

Institut für experimentelle Ernährung e.V., Erlangen
(Vorstand: Prof. Dr. K. H. Bäßler, Prof. Dr. Dr. h. c. Berg, Dr. W. Fekl)

Sulfit in Infusionslösungen

K. Lang, H. Bickel und F. Kachler)*

Mit 2 Tabellen

(Eingegangen am 7. August 1978)

Die Anwendung von Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung hat in den letzten Jahrzehnten eine enorme Steigerung erfahren und nimmt heute einen festen Platz in der Therapie ein. Dabei wird der Kalorienbedarf der Patienten zu einem großen Teil durch Glukose- und Fruktoselösungen gedeckt. Diese Lösungen müssen, obwohl sie nicht völlig thermostabil sind, einer hohen Hitzebelastung im Autoklaven zwecks Erzielung einer sicheren Sterilität ausgesetzt werden. Durch die Hitzeeinwirkung wird ein minimaler Anteil der eingesetzten Kohlenhydratmenge in sogenannte Karamelisierungsprodukte umgewandelt (1). Diese Reaktionsprodukte bestehen zum Teil aus intensiv gelbgefärbten polymeren Verbindungen, zum Teil aus der ungefärbten Substanz Hydroxymethylfurfural (HMF) und anderen, dem HMF verwandten Verbindungen (2). Obgleich diesen Zersetzungsprodukten keine physiologische Bedeutung zukommt (3, 4, 5), wird in verschiedenen offiziellen Vorschriften (6, 7) aus Gründen der Reinheit eine Limitierung für den Zuckerabbau gefordert.

Als Indikator für die gebildete Menge an Zersetzungsprodukten dient dabei einerseits das entstandene HMF, andererseits die Intensität der Gelbfärbung. Für beide Parameter sind im Deutschen Arzneimittel-Codex Grenzwerte angegeben. Danach darf pro 1 g Kohlenhydrat maximal 1 mg HMF nachweisbar sein. Gemäß einer im Europäischen Arzneibuch definierten Farbskala ist eine gelbliche Farbe bis zu einer bestimmten Intensität zugelassen. Durch Einsatz reiner Ausgangsstoffe und Anwendung spezieller Temperatur-Zeit-Bedingungen bei der Sterilisation ist es möglich, diesen thermischen Zuckerabbau zu steuern, so daß die oben genannten Grenzwerte für die Färbung und den HMF-Gehalt wesentlich unterschritten werden können.

Die Zuckerabbaureaktionen – auch unter dem Oberbegriff „nichtenzymatische Bräunungsreaktion“ beschrieben – sind in der Lebensmitteltechnologie seit langem bekannt. Um zumindest die optisch unerwünschte Farbbildung zu vermeiden, ist es dort üblich, den verschiedenen Nahrungsmitteln Salze der schwefligen Säure wie Natriumsulfit, Natriumbisulfit oder Natriumpyrosulfit zuzusetzen. Da die Herstellung

*) Abt. chemische Qualitätskontrolle, Pfrimmer + Co. Erlangen GmbH.

von Infusionslösungen mit den gleichen Farbproblemen behaftet ist, scheint auch hier ein Zusatz von schwefliger Säure bzw. deren Salzen üblich zu sein. Durch diesen Sulfitzusatz wird aber der durch die Autoklavierung bedingte Zuckerabbau in keiner Weise verhindert. Die entstandenen Reaktionsprodukte sind lediglich nicht mehr gelbgefärbt, sondern farblos, weil sie durch den Einbau von Schwefel in das Reaktionsprodukt gewissermaßen „gebleicht“ sind. Derartige Kohlenhydratlösungen haben dann ein wasserhelles Aussehen und täuschen dadurch eine nicht vorhandene Reinheit vor. Auch die Bildung des farblosen HMF findet in Gegenwart von Sulfid in praktisch gleichem Umfang statt wie ohne diesen Zusatz. Eine solche „Sulfidkosmetik“ ist aber nicht nur irreführend, sondern darüber hinaus toxikologisch bedenklich.

Die Frage nach der Verträglichkeit der Sulfite bzw. ihrer toxischen Eigenschaften ist daher vielfach bearbeitet worden (8). Insbesondere hat sich das Food Additive Committee der Weltgesundheitsorganisation mit der Verwendung von Sulfiden bei der Verarbeitung von Lebensmitteln eingehend befaßt und zu der Frage Verträglichkeit und Duldbarkeit der schwefligen Säure eingehend Stellung genommen (9). Als „acceptable daily intake“ von Sulfid wurde eine Tageszufuhr von 0–0,7 mg SO_2 je kg Körpergewicht festgesetzt, entsprechend einer Aufnahme von rund 50 mg SO_2 je Mensch und Tag. Diese für die *orale* Aufnahme noch als unbedenklich angesehene Grenzdosis wird bei einem 70 kg schweren Menschen bei *parenteral* gegebener Tagesdosis von 1 Liter Infusionslösung erreicht, wenn dieser Lösung 100 mg Natriumsulfid/Liter entsprechend 50 mg SO_2 /l zugesetzt wurde.

