücken, damit da kein falsches Bild entsteht.

Jetzt zur Frage zurück. Ich möchte auf den Punkt kommen, den wir gerade ja gemeinsam eruiert haben. Wir sagen: Es gibt Selenverbindungen oder auch andere Spurenelementverbindungen. Da wäre es nötig, zu einer Speziation zu kommen.

Wir wollen mit so ganz billigen Futtermitteln diesen Aufwand tätigen? Ich frag mal: Leben wir denn im Schlaraffenland? Der analytische Aufwand für ein Futter kann höchstens so hoch sein wie der Futterwert an sich, da sind wir uns, glaube ich, einig. Sonst füttern wir nicht mehr. Es sind ganz einfache Rechnungen. Wenn der analytische Aufwand zur Speziierung so teuer ist wie das Futtermittel, dann hat sich das Füttern erledigt, so einfach ist das bei uns. Und jetzt frage ich: Ist das realistisch? Ich habe den Eindruck, dass wir seit zehn Jahren wie ein Alibi vor uns hertragen: Ja, da sind Entwicklungen im Gange und da kommt etwas ganz Großartiges, und so lange retten wir uns über die Zeit.

Frage: Mir scheint, da ist was falsch angekommen. Ich habe nicht gesagt, dass fünffach gefüttert wird. Wir haben Carry-over-Experimente benutzt, die einmal in der Höhe von

1 Milligramm waren und einmal in der Höhe des erlaubten Grenzwertes, um zu beurteilen, wenn der erlaubte Grenzwert allgemein ausgeschöpft wird, ob es dann noch sicher ist. Und das sind alles Experimente gewesen, sowohl die Carry-over-Studien waren experimentell, und haben erst mal nichts mit der Realität zu tun, die Realität kennen wir nicht. Was wirklich gegeben wird, wissen wir eigentlich nicht. Also wir nicht, Sie ja!

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Zur Klarstellung: Ich hatte vorhin schon einmal gesagt: Das „Scientific Committee of Animal Nutrition (SCAN)“ der EFSA hat die Jodsupplementierung von 20 auf zehn und dann auf vier heruntergefahren. Und jetzt geht es wahrscheinlich auf zwei runter. Grund war dafür, weil auch dieser Arbeitskreis Jodversorgung bei den Medizinern über Jahre dafür gekämpft hat, dass Deutschland kein Jod-Mangelland mehr sein soll. Wir sind ja aus der Situation auch herausgekommen. Das wissen Sie genauso gut wie ich.

Und da war eigentlich immer Milch ein gewünschtes Supplement. 40 bis 45 Prozent der Jodversorgung laufen ja über Milch. Wenn man aber jetzt eine Kalkulation macht wie Sie sie gemacht haben und wie wir sie auch gemacht haben, dann geht natürlich das upper level nicht, das wir momentan noch haben.

Man kann auch etwas zur Praxis sagen. Herr Dr. Karl-Hermann Grünewald vom „Verein Futtermitteltest“ ist ja auch noch da. Dieser Verein hat eine ganze Menge Futterproben aus dem deutschen Mischfutterbereich analysiert. Und wir kommen, wenn wir Grundfutter und Kraftfutter zusammenmischen, in Deutschland auf 1 Milligramm über die deutsche Praxis, und das ist in dem Bereich, mit dem wir durchaus, und Sie auch, kalkuliert haben.

Ich möchte auch noch mal eine Frage an Herrn Heseke stellen. Sie hatten das mit dem Bedarf sehr schön abgeleitet und auch upper levels erwähnt. Nun wissen wir ja, D.A.C.H. macht das, das Futtermittelkomitee bei der EFSA macht das. Es macht das aber auch die WHO, es machen die Amerikaner, es macht FDA. Alle diese Stellen kommen teilweise zu unterschiedlichen Werten. So liegt der upper level für Jod von der WHO bei 1.000 Mikrogramm, wir haben in Europa 600, andere haben einen Wert, der dazwischen liegt – je nachdem, was man da zugrunde legt. Sie legen wahrscheinlich die 600 zugrunde oder bei Kindern nur die 200. Dadurch kommt man doch zu ganz anderen Schlussfolgerungen. Was ist die Basis für diese unterschiedlichen upper levels und für die unterschiedliche Bedarfsableitung? Was für Konsequenzen hat das auch in diesem Kreise auf eine internationale Diskussion?

