

# Vorkommen und Bedeutung der Isoflavone Daidzein und Genistein in der Säuglingsanfangsnahrung = Occurrence and significance of the isoflavones daidzein and genistein in infant formulas

Autor(en): **Zimmerli, Bernhard / Schlatter, Josef**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **88 (1997)**

Heft 3

PDF erstellt am: **14.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-982323>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Vorkommen und Bedeutung der Isoflavone Daidzein und Genistein in der Säuglingsanfangsnahrung

### Occurrence and Significance of the Isoflavones Daidzein and Genistein in Infant Formulas

*Key words:* Isoflavones, Daidzein, Genistein, Food levels, Metabolism, Biological effects

*Bernhard Zimmerli und Josef Schlatter*  
Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Lebensmittelwissenschaft, Bern

#### Einleitung

Die menschliche Nahrung enthält eine Vielzahl von Stoffen natürlicher Herkunft, deren chemische Struktur, Metabolismus und biologische Wirkung im Organismus bisher nie untersucht wurde. Pflanzen wurden auch in vielen Kulturen seit Jahrhunderten zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, ohne das Wirkprinzip zu kennen. So wurden Pflanzen beispielsweise zur Erhöhung oder Verminderung der Fruchtbarkeit verwendet<sup>1</sup>. In diesem Zusammenhang wurde Mitte der 20er Jahre entdeckt, dass Pflanzen natürlicherweise Stoffe mit östrogenen Wirkung enthalten können (Phytoöstrogene). Mitte der 40er Jahre wurde dann in Australien eine östrogene Wirkung gewisser Kleearten bei Schafen beschrieben, die bis zur Unfruchtbarkeit der Tiere führte («clover-disease»)<sup>2</sup>. Inzwischen wurden in verschiedenen pflanzlichen Lebensmitteln natürlicherweise enthaltene Stoffe nachgewiesen, die in Modell- oder Tierversuchen eine mehr oder weniger ausgeprägte östrogene Wirkung entfalten. Solche Stoffe kommen beispielsweise in Karotten, Kohl, Erbsen, Linsen, Hopfen, Reis, Weizenkleie und -keime, Leinsamen sowie Soja und daraus hergestellten Produkten vor (1–3).

<sup>1</sup> So soll z. B. die Flüssigkeit, die durch Einweichen gemahlener Sojabohnen in wenig Wasser und Abpressen erhalten wird, im alten China zu Abtreibungen benutzt worden sein (S. Wakelin, Rural News, New Zealand, March 20, 1995).

<sup>2</sup> Neuerdings stellten offenbar Berner Bauern, welche ihre Schweine seit dem Sommer 1996 vegetarisch (Sojaschrot) ernähren, einen Rückgang der Fruchtbarkeit ihrer Tiere fest (H. Guggenbühl, Berner Zeitung [BZ] vom 17. Februar 1997, Seite 3).

Im Zusammenhang mit Umweltproblemen (Fortpflanzungsstörungen und Missbildungen bei Wildtieren) und den Hinweisen auf eine Verminderung der Spermienzahl und -qualität bei Männern im Verlauf der letzten Jahrzehnte geben derzeit auch synthetisch hergestellte Stoffe mit einer östrogenen Wirkung zu Diskussionen Anlass (sogenannte Xenoöstrogene<sup>3</sup>). Ihre Konzentrationen in Lebensmitteln sind in der Regel bis zu 10 000mal kleiner als jene der Phytoöstrogene. Das von Fusarienarten produzierte Mykotoxin Zearalenon besitzt ebenfalls eine relativ stark ausgeprägte östrogene Wirkung. Seine Konzentration in Lebensmitteln variiert in einem weiten Bereich (ng/g-Bereich). Daneben enthalten alle Lebensmittel tierischer Herkunft natürlicherweise Spuren von Sexualhormonen (Steroidhormone: Östrogene, Androgene, Gestagene)<sup>4</sup>. Im Vergleich zur körpereigenen Produktion ist deren Zufuhr via Nahrung bei Erwachsenen allerdings vernachlässigbar (4).

### Phytoöstrogene

Die Phytoöstrogene gehören verschiedensten chemischen Stoffgruppen an, sind aber strukturell ähnlich aufgebaut wie die im Körper von Säugetieren gebildeten weiblichen Steroidhormone. Diese binden an Steroidhormonrezeptoren und können so auf den Zellkern (DNS) einwirken. Die Steroidhormonrezeptoren sind stammesgeschichtlich gesehen «ur-ur-alt» und daher nicht sehr spezifisch. Mit der Nahrung zugeführte Phytoöstrogene können ebenfalls an diese Rezeptoren binden und somit verschiedene physiologische Prozesse in Warmblütern beeinflussen, da alle Gewebe und Organe des Körpers einer rigorosen hormonellen Kontrolle unterstehen. Die Phytoöstrogene sind in Modellsystemen, wie etwa Affinitätsmessung zum Östrogenrezeptor *in vitro* zeigen, 100- bis 50 000mal weniger aktiv als das körpereigene 17 $\beta$ -Östradiol. Ähnliche Wirksamkeiten sind für verschiedene Xenoöstrogene bekannt geworden. Kürzlich konnte allerdings gezeigt werden, dass eine tägliche orale Zufuhr von nur 2  $\mu$ g Bisphenol A / kg Körpermasse (KM) bei trächtigen Mäusen zu einer Vergrößerung der Prostata bei männlichen Nachkommen führen kann. Ein analoger Effekt wird aber auch beobachtet, wenn ein männlicher Fötus zwischen zwei weiblichen Feten heranwächst, verglichen mit der Situation des Heranwachsens zwischen zwei männlichen Feten (entsprechend einer

<sup>3</sup> Dazu gehören Spuren (ng- $\mu$ g/g) von Umweltkontaminanten, Rückständen von Pflanzenschutzmitteln oder von Stoffen aus Verpackungsmaterialien, wie z. B. gewisse PCB, DDT-analoga, Alkylphenole, Bisphenol A und Tributylzinnverbindungen. Die Effekte der letzteren basieren allerdings nicht auf einem östrogenen Wirkungsmechanismus.