Die relativ hohe Toxizität des Sulfid ist durch die große Reaktionsfähigkeit der Substanz bedingt, die mit vielen biologisch wichtigen Substanzen des Organismus reagiert und diese dadurch inaktiviert (10). In Infusionslösungen bildet Sulfid nicht nur mit Kohlenhydraten, sondern auch mit anderen Stoffen wie z. B. Aminosäuren und Vitaminen schwefelhaltige Reaktionsprodukte. Die Toxizität dieser Produkte ist nicht bekannt und wegen der Vielzahl der möglichen Verbindungen auch schwierig zu erfassen. Bislang wurde jedoch nachgewiesen, daß Nahrungsmittel, die mit Natriumbisulfid in Kontakt waren und anschließend wachsenden Ratten verfüttert wurden, toxische Erscheinungen hervorrufen (reduziertes Wachstum, okkulte Blutungen, Anämie, Diarrhoe, Leukozytose). Diese toxischen Effekte waren reversibel, wenn Sulfid aus der Nahrung wieder weggelassen wurde (11, 12, 13, 14).

Infusionslösungen werden häufig längerfristig und in großen Mengen schwerstkranken Patienten mit teilweise vermindertem hepatischem Entgiftungsvermögen bzw. verminderter Nierenleistung infundiert. Enthalten diese Lösungen einen Sulfidzusatz, so ist eine Kumulierung des Sulfid und der schwefelhaltigen Reaktionsprodukte nicht auszuschließen. Über toxische Symptome im Zentralnervensystem nach Zufuhr einer Peritonealdialyse-Lösung mit einem initialen Gehalt von 500 mg Natriumbisulfid/Liter entsprechend 300 mg SO_2 /l wurde berichtet (15).

Um die Situation bezüglich des Sulfidzusatzes bei Infusionslösungen zu ermitteln, wurden verschiedene auf dem deutschen Markt befindliche hochkalorische Kohlenhydratlösungen untersucht.

Tab. 1.

Hersteller	Erfäßbare schwefelhaltige Verbindungen (als mg SO ₂ /l berechnet)		
	Labor I	Labor II	Labor III
A	88	73	97
B	79	—	—
C	66	67	68
D	33	42	35
E	155	134	163
F	0	< 7	0
G	79	69	74
H	0	—	—
I	0	—	—

Methodik

Zur Untersuchung kamen elektrolytfreie Infusionslösungen mit einem Gehalt von 24 bis 40% Kohlenhydraten von 9 verschiedenen Herstellern.

Da sich eine Gesamtschwefelbestimmung als undurchführbar erwies, wurde die Summe des analytisch erfäßbaren Sulfats und Sulfits bestimmt. Diese Werte stellen jedoch nur einen Teil der eingesetzten Sulfitmenge dar, da sich wegen des festen Einbaus von Schwefel in die Zuckerabbauprodukte ein Teil der zugesetzten Menge dem Nachweis entzieht. Die tatsächlich zugesetzte Sulfitmenge kann deshalb noch höher sein als die aufgezeigten Werte. Da Sulfit üblicherweise in Form des Natriumsalzes zugesetzt wird, wurde als indirekter Parameter für den Sulfitzusatz auch der Natriumgehalt dieser gemäß Deklaration natriumfreien Lösungen bestimmt.

Die Untersuchungen wurden parallel in 3 verschiedenen Laboratorien durchgeführt. Für die Bestimmung der erfäßbaren schwefelhaltigen Verbindungen wurde nach vorausgegangener Oxidation das vorliegende Sulfat mit Bariumchlorid ausgefällt. In den 3 Labors wurde dabei etwas unterschiedlich vorgegangen:

Labor I: Oxidation mit Jod und anschließend Gravimetrie des Bariumsulfats;

Labor II: Oxidation mit Perhydrol und anschließend indirekte Sulfatbestimmung über Messung des Bariums mittels Atomabsorptions-Spektralphotometrie;

Labor III: Oxidation mit Perhydrol und anschließend Gravimetrie des Bariumsulfats;

Natrium wurde photometrisch in Labor I mittels Atomemission, in Labor II mittels Atomabsorption gemessen.

Tab. 2.

