

## Begleitende Inhaltsstoffe in 22 OTC-Fischöl- und Lebertranpräparaten: Cholesterin, Schwermetalle und Vitamin A\*)

H. Koller<sup>1)</sup>, C. Luley<sup>2)</sup>, B. Klein<sup>2)</sup>, H. Baum<sup>3)</sup> und H. K. Biesalski<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Institut für Physiologische Chemie II, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

<sup>2)</sup> Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Kliniken der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

<sup>3)</sup> Institut für Lebensmitteluntersuchungen, Umwelthygiene und Pharmakaanalytik GmbH (INLUPA), Mönchengladbach, FRG

**Zusammenfassung:** Fischölkapseln werden von selbstmedizierenden Patienten in zunehmendem Maße eingenommen. Hier wurde der Frage nachgegangen, ob 22 kommerziell erhältliche Fischöl- und Lebertranzubereitungen Begleitsubstanzen enthalten, deren Menge unter Umständen nachteilig für den Patienten sein könnten. Gemessen wurden: Cholesterin mit der Gaschromatographie, Schwermetalle mittels Atomabsorption und Vitamin A mit der hochauflösenden Flüssigkeitschromatographie (HPLC). Sowohl der Cholesterin- als auch der Schwermetallgehalt lagen in unbedenklichen Bereichen. Der Vitamin-A-Gehalt von Lebertrankapseln wurde jedoch in Mengen gefunden, bei denen schwangere Frauen die Dosierungsempfehlungen der Hersteller nicht überschreiten sollten.

**Summary:** Fish oil capsules are increasingly used by self-medicating patients. We studied 22 commercial fish oil and menhaden oil preparations in respect to accompanying substances that could be harmful. The substances measured were: cholesterol as determined by gas liquid chromatography, heavy metals measured by atomic absorption, and vitamin A as determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). The contents of cholesterol and heavy metals were in ranges which can be regarded as negligible; the content of vitamin A in menhaden oils, however, was found in amounts which warrant that pregnant women do not exceed the dosage as recommended by the manufacturers.

**Schlüsselwörter:** Fischöl, Lebertranöl, Cholesterin, Schwermetalle, Vitamin A

**Key words:** fish oil; menhaden oil; cholesterol; heavy metals; vitamin A

### Einleitung

Fischölkapseln erfreuen sich wegen ihrer vermuteten antiatherogenen Wirkung zunehmender Beliebtheit bei selbstmedizierenden Patienten. Dies ist an der Zahl der verschiedenen Zubereitungen abzulesen, die inzwischen nicht nur in Apotheken, sondern auch in Supermärkten erhältlich sind. Fischöle und Lebertrane werden als diätetische Lebensmittel vertrieben und haben als Naturprodukte keine definierte

\*) Herrn Prof. Dr. med. Karl Heinz Bässler zum 65. Geburtstag gewidmet.

Zusammensetzung. Dies gilt nicht nur für die Menge und Zusammensetzung der Fettsäuren (13), sondern auch für begleitende Inhaltsstoffe, von denen nicht alle als erwünscht anzusehen sind. Dies gilt vor allem für den Gehalt an Cholesterin, Schwermetallen und Vitamin A.

Cholesterin ist nicht prinzipiell schädlich, sollte aber gerade in der Nahrung von arteriosklerosegefährdeten Patienten nur in geringen Mengen vorhanden sein. Die Giftigkeit der Schwermetalle Blei, Cadmium und Quecksilber ist bekannt. Da diese Elemente als Organometalle in der Nahrungskette angereichert werden können, ist denkbar, daß sie auch in Fischölen und Lebertranen in nicht unbedenklicher Höhe vorliegen könnten. Vitamin A schließlich ist zwar ein essentieller Wachstumsfaktor, seine langfristige Überdosierung kann jedoch zu einer Hypervitaminose führen, die bei Schwangeren teratogen sein kann.