<sup>4</sup> Beispielsweise kann Blutwurst Testosteron (ein Androgen) in Konzentrationen von etwa 0,5 ng/g Frischmasse enthalten (2); Milch und Milchprodukte enthalten Progesteron (ein Gestagen) im Bereich von 10 bis 300 ng/g Frischmasse. Für die alimentäre tägliche Zufuhr von Steroidhormonen bei Erwachsenen sind unter Berücksichtigung der Verzehrmenge vor allem die Milchprodukte von Bedeutung: etwa 80% der Progesteron- und 30 bis 50% der Östrogen- und Testosteronzufuhr (4).

Erhöhung des Serum-Östradiolspiegels von 23 pg/ml) (5). Dieses Beispiel zeigt die enorme Empfindlichkeit gewisser Testsysteme, die heute zur Verfügung stehen!

Seit Mitte der 80er Jahre beschäftigt sich das Bundesamt für Gesundheit intensiv mit dem Vorkommen und der gesundheitlichen Bedeutung von natürlicherweise in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft enthaltenen biologisch aktiven Stoffen (sekundäre Pflanzenmetaboliten) (6, 7). Werden solche Stoffe unter Stressbedingungen der Pflanze (z. B. Krankheiten, Trockenheit, UV-Strahlung, gewisse Metalle) vermehrt gebildet und erhöhen diese Stoffe die Resistenz der Pflanzen gegenüber Schädlingen (z. B. Viren, Bakterien, Pilze), werden sie auch als Phytoalexine bezeichnet («natürliche Pestizide»). Die Problematik der durch traditionelle Neuzüchtungen oder Gentechnologie erhaltenen schädlingsresistenten Pflanzensorten, welche unter Umständen vermehrt Phytoalexine zu bilden vermögen, wurde bereits früher behandelt (7). Ebenso die in Soja und daraus hergestellten Produkten vorkommenden Phytoöstrogene Daidzein und Genistein, die chemisch gesehen zur Gruppe der Isoflavone<sup>5</sup> gehören (Abb. 1). Die Verwendung von Sojaprodukten in der Anfangsnahrung für Säuglinge wurde damals nicht berücksichtigt. Diese Produkte enthalten relativ viel Isoflavone und könnten dadurch eine potentielle Gesundheitsgefährdung darstellen (9–12).

Die hormonelle Umgebung des Neugeborenen hat u.a. tiefgreifende Effekte auf die sexuelle Verhaltensdifferenzierung, die Entwicklung der Geschlechtsorgane und des Nervensystems, eingeschlossen die Gehirnentwicklung. Allerdings ist

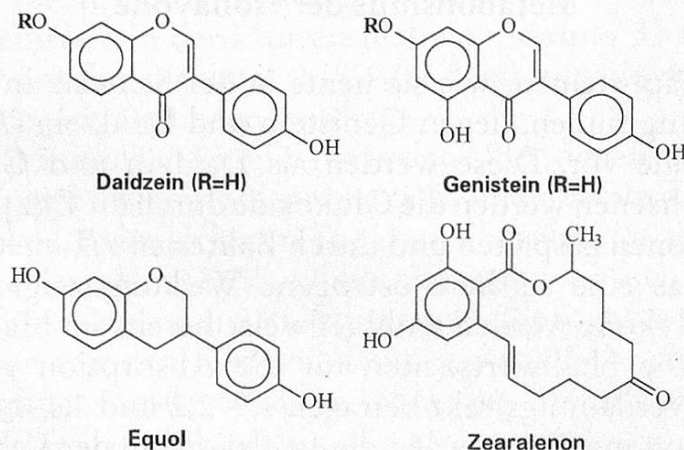


Abb. 1. Strukturformeln östrogenwirkender Naturstoffe

In Säuglingsanfangsnahrung auf Sojabasis liegen die Hauptisoflavone Daidzein und Genistein zu etwa 90% als  $\beta$ -Glukoside vor: R = Glukose (Daidzin, Genistin), sowie je R = 6"-O-Malonylglukose und R = 6"-O-Acetylglukose. Die Konzentrationsverhältnisse der Aglykone Genistein zu Daidzein liegen im Bereich von 1:1 bis 3:1 (15, 21).

<sup>5</sup> Die Konzentrationen der in verschiedenen Pflanzen natürlich vorkommenden Östrogene steigen in der Regel bei einem Bakterien- oder Pilzbefall der Pflanze an. Tatsächlich konnten auch für die Isoflavone der Sojabohne fungizide Wirkungen nachgewiesen werden, allerdings nur für die Aglykone. Vermutlich werden diese aus den entsprechenden Glukosiden durch die Enzyme der die Pflanze befallenden Bakterien und Pilze freigesetzt (1, 8).

heute wenig bekannt über den Einfluss solcher Phytoöstrogene auf die Individualentwicklung eines Kindes. Natürlicherweise durch Pflanzen produzierte Stoffe können nicht unbesehen als harmlos oder gar gesundheitsfördernd bezeichnet werden, wie das heute gewisse Kreise hartnäckig propagieren oder suggerieren. Andererseits gibt es Hinweise, insbesondere aus tierexperimentellen Untersuchungen, dass Phytoöstrogene bei Neugeborenen auch positive Effekte haben könnten, wie etwa eine geringere Anfälligkeit gegenüber gewissen chronischen Erkrankungen im Erwachsenenalter (13, 14).

In den in der Schweiz 1995 angebotenen drei Anfangsnahrungen für Säuglinge auf Sojabasis Milupa SOM (Milupa SA, Domdidier), Humana SL (Milchwerke Westfalen, Herford) und MAMINA SOJA (Galactina AG, Belp) wurden in unseren Laboratorien nach saurer Hydrolyse total 280–980 µg/g Trockenmasse (TM) der erwähnten Isoflavone<sup>6</sup> bestimmt (15). Die höchsten Konzentrationen zeigte das Erzeugnis der Galactina. Eine im April 1997 eingekaufte Probe desselben Produktes enthielt noch 600 µg/g Isoflavone. Ein Neugeborenes, das ausschliesslich mit einem solchen Produkt ernährt wird, erhält täglich 6–20 mg/kg KM dieser Stoffe zugeführt. Dies entspricht der 8- bis 25fachen Menge, welche bei Frauen zu einer geringen, aber signifikanten Verlängerung des Menstruationszyklus führte (16, 17).