Prof. Dr. Helmut Heseke: Ich bin kein Jodspezialist und ich habe mich auch jetzt längere Zeit nicht damit beschäftigt, wie bei den D.A.C.H.-Referenzwerten der upper limit zustande gekommen ist. Aber man wird dort, wenn wir uns mit Jod wieder beschäftigen, einen systematischen Review machen. Wir schauen wieder in die Studien, welcher Wert auffällig war und ab welchen Werten sind Daten vorhanden, aufgrund derer mit Nebenwirkungen zu rechnen ist. Ich hatte nicht den Eindruck, dass das so unterschiedlich ist.

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Wenn Sie das Jod im Blick haben, reden wir fast von dem Doppelten. Und wenn Sie Herrn Remus' kürzliche Publikation betrachten, dann sieht er das ja auch ganz anders. Bei 1.000 Mikrogramm kein Problem, und wir kalkulieren mit 600 und kommen dann bei den Mengen, die momentan zugelassen sind, zu einem deutlich höheren Risiko.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Das hängt zum Teil mit dem Zeitpunkt zusammen, wann der upper limit dann wieder neu festgestellt worden ist. Unsere Daten sind sicherlich aus den frühen 1990er-Jahren oder Mitte der 1990er-Jahre. Wenn jemand aktuellere Daten einbezieht, kommt er vielleicht zu einem anderen Ergebnis. Deshalb ist es ja wichtig, dass das regelmäßig überarbeitet wird. Und wir werden uns spätestens im nächsten Jahr wieder mit Jod beschäftigen.

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Wir haben als Tierernährer keine Probleme, die upper levels für Jod weiter herunterzufahren. Der Bedarf liegt bei der Milchkuh zwischen 0,2 und 0,5 Milligramm, beim Schwein ist er niedriger. Wir können durchaus auch mit einem Milligramm leben, um noch praktikabel zu sein, um verschiedene Futtermittel damit zu erarbeiten. Aber speziell beim Jod wurden bisher auch noch andere Wünsche an uns herangetragen. Ein Problem war auch der Anspruch: Je nachdem, was ich dann für die Kalkulation als upper level annehme, komme ich da gerade bei Kindern zu ganz anderen Schlussfolgerungen. Wenn ich bei Drei- bis Sechsjährigen 200 Mikrogramm nehme, dann muss ich den Liter Milch fast in der Apotheke verkaufen!

Ein anderes Problem ist natürlich auch noch der Einsatz von glukosehaltigen Futtermitteln. In den letzten Jahren ist der Anstieg von Rapsprodukteinsätzen von 1,5 auf 3,3 Millionen Tonnen angestiegen. Unsere Studien besagen, wenn ich 3 Kilo Rapsprodukte einsetze, habe ich nur noch ein Drittel des Jods in der Milch. Bei den Eiern sind es etwa zwei Drittel. Diese Dinge müssen wir auch ein bisschen mit abfangen. Deshalb haben wir uns auch für die 2 Milligramm (persönlich wäre ich sogar für 3 Milligramm) als upper level entschieden. Was Josef Kamphues vorhin gesagt hat, spiegelt sich in allen diesen Dingen wider und wird wochenlang oder jahrelang in solchen Gremien diskutiert.

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Ich wollte noch etwas zu dem Selenomethionin sagen, weil Ihre Frage noch gar nicht beantwortet ist. Das Selenomethionin nehmen wir ja deshalb, weil es angeblich von den Pflanzen produziert wird. Doch das stimmt nicht. Selenomethionin ist die Hauptkomponente in den Hefen, die sehr oft als selenangereicherte Hefen benutzt werden. Die Pflanzen produzieren ja ganz andere Dinge. Sie bekommen ihr Selen aus dem Erdboden als Selenit oder Selenat. Und dann gibt es Pflanzen, die akkumulieren Selen, und welche, die es nicht akkumulieren. Sie gehen ganz unterschiedliche Verbindungen ein. Der Brokkoli macht nur 15 Prozent Selenomethionin. Die Tiere, die diese Pflanzen fressen, haben ja über Jahrmillionen gelernt, mit diesen verschiedenen Verbindungen umzugehen und sie in solche Verbindungen umzubauen, die tatsächlich notwendig sind. Ich weiß nicht, ob es gut ist, den Pflanzen das alles zu entziehen und sich nur noch auf Selenomethionin zu beschränken. Dann läuft ja etwas aus dem Ruder.