Hersteller	Labor I		Labor II
	Natrium mg/l	Farbe	Natrium mg/l
A	47	farblos	48
B	43	farblos	—
C	32	farblos	32
D	18	farblos	16
E	72	farblos	71
F	1	schwach gelb	2
G	100	farblos	108
H	2	schwach gelb	—
I	3	schwach gelb	—

Ergebnisse

Die Analysenwerte zeigen eindeutig, daß 6 der 9 untersuchten Lösungen sowohl schwefelhaltige Verbindungen als auch Natrium-Ionen in größeren Mengen enthalten. Hieraus ist zu schließen, daß 6 Infusionslösungshersteller ihren hochkalorischen Kohlenhydratlösungen mit Sicherheit Sulfite zugesetzt haben. Bei 5 Herstellern ist der vorgenommene Sulfitzusatz zu 1 Liter Infusionslösung deutlich höher als der für die orale Aufnahme festgelegte Maximalwert von 50 mg SO_2 pro Tag (Tab. 1).

In guter Korrelation hierzu verhielten sich die Natriumkonzentrationen und auch die Färbungen der Lösungen (Tab. 2).

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß die von der WHO als Grenzdosis für den gesunden Erwachsenen festgesetzte tägliche Zufuhrmenge an SO_2 bereits durch Zufuhr von 1 Liter kohlenhydrathaltiger Infusionslösung der Hersteller A, B, C, E und G überschritten wird. Hersteller D setzt seinen hochkalorischen Lösungen ebenfalls Sulfite zu, jedoch in geringerer Menge. Den Kohlenhydratlösungen der Hersteller F, H und I wurde dagegen kein Sulfite zugesetzt.

Auf die Problematik des Sulfitzusatzes wurde eingangs ausführlich hingewiesen. Unseres Erachtens sollte daher eine geringe Gelbfärbung von Kohlenhydratlösungen toleriert werden. Die Maskierung der gelben Zuckerabbauprodukte durch Zusatz von Sulfite halten wir dagegen für überflüssig und mit Risiken behaftet.

Wir danken Herrn Dipl.-Chemiker *Egner* (Chemisches Materialprüfamt der Bayerischen Landesgewerbeanstalt Nürnberg) und Herrn Dipl.-Ing. *Schaller* (Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg) für die Durchführung von Untersuchungen.

Frau *E. Zöberlein* und Herrn *E. Konstanty* danken wir für ihre technische Assistenz.

Zusammenfassung

Es wurden 9 im Handel befindliche hochkalorische Kohlenhydratlösungen auf ihren Gehalt an Sulfite untersucht. Dabei ergab sich, daß 6 Infusionslösungshersteller ihren Lösungen Sulfite in unterschiedlichen Mengen zusetzen. Einen solchen Zusatz halten wir für unnötig und toxikologisch bedenklich.

Summary

9 commercially available high-calorie carbohydrate solutions were investigated for their sulfite content. It became evident that 6 manufacturers of infusion solutions add varying amounts of sulfite to their solutions. We consider such an addition to be unnecessary and risky from the toxicological point of view.

Literatur

1. *Hager, H.*, Die Injektionslösungen. Calendara AG 108-143 (1955). - 2. *Szejtli, J.*, Säurehydrolyse glykosidischer Bindungen. 262-264. Leipzig (1. Auflage). - 3. *Lang, K., W. Kieckebusch, K. H. Bäßler, W. Griem, G. Czok, Z.* Ernährungswiss. **10**, 97 (1970). - 4. *Czok, G., Z.* Ernährungswiss. **10**, 103 (1970). - 5. *Lang, K., H. Bickel, Z.* Ernährungswiss. **10**, 153 (1970). - 6. Lävuloselösungen zur Injektion und Infusion.

In: DAC, 1. Ergänzungslieferung, In 1-5. - 7. National Formulary XIV, 294-296. - 8. Mitteilungen aus dem Referat Forschungssammlung und Forschungsauswertung: „Der Fremdstoff ‚Schweflige Säure‘“, 39. Folge, Hrsg.: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Frankfurt a. M. 1969). - 9. WHO Food Additives Series, No. 5, World Health Organization 130-142 (Geneva 1974). - 10. Lang, K., *Alimenta* 15, 111-116 (1976). - 11. Til, H. P., Toxicologisch Onderzoek Naar de Werking van Sulfiet bij Ratten. Varkens en Kwartels. Thesis-Rijksuniversiteit te Utrecht, March (1970). - 12. Til, H. P., V. J. Feron, A. P. de Groot, The toxicity of sulfite, II. Short and long-term feeding studies in pigs. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 10, 463 (1972a). - 13. Til, H. P., V. J. Feron, A. P. de Groot, The toxicity of sulfite. I. Long-term feeding and multigeneration studies in rats. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 10, 291-310 (1972b). - 14. Bhagat, B., M. F. Lockett, *Fd. Cosmet. Toxicol.* Vol. 2, 1-13 (1964). - 15. Sami, F. H., A. M. Mattocks, *J. Pharmaceutical Sci.* 54, No. 1, 52-55 (1965).

Für die Autoren:

Prof. Dr. Dr. K. Lang, em. Direktor des Physiol.-chemischen Institutes der Universität Mainz, Schwarzwaldstraße 71, 7812 Bad Krozingen