### Metabolismus der Isoflavone

In isolierten Sojaproteinen, wie sie heute in der Schweiz in Säuglingsanfangsnahrung Verwendung finden, liegen Genistein und Daidzein (Aglykone) zu etwa 90% als β-Glukoside vor. Diese werden als Daidzin und Genistin bezeichnet (Abb. 1). Bei Erwachsenen werden die Glukoside durch die Enzyme der Dickdarmflora zu den Aglykonen gespalten und durch Bakterien z.T. metabolisiert (z. B. zu Equol (Abb. 1), das eine stärkere östrogene Wirkung zeigt als Daidzein und Genistein). Die Aglykone werden wohl teilweise bereits im Magen und im Dünndarm absorbiert. Die Halbwertszeiten für die Absorption von Genistein und Daidzein aus dem Verdauungstrakt betragen 1,9–2,2 und 1,4–1,9 Stunden (18, 19). Nach der Absorption ins Blut werden die Isoflavone in der Leber weiter metabolisiert und vorwiegend mit Glukuronsäure und in geringerem Umfang mit Schwefelsäure konjugiert. Als Glukuronide, Monosulfate und freie Phenole (Aglykone) zirkulieren sie in allen Organen und Geweben des Körpers (u. a. Gehirn) und werden als solche vorwiegend via Urin ausgeschieden (13, 20).

Die Isoflavone unterliegen, wie auch die endogenen Sexualhormone, einem enterohepatischen Kreislauf. Die im Blutplasma biologisch aktiven Stoffe sind die freien Phenole und die entsprechenden Sulfate (im Mittel etwa 20% der Totalkonzentration) (22). Die biologischen Halbwertszeiten von Genistein und Daidzein im Plasma betragen 7–8 h (20). Die bei Erwachsenen im Urin ausgeschiedene Menge

<sup>6</sup> 90–440 µg/g Daidzein und 190–540 µg/g Genistein (pro Trockenmasse). Der Anteil der freien Phenole lag bei je etwa 10%.

an Isoflavonen variiert individuell stark, vermutlich bedingt durch eine unterschiedliche Darmflora, und beträgt maximal 20–30% (im Mittel 7%) der total zugeführten Menge, inklusiv Glukoside (13). Zudem gibt es Hinweise, dass sich die Exkretionskinetik der Isoflavone bei länger dauernder Ernährung mit sojahaltigen Produkten verändert: Nach einem Monat verminderte sich bei Frauen die Halbwertszeit für die Exkretion von Genistein via Urin von 6,7 auf 4,2 Stunden und für Daidzein von 4,4 auf 3,2 Stunden. Bei Männern verlängerte sie sich von 3,8 auf 5,5 Stunden für Genistein und von 2,9 auf 3,9 Stunden für Daidzein (18, 19). Via Fäzes werden weniger als 10% der total zugeführten Isoflavone ausgeschieden. Sie liegen dabei zu mehr als 90% in Form der Aglykone vor (13). Dies deutet darauf hin, dass entweder die Glukoside im Verdauungstrakt besser bioverfügbar sind als die Aglykone oder dass diese zu 100% aus den Glukosiden freigesetzt werden. Über den Verbleib eines grossen Teils der aufgenommenen Isoflavone herrscht aber noch Ungewissheit. Als neuer Metabolit, vermutlich von Genistein, konnte z. B. kürzlich in Humanplasma und im Rattenhirn p-Ethyl-Phenol identifiziert werden. Möglicherweise spielen für die biologischen Wirkungen der Isoflavone auch bisher unbekannt Metaboliten eine Rolle (13, 20).

Isoflavone werden auch über die Muttermilch (und Kuhmilch) ausgeschieden. In dieser liegen sie, wie auch die endogenen Hormone, ausschliesslich in konjugierter Form vor, die aber offenbar von Säuglingen gut absorbiert werden (23, 24). Die einmalige Aufnahme einer Portion Soja, enthaltend total rund 35 mg Isoflavone (ca. 0,6 mg/kg KM), führte in den folgenden 2 Tagen zu Spitzenkonzentrationen an Daidzein und Genistein in der Muttermilch von je rund 33 ng/ml (23); im Mittel dürften schätzungsweise maximal 0,1% der total zugeführten Menge an Isoflavonen in die Milch ausgeschieden werden.

Gruppen von männlichen Säuglingen in den USA, denen entweder Muttermilch, ein Kuhmilchpräparat oder ein Sojapräparat (Isomil)<sup>7</sup> verabreicht wurden, schieden im Alter von 4 Monaten im Urin pro Tag etwa 5<sup>8</sup>, 25 und 180 µg Isoflavone aus (24). Neuere Messungen ergaben für Säuglinge, die ausschliesslich Nahrung auf Sojabasis erhielten, Totalisoflavonkonzentrationen im Blutplasma von 0,5–2 µg/ml (13, 20, 25). Verglichen mit den Konzentrationen von 30–60 pg/ml an Östradiol im Plasma von Säuglingen entspricht dies etwa der 20 000fachen Menge an Isoflavonen. Die pro Tag zugeführten Isoflavonmengen lagen dabei vermutlich im

<sup>7</sup> In unseren Laboratorien erhielten wir für den Totalgehalt dieses zu einem späteren Zeitpunkt aus den USA beschafften Produktes rund 120 µg Isoflavone/g TM, freie Phenole ca. 4% (15), entsprechend einer täglichen Zufuhr von total rund 13 mg Isoflavonen (2 mg/kg KM). Anhand der Messwerte im Urin im Alter von 4 Monaten ergäbe sich, unter der Annahme, dass das in der Studie (24) verwendete Isomil die gleiche Zusammensetzung aufwies wie das von uns analysierte Muster, eine geschätzte tägliche Ausscheidung im Urin von im Mittel nur rund 1,4% (Erwachsene im Mittel 7%).

