

### 3.5. Biochemische Messungen zur Ermittlung des Ernährungszustandes

Jeder biologische Organismus ist bestrebt mit sich und den Umwelt-Anforderungen in einem dynamischen Gleichgewicht zu sein (Homeostase). Für Leistungen (Lebenserhaltung, Wachstum, Arbeit usw.) werden Energie und Nährstoffe benötigt; es ist ein kontinuierlicher Prozess. Der Stoffwechsel stellt dazu in den vielfältigen Reaktionsformen das Angeforderte bereit; und zwar aus Körperreserven und der zugeführten Nahrung. Ab einer bestimmten Fehlmenge gibt der Körper Signale zur Nahrungsaufnahme (Hunger- bzw. Appetit-Signal), ab einem bestimmten Überschuss gibt es auch Signale, die die Nahrungszufuhr beenden lassen (Sättigung). Wird dies durch die (äußere) Umstände nicht gestört), dann reguliert sich durch das Spiel von Hunger und Sättigung die Ernährungsbilanz. Man hat eine gute Bilanz, man hat einen guten Ernährungs-Zustand. Diese normalen Schwankungen zwischen Hunger und Sättigung, die durch die Diskrepanz zwischen kontinuierlichen Bedarfsanforderungen, aber normalerweise diskontinuierliche Nahrungsaufnahme (Mahlzeiten) hervorgerufen werden, können auch durch Stoffwechsel-Größen beschrieben werden. So lösen z. B. die Konzentrationsunterschiede von Glukose (oder auch Aminosäuren) zwischen Arterie und Venen die Signale aus.

Solche Veränderungen entsprechen normalen Reaktionsbreiten; der Ernährungszustand ändert sich erst, wenn die normale Regulation nicht mehr ausreicht, wenn zu lange unangepasst (zu wenig oder zu viel) Nahrungs-Energie und/oder Nährstoffe zugeführt werden. Eine etwas längere Hungerphase oder einmal zuviel essen ändert den Ernährungsstatus höchstens theoretisch. Der Körper hat Reserven; für die einzelnen Nährstoffe gibt es unterschiedlich große Speicher. Manche haben nur kleine Speicher, dann muss die Regulation innerhalb weniger Tage geschehen (z. B. Kohlenhydrate, Vitamin B<sub>1</sub>); für andere sind die Speicher sehr groß - d. h. hier kann die Bilanz über ein Jahr auf diese Weise reguliert werden (z. B. Vitamin A, Vitamin B<sub>12</sub>, Calcium).

Sind die Speicher normal gefüllt, dann ist ein optimaler Ernährungszustand gegeben. Es ist Einstellungsache, ab welchem Grad der Speicherlücken man von einem verminderten Ernährungszustand spricht. Je größer diese Lücke, desto größer wird das Risiko, dass durch zusätzliche Anforderungen der Vorrat aufgebraucht wird. Die biologische Regulation setzt bereits vorher ein. Sind z. B. die Eisenreserven vermindert, dann wird das Eisen der Nahrung wirkungsvoller resorbiert; umgekehrt vermindert sich bei gefüllten Eisenspeichern die Eisenaufnahme. Es gibt Überlegungen schon dann von einer ersten Unsicherheits-Stufe im Ernährungs-Zustand zu sprechen, wenn die Speicher nicht ganz voll sind; andererseits ist damit die Funktionsfähigkeit des Organismus in keiner Weise eingeschränkt. Der latente Fehlernährungszustand ist eine fast theoretische Größe (s. S. 157).

Eine andere Vorbemerkung erinnert an die Tatsache, dass die Regulation des Stoffwechsels leider (aus der Sicht des Forschers, der den Ernährungsstatus erfassen möchte und glücklicherweise aus der Sicht jedes Menschen) nicht nur hinsichtlich des Faktors Ernährung bzw. einzelner Nährstoffe, sondern auch zwischen diesen Stoffen und den anderen Umweltfaktoren geschieht. Die biochemischen Stoffwechselgrößen sind empfindlich und anfällig für viele Variablen. Nur aus der Sicht dessen, der die Beziehungen zu einem spezifischen Nährstoff- bzw. Ernährungs-Zustand betrachtet, sind die notwendigen anderen Homöostasereaktionen "Störfaktoren". Man kennt vielfältige Regelsubstanzen und -mechanismen. Das biochemische, ernährungsphysiologische Wissen ist enorm; und in vielen entsprechenden Lehrbücher dokumentiert.

Dieser Wissensschatz kann nun bei entsprechender Anwendung, unter kontrollierten Bedingungen und mit angepassten Beobachtungszeiträumen (z. B. in Kliniken) sehr differenzierte Aussagen über den Stoffwechsellzustand zulassen. Solche Situationen stehen in Kontrast zu denen von ernährungsepidemiologischen Feldstudien. Bei letzteren wird mehr oder weniger eine Momentaufnahme aus isolierten Biopsieproben bestimmt:

"The message is that we are faced with an equation that implies a snap 'photographic' sampling of the body fluid, we always have to realise that the immediate state derives from a large number of dynamic changes all going on at the same time, and that an abnormal result is most likely to be the summation of dynamic changes in the steady-state both of inflow and of outflow". (Baron, 1986)

Dies erklärt, warum bisher die Anwendung der biochemischen Indikatoren als Methode zur Ermittlung des Ernährungszustand in Feldstudien trotz vielfältiger Anstrengungen so unbefriedigend ist. Diese Probleme lassen sich nicht als solche ausklammern; man muss sie anerkennen und nach entsprechenden Gegenstrategien suchen. Diese werden weniger darin zu finden sein, dass man immer mehr einzelne Stoffgrößen erfasst (z. B. Cholesterin immer weiter in Unterfraktionen misst; seltene Aminosäurederivate in kleinsten Spuren registriert usw.); sondern man muss bei den bereits bekannten Indikatoren nach angepassten Untersuchungsmodellen forschen. Das heißt z. B. es ist weniger die Vielzahl der Einzelmessungen im Untersuchungs-Design anstreben, als das folgerichtige, abgestimmte Miteinander von Methoden entsprechend der Messtheorie und der Kenntnisse der "Störvariablen".

Der praktische Einsatz der biochemischen Indikatoren ergibt sich aus den Grenzen der Zugänglichkeit von biologischen Untersuchungsmaterial. Die Studienteilnehmer müssen ja freiwillig zustimmen. Der Untersucher muss überlegen, welches Risiko er den Teilnehmer zumutet, um die Erkenntnisgewinne zu rechtfertigen. Leicht zugänglich in dieser Hinsicht und ohne Risiko sind Produkte, die außen am Körper sind bzw. die ausgeschieden werden. Das sind z. B. Urin, Faeces, Haare, Finger- und Fußnägel. Man kann auch Hautoberflächen relativ problemlos "abhobeln". Blut als das zentrale Stofftransport-Medium im Körper ist schon nicht mehr so problemlos zu erhalten. Biopsien aus inneren Geweben sind theoretisch bzw. in der Klinik-Situation möglich; aber bis auf Ausnahmen (z. B. Fettgewebsbiopsie aus Unterhaut-Fettgewebe) nicht für Feldstudien geeignet.

Zu der Anforderung an das Biopsie-Material bezüglich seiner Zugänglichkeit gehört auch, dass die Belastung für den Teilnehmer gering sein soll. Der Studien-Teilnehmer sollte möglichst ohne größere Vorbereitung (wie z. B. stundenlanges "Fasten") zu einem freiwählbaren Zeitpunkt die Probe-Entnahme über sich ergehen lassen können. Man sollte möglichst wenig Material entnehmen; die Laborbestimmungen sollten an kleinen Biopsie-Mengen erfolgen können ("Mikro-Methoden"). Ein Aspekt der in der klinischen Chemie nicht den Stellenwert hat; da in der Klinik Material auf Anforderung des Labors fast beliebig zugänglich ist. Bei epidemiologischen Feldstudien ist es jedoch günstig wenn man nur einen "Tropfen" (Blut) braucht.

Biochemische Untersuchungen sind aufwendiger, sind teurer, als die bisher beschriebenen anderen Ernährungsstatus-Indikatoren. Man braucht spezielle Untersuchungslabors und -geräte, sowie speziell ausgebildetes Personal; dementsprechend sollten sie auch ein Mehr an Informationen bieten. Die Tests sollten nur von einem Nährstoff abhängig sein, d. h. sie sollten spezifisch sein. Sie sollten unabhängig von Störvariablen sein, d. h. sie sollten stabil sein. Die Durchführung sollte relativ einfach und schnell; die Interpretationen sollten einfach

und eindeutig sein. Das Ideal wäre ein sich selbst entwickelter Teststreifen ("dip and read"), so wie er auch für manche Indikationen (wie z. B. Diabetes-"screening" nach Harnzucker mit entsprechenden Teststreifen) bekannt ist.

In der Realität ernährungsepidemiologischer Studien sind jedoch kaum ideale biochemische Tests zu finden; es gibt keinen Test der problemlos den Ernährungsstatus frühzeitig richtig widerspiegelt. Die Auswahl der biochemischen Methoden wird auch immer zu Kompromissen führen, denn alle Anforderungen können nicht gleichzeitig von einem Test erfüllt werden. Man wird auch - wenn man sich schon für den Aufwand der biochemischen Untersuchung entschließt - nicht nur einen Indikator messen, sondern man wählt ein gemäß der ernährungsphysiologischen Kenntnisse ein Bündel von Messungen ("biochemical battery"). Dies bedeutet jedoch eine weitere Verteuerung der Studie; so werden aus ökonomischen Gründen Kompromisse geschlossen, dass man z. B. nur an einem Subsample biochemische Untersuchungen vornimmt. Bei dem hohen Aufwand ist es auch angeraten, nur dann biochemische Indikatoren einzusetzen, wenn man entsprechende Vorkenntnisse von der Studien-Situation hat, die es zulassen nach spezifischen Untersuchungs-Modellen gezielt und bewusst spezifisch biochemische Indikatoren anzuwenden. Sie sind also eher für Folge-Untersuchungen als für Erst-Untersuchungen geeignet.

Die Aussagen der biochemischen Indikatoren können folgenden beiden Bereichen zugeordnet werden, nämlich der Nährstoff-Zufuhr und dem Ernährungs-Zustand. Bei Indikatoren zur Nährstoff-Zufuhr kann weiter unterschieden werden, zwischen solchen, die die kurzfristige Zufuhr angeben (akute Zufuhr der letzten Tage) - z. B. durch Ermittlung der Gehalte der Nährstoffe in Blut und Harn. Mit ihnen können z. B. die Gültigkeit der Ernährungs-Aufnahme-Methoden ermittelt werden. Andere Indikatoren geben Beziehungen zur langfristigen Zufuhr-Bilanz an, indem man versucht die Nährstoff-Vorräte zu erfassen. Die Indikatoren, die auf den Ernährungs-Zustand hinweisen, sind solche, die Veränderungen im Stoffwechsel durch Messungen der Metaboliten und der Stoffwechsel-Steuerung-Substanzen (Enzyme, Hormone) anzeigen.