Es war daher Ziel der vorliegenden Arbeit, den Gehalt der genannten Begleitsubstanzen von Fischölen und Lebertranen in 22 kommerziell erhältlichen Präparaten des „Over-the-counter“-Marktes zu messen. Es zeigte sich, daß Cholesterin und die Schwermetalle in unbedenklicher Menge vorliegen. Vitamin A (Retinol plus Retinylester<sup>1)</sup>) hingegen war in einigen Lebertranen in solcher Menge vorhanden, daß bei Schwangeren vor einer Überdosierung gewarnt werden sollte.

## Methoden

Die untersuchten Fischölpräparationen wurden in einer Apotheke der Stadt Mainz erstanden, ohne daß der Apotheker über den Verwendungszweck der Fischöle informiert worden war. Es handelt sich also um handelsübliche OTC-Präparate mit der Ausnahme von „Squalene Hafischöl“ (Sanatur, Engen, BRD), das vom Hersteller zur Verfügung gestellt wurde. Vom Zeitpunkt des Erhaltes an wurden die Fischöle in ihren Originalverpackungen bei 4°C im Dunkeln gelagert. Die Präparate wurden Anfang Februar 1988 gekauft; sämtliche Analysen waren spätestens 6 Wochen nach Kauf der Fischöle beendet.

Der Cholesteringehalt der Fischöle wurde gaschromatographisch gemessen. Hierzu wurden 100 µl Fischöl mit äthanolischer KOH verseift. Der nichtverseifbare Anteil wurde in 2 ml KOH suspendiert und mit 2 ml Hexan, das Cholestan als internen Standard enthielt, extrahiert. Nach Phasentrennung wurden 2 µl der organischen Lösung in einen HP-5700-Gaschromatographen injiziert. Die Trennung erfolgte über eine 3 % OV-1-Säule bei 200 bis 280°C. Der Variationskoeffizient des Verfahrens betrug 4,7%; die Wiederfindung war 98,4 %. Alle Proben wurden als Doppelbestimmungen gemessen.

Die Messungen des Schwermetallgehaltes erfolgten im Institut für Lebensmitteluntersuchungen, Umwelthygiene und Pharmakaanalytik GmbH (INLUPA) in Mönchengladbach. Zum Aufschluß der Öle wurden diese während 5 Stunden mit 35%iger Salpetersäure bei 120°C und 1 bar behandelt. Blei und Cadmium wurden dann mit der flammenlosen Atomabsorptionsspektrometrie (Graphitrohrtechnik) bestimmt. Die Messung

<sup>1)</sup> Retinsäure und ihre Derivate, die Retinoide, waren nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Tab. 1. Präparatenamen, Präparatebezeichnung, Hersteller, Chargenbenennung und gemessener Cholesteringehalt (mg/ml) in 22 Fischöl- und Lebertrankapseln. (k. A. = keine Angaben des Herstellers).

Präparat	Bezeichnung	Hersteller	Charge	Cholesterin (mg/ml)
Gelovitall	Lebertran	Pohl-Boskamp	k. A.	0,04
Sakana	Fischöl	Hermes	006127	0,09
Omega-3-Fetts.	Fischölkonz.	Sanatur	k. A.	0,10
Vita Kneipp	Fischölkonz.	Kneipp-Werke	62232	0,12
Marinall	Fischölkonz.	Pandora	0354	0,15
Lachsöl	Diät. Lebensm.	bipharm	0481A7	0,15
feniko	Seefischöl	Holphar	871105	0,16
Olemar	Lachsöl	Enerpern	0904	0,25
Sanhelios Ω-3	Lachsöl	H. F. Börner	28471701	0,25
Graminose	Fischölkonz.	Stroschein	k. A.	0,26
Omega 3	Fetts.-Kps.	Audor	704015	0,27
Heilbutt pur	Lebertran	Pohl-Boskamp	010485	0,36
Lachsöl	Diät. Lebensm.	Dr. Schock	k. A.	0,47
Omega-3-plus	Fischöl	WEBO	200243	0,48
Maxepa	Ess. Ω-3-FS	Fresenius	M 749 M	0,61
bilatin-Ω	Lachsölkapseln	Stada	07	0,73
Sanhelios	Lebertrankaps.	H. F. Börner	221708	0,80
Lebertran	Kapseln	Pohl-Boskamp	LKB206	0,91
Efamol-bio-mer	Komb. Ess. Fs.	Degussa Pharma	0170	0,95
HP Arktis	Fischölkapseln	Sebapharma	87106	1,13
Ameu	Lachsöl-Konz.	Spöck Pharma	709006	1,61
m-500	Seefischöl	Medopharm	k. A.	2,23