<sup>8</sup> Bei den entsprechenden Müttern aus den USA handelte es sich um Personen mit gemischter Kost. Die Tatsache, dass muttermilchernährte Säuglinge auch Isoflavone ausscheiden, erklärt sich durch den verglichen mit Europa relativ hohen Sojaverzehr in den USA, der zu täglichen Isoflavonzufuhren von 1–3 mg/Person/Tag führt. In Asien betragen die entsprechenden Zufuhrmengen 25–100 mg (26, 31).

Bereich von 3–6 mg/kg KM (13). Bei an europäische Kost gewöhnten Erwachsenen, die über 14 Tage täglich rund 1 mg Totalisoflavone/kg KM aufnahmen, wurden zum Vergleich im Mittel Plasmakonzentrationen von 0,24 µg/ml gemessen (26)<sup>9</sup>. Diese Daten lassen vermuten, dass Säuglinge Isoflavone aus der Nahrung in einem vergleichbaren Ausmass absorbieren wie Erwachsene. Zudem könnte bei Säuglingen die Exkretion der Isoflavone geringer sein als bei Erwachsenen (siehe Fussnote 7).

Die beim Neugeborenen nach einigen Tagen vorherrschende Dickdarmflora (Bifidusbakterien) produziert auch  $\beta$ -Glukosidasen, die z. B. p-Nitrophenyl- $\beta$ -D-Glucose spalten können (27, 28). Zudem sind bei nicht gestillten Säuglingen etwa einen Monat nach der Geburt die Enterobakterien bereits gegen 10mal häufiger als die Bifidustypen, und die Darmflora ist von jener eines Erwachsenen nicht mehr allzu stark verschieden (29). Eine mit Erwachsenen vergleichbare Absorption der Sojaöstrogene aus dem Verdauungstrakt bei Säuglingen ist zwar nicht bewiesen, aber durchaus plausibel, um so mehr als auch die Darmpermeabilität bei Säuglingen höher ist als bei Erwachsenen (30).

### Biologische Wirkungen der Isoflavone

Modellversuche (in vitro) haben gezeigt, dass die beiden Isoflavone Daidzein und Genistein je nach Konzentration der endogenen Östrogene eine östrogene oder eine antiöstrogene Wirkung haben und je nach Konzentration das Wachstum von Krebszellen (z. B. Brustkrebs) verlangsamen aber auch stimulieren können. Die Verlangsamung des Tumorwachstums scheint aber nicht direkt mit der östrogenen Wirkung verknüpft zu sein, sondern könnte auf der Hemmung der Enzyme vom Typ der Protein-Tyrosin-Kinasen beruhen. Diese regulieren das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung sowie zahlreiche weitere Signalprozesse, vor allem auch in Immunzellen. Genistein bewirkt auch eine Hemmung der Angiogenese (Gefässbildung) und hemmt die Lipidperoxidation (Antioxidans) (11–13, 31).

Andere Effekte der Isoflavone sind die Stimulierung der Synthese sexualhormonbindender Proteine sowie die Hemmung des Enzyms Aromatase (z. B. nötig für die Umwandlung von Testosteron in Östradiol). Diese Effekte können sich indirekt auf die Menge der freien, biologisch aktiven Steroidhormone im Körper auswirken (11, 12). Allerdings scheinen für die verschiedenen bis jetzt bekannten Enzymhemmungen Isoflavonkonzentrationen im µg/ml-Bereich erforderlich zu sein (13, 31). Erwachsene mit sojareicher Kost erreichen im Blutplasma kaum solche Konzentrationen (22, 31), annähernd aber Säuglinge mit Anfangsnahrung auf Sojabasis mit höheren Isoflavonkonzentrationen.

<sup>9</sup> Bei japanischen Männern (sojareiche Kost) fanden sich demgegenüber im Mittel rund 0,1 µg/ml und bei solchen aus Finnland mit sojaarmer Kost rund 0,003 µg/ml (22). Zum Vergleich: Die endogenen Östrogene liegen bei Frauen im Bereich von 0,03–0,2 ng/ml (20).

Experimente mit Menschen, denen Sojaprodukte verabreicht wurden, haben teilweise widersprüchliche Ergebnisse erbracht. Folgende Effekte wurden beobachtet: Vermindertes Auftreten von Hitzewallungen bei Frauen in den Wechseljahren, Verschiebungen des Menstruationszykluses<sup>10</sup> und bei Frauen eine deutliche Senkung des Cholesterinspiegels im Serum, bei Männern jedoch kaum beziehungsweise weniger ausgeprägt. Dazu sind tägliche Dosen von mehr als etwa 0,5 mg Isoflavone pro kg KM nötig (13, 16, 32, 33).

Aus epidemiologischen Studien wird zudem geschlossen, dass eine sojareiche Ernährung, wie sie in Asien üblich ist, mit den in diesen Ländern im Vergleich zu Europa niedrigeren Häufigkeiten an Brust-, Eierstock-, Gebärmutter-, Darm- und Prostatakrebs verknüpft sein könnte, ebenso die niedrigere Häufigkeit von Herz- und Kreislauferkrankungen<sup>11</sup>. Zudem scheint die Osteoporose in jenen Gegenden weniger verbreitet zu sein als in Europa (13, 32, 33). Dies sind alles chronische Krankheiten, die heute mit hormonellen Ungleichgewichten in Zusammenhang gebracht werden.

### Beurteilung

Die Beobachtungen bei Erwachsenen dürfen nicht ohne weiteres auf den Fötus oder das Neugeborene übertragen werden. Die hormonelle Umgebung des Neugeborenen hat, wie bereits erwähnt, tiefgreifende Effekte auf die Individualentwicklung. Neben der Eigenproduktion von Hormonen sind Neugeborene auch denjenigen ausgesetzt, die in der Mutter- und der Kuhmilch sowie in Säuglingsnahrungsmitteln auf Kuhmilchbasis natürlicherweise enthalten sind (z. B. Östron, Östradiol, Östriol). Die Konzentrationen dieser Hormone liegen in der Milch je im Bereich von 4–30 pg/ml (25, 34).