Alle Methoden der biochemischen Indikatoren beginnen mit der Probe-Entnahme; man muss dabei wissen, was später an dem Biopsie-Material gemessen werden wird. Man muss wissen, wie das Material gelagert und vorbereitet werden muss. So folgen einige grundsätzliche Hinweise für die Probegewinnung der gängigen Biopsie-Materialien; das sind vor allem Blut und Harn. Für das konkrete Vorgehen ist es nützlich, sich das entsprechende Fachwissen durch entsprechende Forschungskooperation zugänglich zu machen.

Die Gewinnung von Blut ist mit verschiedenen grundsätzlichen Bedenken und damit zusammenhängenden praktischen Schwierigkeiten verbunden. Blutentnahmen bedeuten eine Verletzung des Menschen, es schmerzt. Dagegen gibt es rechtlichen Schutz; man muss die Einwilligung dazu geben; es darf nur durch ausgebildete Fachleute geschehen, um das zweifellos vorhandene Risiko möglichst klein zu halten.

Blut hat auch für Menschen eine psychologische Bedeutung; nicht nur in "fremden" Kulturen ist dies ein "heiliger Lebenssaft". Es erfordert schon ein besonderes Vertrauen zum Untersucher, wenn der Studienteilnehmer zur Blutprobe seine Einwilligung gibt.

Bei Kleinkindern kann die gewünschte Blutmenge schon zu einem Problem an sich werden; aber auch bei anderen Personen ist es günstiger, wenn man nur geringe Mengen Blut benötigt; dann kann man Blut aus den Kapillargefäßen durch einfaches Einstechen mit einer Nadel ("pricking") gewinnen. Solches Kapillarblut gewinnt man z. B. aus dem Ohrläppchen, der

Ferse und den Fingerspitzen. Bei größeren Mengen gewinnt man das Blut mittels Kanülen. Es muss berücksichtigt werden, dass sich die Zusammensetzung zwischen den einzelnen "Blutsorten" unterscheidet.

Es gilt den richtigen Zeitpunkt für die Blutentnahme zu wählen; am wenigsten Störeinflüsse kann man bei sogenanntem "Nüchternblut" erwarten; d. h. die letzte Mahlzeit liegt einige Stunden (mind. 6 Std.) zurück. Viele Blutparameter zeigen auch circadiane Rhythmen; bei Nährstoffen ist auch an saisonale Einflüsse zu denken. Die Position des Körpers bei der Blutentnahme soll auch beachtet werden; denn es gibt Hinweise, dass unterschiedliche Konzentrationen gemessen werden, wenn im Sitzen oder im Liegen das Blut abgenommen wird.

Bei der Blutentnahme soll das Blut frei fließen; durch Drücken erhöht sich die Gefahr, dass das Blut mit Lymphflüssigkeit vermischt wird. Man muss an die Materialqualität der Nadeln denken; vorteilhaft hinsichtlich hygienischer Aspekte sind Einweg-Spritzen und Probebehälter. Gute Qualität (insb. hinsichtlich von Kontaminationen mit Spurenelementen) ist besonders für Mineral-Stoff-Analysen wichtig.

Wird für die spätere Analyse gerinnungsfreies Vollblut benötigt, dann muss zum Blut ein geeigneter Gerinnungshemmer zugesetzt werden, dieser darf aber nicht die spätere Analyse stören; so kann es sein, dass verschieden stabilisiertes Blut gesammelt werden muss. Man kann das Blut gerinnen lassen und dann die festen Bestandteile abzentrifugieren.

Je nach Arbeitsplan für die biochemischen Bestimmungen im Labor, müssen die Blutproben in verschiedene Probebehälter gegeben und beschriftet werden. Es gilt, den Transport von der Entnahmestelle zum Labor zu organisieren; das Labor wird bei den meisten ernährungs-epidemiologischen Studien in einiger Distanz vom Feld sein. Nur in wenigen Fällen kann ein mobiles Feldlabor diese Arbeit übernehmen. Man muss wissen, wie die Biopsie-Proben gelagert werden müssen, um möglichst richtige Analysen zu gewährleisten. Man arbeitet mit Kühlung; wobei allerdings Blut nicht eingefroren werden kann, wenn man die roten Blutkörperchen nicht zerstören will; Blutplasma und -serum kann eingefroren werden. Die Qualitätskontrolle der Analysen muss berücksichtigt und eingeplant werden, und es gilt, einen Zeitplan für den Proben-Durchsatz im Labor aufzustellen.

Die Gewinnung einer Harnprobe erscheint verglichen mit der von Blut einfacher zu sein. Dieses vordergründig erklärliche Urteil wird jedoch durch einige Gesichtspunkte in Frage gestellt. Die Harnmenge und -zusammensetzung ist bei weitem nicht so konstant wie die des Blutes, sondern der Harn sammelt sich entsprechender der Funktion der Nieren mit der Zeit in der Harnblase, um dann je nach Bedarf (und Willen) entleert zu werden. Die Ausscheidungen im Harn spiegeln im Prinzip den Teil der Stoffbilanz des Menschen wider, der sich über die Nieren-Funktionen abspielt; dies ist für viele Nährstoffe ein Hauptweg. So kann man über die Harnausscheidungen erfahren wie viel Stickstoff (Eiweiß), wie viel Mineralstoffe usw. ein Mensch aufgenommen hat; doch die dazu nötigen Angaben zeigen sich nicht in einer einmaligen, zufälligen Harnausscheidung (Zufallsprobe), sondern vielmehr erst über einen Zeitraum der meist länger als ein Tag ist. Das vollständige Sammeln aller Urin-Ausscheidungen über einen längeren Zeitraum bedeutet jedoch einen hohen Aufwand; denkt man an Feldstudien; dann müssen die Teilnehmer bereit sein, die entsprechenden Sammlungen an ihren jeweiligen Aufenthaltsorten vorzunehmen (zu Hause, an der Arbeit, Freizeitstätte usw.) und entsprechend präpariert sein (sie müssen die Sammelbehälter bei sich haben).

Bei Personen, die nicht kontrolliert Harnlassen können, insbesondere Säuglinge und Kleinkinder, sind solche komplett Harn-Sammlungen in Feldstudien praktisch nicht zu realisieren.

Bei Feldstudien wird man auch versuchen mit einmaligen Harnproben auszukommen. Bei Einmal-Harnproben benötigt man jedoch eine Harn-interne Bezugssubstanz, die anzeigt auf welchen Anteil sich der Harn bezieht; dies sind solche Substanzen, die relativ konstant im Harn ausgeschieden werden, wie z. B. Kreatinin, 3-Methyl-Histidin, Urochrome usw. Die Konstanz ist jedoch nicht absolut, so sind die Interpretationen der Ergebnisse aus solchen Proben schwieriger, als aus Zeit-Harn-Sammlungen.

Die Ausscheidungen im Harn unterliegen tageszeitlichen Schwankungen, die größer sind, als die im Blut festgestellten. Wie bei Blut so muss auch bei Harn die Aufarbeitung, Transport und Lagerung der Proben gut geplant sein. Man braucht eine entsprechende Anzahl von Sammelflaschen, die gut beschriftet bzw. gekennzeichnet sein müssen. Harn ist leicht verderbliches biologisches Material; bei normalen Raumtemperaturen kommt es zu mikrobiologischen Vorgängen, die alle weiteren Bestimmungen unbrauchbar machen können. Dagegen können sie durch Kälte oder durch Zusatz entsprechender Chemikalien, die allerdings nicht spätere Analysen beeinflussen dürfen, geschützt werden.

Es gibt noch einige weitere Biopsie-Quellen; wie Haare, Fuß- und Fingernägel, Speichel, Tränen, Schweiß, Muttermilch, Samen und Haut, die jedoch seltener bzw. nur in speziellen Fragestellungen bei ernährungsepidemiologischen Studien genutzt werden. Auch in diesen Fällen gibt es entsprechendes Fachwissen für die Sammlung dieses Materials.

Die Biopsie-Proben dienen im Labor als Grundlage für die eigentlichen Bestimmungen der biochemischen Kenngrößen, die als Indikatoren für den Ernährungs-Zustand ausgewählt sind. Die Vielzahl der Methoden lässt hier keine Beschreibung zu. Näheres muss der entsprechenden Fachliteratur entnommen werden. Die biochemischen Indikatoren zur Erfassung des Ernährungs-Zustandes sind eine Untergruppe der klinisch-chemischen Methoden und von diesen eigentlich nicht zu trennen. Als wesentliche Handbücher sind hier anzumerken, die von Friedrich 1987, Gibson 1990, Livingston 1989, Machlin 1984, Pearson 1966, Sauberlich 1974 und Weinsier 1981.

Die Methoden der biochemischen Indikatoren können nach den verschiedenen Formen von Ernährungszuständen geordnet werden. Das weltweit wichtigsten Problem - die Protein-Energie-Malnutrition (PEM) ist ein Syndrom, das nicht einem isolierten Nährstoff zu zuordnen, sondern es ist überlagert durch viele begleitende Faktoren aus dem Ernährungs- und Gesundheitsbereich. Es gibt hierbei zwar Extrembilder, wie Marasmus (Hunger-Dystrophie), der vor allem Nahrungsenergie-Mangel bedeutet, und wie Kwashiorkor, der vor allem auf Eiweißmangel beruht; aber gerade beim letzteren gibt es auch Hinweise für multifaktorielle Ursachen. Man muss also bei der Interpretation der biochemischen Indikatoren für PEM mehr an ein großes dynamisches "Zustands-Gebiet" denken, als an eine spezifische Ernährungskrankheit. Wenn Mangel an Hauptnährstoffen vorhanden ist, dann ist mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auch der Status an (allen) anderen Nährstoffen kritisch. So verbergen sich unter der Überschrift PEM ein ganzes Spektrum von Zuständen.

Die Indikatoren des Blutbildes wie Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl sind die häufigst verwendeten biochemischen Indikatoren für den Ernährungszustand. Sie sind zwar PEM-Indikatoren, aber sie hängen auch von den anderen "Blut-bildenden" Nährstoffen ab,

wie Eisen, Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure, Kupfer, Vitamin C, usw. Allein die Diagnose des Blutbildes ist heute ein großes Spezial-Gebiet (Baker 1979, Wintrobe 1968).