Wenn wir als Ernährungswissenschaftler gefragt werden: Wie sollen wir uns ernähren? Dann sagen wir immer „ausgewogen, von allem etwas“. Vielleicht ist es einfacher, den Tieren einen guten Dünger auf die Wiesen zu streuen, und dann verarbeiten die Tiere diese Pflanzen.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Nicht ohne Grund hat man in den skandinavischen Ländern diese Selendüngung gestoppt. Denn sie finden einen Großteil dieses Selenats, das sie düngen, im Grundwasser oder anderswo wieder, auf jeden Fall nicht in der Pflanze. Die Effizienz ist ja nicht sonderlich gut. Meine Frage wäre: Ist es denn tatsächlich so, dass der Einbau von Selenomethionin zu einer Konformationsänderung der gebildeten Proteine führt und das unter Umständen toxikologisch bedenklich ist?

Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé: Also die Oxidation ist sicher ein Hauptgrund, aber wenn Sie eine Aminosäure in ein Protein ändern, erhalten Sie immer eine Strukturänderung. Es kommt ja darauf an, an welcher Stelle Sie das machen. Selen wird ja nicht irgendwo spezifisch eingebaut, sondern es wird ganz durch Zufall gestreut. Und da gibt es sicherlich Änderungen, die wichtig sind.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Ich meine, wir sollten noch ein paar grundsätzliche Dinge ansprechen. Wir haben uns jetzt sehr auf Selen und das Jod kapriziert, weil es im Bereich der Humanernährung eine sehr wichtige Rolle spielt. Aber Herr Schafft hat gestern auch erwähnt, dass bei der Zulassung von Zusatzstoffen (und das sind ja nach wie vor die Spurenelemente) auch andere Aspekte eine Rolle spielen: nicht nur die menschliche Gesundheit, sondern die tierische Gesundheit und die Umwelt. Wo bleiben diese Zusätze, wenn wir zum Beispiel

sehr üppig mit Nahrungsergänzungsmitteln umgehen? Wir haben sie im Klärschlamm und dann gehen sie wieder auf den Acker. Man muss sich ja auch bei dieser ganzen Spurenelementdiskussion vor Augen führen, dass es sich um Importprobleme handelt. Alle Supplemente, die wir zusätzlich verfüttern beziehungsweise im Humanbereich als Nahrungsergänzung zu uns nehmen, erzeugen wir nicht hier in Deutschland, sondern wir importieren sie.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Sie haben jetzt eine ganze Reihe von Beispielen kennengelernt, bei denen man an irgendwelchen Schrauben gedreht hat. Das hatte dann nachher irgendwo Folgen, an die keiner gedacht hat. Folat ist ein weiteres gutes Beispiel dafür. In Nordamerika hat man angefangen, Mehl mit Folsäure anzureichern, um das Neuralrohrisiko zu reduzieren. Man hat es tatsächlich reduzieren können, aber man ist sich heute nicht mehr ganz sicher, ob man dadurch nicht bei Menschen das Darmkrebsrisiko erhöht hat. Auf jeden Fall gab es in den USA und auch in Kanada eine erhöhte Darmkrebsrate, nachdem man eingeführt hatte, Mehl mit Folsäure zu versetzen. Damit hat niemand gerechnet. Heute traut sich keiner mehr in ganz Europa, Mehl oder andere Lebensmittel mit Folsäure anzureichern, weil man nicht genau weiß, was passiert. Ähnliches könnte ich mir auch beim Selen vorstellen. Wenn wir flächendeckend alle Menschen damit erreichen, gibt es irgendwo empfindliche Menschen, die Probleme bekommen und die wir vielleicht gesundheitlich beeinträchtigen.

Beta-Carotin ist ein anderes gutes Beispiel. Die Grundlagenforschung hat uns jahrzehntelang gezeigt: Es ist wichtig und es schützt. Wir haben dann große Interventionsstudien gemacht, und was kam dabei heraus? Für Raucher ist Beta-Carotin sogar gefährlich, denn es erhöht das Lungenkrebsrisiko. Ich denke, das sollten Warnungen für uns sein. Bevor man solche Dinge weitreichend für die ganze Bevölkerung macht, sollte man sich genau anschauen, ob das tatsächlich den erwünschten Effekt erzielt. Solange nicht tatsächlich Mangelsituationen vorliegen wie beim Jod, sollte man wirklich sehr vorsichtig sein.