In Tierversuchen haben Gaben von Isoflavonen bei Föten und Neugeborenen negative Effekte bewirkt. Allerdings waren dazu im Vergleich zu sojaernährten Säuglingen deutlich höhere Dosen notwendig. Klinisch feststellbare Effekte, wie z. B. Feminisierungen, sind bei ausschliesslich mit Sojaproteinen ernährten Säuglingen bis heute, trotz mindestens 40jährigem Gebrauch in den USA, keine bekannt geworden, auch nicht aus asiatischen Gebieten. Entsprechende ausführlichere Studien wurden bisher allerdings nicht durchgeführt, sollen in den USA jedoch nächstens in Angriff genommen werden. Es wurde hypothetisiert, dass in Asien

<sup>10</sup> Länger dauernde tägliche Einnahme von 60 g Sojaproteinen, entsprechend etwa 45 mg Isoflavone pro Person bzw. 0,8 mg/kg KM.

<sup>11</sup> Das in Weintrauben vorkommende Phytoalexin Resveratrol (3, 5, 4'-Trihydroxystilben) wird zurzeit als wirksames Agens für die postulierten Herz- und Kreislauferkrankungen vermindernde Wirkung eines massvollen Weinkonsums («French paradox») diskutiert (35). Dieser Stoff wirkt mit allergrösster Wahrscheinlichkeit ebenfalls östrogen, ist doch seine Struktur engstens mit dem synthetischen Östrogen und Stilbenderivat Diethylstilböstrol verwandt.



durch den seit etwa 5000 Jahren üblichen Sojakonsum genetische Anpassungen stattgefunden haben könnten (10). Dass Anpassungen an gewisse Nahrungsbestandteile tatsächlich vorkommen können, zeigt z. B. die im Vergleich zu Asien 3- bis 7mal geringere Häufigkeit der Lactoseunverträglichkeit bei Erwachsenen in Deutschland und Österreich (36, 37). Säuglingsnahrungen auf Sojabasis, wie z. B. Sojamilch, wurden in China allerdings erst in den 30er Jahren dieses Jahrhunderts eingeführt (30, 38).

Fest steht, dass allfällige chronische Auswirkungen infolge der Zufuhr hoher Dosen an Isoflavonen auf den Menschen und insbesondere auf Neugeborene sehr schlecht bis gar nicht erforscht sind. Die Erfahrungen mit dem synthetischen Hormon Diethylstilböstrol (DES), das als Medikament zur Verhinderung von Aborten während der Schwangerschaft über Jahrzehnte verabreicht wurde und bei den Nachkommen erst im Erwachsenenalter zu negativen Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane führte, sollten in diesem Zusammenhang zu denken geben.

Durch Sojamehl induzierte Schilddrüsenvergrößerungen waren bei Säuglingen in den 50/60er Jahren bekannte Phänomene. Durch Iodzusätze liessen sich diese Effekte vermeiden. Die goitrogen wirkenden Stoffe konnten unseres Wissens nie eindeutig identifiziert werden. Um Isoflavone scheint es sich dabei aber kaum zu handeln (39). Obwohl heute für Säuglingspräparate nicht mehr Sojamehl, sondern die deutlich reineren isolierten Proteine Verwendung finden und den Präparaten vermutlich stets Iod zugesetzt wird, werden mögliche später auftretende negative Wirkungen, z. B. Autoimmunerkrankungen der Schild- und Bauchspeicheldrüse, bei mit Sojaprodukten ernährten Säuglingen weiterhin diskutiert (40, 41).

Der Anteil der Säuglingsnahrung auf Sojabasis wurde für die USA auf 10–20% und für Grossbritannien auf 7% geschätzt (42). Für die Schweiz wurde der entsprechende Anteil an der Säuglingsanfangsnahrung mit maximal 5% eingestuft (43). Das Auftreten von Galactosämie und der Lactoseintoleranz bei Säuglingen ist demgegenüber äusserst selten, die Häufigkeiten liegen schätzungsweise bei je 0,004%<sup>12</sup> und jene der «Kuhmilchallergien» wird auf 2–3%, maximal 5% der Neugeborenen geschätzt (30)<sup>13</sup>. Werden diese Häufigkeiten den Marktanteilen von Säuglingsanfangsnahrung auf Sojabasis gegenübergestellt, lässt sich schliessen, dass diese Produkte wohl häufig aus anderen als rein medizinischen Gründen verwendet werden.

Eine sojareiche Nahrung mag bei Erwachsenen verschiedene chronische Erkrankungen vermutlich positiv beeinflussen. In den USA wurde daher vorgeschlagen, künftig Lebensmittel mit den Isoflavonen Daidzein und insbesondere Geni-

<sup>12</sup> Vergleichsweise beträgt demgegenüber z. B. die Häufigkeit eines Neuralrohrdefektes (Spina bifida) 1–2 Fälle pro 1000 Lebendgeburten, entsprechend einer Häufigkeit von maximal 0,2%. Zu etwa 70% sind sie das Ergebnis eines Folsäuremangels während der Schwangerschaft. Die restlichen 30% sind möglicherweise einem Mangel an Inositol zuzuschreiben.

<sup>13</sup> Es ist darauf hinzuweisen, dass beim Auftreten von Verdauungsstörungen bei Säuglingen meistens keine weiteren allergologischen Abklärungen erfolgen. Echte Kuhmilchallergien dürften somit weit weniger häufig vorkommen, als die erwähnten Schätzwerte glauben lassen.

stein künstlich anzureichern bzw. diese als sogenannte Nahrungsergänzungen (z. B. in Pillenform) zur Krebsprävention anzubieten (20, 31)! Bei der Verwendung von Sojaproteinen, die noch erhebliche Mengen an Isoflavonen enthalten<sup>14</sup>, muss aber in der Säuglingsernährung äusserste Zurückhaltung geübt werden, bevor nicht potentielle Schädwirkungen bei Säuglingen und Kleinkindern wissenschaftlich erforscht sind und somit eine eingehende Nutzen-Risiko-Analyse möglich ist. In ähnlicher Weise hat sich kürzlich auch die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) geäussert (11).

Ein absolutes Verbot von solchen Produkten, wie es in Neuseeland vorgeschlagen wurde (9), wäre aufgrund der Lebensmittelgesetzgebung zwar möglich, müsste allerdings im jetzigen Zeitpunkt, bei aller Beschränktheit unseres Wissens, als unverhältnismässig bezeichnet werden, ebenso die Festlegung allfälliger Höchstkonzentrationen für Isoflavone. Säuglingsanfangsnahrung auf Sojabasis sollte aber bis auf weiteres nur bei eindeutiger medizinischer Indikation, keinesfalls aus ökologischen, ideologischen oder ethischen Gründen (z. B. strenger Vegetarismus) verwendet werden.