Es ist leicht zu verstehen, dass durch Protein-Energie-Malnutrition die Konzentrationen von Körpereiwießen verändert werden; so sind die Gehalte des Eiweiß im Serum (Gesamt-Serum-Eiweiß-Gehalt) sowie von speziellen Fraktionen davon weitere Indikatoren. Auch die Enzyme im Blut sind potentielle Indikatoren. Die Hormone regulieren den Stoffwechsel. Sie treten jedoch in sehr geringen Konzentrationen auf, so war lange Zeit ihre Bestimmung sehr aufwendig. Die biochemische Grundlagen-Forschung eröffnete jedoch einfache Analysen-Verfahren indem es gelang gegen kleinere Peptid-Moleküle und sogar gegen Nicht-Peptide, wie es manche Hormone (wie Cortisol) und Vitamine (Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> usw.) sind spezifische Antikörper zu erzeugen. So wurden der klinischen Chemie neue Indikatoren-Klassen eröffnet.

Im Blut werden auch Bausteine für den Stoffwechsel transportiert; auch diese können untersucht und zur Beurteilung des Ernährungszustandes herangezogen werden. Für Protein-Energie-Malnutrition sind dabei die Bausteine der Eiweiße, die Aminosäuren von besonderem Interesse.

Der Reigen der PEM-Indikatoren kann im Biopsie-Material Harn fortgeführt werden. Als erster wichtiger Indikator ist das Kreatinin anzusehen. Als Bezugssubstanz ist es trotz aller Bedenken - eben weil es doch nicht 100% konstant ist - doch relativ besser, als andere Bezugswerte. Die Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung (Total N) hängt in direktem Maße von der Eiweiß-(N)-Zufuhr ab und besteht vor allem aus Harnstoff, der sich leicht bestimmen lässt. In Unterernährungs-Zuständen beobachtet man, dass der Stickstoff-Stoffwechsel gestört ist; so wird der Harnstoff-Anteil geringer, dafür nehmen Aminosäuren und Ammoniak zu. So ist das Verhältnis Harnstoff(N) zu Gesamt-Stickstoff im ausgeschiedenen Harn als PEM-Indikator anzusehen. Unter den essentiellen Aminosäuren gibt es schwefelhaltige (Methionin, Cystein). Dieser Schwefel wird als Sulfat ausgeschieden; der einen weiteren Indikator darstellt. Es wurden verschiedene Aminosäuren auf ihren Wert als PEM-Indikator untersucht, zwei spezielle Aminosäuren sind hier hervorzuheben: Hydroxyprolin und 3-Methyl-Histidin.

Der andere große Bereich der Fehlernährungs-Formen auf der Erde, die Überernährung und die damit in Zusammenhang stehenden Zivilisationskrankheiten, kann auch durch biochemische Indikatoren charakterisiert werden.

Der wichtigste Faktor ist das Übergewicht bzw. die "Fettsucht"; sie kann am besten anthropometrisch festgestellt werden. Mit dem Übergewicht stehen weitere Risikofaktoren bzw. Erkrankungen im Zusammenhang. Da die ernährungsabhängigen Erkrankungen zu den häufigsten in den Industrieländergesellschaften zählen, ist die allgemeine klinisch-chemische Diagnostik auch auf diese Erkrankungen ausgerichtet (Connolly et al. 1982; Faulkner, King 1970; Free, Free 1975; Kruse-Jarres 1979, Richterich 1968).

Ein wichtiger Untersuchungs-Bereich betrifft die Fette. Die Zusammensetzung der zugeführten Nahrungsfette kann durch ent-sprechende Analysen aus dem Unterhautfettgewebe abgeschätzt werden. Der Nahrungsenergie-Vorrat in Form der Fettablagerungen zeigt sich durch anthropometrische Messungen; damit einher gehen auch die sogenannten Blutfette, das sind Cholesterin, deren Lipoprotein-Fraktionen und Triglyceride. Die Werte werden durch viele Ernährungsfaktoren beeinflusst, die eingehende Bewertung solcher Daten ist Aufgabe von entsprechenden Fettstoffwechsel-Spezialisten.

Die Zuckerkrankheit - der Diabetes mellitus - ist eine komplexe Stoffwechselstörung, die verschiedene Hintergründe hat. Im Prinzip wird dabei der erhöhte Blutglukosegehalt als Indikator herangezogen, das entspricht einer verminderten Glukose-Toleranz; wobei die Diagnostik durch Bestimmung der Hormone, die den Blutzuckergehalt im Blut regulieren (z. B. Insulin und Proinsulin), verfeinert. Auch hier ist eine dynamischere Betrachtung (Blutzuckerkurve, glykämischer Index nach entsprechenden [Glukose]-Belastungen) von Vorteil. Für einfache Filteruntersuchungen können auch die Blutzuckergehalte im Harn (Glukosurie) herangezogen werden. Zur Bestimmung der Glukose in Blut und Harn gibt es eine Vielzahl von Methoden, darunter auch recht einfache - wie z. B. Teststreifen - deren Ablesung durch einfachen Farbvergleich - aber auch mit Reflektanz-Messgeräten erfolgen kann. Diese können bei Feldstudien eingesetzt werden. Die längerfristige Einhaltung von Blutzucker-Werte ist bei einer Diabetes-Therapie sehr wichtig. Der Glukosegehalt im Blut wirkt sich auf Abkömmlinge des Hämoglobins aus; es entstehen glycolisierte Hämoglobine (HbA<sub>1</sub>). Daraus ergibt sich die Möglichkeit den Blutglukosegehalt eines längeren Zeitraumes abzuschätzen.

Weitere Kohlenhydrat-Stoffwechsel-Aspekte haben für die meisten ernährungsepidemiologischen Studien keine besondere Bedeutung, am ehesten ist die Laktose-Intoleranz zu beachten. Die Vielzahl von weiterer, meist genetisch bedingten Störungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels treten nur selten auf; sie haben wohl eine klinische Bedeutung, können aber bei den meisten ernährungsepidemiologischen Feldstudien vernachlässigt werden.

Eine weitere wichtige Zivilisationskrankheit, die mit Überernährung und hier insbesondere mit einem zuviel an Fleisch und Innereien zusammenhängt, ist die Gicht, die sich durch einen zu hohen Wert an Harnsäure im Blut (Hyperurikämie) bzw. auch im Harn anzeigt. Auch dieser Indikator wird nicht allein durch die Zufuhr von Purinen mit der Nahrung beeinflusst, sondern auch andere Ernährungseinflüsse sind bekannt.

Die Funktionen der Organe des Menschen sind auch vom Ernährungszustand abhängig bzw. sie beeinflussen den Ernährungszustand. Die Funktionsfähigkeit der Niere beeinflusst unmittelbar den Stoffwechsel der Nährstoffe (Ausscheidungsteil der Stickstoff-, Vitamin-, Mineralstoff-Bilanz usw.); wie eben auch umgekehrt die Nährstoffzufuhr, die Niere "beschäftigt". Dabei sind vor allem ein Zuviel an Kochsalz, an stickstoffhaltigen Nährstoffen (Eiweiß, Purine) und an Calcium bzw. Oxalat zu nennen. Die Nierenfunktion kann mit einer Reihe von klinisch-chemischen Methoden untersucht werden. Die Störungen der Nierenfunktion zeigen sich prinzipiell z. B. dadurch an, wenn die Zusammensetzung von der des Normal-Harns abweicht; denn die Regulation der Nierenausscheidung ist gut kontrolliert. Weitere Einzelheiten können der entsprechenden Fachliteratur entnommen werden (z. B. Kluthe, Quirin 1986; Kopple 1984).

Ein sehr wichtiges Organ für den Stoffwechsel allgemein und auch der Nährstoffe ist die Leber. Ihre Funktionen werden durch Fehlernährung beeinflusst. Zum Bereich der Zivilisationskrankheiten zählen auch die Einflüsse des erhöhten Alkoholkonsums, seine Folgen sind weitreichend.

Neben psycho-somatischen Störungsfeldern; Funktionseinschränkungen des Nervensystems, erhöhte Unfallgefahren mit entsprechenden Verletzungen hat Alkohol einen wichtigen Einfluss auf die Verdauungsorgane und hier steht die Leber im Vordergrund. Das Kontinuum der Veränderungen beginnt bei leichten Funktionsstörungen (die sich durch klinisch-

chemische Indikatoren messen lassen), und reicht über Leber-Verfettung bis zu ihrer Zerstörung (Leber-Zirrhose). Für die klinisch-chemische Überprüfung der Leber-Funktionen stehen viele Methoden zur Verfügung; deren Bewertung wiederum ein großes Spezialwissen voraussetzt. Leichte Störungen zeigen sich durch veränderte Leber-Zellmembran-Stabilitäten an, dies führt zur Erhöhung der Aktivitäten einiger Enzyme des Eiweißstoffwechsels im Blut, das sind: Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, und vor allem  $\gamma$ -Glutamyltransferase; und für fortgeschrittene Leberschädigungen auch Glutamatdehydrogenase. Werden bei diesen Enzymen erhöhte Aktivitäten gefunden, dann kann dies am erhöhten Alkoholkonsum liegen - und/oder an anderen Faktoren. Weitere Messgrößen für den Alkohol-Konsum sind die Messung der Alkoholgehalte im Blut und auch in der Atemluft. Solche Messgrößen können in ernährungsepidemiologischen Studien durchaus nützlich sein.

Ein weiterer häufiger Risikofaktor für die Gesundheit der Menschen ist die Hypertonie. Sie wird zwar in erster Linie mit einem hohen Kochsalz-Konsum in Verbindung gebracht, doch spielen viele weitere Faktoren von Seiten der Ernährung, sowie anderer Lebensbereiche (wie z. B. körperliche Aktivität und psychosozialer Stress) eine Rolle. Eine wichtige Querverbindung besteht auch zu der Funktion der Niere. Viele ernährungsepidemiologische Studien zeigen die multifaktoriellen Ursachen des hohen Blutdruckes. Die Beziehungen zwischen hohem Blutdruck und den Ernährungsfaktoren, wie vor allem dem Kochsalz, stellen auch ein gutes Beispiel dafür dar, dass ernährungsepidemiologische Beziehungen mehr gruppenspezifisch ("NaCl-sensitive Typen") als generell allgemeingültig betrachtet gesehen werden müssen (s. S. 184).

Die Messung des Blutdrucks ist eine alte medizinische Messmethode und sie erscheint auf den ersten Blick recht einfach; doch ist es notwendig die Untersuchungssituation gut zu standardisieren; dies betrifft sowohl die Messgeräte einschl. der Manschette, als auch die Untersucher und Studienteilnehmer. Es zeigen sich bedeutende Unterschiede zwischen Einmal-Messungen und kontinuierlichen Blutdruck-Aufzeichnungen; auch der Ort der Messung und die Erfahrung des Untersuchers haben einen großen Einfluss. Wichtige Aufgaben bei der Standardisierung leistet auch in diesem Fall die Weltgesundheitsorganisation WHO.