Prof. Dr. Bernhard Michalke: Herr Heseke, können Sie uns Tierernährern eine Zahl geben, wie viel etwa von den Spurenelementen, über die wir heute gesprochen haben (Zink, Eisen, Selen, Jod) denn über Zusätze kommen. Also damit meine ich jetzt nicht nur die Vitamine und Mineralstoffe oder Spurenelementpillen, die man in der Apotheke oder in der Drogerie kauft, sondern die auch in der Verarbeitung von Wurst oder von Brot zugesetzt werden.

Prof. Dr. Helmut Heseke: Wir haben das ja gerade in der Nationalen Verzehrsstudie in der Woche vor Weihnachten einmal ausgerechnet. Da wurden auch immer die Nährstoffmengen mit angereicherten Lebensmitteln und mit Nahrungsergänzungsmitteln extra ausgewiesen. Es kann schon signifikante Bereiche bei bestimmten Nährstoffen geben, z.B. beim Vitamin C. Es taucht heute überall auf, angefangen von Mehl und Wurstwaren und so weiter. Wir haben heute Vitamin-C-Quellen, an die früher niemand gedacht hätte. Zink und Eisen kommen beispielsweise in Cornflakes vor. Wir haben schon viele angereicherte Produkte. Das trägt signifikant zur Versorgung bei.

Prof. Dr. Gerhard Flachowsky: Ich möchte noch mal auf den Wunsch des Herrn Vorsitzenden zurückkommen. Wir sind ja hier zusammengekommen, um uns über die Bioverfügbarkeit von Spurenelementen zu unterhalten. Und sicherlich hat sich das BfR gedacht: Wir wollen auch den Forschungsbedarf identifizieren. Jeder hat das Wichtigste aus seiner Sicht dargestellt. Aber es wäre sicher hilfreich, auch für eine Abschlussdiskussion, doch noch mal ein paar key points rauszuarbeiten. Wo können wir denn nun ansetzen? Ist mit vertretbaren Mitteln überhaupt ein vernünftiger Ansatz in Sicht?

Prof. Dr. Hans Schenkel: Danke für den Hinweis. Ich möchte auf das Generalthema dieser Tagung zurückkommen. Die Tagung war ja überschrieben: „Die Rolle der Bioverfügbarkeit im Rahmen der Risikobewertung“. Wir sind ja deutlich über die Risikobewertung hinausgegangen. Für mich ist die grundsätzliche Frage, die sich durch diese zwei Tage gezogen hat,

dass wir eigentlich alle so eine Ahnung haben, was wir unter Bioverfügbarkeit verstehen. Über die exakte Definition lässt sich streiten. Aber ich glaube, ein Konsens besteht darin, dass sich die Bioverfügbarkeit zumindest aus zwei Teilen zusammensetzt, aus der Absorption und der metabolischen Verwertung, wie immer man das Kind jetzt auch nennt. Auch Ihre Zahlen, Herr Hesecker, die Sie als Absorption bezeichnet haben, und aufgrund Ihrer Darstellung, war eigentlich zu erkennen, dass Sie mehr meinen und dass also dieser zweite Faktor dazukommt.

Wir waren uns alle einig, dass es außerordentlich schwer ist, die Bioverfügbarkeit definitiv zu messen. Es kam der Vorschlag von Herrn Kamphues zumindest im Bereich Tier, ob man nicht einen Fortschritt darin sehen könnte (und Herr Windisch hat ja ein sehr schönes Modell in seinem Vortrag gezeigt), dass wir einfach bestimmte Randbedingungen bei der Ermittlung festlegen könnten und dann zumindest tierexperimentell Aussagen treffen können. Die kritische Frage ist natürlich, welchen Bioindikator oder welchen anderen Indikator man nimmt. Es kam eigentlich in den einzelnen Darstellungen und Vorträgen sehr deutlich heraus: Je nachdem, wie ich die Frage stelle und wie ich in den Wald hineinrufe, kommt Unterschiedliches heraus. Das liegt daran, ob ich jetzt einen sehr empfindlichen Parameter habe oder einen, der erst sehr spät reagiert. Man müsste dann auch festlegen, wie die Hierarchie läuft und was man unter solchen Indikatoren versteht. Das ist eine sehr wichtige Frage meines Erachtens, die man sich in dem Zusammenhang stellen muss.