### Schlussfolgerungen

Für den Säugling ist Muttermilch die natürliche Nahrung in den ersten Lebensmonaten. In ihr ist alles enthalten, was das Neugeborene zum Leben und für die Entwicklung seiner Körperfunktionen braucht. Das Stillen wird denn auch seit Jahrzehnten von verschiedensten nationalen und internationalen Organisationen in den Vordergrund der Säuglingsernährung gestellt (44–46). Wenn ein Neugeborenes nicht voll mit Muttermilch versorgt werden kann, sollte Anfangsnahrung auf Sojabasis nur bei präziser medizinischer Indikation, das heisst bei erwiesener Unverträglichkeit von Produkten auf Kuhmilchbasis, verwendet werden. Eine analoge Empfehlung wurde von der Ernährungskommission der «Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie» in einem Merkblatt bereits vor mehr als 10 Jahren abgegeben, allerdings nicht im Hinblick auf die in diesen Produkten enthaltenen östrogen wirksamen Stoffe, sondern in erster Linie bezüglich des hohen allergenen Potentials von Sojaproteinen.

### Anmerkung

Interessanterweise ist die Problematik der Phytoöstrogene in Säuglingsnahrung in den mitteleuropäischen Medien (noch?) nicht aufgegriffen worden, wohl aber in Neuseeland und Australien. Dies mag wohl daran liegen, dass sich in den Vorstellungen von vielen, sogenannten «informierten» Bewohnern Europas (auch akade-

<sup>14</sup> Diese lassen sich mit einer Alkoholextraktion relativ leicht aus den Produkten entfernen, und gewisse Hersteller von Säuglings- und Kleinkindernahrung beschäftigen sich bereits mit entsprechenden Umstellungen des Fabrikationsprozesses.

misch gebildeten), die Überzeugung festgesetzt hat, dass nur «natürliche» bzw. «natürlich gewonnene» und «natürlich zubereitete» Lebensmittel den Schutz der menschlichen Gesundheit garantieren können. Zudem ist es in den letzten 30 Jahren Tatsache geworden, dass viele Konsumenten vor «Chemie» im allgemeinen, vor «Rückständen» in Lebensmitteln im besonderen und vor den Auswirkungen neuer Lebensmitteltechnologien Angst haben. So werden z. B. gegenwärtig in der Schweiz auch Spuren von veränderten «Genen» in Lebensmitteln aufs heftigste bekämpft, obwohl diese in keiner Weise eine Gesundheitsgefährdung darstellen<sup>15</sup>.

An diesen diffusen Ängsten dürften die Gesundheitsbehörden selbst nicht ganz unschuldig sein, da in der Vergangenheit zu aktuellen «Problemen» nicht immer frühzeitig genug klare behördliche Stellungnahmen bzw. Interpretationen von Daten oder Beurteilungen vorlagen. Andererseits werden diese Ängste aber auch von den Medien, interessanterweise vor allem den deutschsprachigen, durch eine entsprechende Berichterstattung mit grosser Ausdauer gefördert. Möglicherweise lassen sich mit Meldungen über das Vorkommen von «künstlichen» Stoffen in Lebensmitteln die Einschaltquoten beziehungsweise Auflageziffern eher steigern als mit solchen über gesundheitsgefährdende Naturstoffe. Wie sonst liesse sich erklären, dass eine im letzten Herbst vom Bundesamt für Gesundheit herausgegebene dringliche Warnung der Konsumenten vor gewissen Hanfölen mit gesundheitsgefährdenden Mengen an Tetrahydrocannabinol (47) von den Medien praktisch nicht verbreitet wurde?

Die oben erwähnte Haltung gewisser Bevölkerungskreise führt auch dazu, dass die fachlich zuständigen Stellen offenbar immer häufiger gezwungen sind, den gesetzgebenden Behörden lebensmittelrechtliche Regelungen vorzuschlagen, die sich wissenschaftlich und gesamtwirtschaftlich nur äusserst schwer oder gar nicht als verhältnismässig vertreten lassen, wohl aber politisch! Wird davon ausgegangen, dass die Monopolmedien heute die stärkste Gewalt im Staate darstellen und ihre Glaubwürdigkeit im Publikum offenbar höher eingeschätzt wird als jene der Behörden und Printmedien, ist dies nur folgerichtig. Diesem Trend sollte von behördlicher Seite vermehrt energisch entgegengewirkt werden, auch wenn damit gewisse Unannehmlichkeiten verbunden sein können.

### *Dank*

Herrn *Heinz Rupp*, Bundesamt für Gesundheit, Bern, danken wir für die sorgfältige und gewissenhafte Durchführung der chemisch-analytischen Untersuchungen. Den Herren Prof. Dr. med. *O. Tönz*, Luzern, Prof. Dr. med. *K. Baerlocher*, St. Gallen, und Prof. Dr. med. *D.H. Shmerling*, Gossau, danken wir für das zur Verfügungstellen von Literatur sowie für wert-

<sup>15</sup> Ähnliche Verhaltensweisen zeigen sich heute auch bei den von ärztlicher Seite empfohlenen Impfungen von Kleinkindern: Eine westschweizerische Umfrage ergab z. B., dass «impfkritische Eltern» vor allem unter jenen 39% zu finden waren, die auf sogenannte Alternativ- oder Erfahrungsmedizin vertrauen (C. Mutter, Aargauer Zeitung vom 12. April 1997, Seite 48).

volle Anregungen und Diskussionen. Herrn Prof. Dr. med. O. Tönz, Luzern, sei auch die kritische Durchsicht des Manuskripts verdankt.