Der Hochdruck-Risikofaktor zu hoher Kochsalzkonsum wird durch Messung der Natriumchlorid-Ausscheidung beurteilt, da sie die vielfältigen Zufuhr-Wege des NaCl quasi zusammenfassen. Zur Ermittlung dieses biochemischen Indikators dienen die Ermittlung der NaCl-Mengen in (24 Stunden-)Sammel-Harnproben.

Ein Ernährungsfaktor der als Risikofaktor gilt ist der Mangel an Ballaststoffen; dieser ist durch entsprechende Analyse der Ernährungserhebungen zu ermitteln. Biochemische Indikatoren spielen hier keine Rolle, es sei denn man bewertet biochemische Messungen, die für andere Gesichtspunkte angelegt sind, auch in diesem Sinne; wie z. B. geringerer glykämischer Index (verbesserte Glukose-Toleranz). Eine Wirkung der Ballaststoffe ist eine Beschleunigung der Darmpassagezeit, sie kann mit Farbstoffen und anderen der Ernährung zugesetzten Substanzen, die nicht resorbierbar und leicht in den Stuhl-Ausscheidungen ermittelt werden können (z. B. Blaubeeren, Johannisbrotkerne, Chromdioxid, Plastikpellets usw.) abgeschätzt werden.

Ein nächster Risikofaktor-Bereich für Zivilisationskrankheiten stellt die hohe Aufnahme von Genussmitteln dar. Dabei sind nicht Gewürze gemeint, die meist physiologisch günstige Auswirkungen haben. Sie sind höchstens dadurch negativ, dass sie zum Überkonsum anregen.



Das betrifft vor allem Alkohol, der schon genannt wurde, und Rauchen. In ernährungsepidemiologischen Studien können die Rauchgewohnheiten erfragt werden. Im Zigaretten-Rauch sind einige spezifische Substanzen, die von Rauchern (auch von Passiv-Rauchern) aufgenommen werden. Das sind Substanzen wie Nikotin bzw. eine verwandte Verbindung davon - das Cotinin, und auch Thiocyanat (SCN<sup>-</sup>). Sie stellen biochemische Indikatoren (in Blut und Speichel) für das Rauchen bzw. die Rauchbelastung dar. Es ist auch ein Weg, die Befragungen zu kontrollieren (z. B. Hill et al. 1983).

Analog lassen sich alle anderen Drogen, die der Mensch zu sich nimmt ermitteln. Das können Rauschgifte sein, aber auch Arzneimittel und Kontaminanten der Lebensmittel (natürlicher Art, wie Mykotoxine oder künstliche Umwelt-Kontaminanten). Die schnellen Fortschritte auf dem Gebiet dieser Analytik spiegeln sich wieder in Meldungen über Umweltskandale und Dopingfällen im Sport. Im konkreten Fall kann auf ein umfangreiches Analysen-Repertoire aus den Bereichen der Lebensmittel-Chemie, der Arbeitsmedizin, der Umweltforschung, der Pharmakologie, und der Sportmedizin zurückgegriffen werden.

Die Vielzahl der Nicht-Nährstoffe, die auf den verschiedensten Wegen in unserer Körper gelangen können, kann in mannigfaltiger Weisen die Ausnutzung der Nahrung stören bzw. den Ernährungsbedarf beeinflussen. Hier wird auch eine wichtige Überlappung der Ernährungsepidemiologie zu anderen epidemiologischen Studien deutlich; der Wirkung der Chemikalien auf die Gesundheit des Menschen. So ist es wichtig die (Neben-)Wirkungen von Arzneimitteln (Pharmakoepidemiologie) zu erfassen; genau wie die (Gesundheits-)Risiken der Umwelchemikalien (Ökotoxikologie). Einige Stoffe, die im Zusammenhang immer wieder diskutiert werden, sollen dies bewusst machen. In "total diet studies" (s. S. 171) kann die Zufuhr von Schwermetallen (Blei, Cadmium, Quecksilber), von Nitrat/Nitrit/Nitrosaminen; von chlorierten Kohlenwasserstoffen, Mykotoxinen (wie z. B. Aflatoxine) u.v.a.m. ermittelt werden. Durch entsprechende Analyse in Biopsie-Material, wie in Blut, Harn, Haar, aber auch Muttermilch (wie z. B. Pestizidgehalt) und Unterhautfettgewebe sind auch entsprechende biochemische Indikatoren verfügbar.

Ein nächster Bereich der Zivilisations-Krankheits-Risiken stellt die körperliche Inaktivität dar. Die Aktivitätsmessungen wurden schon abgehandelt (s. Kap. 3.2.).

Die Zivilisationskrankheit Krebs hat auch deutliche Beziehungen zur Ernährung. Es gibt eine Vielzahl von epidemiologischen Studien; der Anteil von Ernährungsfaktoren an der Verursachung aller Krebsraten wird auf ca. 25-40% geschätzt. Die Krankheit als solche verändert den Ernährungszustand, das kann durch solche biochemischen Indikatoren ermittelt werden, die hier besprochen werden. Es gibt Erfahrungen mit Diäten zur Prävention sowie Versuche den Verlauf der Krankheit durch entsprechende Diätformen zu steuern; eine Ernährungstherapie für den Krebs gibt es allerdings nicht. Für ernährungsepidemiologische Studien können jedoch die Versuche biochemische Indikatoren zur Früherkennung von Krebs ("biochemical markers") zu entwickeln, interessant sein. Dabei wird im Prinzip nach bestimmten Stoffen (z. B. Enzymen), die für Krebs-Zellen spezifisch sind (z. B. Schulte 1987) gesucht.

Die skizzierten Risikofaktoren müssen auch im Zusammenhang gesehen werden. Entsprechende multifaktorielle Modelle zu den einzelnen Risikofaktoren bzw. Zivilisationskrankheiten müssen ernährungsepidemiologischen Studien zugrundegelegt werden. Es gibt auch Versuche, die einzelnen Bereiche zu kombinieren und Risiko-Indices zu bilden. Dabei können auch psycho-soziale Bereiche eingeschlossen werden, deren Erhebungsmethoden erst später behandelt werden (s. Kap. 3.3.).

Der Vollständigkeit halber werden noch weitere Zivilisations-Krankheiten aufgeführt. Die Karies wird durch entsprechende klinische Diagnose ermittelt; die in ihrer Beziehung stehenden Nährstoffe wie Fluor und Calcium sind durch biochemische Indikatoren zu ermitteln. Das Gleiche trifft für Anämien und für den durch Jodmangel bedingten Kropf zu.

Es ist bekannt, dass in Regionen, in denen Überernährung vorherrscht, trotzdem Nährstoffmangel auftreten kann; der u. a. durch falsche Ernährungsgewohnheiten verursacht sein kann (Wahl von Lebensmitteln mit geringer Nährstoffdichte) (Schlierf, Wolfram 1982). So werden im folgenden die Indikatoren für den Vitamin- und Mineralstoff-Zustand dargestellt.

Vitamin A Mangel gehört weltweit zu den bedeutendsten Ernährungsstörungen; mehr als 6 Millionen sind durch Vitamin A-Mangel erblindet und über 100.000 erblinden jährlich. In der internationalen Klassifikation der Krankheiten der WHO ist es eine eigenständige Kategorie. Auch weniger ernste Vitamin A-Mangel-Formen sind z. B. durch die Wechselbeziehungen zu Infektionen von gesundheitspolitischer Bedeutung.

Bei der Betrachtung des Vitamin A soll daran erinnert werden, dass nicht nur das Vitamin A als solches, sondern auch seine Vorstufen die Karotine zu berücksichtigen sind. Der Vitamin A Stoffwechsel steht mit einigen anderen Nährstoffen im Zusammenhang, das sind vor allem Fette, Eiweiß und Zink. Diese sowie, die vielfältigen weiteren Einflussfaktoren, sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten. Der Stoffwechsel von Vitamin A bzw. Retinol-Verbindungen ist gut kontrolliert.

Der beste Indikator für den Vitamin A-Zustand stellt im Prinzip der Retinol-Gehalt der Leber dar; etwa 90% des Bestandes sind dort als Retinylester gespeichert. Für ernährungsepidemiologische Studien ist dies jedoch nicht praktikabel.

Der Serumgehalt an Retinol bleibt auf einigermaßen konstanten Höhe, solange die Lebevorräte nicht eine kritische Untergrenze erreicht haben; erst danach fällt der Wert. Trotz aller Einschränkungen stellt der Serumretinol-Gehalt einen wichtigen Indikator für den Vitamin A-Ernährungszustand dar. Es ist ein "klassischer" Zustands-Indikator, da der Retinolgehalt (sieht man von unmittelbar nach einer Mahlzeit gemessenen Werten ab) relativ unabhängig von der akuten Nahrungs-Vitamin A-Aufnahme ist. Die Beurteilung der Karotin-Gehalte im Serum (den Vorstufen[Provitamin A]) sind in dieser Hinsicht gerade umgekehrt; ihre Größe hängt im wesentlichen von der aktuellen Zufuhr an Karotin mit der Nahrung ab. Niedrige Grenzwerte bedeuten nicht, dass der Karotin- bzw. Vitamin A-Ernährungszustand niedrig ist, sondern dass die Versorgung mit Karotin in den letzten Tagen und Wochen zu niedrig war (was allerdings zu schlechtem Zustand führen kann, wenn die Retinol-Speicher nicht ausreichend sind).

Durch die gute Stoffwechsel-Regulierung sind die Serumretinol-Werte keine empfindlichen Frühindikatoren. Der Vitamin A-Status könnte empfindlicher durch Vitamin A-Belastungs-Tests ermittelt werden; man sieht sich dabei die zeitlichen Auswirkungen von (oralen und/oder parenteralen) Vitamin A-Gaben an. Doch dies bedeutet einen hohen Aufwand, der mehr für klinische Studien, denn für Feldstudien angemessen ist.

Ein weiterer biochemischer Indikator für den Vitamin A-Ernährungszustand ist das retinol-bindende Serumtransport-Protein; dies ist im Vitamin A-Mangel niedriger; aber auch im PEM-Zustand.

Der Vitamin D-Versorgungszustand hängt nicht nur von der entsprechenden Nahrungsversorgung ab, sondern es kann auch in den oberen Hautschichten des Menschen gebildet werden, wenn diese mit Sonnenlicht beschienen wird. Außerdem können größere Körpervorräte angelegt sein. Aus diesen Gründen könnte man annehmen, dass Vitamin D-Mangel kein wesentliches Ernährungsproblem darstellt. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass dem nicht so ist. Vitamin D-Mangel kommt in bestimmten Regionen (wie z. B. arabischer Raum, asiatische Immigranten in England) relativ häufig vor; weil entweder durch kulturelle Gewohnheiten, aber auch durch Umwelteinflüsse (z. B. verminderte Sonnenstrahlung durch "Smog") die körpereigene Vitamin D-Bildung vermindert ist.