des Quecksilbers erfolgte ebenfalls mit der flammenlosen Atomabsorptionsspektrometrie, jedoch mittels Kaltdampftechnik.

Die Retinylesterkonzentrationen wurden mittels HPLC bestimmt. Die Methoden der qualitativen und quantitativen Analyse wurden wie kürzlich beschrieben ausgeführt (3, 2, 1). Extrahiert wurde in reines n-Hexan. Ein Aliquot wurde, je nach Lipidgehalt der Probe, mit Hexan verdünnt (Faktor 10–1000), um die empfindliche Säule zu schonen. Daraus resultiert eine relativ hohe Nachweisgrenze von 0,1 µg/Kapsel. Die tatsächliche Nachweisgrenze des Tests liegt bei 1 ng pro 50 µl Spritzenvolumen. Um eine Isomerisierung durch Lichteinfluß zu vermeiden, wurden die Arbeiten unter Rotlicht ausgeführt. Alle Proben wurden als Doppelbestimmungen gemessen.

## Resultate

In Tabelle 1 sind Präparatenamen, Präparatebezeichnungen, Hersteller, Chargennummer und der Cholesteringehalt der Fischöle aufgeführt. Wie auch in den nachfolgenden Tabellen erfolgt die Reihenfolge der aufgezählten Präparate nicht alphabetisch, sondern wurde nach der Größe des jeweiligen Meßwertes vorgenommen. Nach Ansicht der Autoren erleichtert dies den Überblick über die Spannweite der Meßwerte einerseits und

Tab. 2. Gehalt an Schwermetallen in 24 untersuchten Ölen. Zum Vergleich sind Schwermetallgehalte angeführt, die im Mittel in Fisch gefunden werden.

Präparat	Blei (mg/kg)	Cadmium (mg/kg)	Quecksilber (mg/kg)
Lebertran-Kaps. Pohl	< 0,025	< 0,005	0,025
Omega-3-Fetts. (Sanatur)	< 0,025	< 0,005	< 0,005
Omega-3-plus	< 0,025	0,008	0,01
Twardy Lebertran	< 0,025	< 0,005	0,032
Omega 3 (Audor)	< 0,025	< 0,005	0,013
Gelovitall	< 0,025	< 0,005	0,03
Maxepa	< 0,025	< 0,005	0,01
Sanhelios Fischöl	0,031	< 0,005	0,02
Olemar	0,050	< 0,005	0,008
Fischöl-Twardy	0,058	0,011	0,014
Ameu	0,064	< 0,005	0,013
Efamol-bio-mer	0,081	0,017	0,02
bilatin-Ω	0,086	< 0,005	0,02
feniko	0,092	0,006	< 0,005
Sakana	0,095	< 0,005	0,007
Vita Kneipp	0,110	< 0,005	0,009
Sanhelios Lebertrankapsel	0,195	< 0,005	0,015
Marinall	0,216	0,019	< 0,005
Lachsöl Dr. Schock	0,280	0,024	0,006
Heilbutt pur	0,356	< 0,005	0,055
m-500	0,392	0,1	0,008
HP Arktis	0,550	0,01	0,013
Lachsöl biparm	0,737	0,013	0,009
Squalene Haifischöl	0,927	0,037	0,015

Zum Vergleich: Schwermetallgehalte (Blei, Cadmium, Quecksilber) in und auf Lebensmitteln (5).