### *Zusammenfassung*

Es wird ein kurzer Überblick über die Exposition, Metabolismus, biologische Wirkung und die potentielle Gesundheitsgefährdung von Säuglingen und Kleinkindern durch die Isoflavone Genistein und Daidzein gegeben. Die in der Schweiz 1995 im Handel angebotenen drei Säuglingsanfangsnahrungen auf Sojabasis enthielten 280–980 µg Isoflavone pro g Trockenmasse. Ein Neugeborenes, das ausschliesslich mit einem solchen Produkt ernährt wird, erhält täglich bis zu 20 mg/kg Körpermasse dieser Isoflavone zugeführt. Diese Menge ist bis zu 25mal grösser als jene, die bei Frauen zu einer geringen Verlängerung des Menstruationszyklus führte. In Anbetracht der bestehenden Wissenslücken über allfällig negative Auswirkungen dieser Stoffe wird gefordert, dass isoflavonhaltige Säuglingsanfangsnahrungen nur bei präziser medizinischer Indikation und fehlenden Ersatzprodukten eingesetzt werden.

### *Résumé*

Le présent aperçu informe au sujet de l'ampleur d'exposition des nourrissons et petits enfants au génistéine et au daidzéine ainsi que du métabolisme, des effets biologiques et des risques potentiels de santé de ces isoflavones. La teneur en isoflavones de trois différents aliments pour nourrissons, contenant du soja et provenant du marché suisse en 1995, se situe entre 280–980 µg par g matière sèche. Un nouveau-né exclusivement nourri par ce genre d'aliment peut absorber jusqu'à 20 mg/kg de poids du corps. Il s'agit d'une quantité jusqu'à 25 fois plus importante que celle qui prolonge de manière minime le cycle de menstruation chez les femmes. Vu les lacunes quant aux connaissances des effets négatifs des isoflavones sur les bébés et les petits enfants, il est recommandé que les aliments pour nourrissons contenant ces substances ne soient utilisés que sous indication médicale et lorsque d'autres aliments ne sont pas disponibles.

### *Summary*

The exposure levels of newborns and infants with the isoflavones genistein and daidzein are reviewed as well as their metabolism, biological effects, and potential health hazard. The isoflavones were analysed in three soy-based infant formulas from the Swiss market during 1995: a range of 280–980 µg isoflavones per g dry matter was found. Feeding of newborns exclusively with such formulas would result in a mean daily intake of isoflavones of up to 20 mg/kg body mass. This dose is up to 25 times higher than the dose which was shown to prolong slightly the menstrual cycle in women. Taking into account the very limited knowledge on the possible adverse health effects of an isoflavone exposure in newborns and infants it is demanded that soy-based infant formulas containing isoflavones should be used only under strict medical indications and a lack of alternative products.

## Literatur

1. *Verdeal, K. and Ryan, D.S.*: Naturally-occurring estrogens in plant foodstuffs – a review. *J. Food Protection* **42**, 577–583 (1979).
2. *Rechcigl, M. jr. (ed.)*: CRC handbook of naturally occurring food toxicants, p. 81–100 and p. 287–294. CRC Press, Florida (USA) 1983.
3. *Labov, J.B.*: Phytoestrogens and mammalian reproduction. *Comp. Biochem. Physiol.* **57A**, 3–9 (1977).
4. *Hartmann, S., Lacorn, M. und Steinhart, H.*: Natürliches Vorkommen von Steroidhormonen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln. *Lebensmittelchemie* **50**, 90–91 (1996).
5. *Nagel, S.C., vom Saal, F.S., Thayer, K.A., Dhar, M.G., Boechler, M. and Welshons, W.V.*: Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Hlth. Perspectiv.* **105**, 70–76 (1997).
6. *Schlatter, J. und Lüthy, J.*: Vorkommen und Toxizität von Phytoalexinen in pflanzlichen Lebensmitteln. *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* **77**, 404–419 (1986).
7. *Zimmerli, B. und Schlatter, J.*: Natürliche Giftstoffe in pflanzlichen Lebensmitteln – Beeinflussung durch Schaffung resistenter Varietäten. *Bulletin des BAG Nr. 28*, 432–436 (1992).
8. *Naim, M., Gestetner, B., Zilkah, S., Birk, Y. and Bondi, A.*: Soybean isoflavones. Characterization, determination, and antifungal activity. *J. Agr. Food Chem.* **22**, 806–810 (1974).
9. *Irvine, C., Fitzpatrick, M., Robertson, I. and Woodhams, D.*: The potential adverse effects of soybean phytoestrogens in infant feeding. *New Zealand Med. J.* **108**, 208–209 (1995).
10. *Messina, M.*: Regarding the safety of soy. *New Zealand Med. J.* **108**, 301 (1995).
11. *Sheehan, D.M.*: The case for expanded phytoestrogen research. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **208**, 3–5 (1995).
12. *Clarkson, T.B., Anthony, M.S. and Hughes, C.L.Jr.*: Estrogenic soybean isoflavones and chronic disease. Risks and benefits. *Trends Endocrinol. Metab.* **6**, 11–16 (1995).
13. *Cassidy, A.*: Risks and benefits of phytoestrogen – rich diets. In: Eisenbrand, G. (Hrsg.), *Hormonally active agents in food*. Forschungsbericht der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Symposium, Kaiserslautern 6.–9. 10. 1996. VCH, Weinheim, in press (1997).
14. *Slavin, J.L.*: Phytoestrogens in breast milk – another advantage of breast-feeding? *Clin. Chem.* **42**, 841–842 (1996).
15. *Rupp, H., Zoller, O. und Zimmerli, B.*: Vorkommen von östrogenen Isoflavonen in Lebensmitteln des Schweizer Marktes. *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* (in Vorbereitung).
16. *Cassidy, A., Bingham, S. and Setchell, K.D.R.*: Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soybean products. *Brit. J. Nutr.* **74**, 587–601 (1995).
17. *Cassidy, A., Bingham, S. and Setchell, K.D.R.*: Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* **60**, 333–340 (1994).
18. *Lu, L.-J.W., Lin, S.-N., Gardy, J.J., Nagamani, M. and Anderson, K.E.*: Altered kinetics and extent of urinary daidzein and genistein excretion in woman during chronic soya exposure. *Nutr. Cancer* **26**, 289–302 (1996).
19. *Lu, L.-J.W., Gardy, J.J., Marshall, M.V., Ramanujam, V.M.S. and Anderson, K.E.*: Altered time course of urinary daidzein and genistein excretion during chronic soya diet in healthy male subjects. *Nutr. Cancer* **24**, 311–323 (1995).