Vitamin D war lange Zeit nur sehr schwer zu bestimmen (z. B. nur durch biologische Testung); heute gibt es jedoch auch hier moderne Labor-Methoden (wie z. B. HPLC), durch die auch die vielen verschiedenen Vitamin D-Verbindungen zu unterscheiden sind.

Niedrige Konzentrationen im Blut deuten auf Vitamin D-Mangel hin. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Vitamin D-Spiegel auch einer ausgefeilten Stoffwechsel-Kontrolle untersteht und dass Vitamin D vielen Einflüssen unterliegt.

Vitamin E ist in Nahrungsmitteln recht weit verbreitet, so sind Vitamin E Mangelzustände beim Menschen selten und von keiner großen Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen, d. h. in vielen ernährungsepidemiologischen Studien kann es unbeachtet bleiben. In Industrieländern kann es zu Überdosierungen an Vitamin E kommen; da Vitamin E-Pillen zu den (werbemäßig) "vielversprechensten" Wirkstoffen zählen. Der Serumgehalt an Tocopherolen weist auf den Zustand hin. Bei der Interpretation muss besonders die Beziehung zu den Blutlipiden beachtet werden, die noch deutlicher wie beim Vitamin A ist. Mit höheren Blutfettwerten steigt auch der Serumtocopherol-Gehalt.

Ein biochemischer Indikator für Vitamin E-Mangel ergibt sich aus der Membranstabilisierenden Funktion des Vitamins. Im Mangel verlieren die Erythrozyten an Stabilität, d. h. durch entsprechende Angriffe (wie oxidierende Stoffe,  $H_2O_2$ , Dialursäure) werden sie eher zerstört, d. h. im Vitamin E-Mangel ist die Hämolyse-Rate höher. Doch die Erythrozyten-Stabilität ist auch durch andere Ernährungs-Faktoren abhängig. Auch bei Vitamin E muss man das Beziehungsgeflecht sehen; dass hier nur angedeutet werden kann, z. B. die Beziehungen zu Selen und die Beziehung zu "oxidativen" Einflüssen (Radikale, Photo-Smog usw.). Im Mangel an Antioxidantien (wie Vitamin E) ist die Lipid-(Per)-Oxidation höher, und so sind in der Atemluft entsprechende Reaktionsprodukte nachweisbar (wie z. B. Ethanol); die somit auch potentielle Vitamin E-Indikatoren darstellen.

Vitamin E wird als fettlösliches Vitamin im Fettgewebe gespeichert; so kann auch aus einer entsprechenden Analyse aus Unterhautfettgewebeproben auf den Vitamin E-Zustand geschlossen werden.

Bei Vitamin K ist ein Mangel noch seltener, da Vitamin K nicht nur in Nahrungsmitteln vorkommt, sondern es auch durch Darmbakterien produziert wird. So sind nur in klinischen Fällen, z. B. bei langer Antibiotikatherapie oder z. B. bei chronischen Fett-Resorptions-Störungen, Vitamin K-Mangel-Zustände bekannt geworden. Der Vitamin K-Zustand kann mittels dem Ausfall seiner biologischen Funktion ermittelt werden, d. h. verzögerte Blutgerinnung wird dann beobachtet; dies geht einher mit niedrigen Konzentrationen des Prothrombins; einem der Faktoren der

Blutgerinnungs-Kaskade. Auch der niedrige Serumgehalt der Vitamin K-Verbindungen (Phyllochinone) ist ein Indikator.

Den wesentlichen Teil der wasserlöslichen Vitamine machen die Vitamine der B-Gruppe aus. Für sie ist kennzeichnend, dass man bei ihnen die jeweilige Stoffwechselfunktion gut beschreiben kann. Sie sind in Form von Koenzymen unmittelbar an den Stoffwechsel der Nährstoffe beteiligt. Ihre Wirkformen entstehen in der Leber, folglich sind sie auch vom Leberstoffwechsel abhängig. Ihr Status muss in Abhängigkeit vom jeweiligen Nährstoff gesehen werden, bei dessen Stoffwechsel sie mitwirken. Daraus lassen sich gute biochemische Zustandsindikatoren ableiten.

Das Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) ist als Thiaminpyrophosphat (TPP) am Kohlenhydrat-Stoffwechsel beteiligt. Mit zunehmender Unterversorgung nehmen die Gewebkonzentrationen ab, wobei jedoch in den einzelnen Organen ganz verschiedene Vitamin B<sub>1</sub>-Mengen vorhanden sind; und es verändern sich die biochemischen Aktivitäten; daraus ergibt sich das Prinzip der entwickelten Vitamin B<sub>1</sub>-Indikatoren. Früher konnten nur die Konzentrationen in Blut und Harn gemessen werden. Diese spiegeln weniger den Zustand, als vielmehr die Vitamin B<sub>1</sub>-Aufnahme wider. Die Messungen im Blut sind nicht einfach und auch nicht sehr zuverlässig; kontrollierte Belastungs-Teste sind zu aufwendig für die meisten ernährungsepidemiologischen Studien.

Lange Zeit war die fluorimetrische Messung der Vitamin B<sub>1</sub>-Ausscheidung im Harn ein üblicher biochemischer Indikator. Dieser Indikator ist stark störanfällig, und eigentlich heute nicht mehr zu empfehlen, da in den 1960er Jahren von BRIN aufgrund der Stoffwechsel-Kenntnisse ein echter Funktionsindikator entwickelt wurde. Dabei wird die Enzymaktivität der Vitamin B<sub>1</sub>-abhängigen Transketolase in den Erythrozyten gemessen. Diese nimmt mit zunehmender Unterversorgung ab. Fügt man in einer Parallel-Probe einen Überschuss des Koenzyms (TPP) zu, dann wird die Enzymaktivität stimuliert; wobei man annehmen kann, dass damit die individuell optimale Enzymaktivität erreicht wird. Bei bereits ausreichender Vitamin B<sub>1</sub>-Versorgung ist nur eine geringe bzw. keine Stimulierung möglich; je höher die Aktivierbarkeit der Erythrozyten-Transketolase (ETK) desto schlechter ist der Vitamin B<sub>1</sub>-Zustand.

Das Prinzip des Aktivierungs-Tests (hier der Aktivierung der Transketolase, TPP-Effekt) wird auch bei anderen B-Vitaminen verwendet. Der Aktivierungsindex  $\propto_{\text{ETK}} = (\text{Aktivität der Transketolase nach Zusatz von TPP}) / (\text{Aktivität der Transketolase ohne Zusatz von TPP})$  wird mittels enzymatischer Methoden bestimmt, die heute auch schon automatisiert sind.

Bei diesem scheinbaren idealen biochemischen Funktionsindikator muss man jedoch ebenfalls die Eingebundenheit des Vitamin B<sub>1</sub> in den Gesamtstoffwechsel beachten und bei der Interpretation berücksichtigen. Dabei ist daran zu erinnern, dass Vitamin B<sub>1</sub> zu den "labilsten" Vitaminen zählt, weil es nur einen sehr geringen Speicher besitzt. Von den vielen Störvariablen soll hier nur die Beziehung zum Alkohol genannt werden, der den Vitamin B<sub>1</sub>-Bedarf erhöht. So ist es nicht verwunderlich, dass es neben vielen guten Erfahrungen mit der ETK-Aktivierungs-Index auch negative Berichte gibt, die keine bzw. nur eine geringe Beziehung zur Vitamin B<sub>1</sub>-Nahrungszufuhr und zu klinischen Mangelzeichen aufweisen (Baum, Iber 1984).

Auch bei diesem Indikator ist zu überlegen, ob eine optimale Aktivität für das ordnungsgemäße Funktionieren des menschlichen Organismus notwendig ist. Man weiß, dass

viele wichtige Stoffwechselreaktionen bzw. Organe eine Reservekapazität haben, d. h. auch mit geringer Auslastung werden alle Funktionen erfüllt. So sollten auch hier bei diesem und den analogen biochemischen Vitamin-Status-Indikatoren für die Bewertung die Beziehungen zu den weiteren Funktionsmessgrößen gesehen und diskutiert werden. Bloße Unterfunktion deutet zwar einen potentiellen Mangel an; das kann jedoch ohne jegliche Folgen für den Menschen sein.

Analog dem Vitamin B<sub>1</sub> zeigt sich die Situation hinsichtlich der biochemischen Indikatoren für Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin). Die ursprünglichen Methoden bewerten die Konzentrationen des Vitamin B<sub>2</sub> im Blut und Harn. Die entsprechenden Untersuchungen waren relativ aufwendig (mikrobiologische Tests, fluorimetrische Messungen). Die Konzentrationen entsprechen mehr der kürzlichen Vitamin-Aufnahme, als dem entsprechenden Status. Daneben gibt es eine Reihe von Störvariablen, wie Einflüsse des Alters, der körperlichen Aktivität, Stress, Stickstoff-Bilanz (einige labilen Eiweißverbindungen sind Flavoproteine), usw. Heute ist auch hier ein Aktivierungstest üblich, bei dem die Aktivierbarkeit der Erythrozyten-Glutathion-Reduktase (EGR) durch das Coenzym FAD (Flavin-Adenindinukleotid) erfasst wird. Dieser Aktivierungs-Test wurde ebenfalls bereits in den 1960er Jahren entwickelt, so dass es auch hier neben vielen positiven auch einige negative Erfahrungen gibt.

Das Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin) ist vor allem im Eiweiß-Stoffwechsel beteiligt und zwar hat es Koenzym-Funktionen bei der Übertragung von Aminogruppen bei den Aminosäuren (Transaminasen); somit muss sein Zustand im Zusammenhang mit dem von Eiweiß gesehen werden. Eine weitere Eigenart des Vitamin B<sub>6</sub> ist, dass es in vielen verschiedenen chemischen Formen zu finden ist. Die Konzentrationen dieser Vitamin B<sub>6</sub>-Verbindungen im Blut und Harn stellen einen Bereich der biochemischen Indikatoren dar. Aufgrund der Kenntnisse über die Stoffwechsel-Funktionen des Vitamin B<sub>6</sub>, gab es hier schon recht früh entsprechende Funktions-Tests. Durch einen Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel ist der Abbau der Aminosäure Tryptophan verändert. Die übliche Umwandlung des Tryptophans in das Vitamin Niazin ist im Mangel behindert, so entstehen andere Stoffwechselprodukte, z. B. ist die Ausscheidung der Xanthurensäure im Harn erhöht. Deutlicher wird dies durch einen Belastungstest. Wiederum seit den 1960er Jahren gibt es auch für das Vitamin B<sub>6</sub> Enzym-Aktivierungs-Tests, analog denen, die für Vitamin B<sub>1</sub> bzw. Vitamin B<sub>2</sub> bereits beschrieben wurden. Es sind auch wieder Enzyme aus den Erythrozyten und zwar zwei Transaminasen:

- Erythrozyten-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (EGPT; modern: Alanin-Aminotransferase = ALAT = L-Alanin:2-oxo-glutarat-aminotransferase = EC 2.6.1.2.) und
- Erythrozyten-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (EGOT; modern: Aspartat-Aminotransferase).

In analoger Weise wird der jeweilige Aktivierungsindex gemessen, in dem das Koenzym - das Pyridoxal-5'-phosphat (PLP) - zu einer Parallel-Probe zugesetzt wird. Auch hinsichtlich der Erfahrungen bei der Anwendung dieser Indikatoren bei ernährungs-epidemiologischen Studien zeigt sich ein bereits von den bisher bekannten B-Vitaminen bekanntes Bild. Es gibt positive Berichte, aber auch Hinweise über die Grenzen der Methoden.

Bei der Bewertung müssen wiederum die vielen weiteren wichtigen Faktoren des Einflusses auf den Vitamin B<sub>6</sub>-Stoffwechsel berücksichtigt werden; neben dem bereits eingangs genannten Protein, sind weitere wichtige Faktoren zu nennen: regelmäßige Einnahme von Hormonen (Östrogenen) zur Empfängnisverhütung (orale Kontrazeptiva, "Pille") beeinflusst die biochemischen Indikatoren in der Weise, dass sie eher einen Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel anzeigen. Auch körperliche Anstrengungen zeigen einen Einfluss auf die entsprechenden Indikatoren.

Das Niacin ist in sehr vielen Enzymen als Kofaktor bekannt, so kennt man zur Zeit mindestens 200 verschiedene Dehydrogenasen, die als Koenzym NAD (Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid) oder NADP (Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) haben, und trotzdem gibt es bisher keinen anerkannten Enzymaktivierungstest als biochemischen Zustandsindikator. Ein weiteres Kennzeichen für Niacin ist, dass es aus der Aminosäure Tryptophan gebildet werden kann; dieser Weg ist, wie gerade gezeigt wurde, auch vom Vitamin B<sub>6</sub> abhängig. Untersuchungen über die Ursachen der Niacin-Mangelkrankung Pellagra zeigen, dass dies vor allem bei Bevölkerungsgruppen vorkommt, die Mais als Grundlage ihrer Ernährung haben und diesen ohne Zusatz von Kalk (bzw. anderer alkalischer Verbindungen) zubereiten, denn dadurch wird das gebundene Niacin im Mais für den Menschen verfügbar. Ein letzter Hinweis auf die komplexe Einbindung des Niacins in den Gesamt-Stoffwechsel betrifft die Beobachtungen, dass auch Aminosäure-Imbalancen und hier besonders zu hohe Leucin-Aufnahmen sich negativ auf den Niacin-Ernährungsstatus auswirken (Mais und die indische Hirse-Art Jowar enthalten überdurchschnittlich hohe Leucingehalte).

Als biochemische Indikatoren für den Niacin-Ernährungsstatus werden die Konzentrationen von verschiedenen Niacin-Verbindungen im Blut und Harn herangezogen. Das war früher für mit einigen analytischen Schwierigkeiten verbunden, doch durch die Anwendung der modernen Labor-Methoden (wie z. B. HPLC) sind große Fortschritte erzielt worden.

Die nächsten beiden Vitamine des B-Komplexes - die Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> - stehen untereinander im engen Zusammenhang, aber müssen auch in einem weiteren Rahmen mit dem gesamten Blutbild gesehen werden. Die Anämien können neben den beiden genannten B-Vitaminen von einigen weiteren Nährstoffen abhängen, wie Eiweiß, aber auch Eisen, Kupfer, Vitamin C usw. Zur Bewertung des jeweiligen Ernährungszustandes am isolierten Nährstoff müssen die Kenntnisse über diesen Beziehungskomplex herangezogen werden.

Die ernährungsphysiologischen Erkenntnisse über die Folsäure weisen z. Zt. eine sehr große Dynamik auf und können als gutes Beispiel dafür herangezogen werden, wie durch Entwicklung neuer Analysetechniken, eine Schleuse zu intensiven Forschungen geöffnet wird. Folsäure kann auch als Beispiel einer Mode-Erscheinung in der Ernährungsforschung angesehen werden (andere Beispiele sind Rohfaser und auch Zink, das ebenfalls erst kürzlich der Analytik besser zugänglich wurde). Früher konnte Folsäure praktisch nur mikrobiell bestimmt werden, erst nachdem moderne Labormethoden - wie die bereits genannte HPLC und Radioimmunoassays - für die Folsäure entwickelt wurden, erkannte man, dass die ganze Vielfalt von Folsäuren in früheren Bestimmungen nicht richtig eingegangen war. So sind - überspitzt formuliert - alle alten Folsäure-Zustandswerte unsicher.

Folsäure ist eine große Gruppe von Verbindungen, die sich durch verschiedenen Oxidationsstatus, verschiedene C<sub>1</sub>-Gruppen und verschiedene Anzahl von Glutamat-Resten unterscheiden. Man nennt diese Vitamin-Gruppe heute auch Folacin. Folsäure hat eine zentrale Rolle im Einkohlenstoff-Einheiten-Stoffwechsel, das wiederum beispielhaft auf die komplexe Eingebundenheit dieses B-Vitamins hinweist.

Heute ist umstritten, inwieweit Folsäure-Mangel ein gesundheitspolitisches Problem ist. Einerseits ist Folsäure in vielen Lebensmitteln in ansehnlichen Mengen vertreten; andererseits sind viele Störeinflüsse bei ihrer Verwertung (z. B. Störung der Bioverfügbarkeit im Magen-Darm-Trakt durch Alkohol und Arzneimittel) bekannt und die Folsäure-Speicher werden als relativ klein eingeschätzt.

Die Konzentration der verschiedenen Folsäurederivate im Blut werden heute als biochemische Indikatoren genutzt. Der Gehalt (meist als 5-Methyl-tetrahydrofolsäure-Derivate bestimmt) im Blut bzw. Serum spiegelt mehr die kürzliche Folsäure-Nahrungsbilanz wider, wohingegen die Gehalte der Folsäure in den Erythrozyten mehr den Status charakterisieren; allerdings sind letztere technisch schwieriger und mit größeren Fehlern behaftet.

Bei der Folsäure gibt es noch zwei Funktionsindikatoren. Der letzte Abbauschritt der Aminosäure Histidin ist durch ein Folsäureabhängiges Enzym geregelt. Ein Mangel führt zu einem "falschen" Abbauprodukt im Harn - der N-Formiminoglutaminsäure (FIGLU). Mit entsprechender Histidin-Belastung ergibt sich daraus ein biochemischer Folsäure-Indikator. Ein moderner Funktionstest für Folsäure baut auf die C<sub>1</sub>-Stoffwechselfunktion im Nukleinsäure-Stoffwechsel auf. An Knochenmarkzellen wird mit radioaktiven Thymidin der Einbau in die Nukleinsäure untersucht, dieser wird durch Desoxyuridin (dU) gehemmt. Zugewasertes Desoxyuridin wird durch Folsäure-abhängige Enzyme umgewandelt; so ist im Folsäure-Mangel eine hohe Hemmung des Thymidin-Einbaus zu beobachten. Bedingt durch den technisch hohen Analysen-Aufwand ist der (dU-Suppression-)Test nicht sehr verbreitet.

Das Vitamin B<sub>12</sub> ist eng mit der Folsäure verbunden, ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel begünstigt die Entstehung eines Folsäure-Mangels. Das Vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) stellt auch eine Gruppe von Verbindungen dar; auch hier findet man komplexe Stoffwechsel-Regulationen, die wie Folsäure im C<sub>1</sub>-Stoffwechsel verwickelt sind und darüber hinaus noch weitere Bereiche umfassen. Die Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub> aus der Nahrung hängt u.a. von einem inneren Faktor im Magen ab ("intrinsic factor"); der Transport im Blut von und zu den Organen wird durch verschiedene Transport-Proteine gesteuert (Trans-Cobalamine).

Ein Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> tritt nicht zu häufig auf, da es im Gegensatz zu Folsäure eine sehr große Speicherkapazität aufweist. So ist ein Mangel durch ungenügende Nahrungszufuhr allein relativ selten (z. B. Vegetarier), sondern der Mangel tritt ein, wenn die Resorption des Vitamin B<sub>12</sub> gestört ist. Der Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> zeigt sich an charakteristischen Veränderungen im Blutbild ("perniciöse Anämie"), die aber leicht in das Bild eines Folsäure-Mangels übergehen kann. Als guter biochemischer Indikator ist heute der Gehalt an Vitamin B<sub>12</sub> im Blut anzusehen, der heute über Radioimmuntests zu ermitteln ist.

Die Kenntnis der Funktionen des Vitamin B<sub>12</sub> führte zur Entwicklung entsprechender biochemischer Funktions-Indikatoren, wie z. B. die Messung der Ausscheidung der Methylmalonsäure im Harn. Diese Säure ist ein Abbauprodukt bei verzweigtkettigen Aminosäuren (wie z. B. Valin) und auch bei ungeradzahigen Fettsäuren. Im Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> ist die Aktivität des Enzyms das Methylmalonsäure weiter abbaut vermindert, so dass es vermehrt im Harn zu finden ist. Dieser Effekt wird bei entsprechenden Belastungs-Tests deutlicher (z. B. Valin-Belastung).

Der Komplex der wasserlöslichen B-Vitamine umfasst noch drei weitere Vitamine, nämlich Biotin, Cholin und Pantothenensäure. Diese finden bei ernährungsepidemiologische Studien wenig Beachtung, da für diese Vitamine beim Menschen kaum mit Unterversorgungszuständen zu rechnen ist. Nur wenige Ernährungswissenschaftler wenden sich diesen Vitaminen zu. Es könnte bei näherer Beschäftigung mit diesen Vitaminen geschehen, dass man sie vielleicht ebenso unterschätzt hat, wie andere Nahrungsinhaltstoffe (wie z. B. Rohfaser oder Zink). Am wenigsten wahrscheinlich erscheint dies für Cholin; denn dieses Vitamin hat zwar auch ganz wichtige Funktionen (z. B. Neurotransmitter-Funktionen), doch

es ist in den Lebensmitteln weit verbreitet. Die Erfahrungen zeigen, dass die Konzentrationen von Cholin im Plasma in Beziehung zur Nahrungsaufnahme stehen.

Die Pantothensäure ist Bestandteil des zentralen Stoffwechsel-Koenzyms Acetyl-CoA. Spezifische Mangelzeichen für Pantothensäure wurden bisher nicht zweifelsfrei festgestellt. Als bester Indikator gilt die Ausscheidung der Pantothensäure im Harn; die Pantothensäure kann auch im Blut bestimmt werden.

Das Biotin ist in Nahrungsmitteln weit verbreitet, auch scheint die mikrobielle Besiedlung des Darms zur Biotinversorgung beizutragen; so dass ein Biotin-Mangel nicht sehr wahrscheinlich ist. Vom Biotin sind nur relativ wenige Enzyme bekannt bei denen es eine Co-Enzym-Funktion hat, doch dies sind alles sehr wichtige Carboxylasen, wie z. B. die Pyruvat-Carboxylase im Zitronensäure-Zyklus. Ein Mangel könnte also bedeutende Stoffwechsel-Störungen hervorrufen. Zu den biochemischen Indikatoren des Biotin-Ernährungszustandes gibt es noch ungenügende Erfahrungen. Auch hier kennt man die nun bereits mehrfach geschilderten prinzipiellen Methodenbereiche; man misst die Konzentrationen des Biotins im Blut und im Harn; und man bemüht sich Aktivierungs-Funktions-Indikatoren zu entwickeln. Es gibt noch keine guten Bestimmungsmethoden für Biotin.

Das letzte der zu besprechenden Vitamine - das Vitamin C (Ascorbinsäure) hat in vielen Gesichtspunkten eine besondere Stellung. In der Bevölkerung steht es für das Vitamin schlechthin. Es ist sehr intensiv untersucht und trotzdem ist seine genaue Stoffwechsel-Funktion nicht so klar umrissen, wie die der B-Vitamine. Man weiß um seine vor Stress-vieler-Art-schützende Eigenschaften (wie gegen oxidative Angriffe, Schutz gegen Infektionen, Schutz gegen Fremdstoffe), doch man kennt nicht eine entsprechende Koenzym-Beteiligung, die als Funktionstest für den Vitamin C-Ernährungszustand herangezogen werden könnte. So sind hier eigentlich nur die traditionellen Indikatoren, nämlich die Messung der Konzentrationen im Blut und im Harn von praktischem Wert. Dies gilt besonders für die Konzentrationen im Serum, Plasma und den Leukozyten. Für die Serum- bzw. Plasmawerte gibt es Lehrbuch-Darstellungen über ihre Beziehung zur Vitamin C-Aufnahme bzw. zu Mangelercheinungen. Der Gehalt in den Leukozyten ist weniger ein Zufuhr-Indikator, als ein echter Anzeiger des Vitamin C-Zustandes, dabei gibt es jedoch methodische Schwierigkeiten in der gleichförmigen Isolierung der Leukozyten. In der Ausscheidung von Vitamin C im Harn drückt sich auch die Aufnahme durch die Nahrung aus; eine überschüssige Zufuhr führt zu entsprechend hohen Ausscheidungen.

Die Vitamin C-Bestimmung ist nur scheinbar einfach, es gibt viele Störungsmöglichkeiten; ebenso ist der Vitamin C-Zustand von vielen Einflüssen abhängig. Rauchen als Störfaktor sollte bei der Beurteilung immer berücksichtigt werden.

Die Besprechung der Methoden der biochemischen Indikatoren zur Ermittlung des Ernährungszustandes des Menschen umfasst letztlich noch ein weiteres großes Kapitel. Es betrifft alle Mineralstoffe. Viele chemische Elemente sind für das Funktionieren des Körpers unabdingbar, sie zählen zu den essentiellen Nährstoffen. Sie wirken dabei nicht in ihrer Element-Form, sondern als entsprechende Ionen. Sie werden in unterschiedlichen Mengen vom Körper benötigt; von einigen Gramm/Tag bis hin zu Mikrogramm-Mengen. Dies wird z. B. als ein Unterscheidungsmerkmal herangezogen (Mengen- bzw. Spurenelemente); dies spielt aber im Prinzip für die Beurteilung des betreffenden Ernährungszustandes keine Rolle.

Auch hier müssen bei der Beurteilung wieder die Zusammenhänge gesehen werden; es gibt zwischen den einzelnen Elementen eine Vielzahl von Interaktionen; auf die nur pauschal



hingewiesen wird. Darüber hinaus stehen viele Mineralstoffe im Stoffwechsel in Beziehung zu Enzymen, sie helfen bei deren Steuerung mit (z. B. als Effektoren). Da die Enzymwirkung auch in Zusammenhang mit Vitaminen, sind auch spezielle Wechselbeziehungen zwischen Vitaminen und Mineralstoffen bekannt. Darüber hinaus gibt es effiziente Stoffwechselregulationsmechanismen für die Mineralstoffe und letztlich wirken auf die Mineralstoffe auch Schadstoffe.

Es ist kennzeichnend für die biochemischen Indikatoren der Mineralstoffe, dass hier fast ausschließlich die Messungen der jeweiligen Konzentrationen der Elemente bzw. Ionen in den üblichen Biopsie-Materialien, wie Blut, Harn und Haare (gelegentlich auch andere, wie z. B. Zähne) herangezogen werden. Lange Zeit gab es für einige Mineralstoffe keine einfachen Analysen-Methoden (wie z. B. für Magnesium und Zink), folglich gab es für diese Mineralstoffe auch wenige Untersuchungen. Diese Lücken (sind in Analogie zu der Situation bei den Vitaminen) durch moderne Labormethoden geschlossen, diese sind im Falle der Mineralstoffe, vor allem Atomabsorptions-Spektrometrie (AAS), Neutronenaktivierungsanalyse (NAA), neben anderen ebenfalls große technische Apparaturen benötigende Methoden (Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie; Protonen-induzierte Röntgen(X-ray)-Strahlen-Emission [PIXE] usw.).

Eisen ist ein Element, bei dem vieles von den allgemein einleitenden Bemerkungen zutrifft. Man kennt seinen Stoffwechsel recht gut, und weiß darüber, wie weit verzweigt die Beziehungen zu anderen Nährstoffen sind. Eisen ist an der Blutbildung beteiligt und Mangel an Eisen ist einer der Faktoren für die weitverbreitete Form der Unterernährung - die Anämie. Diese steht jedoch - wie bereits genannt - auch in Zusammenhang mit vielen weiteren Faktoren (wie PEM, Folsäure, Vitamin B-12 usw.). Seine Resorption im Darm ist abhängig von einigen Begleitfaktoren in der Nahrung (z. B. Vitamin C, Kupfer - begünstigen, Phytate, Oxalate, Rohfaser - behindern), aber auch vom Eisen-Versorgungszustand im Körper (im Eisenmangel nimmt der Körper mehr auf; im Überschuss weniger). Die Konzentrationen der Eisen-Ionen im Blut stehen im Zusammenhang mit der Eisenzufuhr. Eisen wird dabei größten Teils an einem Transport-Protein gebunden (Transferrin, früher: Eisenbindungs-Kapazität), dies ist vom Eiweiß-Zustand abhängig. Ein Eisenspeicher befindet sich in der Milz; dort ist das Eisen an einem anderen Speicherprotein gebunden, dem Ferritin. Diese Eisenbindungsproteine können heute mit den (Radio)Immuntechniken leicht bestimmt werden. Es zeigte sich, dass die Ferritin-Konzentrationen im Blut in guter Beziehung zu den Eisenvorräten stehen, so ist Ferritin ein empfindlicher Frühindikator für Eisenmangel-Zustände. Die Bestimmung der Eisenbindungs-Kapazität bzw. des Transferrins und des Grades der Sättigung der Eisenbindungskapazität sind nicht so empfindliche Indikatoren; ähnlich ist die Eisenkonzentration im Blut zu beurteilen.

Bedingt durch die Bedeutung der Anämie und der relative leichten Diagnose gibt es eine Fülle von Erfahrungen mit diesen biochemischen Indikatoren. Es gibt differenzierte Beurteilungskriterien, je nach Alter, Geschlecht, Höhenlage, Schwangerschaft, Rasse, usw. In der Realität machen sich die Störeinflüsse und Wirkungsnetze bemerkbar. Einen bedeutenden Einfluss auf den Eisenstoffwechsel haben auch Infektionen und der Parasitenbefall (z. B. Hakenwürmer im Darm). Es gibt genetische Eisenstoffwechsel-Störungen. An all dies ist bei der Bewertung der biochemischen Indikatoren zu denken.

Auch für Mineralstoffe gilt, das was bei den anderen Nährstoffen bereits betont wurde, zeitliche Verfolgung der Daten lassen bessere Bewertungen zu, gekoppelt mit entsprechenden Belastungstest sind sie von höherem Aussagewert. So kann eine Eisenmangel-Anämie durch

gestörte Eisenresorption hervorgerufen sein, die seinerseits durch Eiweiß- und/oder Vitamin-Mangel verursacht ist. Entsprechende Belastungstests identifizieren die Ursache.

Analog dem Eisen ist auch der Zustand an Calcium eng mit einigen weiteren Nährstoffen verknüpft, wie z. B. Vitamin D, Phosphor, Eiweiß und Mineralstoffe - wie Zink, Fluor und Magnesium, aber auch zu toxischen, wie Cadmium. Calcium ist der am häufigsten vorkommende Mineralstoff im Körper, sein Anteil am Körpergewicht liegt bei 2%; wobei 99% im Knochen festliegen. Der geringe freie Calcium-Teil hat sehr wichtige Stoffwechselfunktionen beim Funktionieren der Muskel (auch im Herz), bei der Nervenleitung, der Blutgerinnung und wirkt mit bei der Wirkung von vielen Enzymen.

Analog verhält es sich mit dem Phosphor, der in großen Mengen (als Phosphat) im Körper ist (ca. 1% des Körpergewichts). Phosphat erfüllt wichtige Stoffwechselfunktionen, vor allem bei der Übertragung der chemischen Energie (ATP, Kreatin-Phosphat usw.). Die wichtigen Elemente Calcium und Phosphor unterliegen einer guten Stoffwechselkontrolle; so sind ihre Konzentrationen im Blut über weite Zustandsbereiche konstant, d. h. es sind keine sensiblen Zustands-Frühwarnzeichen. Die Ausscheidungen im Harn stehen vor allem im Zusammenhang zur kürzlichen Nahrungszufuhr; bei kurzzeitigen Messungen können viele Störeinflüsse das Bild verzerren. So gibt es für ernährungsepidemiologische Studien eigentlich keine befriedigende Calcium und Phosphor-Indikatoren. Der Zustand ist besser mit radiographischen Methoden

(z. B. Unterarmknochen-Densitometrie) als mit biochemischen Indikatoren zu beurteilen. Magnesium zählt zu den mengenmäßig häufigeren Mineralstoffen des Körpers. Es ist in den Lebensmitteln recht verbreitet, so dass Mangelerkrankungen an Magnesium als selten gelten. Man muss jedoch bedenken, dass mit den traditionellen chemischen Labormethoden Magnesium früher schwer zu bestimmen war; heute kann es mittels der Atomabsorptions-Spektroskopie routinemäßig analysiert werden. So häufen sich die Magnesium-Studien und die Hinweise auf Mangelzustände. Diese treten dann besonders auf, wenn die zugeführte Magnesiummenge nicht gut ausgenutzt werden kann; z. B. durch lang-anhaltenden Malabsorptions-Zustände (z. B. Durchfälle); durch übermäßigen Alkoholkonsum und auch durch bestimmte Arzneimittel (wie Abführmittel und Diuretika). Der Magnesium-Zustand lässt sich aus den Konzentrationen im Blut entnehmen.

Zink als unabdingbarer Nahrungsbestandteil ist schon lange bekannt; doch analog wie bei Magnesium war es schwierig Zink zu bestimmen. Erst die Entwicklung der Atomabsorptions-Spektrometrie öffnete eine entsprechende Forschung; und man kann sogar von einem Zink-"Boom" in der Ernährungsforschung sprechen. Zinkmangel hat Einfluss auf wichtige Aspekte des Ernährungsverhaltens, denn es verändert nicht nur den Appetit, sondern auch den Geschmack. Ein ernster Zinkmangel ist bedingt durch die weite Zinkverbreitung in der Natur nicht sehr verbreitet, es gibt jedoch viele Störeinflüsse, die einen Zinkmangel begünstigen. Es gibt auch bestimmte Weltgegenden in denen Zinkmangel ein ernstes Problem ist, da dort einige ungünstige Bedingungen zusammenkommen. Das betrifft vor allem den arabischen Raum (Ägypten, Iran, Türkei); die negative Konstellation setzt sich aus folgenden Faktoren zusammen: ein Grundnahrungsmittel, dessen Zink schlecht aufzunehmen ist (Weizen, Hemmung durch Phytate); wenig Nahrungsmittel mit hoher Zinkverfügbarkeit (tierische Nahrungsmittel), dazu erhöhter Bedarf durch Infektionen und Parasitenbefall.

Es wird intensiv nach biochemischen Indikatoren für Zink gesucht, doch das Ergebnis ist bisher nicht voll befriedigend. Enzymfunktionstests sind nur in Tierversuchen erfolgreich gewesen; so sind bisher allein die jeweiligen Zinkkonzentrationen in den verschiedenen

Untersuchungsmaterialien von Bedeutung, wobei sowohl die im Harn, als auch in den Haaren, als nicht so gut anzusehen sind, wie die im Blut.

Die weiteren essentiellen Mineralstoffe, die mit den bisher beschriebenen in engerem Zusammenhang stehen, haben sicher auch eine entsprechend komplexe Einbindung in den Stoffwechsel, sie sind jedoch weniger häufig untersucht, so ist das Material für eine differenzierte Betrachtung gering, und folglich das Bild scheinbar klarer.

Der Hauptindikator für Kupfer stellt dessen Konzentration im Blut dar, analog ist es bei Mangan. Bei Chrom liegt die Hauptproblematik darin begründet, dass es in verschiedenen Formen in der Natur vorkommt, die unterschiedlich durch Menschen ausgenützt werden können. Es scheint so zu sein, dass die Bestimmung im Harn der bessere Indikator ist, als die im Blut. Molybdän ähnelt chemisch dem Chrom und zeigt dementsprechend eine ähnliche Vielfalt im Vorkommen und in der Analysen-Problematik. Für weitere folgende Elemente gibt es nur unzureichende praktische Erfahrungen hinsichtlich ihrer biochemischen Indikatoren: Kobalt, Vanadium, Nickel, Arsen, Blei, Cadmium, Silizium und Zinn. Auch weitere Elemente des chemischen Periodensystem sind entsprechenden Status-Untersuchungen zugänglich. Auch Elemente, die nicht lebensnotwendig sind, können in speziellen Fällen auch für ernährungsepidemiologische Studien von Interesse sein, weil sie z. B. Wechselwirkungen mit Nährstoffen eingehen. So gibt es Hinweise für Interaktionen zwischen Rubidium und Kalium, Aluminium und Phosphor/Calcium, und zwischen den seltene Erden (Lanthaniden) und Calcium.

Es verbleiben noch einige weitere wichtige Elemente. Dabei hat das Selen durch seine engen Beziehungen zum Vitamin E eine besondere Bedeutung erhalten. Die Beachtung von Selen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen; man kann es zu heute zu den modischen Nährstoffen zählen. Erst erforschte man Selen-Mangel mittels Tierexperimente; dann wurden jedoch in einigen Weltregionen (vor allem China und Neuseeland) Selen-Mangelerscheinungen beobachtet. Berühmt ist z. B. die Keshan-Krankheit geworden; das ist eine Herzmuskelschwäche bei Kindern. Es gibt auch epidemiologischen Hinweise für Beziehungen zwischen Selen und Krebs.

Die Bestimmung des Selen-Status wird durch die komplexen Selen-Stoffwechsel-Beziehungen erschwert. Seine Stoffwechsel-Funktion zeigt sich vor allem im Selen-abhängigen Enzym: Glutathion-Peroxidase; dieses schützt den Körper gegen oxidative Angriffe indem es Peroxide reduziert. Hier steht Selen als Antioxidans im Zusammenspiel mit dem Vitamin E. Als biochemischer Indikator für den Selen-Status kann die Aktivität (z. B. in den roten Blutkörperchen) der Glutathion-Peroxidase herangezogen werden. Dies hat jedoch laboranalytische Tücken. So bleibt auch hier die Bestimmung der Selen-Konzentration in Biopsie-Materialien. Der Selengehalt im Blut bzw. Plasma ist im Mangel deutlich niedriger als normal; wobei der Gehalt im Plasma eher der kürzlichen Selenaufnahme entspricht und der des Gesamtblutes mehr in Richtung des Zustandes zu deuten ist.

Natrium und Kalium sind chemisch verwandte Elemente und auch ihr Stoffwechsel steht in einem engen Zusammenhang. Ihre Konzentration im Körper unterliegt einer wirksamen Kontrolle; dies weist auf ihre Bedeutung an. Die Natrium-Konzentrationen sind vor allem außerhalb der Zellen und die Kalium-Ionen intrazellulär für die Aufrechterhaltung der richtigen osmotischen Verhältnisse verantwortlich. Die Kalium-Konzentrationen in Zellen sind so stabil, dass ihre Messung (z. B. als  $^{40}\text{K}$ ) zur Messung der Zellmasse bzw. Körperzusammensetzung herangezogen werden kann. Die Zufuhr der Natrium- und Kalium-

Ionen ist an ionische Partner gekoppelt, hier vor allem Chloride. Die Messung der Zufuhr dieser Ionen erfolgt durch die Urinausscheidung.

Der Mangel an Jod zählt weltweit zu den wichtigen ernährungsabhängigen Erkrankungen; mindestens 200 Millionen Menschen sind davon betroffen. Auch die Bundesrepublik zählt zu den Jodmangelgebieten. Aus diesem Grund sind biochemische Indikatoren für ernährungsepidemiologische Studien von besonderem Interesse. Jodmangel kann nicht allein durch zu geringe Jodzufuhr verursacht sein, sondern auch durch Stoffe, die die Verwertung des Jods behindern (Goitrogene). Diese kommen in einer Reihe von Lebensmitteln natürlich vor, wie z. B. Thiocyanat in Maniok, Glucosinolate in Kohlarten, Raps und Senf und auch Leguminosen (Sojabohnen, Nüsse) können goitrogene Substanzen enthalten. Daneben gibt es synthetische Chemikalien, die diese Wirkung zeigen, wie z. B. chlorierte Kohlenwasserstoffe (PCB's, DDT's usw.).

Die Jodversorgung wird durch gut funktionierende Regelmechanismen abgesichert. Der Jodgehalt im Blut zeigt Rückkopplungen zu Resorption, Ausscheidung und Schilddrüsengewebe bzw. den entsprechenden Transportproteinen und Hormonen. Als besserer Indikator gilt die Messung der Harn-Jod-Ausscheidungen.

Das Element Fluor hat ernährungsepidemiologisch auch eine hervorgehobene Stellung, da ein Fluormangel ein wichtiger Faktor im Ursachenkomplex der Zahnkaries darstellt. Karies selbst wird durch eine entsprechende klinische Betrachtung der Zähne diagnostiziert. Der dazu gehörende Ursachen-Komplex kann durch eine Reihe von Erhebungs-Methoden erfasst werden; wie z. B. die Ernährungserhebungs-Methoden und Befragungen zum entsprechenden Gesundheitsverhalten. Die Fluor(id)-Konzentrationen in den bekannten Biopsie-Materialien - Blut, Harn und in diesem Fall Knochen bzw. Zähne - spiegeln die Fluoraufnahme wider. Der Blutplasmawert erscheint besser als der Wert im vollständigen Blut, da dabei größere Variationen durch den Gehalt in den roten Blutkörperchen vermieden werden.

Neben dem anorganischen Fluor(id) gibt es auch chemisch-technologischen Gründen eine ganze Reihe von organischen Fluor-Kohlenwasserstoffen, die nicht nur ökologische Probleme (wie z. B. das Ozonloch), sondern auch gesundheitliche Gefährdungen für den Menschen darstellen. Diese Fluor-Konzentrationen haben andere Wirkungen im Körper als die Fluoride, und sind auch anders zu analysieren. Damit ist auch bei den biochemischen Indikatoren für die essentiellen Mineralstoff-Elemente eine Überlappung zu anderen Untersuchungsbereichen gegeben. Auch toxische Elemente (Blei, Cadmium, Quecksilber usw.) und Verbindungen (wie organische Quecksilber-Verbindungen, Halogen-Kohlenwasserstoffe, polycyclische Kohlenwasserstoffe usw.) können mittels ihrer Gehalte in Biopsie-Material ermittelt werden.

Am Ende des Kapitels über biochemische Indikatoren soll noch einmal an die vorangestellten Bemerkungen über die Problematik der biochemischen Indikatoren erinnert werden. Man wird selten nur einen biochemischen Indikator in ernährungsepidemiologische Studien aufnehmen, da der Aufwand zur Erhaltung der entsprechenden Biopsie-Probe (Blut, Harn usw.) recht hoch ist. Ist jedoch erst einmal solches Untersuchungsmaterial vorhanden, können in Labors (fast beliebig, Einschränkung z. B. durch begrenzte Menge oder unangepasste Probenvorbereitung) leicht weitere Analysen unternommen werden.

Andererseits ist es zu aufwendig und zu teuer, ziellos alle möglichen biochemischen Indikatoren zu erfassen. Es wurde versucht an einigen Beispielen deutlich zu machen, wie komplex die Regulation der Stoffwechsel-Funktionen sind, die "hinter" den Messwerten

stehen. Überspitzt formuliert, jeder Indikator Bedarf zur Interpretation eines eigenen Spezial-Wissenschaftlers.

In der Regel sollte bei ernährungsepidemiologischen Studien eine bewusste Auswahl der biochemischen Indikatoren erfolgen. Diese können sowohl einzeln mit Referenzwerten verglichen werden, man kann aber auch über Index-Bildungen mehrerer Indikatoren miteinander verbinden.