	Blei (mg/kg)	Cadmium (mg/kg)	Quecksilber (mg/kg)
Seefische (Mittelwert)	0,172	0,015	0,196
Fischwaren (Mittelwert)	0,090	0,010	0,208

die Beurteilung eines bestimmten Präparates im Rahmen aller gefundenen Meßwerte andererseits. – Ein weiterer Lebertran (Twardy-Lebertran) wurde nur hinsichtlich Schwermetalle und Retinylester untersucht. Im vom Hersteller zugesandten Squalene-Haifischöl wurden lediglich die Schwermetalle gemessen.

Der Cholesteringehalt variiert zwischen 0,04 und 2,23 mg/ml Öl (Tab. 1). Von den gemessenen 22 Ölen enthalten 3 mehr als 1,0 mg/ml.

Der Gehalt an Schwermetallen ist sehr unterschiedlich (Tab. 2). Der Bleigehalt schwankt zwischen < 0,025 mg/kg (mehrere Präparate) und 0,927 mg/kg (Squalene Haifischöl), wobei sich die Extremwerte um mindestens das 37fache unterscheiden. Etwas weniger ausgeprägt sind die Unterschiede beim Cadmium (< 0,005 bis 0,100 mg/kg) und Quecksilber (< 0,010 bis 0,055 mg/kg).

Die Konzentration an Retinylestern der einzelnen Fischöl- und Lebertranpräparate variiert ebenfalls beträchtlich (Tab. 3). An der Spitze liegen

Tab. 3. Gehalt an Retinylestern in 23 Lebertranen und Fischölen.

Präparat	Retinylester (µg/Kapsel)	Dosierungsempfehlung lt. Hersteller (Kapseln/Tag)
Sanhelios Lebertran	690,02	3 × 1
Lebertran Pohl	231,42	
Twardy Lebertran	228,56	
Gelovitall	40,48	3 × 1–2
Lachsöl Dr. Schock	32,36	k. A.
bilatin omega	15,57	3 × 2
Olemar	12,91	3 × 2
Omega-3-plus	6,06	k. A.
Omega-3 (Sanatur)	3,07	
Lachsöl biparm	2,81	3–6
Sanhelios	2,25	3–6
m-500	2,17	3–6
Ameu	1,78	k. A.
HP-Arktis	1,57	3 × 1–2
Maxepa	0,96	2–4
Graminose	0,53	k. A.
Twardy Fischöl	0,21	
Omega-3 (Audor)	0,14	3 × 2
Vita Kneipp	< 0,1	3 × 2
Sakana	< 0,1	2–3 × 1–2
Marinall	< 0,1	6–8
Efamol-bio-mer	< 0,1	3 × 2
feniko	< 0,1	2–3

die vier Lebertranprodukte. Um die maximale tägliche Zufuhr kenntlich zu machen, sind die Dosierungsempfehlungen der Beipackzettel aufgeführt.

## Diskussion

Die Cholesterinmengen, die in den untersuchten Fischölpräparaten gefunden wurden, liegen deutlich unter 6–9 mg/g, die früheren Arbeiten entnommen werden können (12, 8). Offenbar finden neue Verfahren zur Herstellung cholesterinärmer Fischöle zunehmend Verbreitung (9).

Der gefundene Cholesteringehalt ist bei den meisten Präparaten als niedrig und klinisch wenig bedeutsam einzuschätzen. Auch bei Einnahme des Präparates mit dem höchsten Cholesterinanteil werden bei einer Dosierung von 6 g Fischöl/die nur ca. 7 mg Cholesterin pro Tag aufgenommen. Das entspricht rund 2 % der Cholesterinmenge, die pro Tag von einem Patienten aufgenommen werden darf, der eine cholesterinsenkende Diät einhält. Bei der Mehrzahl der Präparate liegt die tägliche Cholesterinbelastung noch erheblich niedriger.