Andererseits ist ja schön und gut, wenn man unter defizitären oder marginalen Bedingungen differenziert und Werte ermittelt. Wir sind uns aber alle darüber im Klaren, dass wir eigentlich im Optimum leben möchten oder etwas über das Optimum hinaus, um eine Sicherheitsspanne zu haben. Dann entsteht die Frage, wie wir mit solchen Werten umgehen. Und da ist für mich schon die Frage: Was haben wir dann noch für ein Instrumentarium?

Herr Kamphues, Sie haben die Plasmaspiegelkurven vorgeschlagen. Doch dazu steht die Homöostase ziemlich quer und ich hab da meine Zweifel, ob man da so ohne Weiteres vernünftige Zahlen konstruieren kann. Ich mache die Beobachtung, dass solche Supplemente häufig in diesem Bereich eingesetzt werden, der deutlich über die Versorgungsempfehlung hinausgeht, und dass man dann sicher noch im futtermittelrechtlich geregelten Bereich doch auf irgendwelche Effekte baut, die dann auch getrennt beworben werden. Es ist schon eine wichtige Frage: Wie gehe ich mit diesen Werten um? Wenn man jetzt den Forschungsbedarf angesprochen hat, ist das für mich sicher eine sehr wichtige Angelegenheit.

Dann entstand natürlich zu Recht die Frage: Wie kontrollieren wir das? Herr Michalke hat uns Hoffnungen gemacht, dass man auch organische Spurenelementverbindungen in Zukunft bestimmen kann. Daran hängt ja momentan vieles. Ich hab eine Frage in meinem Referat dargestellt: Eigentlich können wir es nur durch die Buchkontrolle. Und Sie waren ja dann am Schluss Ihres Statements auch etwas vorsichtiger. Es könnte ja sein, dass eine Umkomplexierung stattfindet. Also fragen wir uns nach wie vor: Können wir in Zukunft eine Speziierung vornehmen?

Das ist natürlich mit dem Statement von Herrn Kamphues verknüpft, ob das dann in der Routine machbar ist. Ich kann natürlich in einem sehr großen Labor mit Fourier-Spektroskopie, mit MALDI-TOF vielleicht manche Dinge bewegen, Aber in einem Routinelabor wird es wahrscheinlich sehr schwierig sein, das zu etablieren. Das sind alles Fragen, die vor uns stehen. Und ich denke, wir sollten hier schon noch eine kleine Fragensammlung machen, die wir dem BfR an die Hand geben können.

Prof. Dr. Bernhard Michalke: Da möchte ich gleich eingreifen. Wir können technisch sehr viel machen und entwickeln. Das Problem ist die Routine: Sie benötigen ein stehendes Labor, das das ständig macht. Ein weiterer Punkt sind die Kosten. Sie werden Futtermittelhersteller haben, die vielleicht etwas behaupten, bestimmte Spurenelemente seien im Futtermittel-

tel, und Sie wollen das mit Sicherheit überprüfen können. Dahinter steht Geld. Wenn Sie also zu dem Schluss kommen, dass der Hersteller etwas anderes bietet als das, was auf der Packung steht, müssen Sie sehr sicher sein, dass Sie sich diese Aussage leisten können. Sie müssen das beweisen und dafür brauchen Sie die entsprechenden Instrumente und auch die Leute. Das heißt: Die Einzelanalyse dafür ist sehr aufwendig und außerordentlich teuer.

Dr. Helmut Schafft: Es gab vor etlichen Jahren ja sehr schöne Ansätze. Man sagte: Da gab es ja die Entwicklung von Formeln: Wenn ich weiß, wie viel mol Phytat und Calcium enthalten sind, kann ich die Zinkverfügbarkeit voraussagen. Wenn ich die Literatur über schaue, hat sich da in den letzten Jahren wenig bewegt. In Vorbereitung auf meinen Vortrag habe ich aber gesehen, dass es Modellierungen gibt, bei denen einfach die Aminosäuren in den Pflanzensäften erfasst werden und dann verschiedene Spurenelemente. Man simuliert dann eventuelle Bindungsformen, die in dem Fall von Pflanzen vorliegen können.