20. *Setchell, K.D.*: Overview of isoflavone structure, metabolism and pharmacokinetics, p. 15–16. Isoflavone content of infant formula and the metabolic fate of these phytoestrogens, p. 66–67. Second international symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. September 15–18, 1996, Brussels. Program and abstract book.
21. *Wang, H.* and *Murphy, P.A.*: Isoflavone content in commercial soybean foods. *J. Agric. Food Chem.* **42**, 1666–1673 (1994).
22. *Adlercreutz, H.*, *Markkanen, H.* and *Watanabe, S.*: Plasma concentrations of phytoestrogens in Japanese men. *Lancet* **342**, 1209–1210 (1993).
23. *Franke, A.A.* and *Custer, L.J.*: Daidzein and genistein concentrations in human milk after soy consumption. *Clin Chem.* **42**, 955–964 (1996).
24. *Cruz, M.L.A.*, *Wong, W.W.*, *Mimouni, F.*, *Hachey, D.L.*, *Setchell, K.D.R.*, *Klein, P.D.* and *Tsang, R.C.*: Effect of infant nutrition on cholesterol synthesis rates. *Pediat. Res.* **35**, 135–140 (1994).
25. *Huggett, A.C.*, *Tritscher, A.M.*, *Schilter, B.* and *Offord, E.A.*: Estrogenic agents in foods for babies, infant and children. In: Eisenbrand, G. (Hrsg.), *Hormonally active agents in food*. Forschungsbericht der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Symposium, Kaiserslautern 6.–9. 10. 1996. VCH, Weinheim, in press (1997).
26. *Coward, L.*, *Kirk, M.*, *Albin, N.* and *Barnes, S.*: Analysis of plasma isoflavones by reversed-phase HPLC-multiple reaction monitoring-mass-spectrometry. *Clin. Chim Acta* **247**, 121–142 (1996).
27. *Auricchio, S.* and *Sebastio, G.*: Development of disaccharidases. In: Leberthal, E. (ed.), *Human gastrointestinal development*, p. 451–470. Raven Press, New York 1989.
28. *Sakai, K.*, *Tachiki, T.*, *Kumagai, H.* and *Tochikura, T.*: Isolation and characterization of two  $\beta$ -D-glucosidases from *Bifidobacterium breve* 203. *Agric. Biol. Chem.* **50**, 2287–2293 (1986).
29. *Mitsuoka, T.*: The human gastrointestinal tract. In: Wood, B.J.B. (ed.), *The lactic bacteria*, Vol. 1, p. 69–114. Elsevier Appl. Sci., London and New York 1992.
30. *Tönz, O.*: Persönliche Mitteilung, März 1997.
31. *Barnes, S.*, *Peterson, T.G.* and *Coward, L.*: Rationale for the use of genistein containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer. *J. Cell. Biochem., Suppl.* **22**, 181–187 (1995).
32. *Barrett, J.*: Phytoestrogens: friends or foes? *Environ. Hlth. Perspectiv.* **104**, 478–482 (1996).
33. *Knight, D.C.* and *Eden, J.A.*: Phytoestrogens – a short review. *Maturitas* **22**, 167–175 (1995).
34. *Koldovsky, O.* and *Thornburg, W.*: Hormones in milk. *J. Pediat. Gastroenterol. Nutr.* **6**, 172–196 (1987).
35. *Frankel, A.N.*, *Waterhouse, A.L.* and *Kinsella, J.E.*: Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* **341**, 1103–1104 (1993).
36. *Quak, S.H.* and *Tan, S.P.*: Asian use of soy protein formula and soy foods for infants and children. Second international symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. September 15–18, 1996, Brussels. Program and abstract book, p. 65.
37. *Sieber, R.*, *Stransky, M.* und *de Vrese, M.*: Laktoseintoleranz und Verzehr von Milch und Milchprodukten. *Z. Ernährungsw.* (im Druck).
38. *Chou, C.-Y.*: Studies on the use of soybean food in infant feeding in China and the development of formula 5410. Manuskript (vermutlich 1983, erhalten von O. Tönz).
39. *Filisetti, T.M.C.C.* and *Lajolo, F.M.*: Thyroid active factor in heated soybean fractions. *J. Food Sci.* **45**, 1179–1186 (1980).

40. Fort, P., Moses, N., Fasano, M., Goldberg, T. and Lifshitz, F.: Breast and soy-formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. *J. Am. Coll. Nutr.* **9**, 164–167 (1990).
41. Chorazy, P.A., Himelhoch, S., Hopwood, N.J., Greger, N.G. and Postellon, D.C.: Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics* **96**, 148–150 (1995).
42. Essex, C.: Phytoestrogens and soy based infant formula. *Brit. Med. J.* **313**, 507 (1996).
43. Hodler, B. (FIAL, Bern): Persönliche Mitteilung, März 1997.
44. Baerlocher, K., Belli, D., Délèze, G., Gaze, H., Giambonini, S., Nars, P., Nusslé, D., Roulet, M., Shmerling, D. und Tönz, O. (Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie/Ernährungskommission): Empfehlungen für die Säuglingsernährung. *Schweiz. Ärztezeitung* **74**, 1613–1616 (1993).
45. Anonym (WHO): International code of marketing of breast-milk substitutes, Geneva 1981.
46. Anonym (FAO/WHO): International conference on nutrition, final report of the conference, p. 37–38. Rome, December 1992.
47. Anonym: Vergiftungserscheinungen nach Konsum von Hanfsamenöl. BAG warnt vor schädigenden Wirkungen. *Bulletin des BAG* Nr. 32, 5, 1996.

Dr. Josef Schlatter  
 Bundesamt für Gesundheit  
 Abteilung Lebensmittelwissenschaft  
 Fachstelle Toxikologie  
 c/o Inst. Veterinärpharmakologie und  
 -toxikologie  
 Winterthurerstrasse 260  
 CH-8057 Zürich

Dr. Bernhard Zimmerli  
 Bundesamt für Gesundheit  
 Abteilung Lebensmittelwissenschaft  
 Sektion Lebensmittelchemie und -analytik  
 CH-3003 Bern