Blei, Cadmium und Quecksilber lagen zum Teil beträchtlich über dem Schwermetallgehalt, der üblicherweise in Seefischen (17) gefunden wird (Tab. 2). Der direkte Zahlenvergleich ist allerdings irreführend, da der Verzehr von Frischfisch in einer Größenordnung von 2 kg pro Woche

liegen kann, während die maximale Einnahme von Fischölkapseln 63 g pro Woche kaum übersteigen dürfte. Die WHO hat maximal duldbare Werte für die wöchentliche Schwermetallbelastung angegeben (7). Selbst Präparate mit dem maximalen Schwermetallanteil an Blei (Squalene Haifischöl), Cadmium (Squalene Haifischöl) oder Quecksilber (Heilbutt pur) können – auch wenn sie in einer relativ hohen Dosierung von 6 g Fischöl/ die eingenommen würden – lediglich mit 1,1 % resp. 0,8 % resp. 0,7 % zu dieser maximal duldbaren Belastung beitragen.

Dennoch sind die Autoren der Meinung, daß Hersteller von Fischöl- und Lebertrankapseln angehalten sein sollten, den Schwermetallgehalt ihrer Produkte zu überprüfen und zu deklarieren. Schwermetalle können als Organometalle angereichert und in den Fettgeweben von Fischen gespeichert werden. Es ist nicht auszuschließen, daß es auf diesem Wege zu beträchtlichen Schwermetallkonzentrationen in Fischölen kommen kann. Die stark divergierenden Schwermetallkonzentrationen in den untersuchten Proben weisen auf diese Möglichkeit hin.

Ähnliches gilt auch für das Vitamin A. Der Mensch nimmt Vitamin A hauptsächlich über tierische Nahrungsbestandteile wie beispielsweise Fisch zu sich. Bevor es synthetisch hergestellt werden konnte, galt der Fisch als wichtigster Lieferant. Elasmobranchier (Haie und Rochen) speichern beträchtliche Mengen hauptsächlich in der Leber, Teleostier (Knochenfische) auch größere Mengen im Körpergewebe. Der Gehalt an Vitamin A ist von der Spezies abhängig. So enthalten etwa Kabeljau und Hundshai geringere, Thunfisch und Wal dagegen höhere Mengen des Vitamins. Innerhalb einer Spezies variiert der Vitamin-A-Gehalt je nach Alter, Größe, Geschlecht, Ernährungszustand und Laichstadium. Auch Ort und Zeit des Fischfangs sind ausschlaggebend. Der Vitamin-A-Gehalt der Fischöl- und Lebertranpräparate ist demnach von der verwendeten Fischart abhängig, vorausgesetzt, das Vitamin wurde nicht bei der Herstellung hinzugefügt.

Legt man, wie in den Beipackzetteln angegeben, eine tägliche Einnahme von maximal 6 Fischölkapseln zugrunde, besteht bei Anwendung der getesteten Präparate keine Gefahr einer akuten oder chronischen Intoxikation. Die RDA (Recommended Daily Allowance) liegt bei 5000 I.E. pro Tag (10), das entspricht etwa 1500 µg. Erst eine jahrelange tägliche Zufuhr von mehr als 50 000 I.E. (15 000 µg) scheint bei einem gesunden Erwachsenen zur Intoxikation zu führen (5, 15). Eine Überschreitung der RDA um das 3–4fache kann daher bei Gesunden wohl als unbedenklich angesehen werden (4). Dies gilt allerdings nicht für schwangere Frauen und Frauen, bei denen eine Schwangerschaft möglich ist. Daß Retinsäure in therapeutischen Konzentrationen, wie sie in der Tumortherapie eingesetzt werden, zu Mißbildungen bei tierischen und menschlichen Föten führen kann, ist erwiesen (10, 13). Experimente mit Mäusen, denen bis zu 200 000 I.E. Vitamin A (Retinol bzw. Retinylpalmitat) verabreicht wurden, zeigten ebenfalls teratogene Effekte (Übersicht bei (4)). Gesicherte Erkenntnisse über die Teratogenität des Vitamin A beim Menschen liegen bisher noch nicht vor (4). Als möglicher gemeinsamer aktiver Metabolit des Vitamin-A-Stoffwechsels scheint die all-trans-Retinsäure zu fungieren, zumal in vitro Retinol ohne Metabolisierung zu Retinsäure keine Wirkung zeigt (4, 10). Demnach scheint ein teratogener Effekt via Retin-

säure als Metabolit bei Verabreichung subtoxischer Dosen von Vitamin A eher unwahrscheinlich (4, 11).