Wie kommen wir auf dieser Ebene in irgendeiner Weise weiter, um Voraussagen hinsichtlich der Verfügbarkeit und der Verwertbarkeit von Spurenelementen machen zu können? Wie sehen Sie diese Entwicklungen?

Prof. Dr. Wilhelm Windisch: Ich sehe da ein großes Potenzial, wenn wir die Speziationsanalytik in den Pflanzen machen können. Was haben wir denn für verschiedene Verbindungen? Wir haben in den letzten Jahren allgemein verfügbar gemachte molekularbiologische Messmethoden, wie wir an sehr feine Parameter herankommen. Was leider verloren gegangen ist, ist die Kenntnis, wie man experimentelle Daten erhält, also, wie man einen vernünftigen Versuch macht. Das haben die Spurenelementforscher vor fünfzehn oder zwanzig Jahren noch perfekt gekonnt. Die sind leider fast ausgestorben. Das ist die Herausforderung für die künftige Zeit: gute Experimente machen, solide und reproduzierbare Daten gewinnen auf einem sehr feinen analytischen Niveau. Und das kann man dann überprüfen, ob es denn in einer Modellierung funktioniert. Also ich glaube, das ist eine schöne Perspektive, die wir mit den neuen molekularbiologischen Tools und analytischen Tools jetzt haben.

Dr. Jorge Numata: Man braucht unbedingt eine gute Qualitätsanalytik, um Modellierungen zu machen. Und bezüglich dieser Ansätze, wo man die Sachen, die man mitgegessen hat, im gleichen Moment erfasst, wie zum Beispiel die Phytatkonzentration: Diese Ansätze sind sehr grob phänomenologisch. Das sind einfach Beobachtungen, die in eine Formel gebracht worden sind. Aber es stecken keine Mechanismen dahinter. Von daher sind sie nicht verallgemeinerbar und ich verstehe, dass sie ein bisschen aus der Mode geraten sind.

Dr. Mario Götz: Ich kann es nur unterstützen, wie Herr Numata die Kriterien und Parameter dargestellt hat, die für die Modellierung im Vorfeld einer experimentellen Planung notwendig sind. Den Wissenschaftlern ist nicht a priori klar, welche Kriterien sie als besonders wichtig erachten. Nehmen wir als Beispiel die Kinetik der Freisetzung von Aminosäuren, zinkgebundenem Histidin oder Histidin, an welches Zink gebunden ist, aus der Pflanze. Es gibt arzneiliche Varianzen zwischen der Kinetik aus der Pflanze, der Kinetik im Tier und der Kinetik im Menschen. Das sind Dinge, die man im Versuchsdesign gerne vorher kennen würde, an die vielleicht ein Wissenschaftler jedoch gar nicht denkt. Am Ende möchte man modellieren und dann fehlt der ein oder andere kinetische Parameter, den man dann mit iterativen Methoden abschätzen muss. So gesehen ist es eigentlich ein toller Ansatz, wenn es einmal dazu käme, dass das Design im Vorfeld den Experimentator instruiert. Dann kommt man sich näher. Vielleicht ist das eine moderne Art und Weise der Forschung. Man würde sich das öfter wünschen. Denn die Hypothesengenerierung wird so erst möglich, weil oftmals der Forscher eine Hypothese im Kopf hat, die er zu überprüfen versucht. Er wundert sich vielleicht, dass die Hypothese nicht überprüfbar ist, weil gewisse Parameter fehlen, an die man vorher gar nicht gedacht hat. Im bilateralen Kontext wäre dann möglich zu sehen: Was können wir tatsächlich experimentell überprüfen und wie teuer wird es dann? Es sind natürlich da auch gewisse Geldmittel nötig, um eine solche Planung durchzuführen. Aber ich glaube, es lohnt sich.

Prof. Dr. Hans Schenkel: Vielen Dank. Ich danke allen Diskussionsteilnehmern, Ihnen für die Anregungen, und ich denke, dass das Haus einiges aus dieser Tagung mitgenommen hat, das dann auch Ihnen, Frau Kruse, zur Verfügung stehen kann.

Bundesinstitut für Risikobewertung
Max-Dohrn-Straße 8–10 Tel. -49-(0)30-18412-0
10589 Berlin Fax -49-(0)30-18412-4741
www.bfr.bund.de bfr@bfr.bund.de