Aus Sicherheitsgründen empfiehlt die FDA (Food and Drug Administration Office) der USA schwangeren Frauen, die tägliche Zufuhr von Vitamin A als Nahrungsergänzung auf 8000 I.E. (ca. 2400 µg) zu beschränken; die WHO legte die Grenze bei 10 000 I.E. (ca. 3000 µg) fest (10, 16). Da selbst bei Einnahme von Sanhelios Lebertrankapseln pro Tag maximal etwa 2100 µg (7000 I.E.) zugeführt werden – vorausgesetzt, der Patient hält sich an die Dosierungsempfehlungen des Herstellers –, kann die Einnahme der getesteten Präparate auch während der Schwangerschaft als unbedenklich angesehen werden. Dennoch sollte in Zukunft, um eine Verunsicherung der Patienten zu vermeiden, der Vitamin-A-Gehalt der Präparate auf den Beipackzetteln kenntlich gemacht werden. Da der Vitamin-A-Gehalt der Fischspezies von zahlreichen Faktoren beeinflußt wird und daher von Charge zu Charge variiert, ist es möglich, daß auch noch höhere als die hier gemessenen Vitamin-A-Konzentrationen vorliegen könnten. Dies sollte dann entsprechend formulierte Warnungen bzw. Dosisreduktionen zur Folge haben.

#### Literatur

1. Biesalski HK, Hafner G (1984) HPLC-Bestimmung von Retinol und Retinylestern sowie ihrer isomeren Konfigurationen in biologischen Proben. *Fresenius Z Anal Chem* 318:253
2. Biesalski HK (1986) Vitamin A und Innenohr. Entwicklung und Anwendung biochemischer und elektrophysiologischer Untersuchungen. Habilitationschrift im Fachbereich Medizin der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz.
3. Biesalski HK, Weiser H. Sensitive analysis of retinylesters by isocratic chromatography. *Clin Chem Clin Biochem* (im Druck).
4. Biesalski HK. Zur Toxikologie von Vitamin A-(Retinol) und Vitamin A-Säure-(Retinoide)-Derivaten. *Toxicol* (eingereicht).
5. Davis DR (1978) Using vitamin A safely. *Osteopath Med* 3:31.
6. Emerick RJ, Zile M, De Luca FJ (1967) Formation of retinoic acid from retinol in the rat. *Biochem J* 102:606
7. Ernährungsbericht 1984. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Frankfurt, 85
8. Exler J, Weihrauch JL. Provisional table on the content of omega-3 fatty acids and other fat components of selected foods. USDA Human Nutrition Information Service, HNIS/PT-103.
9. Fish oil benefits discussed at ACC (1988) Script 1304:26
10. IVACG International Vitamin A Consultative Group. Position Paper (1986) The safe use of vitamin A by women during the reproductive years. IVACG Secretariat, ILSI, 1126 Sixteenth Street, N.W., Washington D.C., April
11. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM et al (1985) Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837
12. Lang K, Fricker A, Kiekebusch W, Griem W (1964) Rotbarschöl als Nahrungsöl. *Dtsch Med J* 15 (9), 308
13. Luley C, Klein B, Hanisch M, Prellwitz W (1988) Fettsäuren-Zusammensetzung und Peroxidationsgrad in Fischöl- und Lebertranpräparaten. *Arzneimittelforschung* 12:1783
14. Rosa FW (1986) Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 315:262
15. Stinson WH (1961) Vitamin A intoxication in adults. Report of a case with a summary of the literature. *N Engl J Med* 265:369

16. Teratology Society Position Paper (1987) Vitamin A during pregnancy. Recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratol* 35:268
17. ZEBS-Hefte (Zentrale Erfassungsstelle und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien des Bundesgesundheitsamtes, Ausgabe 1/1984)

Eingegangen 17. Januar 1989

Für die Verfasser:

H. Koller, Institut für Physiologische Chemie III, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz