

MEDIZIN UND ERNÄHRUNG

Ärztliche Monatsschrift
Organ der Internationalen
Gesellschaft für parenterale
Ernährung

Schriftleitung:
Prof. Dr. G. Berg, Erlangen
Dr. J. Papenberg, Heidelberg
Prof. Dr. K. Schreier, Nürnberg

Jg. 11/1970, Heft 11, Seite 249-256

Malnutrition* Möglichkeiten zur Objektivierung verschiedener Formen von Malnutrition und ihrer Folgen, insbesondere für das Nervensystem

Von H. D. Cremer

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft, I.,
der Justus Liebig-Universität
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-D. Cremer)

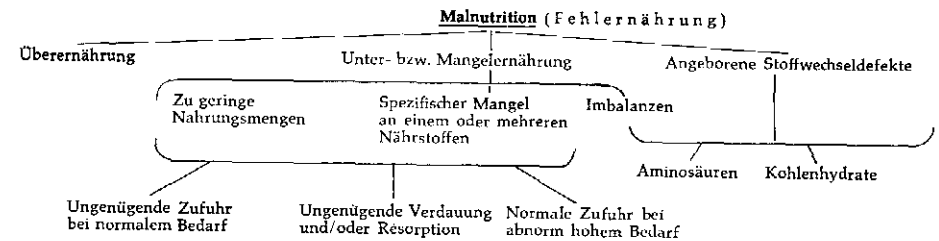
* Nach einem auf der Tagung der Gesellschaft für Biologische
Chemie und Klinische Chemie im Oktober 1970 gehaltenen Re-
ferat.

Von einer Ernährungswissenschaft in naturwissenschaftlichem Sinne können wir seit etwas mehr als 100 Jahren sprechen. Ihre Anfänge sind mit Namen wie Justus v. Liebig, Carl v. Voit, Max Rubner und Carl Thomas verbunden. Die Erkenntnisse der ersten Jahrzehnte konzentrierten sich auf Fragen des Energiebedarfs und der Zufuhr der Hauptnährstoffe, also Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate. Schlagworte wie „Isodynamie der Nährstoffe“ und „Spezifisch-dynamische Wirkung der Proteine“ kennzeichnen die ernährungswissenschaftlichen Erkenntnisse dieser ersten Zeit.

Eine zweite Periode ist charakterisiert durch die Auffindung und biochemische Charakterisierung der essentiellen Nährstoffe. Sie dürfte vermutlich mit der vor etwa zwei Jahrzehnten erfolgten Reindarstellung des Vitamin B₁₂ ihren vorläufigen Abschluß gefunden haben.

Zur Zeit befinden wir uns in einer dritten Periode, die ich als die der Erforschung der Regulationen bzw. Regulationsmechanismen bezeichnen möchte. Zwei Beispiele seien dafür angeführt, wie hier Ergebnisse nur durch Zusammenwirken von Ernährungswissenschaft und Biochemie zu erwarten sind.

Tab. 1



Bis vor wenigen Jahren war man der Ansicht, daß es zur Charakterisierung der Vollwertigkeit der Kost genüge, wenn sie den Kalorienbedarf deckt und die notwendigen Nährstoffe in genügender Menge und ausgewogenen Proportionen enthält. Heute wissen wir, daß es einen erheblichen Unterschied ausmacht, ob eine in ihrem Kalorien- und Nährstoffgehalt völlig gleiche Kost in ein oder zwei Mahlzeiten verabreicht oder aber auf fünf bis sechs Mal über den Tag hin verteilt wird. Hohe Mahlzeitenfrequenz erhöht den Eiweiß- und vermindert den Fettansatz und die Cholesterinsynthese (Zusammenfassung siehe Fabry [1]). Die diesen Befunden zugrunde liegenden Regulationsmechanismen sind Gegenstand biochemischer Stoffwechselforschung. Ein zweites, nicht weniger wichtiges Beispiel ist das der Bedeutung von Chrom für den Kohlenhydrat- und Fettstoff-

wechselt. Es galt bis vor kurzem als ein in der Kost und im Organismus zwar regelmäßig vorkommendes, aber vermutlich physiologisch unbedeutendes Spurenelement. Für den Menschen waren nur toxische Wirkungen — etwa bei Chrom-Arbeitern — bekannt. Heute können wir mit Sicherheit annehmen, daß Cr als dreiwertiges Ion und in Form natürlich vorkommender Komplexe eine wichtige Rolle für die Glucosetoleranz und für Bildung und Stoffwechsel einiger Lipide spielt. Man vermutet, daß es für bestimmte Formen des Diabetes und bei Herz- und Gefäßkrankheiten eine Bedeutung haben kann (Zusammenfassung siehe Mertz [2]). Maßnahmen der Be- und Verarbeitung sowie der Zubereitung von Nahrungsmitteln spielen hier insofern eine Rolle, weil Cr dabei zum Teil entfernt, zum Teil in weniger wirksame oder weniger gut ausnutzbare Verbindungen überführt wird. Auch hier kann erst enges Zusammenwirken der beteiligten Disziplinen Licht in ein noch ziemlich dunkles Kapitel der Stoffwechselforschung bringen.

Ein für die Zusammenarbeit zwischen Ernährungswissenschaft und Klinik, Biochemie und klinischer Chemie zweifellos dankbares und fruchtbares Arbeitsfeld ist das mit dem Problem „Malnutrition“ oder — um ein deutsches Wort zu gebrauchen — „Fehlernährung“ zusammenhängende. Ich freue mich deshalb, daß man dieses Thema zum Verhandlungsgegenstand einer gemeinsamen Tagung von Biochemikern und klinischen Chemikern gewählt hat und möchte — als eine Grundlage für weitere Diskussionen — aus der Sicht der Ernährungswissenschaft zu dieser Problematik einiges vortragen.

Als Malnutrition möchte ich jede Form einer Ernährung verstanden wissen, bei der die dem Körper zunutze kommende Menge an Kalorien oder an einem oder mehreren Nährstoffen für längere Zeit nach oben oder nach unten so stark vom Optimum abweicht, daß es zu chronischen Veränderungen im Stoffwechsel und schließlich zu Störungen von Gesundheit und/oder Leistungsfähigkeit kommt. Mit der im obigen Schema dargestellten Auslegung dieses Begriffs stehe ich zwar im Gegensatz zu denen, die nur ungenügende Zufuhr als „Malnutrition“ gelten lassen, jedoch in voller Übereinstimmung mit der Mehrheit der Vertreter der internationalen Ernährungswissenschaft.

Nach meiner Begriffsbestimmung ist auch die Überernährung mit zur Fehlernährung zu rechnen. Doch klammere ich dieses heute so lebhaft diskutierte und von Klinikern und Theoretikern viel bearbeitete Thema aus meinen Ausführungen aus und beschränke mich auf das Gebiet der Unter- bzw.

Mangelernährung, da dieses m. E. ein Gebiet ist, dem man sich heute — jedenfalls in Deutschland — noch wenig widmet, weniger, als es seine wissenschaftliche und praktische Bedeutung verdient.

Das Vorkommen von „Malnutrition“, die verschiedenen Ursachen und ihre Häufigkeit in hochtechnisierten Ländern einerseits, in Entwicklungsländern andererseits, ist aus Tabelle 2 zu ersehen.

Die für hochtechnisierte Länder typische Form der Fehlernährung ist — wie gesagt — die Überernährung. Daneben sind aber auch Krankheitsbilder, die auf Störungen von Verdauung und Resorption beruhen, keineswegs selten. Weniger häufig treten hier auf ungenügender Zufuhr von Kalorien oder Nährstoffen beruhende Zustände von Mangelernährung auf, wenngleich man auch mit ihnen rechnen muß. Ungenügende Kalorienzufuhr oder unzureichende Versorgung mit bestimmten Nährstoffen, vor allem Eiweiß, spielen dagegen in Entwicklungsländern die Hauptrolle. Daneben fällt aber die durch Infektionskrankheiten und parasitäre Infektionen bedingte sekundäre Unterernährung stark ins Gewicht. Wenn man erfährt, daß im Nil-Delta etwa 85 % der ländlichen Bevölkerung an Bilharzia leidet, wenn man lernt, daß in vielen lateinamerikanischen Dörfern auch nicht eine Person ohne Parasiten wie Hakenwürmer, Amöben, Band- oder Spulwürmer, viele von ihnen mit mehreren Parasitenarten leben, kann man sich vorstellen, in wie hohem Maße hierdurch Nährstoffversorgung und Nährstoffausnutzung beeinträchtigt werden. Man mag die Frage stellen, ob diese, vorwiegend tropische Entwicklungsländer berührende Problematik auch den Einsatz der Forschung bei uns erfordere. Ich glaube, daß sich dieses nicht nur wissenschaftlich lohnt, sondern daß die Wissenschaft in hochtechnisierten hochzivilisierten Ländern sogar die Verpflichtung hat, zur Lösung dieser Problematik beizutragen.

Es ist nicht immer leicht, die Fehlernährung als solche zu erkennen. Ein starkes Mißverhältnis zwischen Bedarf und Zufuhr ist auf die Dauer mit dem Leben nicht vereinbar und führt zunächst zu eindeutigen Mangelkrankheiten, die leicht zu diagnostizieren, deren Ursache auch meist unschwer zu ergründen ist. Schwierig aber — und doch nicht weniger wichtig — ist die Feststellung von nach Art und Ausmaß unterschiedlicher Malnutrition da, wo sie nicht unmittelbar als Krankheit in Erscheinung tritt, sondern nur durch Verminderung von körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit und verringerter Resistenz gegen Umweltreize, insbesondere Infektionen, in ihren sekundären Folgen nachteilig wirkt. Eine

Tab. 2
Vorkommen von Malnutrition

	Technisierte Länder	Entwicklungs-Länder
Überernährung Ungenügende Zufuhr Maldigestion Malabsorption (z. B. Darmkrankheiten, Parasiten) Gesteigerter Bedarf durch erhöhten Verschleiß (z. B. Blutverluste bei Parasitenbefall) Gesteigerter Bedarf durch gesteigerten Stoffwechsel (z. B. Infektionen, z. B. hormonelle Einflüsse) Gesteigerter Bedarf durch erhöhten Bedarf bei bes. physiologischen Zuständen (z. B. Schwangerschaft und Laktation)	++ (+) + + (+) (+) + (+)	(+) ++ (+) ++ ++ + (+) ++

dieser sekundären Folgen ist z. B. die hohe Sterblichkeit der Kleinkinder, ein Charakteristikum nahezu aller Entwicklungsländer, wie es die Zahlen der Tabelle 3 als Beispiel zeigen.

Säuglinge entwickeln sich zunächst auch in Entwicklungsländern im allgemeinen gut, wenn sie, wie das heute noch

Tab. 3 Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit (3)

von 1000 lebend Geborenen sterben als	Säugling Kleinkind	
	1—4 Jahre	
Senegal-Tal (Land)	199	47
Elfenbein-Küste (Land)	157	99
Guinea (Stadt)	142	184
Guinea (Land)	202	126
England	26	4

meist üblich ist, im ersten Lebensjahr gestillt werden. Die gegenüber hochtechnisierten Ländern erhöhte Säuglingssterblichkeit ist im wesentlichen auf schlechte hygienische Verhältnisse und die meist nicht mögliche ärztliche Behandlung von Säuglingsdurchfällen zurückzuführen. Doch auch bei den über ein Jahr alten Kindern, die ihrer Umwelt robuster gegenüberstehen, wird dennoch eine im Vergleich zu westlichen Ländern sehr hohe Sterblichkeit beobachtet. Dies ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß die Kinder nach dem Abstillen auf die kohlenhydratreiche Kost der übrigen Familie gesetzt werden, die schon den Eiweißbedarf des Erwachsenen nur gerade eben deckt, den des wachsenden Kindes aber sicher nicht. Man nimmt an, daß diese Kleinkinder infolge fehlender Zufuhr von hochwertigem Eiweiß nicht in der Lage sind, die notwendigen Immunkörper zu bilden, so daß viele einer Infektionskrankheit erliegen, die ein vollwertig ernährtes Kind ohne weiteres überstehen würde. Selbstverständlich ist ein solches Argument für die Bedeutung eiweißreicher Ernährung für die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionskrankheiten kein schlüssiger Beweis. In letzter Zeit ist aber hierfür auch ein direkter Beweis gelungen. In ausgedehnten, 10 Jahre lang durchgeführten Feldstudien an der Bevölkerung von drei vergleichbaren Dörfern in Guatemala wurde von interdisziplinär arbeitenden Forschergruppen von INCAP (Instituto de Nutricion de Centro America y Panama) gezeigt, daß die Anfälligkeit gegen unspezifische Durchfallerkrankungen viel geringer, vor allem aber auch die

Letalität der in Entwicklungsländern ganz bösartig verlaufenden Masern entscheidend herabgesetzt wurde, wenn man — als einzige gesundheitliche Maßnahme! — den Kindern täglich 30 g Magermilchpulver als Zulage zu ihrer eiweißarmen Kost verabreichte. Hygienische Maßnahmen ohne Ernährungsverbesserung waren praktisch wirkungslos (4, 5). Ein besserer Beweis für die Wirksamkeit von Eiweißzulagen, aber auch für die Gefahr der als solche u. U. gar nicht ohne weiteres ins Auge fallenden „Malnutrition“ läßt sich wohl kaum erbringen. Andererseits ist diese Erfahrung, wie folgeschwer schon eine das Leben zwar nicht bedrohende, aber doch die Resistenz schwächende chronische Unterernährung ist, ein gutes Argument dafür, Methoden zu entwickeln, um den Zustand der „Malnutrition“ objektivieren zu können.

Mein Referat soll einen Beitrag dazu liefern,

1. wie es möglich ist oder möglich gemacht werden sollte, eine bei der Bevölkerung vorliegende Fehlernährung objektiv zu erfassen,
2. welche schwerwiegenden Folgen sich aus chronischer Fehlernährung für die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit der Menschen ergeben können, die zu irgendeiner Zeit ihres Lebens längere Zeit nicht vollwertig ernährt waren.

Da es selbstverständlich unmöglich ist, eine solche Thematik erschöpfend zu behandeln, will ich mich

- a) auf die Erfassung bestimmter Mangelzustände, insbesondere an Eiweiß und einigen Vitaminen,
- b) auf die Folgen für Entwicklung und Funktion bestimmter Organe, vorwiegend des zentralen und des peripheren Nervensystems

beschränken. Dabei soll es mein besonderes Anliegen sein, auf biochemisch erfaßbare Organveränderungen einzugehen und mich bei der Schilderung der diagnostischen Möglichkeiten in erster Linie auf solche Methoden zu beschränken, zu deren Entwicklung oder Deutung Biochemiker und klinische Chemiker entscheidend beitragen können.

Bei der kritischen Bewertung dieser Methoden bitte ich zu bedenken, daß man unterscheiden muß zwischen solchen Tests, die zur Untersuchung größerer Bevölkerungsgruppen dienen sollen und die man daher auch unter den Verhältnissen einer Feldstudie durchführen kann, und solchen, die man am klinisch behandelten Patienten vornimmt und zu deren Durchführung ein gut eingerichtetes Laboratorium notwendig ist.

1. Diagnose des Eiweißmangels

a) Serumeiweißbild

Ein gutes Bild über den Versorgungszustand mit Proteinen gibt das Serumeiweißbild. Zahlreiche Tierversuche, z. B. die von Grimble und Whitehead an Schweinen durchgeführten (6) zeigen, daß es zu Verschiebungen im Serumeiweißbild nur bei Eiweißmangel, nicht dagegen bei reinem Kalorienmangel kommt (s. Tab. 4). Naturgemäß ist es beim Menschen schwierig, zwischen reinem Kalorien- und reinem Eiweißmangel zu differenzieren, meist überschneiden sich die beiden Zustandsbilder mehr oder weniger.

Tab. 4 Serum-Eiweiß bei Schweinen g/100 ml (6)

Alter (Wochen)	Ges. Protein			Albumin			Globuline		
	K	PD	KD	K	PD	KD	K	PD	KD
4	6,02	6,05	5,70	2,24	2,30	3,77	3,80	3,77	3,56
14	6,55	5,71	6,85	2,92	1,79	2,71	4,01	3,92	4,09
28	8,16	4,94	6,73	2,71	1,14	3,02	5,45	3,80	3,71

K = Kontrollen, PD = Proteindefizit, KD = Kaloriendefizit

In Fällen von stark ausgeprägtem Eiweißmangel, sog. Kwashiorkor, kommt es immer zu einem Absinken der Serum-Eiweißwerte, vor allem der der Albumine. Die Globuline steigen im allgemeinen, vor allem relativ, an, Absolut erhöht sind fast regelmäßig die Werte für die γ -Globuline.

b) Aminosäurequotient

Bestimmung der Albumine bzw. Darstellung eines Serumeiweißbildes ist sicherlich ein für Feldbedingungen zu komplizierter Test. Whitehead und Dean (7) haben deshalb vor einigen Jahren einen Aminosäureimbalanztest entwickelt, der in einer aus der Fingerbeere entnommenen Blutprobe angestellt werden kann. Mittels eindimensionaler Papierchromatographie wird der Quotient der Summen einiger nichtessentieller und der einiger essentieller Aminosäuren ermittelt. Bei dem Quotienten sollen Werte über 3 pathognomonisch für Kwashiorkor sein, solche unter 2 für eine ausreichende Eiweißversorgung sprechen. Einige Autoren haben gute Erfahrungen mit diesem Quotienten gemacht (8, 9, 10), andere ziehen die Aussagekraft in Zweifel (11, 12) und betonen,

daß das Plasma-Aminogramm nur mit größter Vorsicht für die Diagnostik von Protein-Malnutrition verwandt werden könne. Die Schwäche eines solchen Summen-Quotienten liegt auf der Hand: Die Summe bleibt gleich, wenn einer der Summanden zu-, ein anderer abnimmt. Dieser Nachteil wird ausgeglichen, wenn man, wie Arroyave (13) es durchführt, einzelne Testamino-säuren angibt und etwa den Quotienten von Valin, Tyrosin oder Cystin zu Glycin berechnet. In der Tat sind hier bei Proteinmangel noch sehr viel stärkere Abweichungen des Quotienten zu beobachten als bei dem Whiteheadschen Summen-Quotienten. Doch auch hier ist die Aussagekraft beschränkt, wenn bei schwerem Kwashiorkor auch die Werte der nichtessentiellen Aminosäuren absinken. Die Bestimmung der einzelnen Aminosäuren erfolgt säulenchromatographisch, was natürlich unter Feldverhältnissen nicht durchführbar ist. Der Aufwand einer solchen Bestimmung erscheint im Verhältnis zur Aussagekraft zu groß.

c) Hydroxyprolin-Index

Da bei Proteinmangel die N-Ausscheidung im Harn heruntergeht, liegt es nahe, das Absinken des Harnstoff-N-, des Amino-N oder einzelner Aminosäuren als Test für die Proteinversorgung zu verwenden. Dabei hat lediglich die Bestimmung der Ausscheidung von Hydroxyprolin eine gewisse Bedeutung erlangt. Auch hier ist es wieder Whitehead (14) gewesen, der als erster über gute Erfahrungen mit dem Quotienten Hydroxyprolin zu Kreatin pro kg Körpergewicht berichtet hat. Bei gesunden Kindern findet er einen Index von $2,9 \pm 0,9$, bei Kindern mit Kwashiorkor einen solchen von $0,9 \pm 0,3$, bei Marasmus, also unspezifischer Malnutrition $1,1 \pm 0,4$. Whitehead meint, wenn man beim gleichen Kind den Hydroxyprolinindex im Harn und den Aminosäure-Quotienten im Plasma bestimmt, könne man mit Hilfe dieser beiden Tests differenzieren zwischen Malnutrition, die vorwiegend auf Kalorienmangel, und solcher, die vorwiegend auf Eiweißmangel zurückzuführen sei.

In zahlreichen Feldstudien, über die in der Literatur berichtet wurde, hat man die beiden Tests für Reihenuntersuchungen verwandt (15). Wie gering ihr praktischer Wert aber ist, zeigen übereinstimmende Berichte mehrerer Referenten auf einer Ernährungskonferenz in Indonesien, an der ich Ende letzten Jahres teilnahm: Über die Ernährungslage größerer Bevölkerungsgruppen sagen sie nicht viel mehr aus als man aus der einfachen Bestimmung von Körpergröße und Ge-

wicht der Kinder erfährt. Man sollte aber annehmen, daß es eigentlich möglich sein müßte, mit biochemischen Methoden Stoffwechselstörungen zuverlässig und schon zu einem Zeitpunkt zu erfassen, bevor es zu einer signifikanten Abnahme von Größe und Gewicht gekommen ist.

d) Enzymveränderungen bei Protein-Malnutrition

Wenn die Eiweißaufnahme eingeschränkt wird, kommt es im Organismus zu einer Reihe von Stoffwechselfvorgängen, die sich zweifellos in enzymatischen Veränderungen ausdrücken müßten. Die Herabsetzung der Aktivität vieler Enzyme, über die in der Literatur berichtet wurde, ist sicherlich einfach durch verminderte Bildung des Apofermentes bedingt. Veränderungen in der Aktivität mancher Enzyme dürften aber Ausdruck spezifischer Stoffwechselveränderungen sein (16). Daß die Bestimmung der Xanthin-Oxydase-Aktivität in der Leber ein empfindlicher Test für die Proteinversorgung des Organismus ist, wurde schon 1952 aus dem Laboratorium von Elvehjem (17) berichtet. Burch u. a. (18) haben dann gezeigt, daß man in mittels Leberpunktion gewonnenen Gewebeproben eine Abnahme der Aktivität dieses Enzyms bei Kwashiorkor-Kindern feststellen kann, der nach Wiederauffütterung ein baldiger Anstieg folgt. — Nach Schimke (19) ist die Aktivität des Harnstoff-synthetisierenden Enzym-Systems von der Eiweißzufuhr abhängig. Dieses Enzym-System, das in der Leber von Ratten erst nach der Geburt nachgewiesen werden kann, ist beim Menschen schon in der fötalen Leber im 4. oder 5. Schwangerschaftsmonat nachweisbar (20). Hier hätte man also die Möglichkeit, die ausreichende Eiweißzufuhr schon während der embryonalen Entwicklung zu verfolgen. Doch bieten sich selbstverständlich weder mit der Bestimmung dieses Enzymsystems, noch mit der der Xanthioxydase in Leberpunktaten Methoden an, mit denen man mittels enzymatischer Tests schon frühzeitig eine Aussage über die Eiweißversorgung machen kann.

2. Die Folgen der Protein-Malnutrition

Während der Entwicklung im Mutterleib und in der Zeit unmittelbar nach der Geburt ist der junge Organismus ganz besonders empfindlich gegen jede Art von Fehlernährung, vor allem gegen Protein-Malnutrition. Darauf, wie sich dies auf Entwicklung und Funktion verschiedener Organe, insbesondere des Zentralnervensystems und der peripheren Nerven

auswirkt, soll anhand einer Reihe von Beispielen eingegangen werden. Daß in Hungerzeiten die Häufigkeit von Geburtskomplikationen zunimmt, daß viele Neugeborene kleiner, leichter und anfälliger gegen schädigende Umweltseinflüsse sind, haben wir selbst in der Kriegs- und Nachkriegszeit vielfach beobachtet. Es kommt uns geradezu erstaunlich vor, daß dennoch auch in Notzeiten überwiegend normalgewichtige Neugeborene zur Welt kommen. Dies wird auch aus den meisten Entwicklungsländern berichtet, selbst wenn hier Malnutrition im ganzen weit verbreitet ist. Da heute noch die Säuglinge in den meisten Entwicklungsländern gestillt werden, ist ihr Wachstum, zumindest in den ersten 6 Monaten, zumeist normal. Dennoch gibt es auch hier zahlreiche Ausnahmen. Besonders ungünstig wird der Einfluß der Fehlernährung vor allem dann, wenn das Kind abgestillt und unmittelbar auf die eiweißarme Kost der Erwachsenen gesetzt wird.

Exakt läßt sich der Einfluß der Unterernährung der Mutter auf die fötale und frühkindliche Entwicklung nur aufgrund von Tierversuchen beurteilen. Chow und Mitarb. (21, 22) haben in zahlreichen Tierversuchen eindrucksvolle Ergebnisse erzielt. Weibliche Ratten, die während der Trächtigkeit nur halb soviel Futter erhielten, wie die Kontrolltiere fraßen, warfen Junge, die zeitlebens im Wachstum zurückblieben, auch wenn die Tiere nach dem Entwöhnen Futter ad libitum erhielten.

Da die Futtermenge der Jungen der unterernährten Muttertiere trotz ihres leichteren Gewichts fast genauso groß war wie der Kontrolltiere, muß man bei den fehlernährten Jungen eine verschlechterte Ausnutzung des Futters annehmen: Zur Erlangung der gleichen Gewichtszunahme brauchen sie das 1 1/2fache bis Doppelte der Futtermenge, die die Vergleichstiere benötigen. Bei ad libitum Fütterung ist die N-Aufnahme (mg/kg/Tag) bei den Mangeltieren um 10–20% höher, sowohl im Kot wie im Harn werden größere N-Mengen ausgeschieden, die N-Ausnutzung ist also schlechter. Folge der Malnutrition ist also nicht verminderte Freßlust oder gestörte Resorption, sondern eine Störung des Stoffwechsels.

Als „kritische Periode“, in der sich Nahrungseinflüsse besonders ungünstig auswirken, muß sowohl die Zeit der fötalen Entwicklung wie auch die Stillzeit kurz nach der Geburt gelten. Die Autoren weisen darauf hin, daß es sicherlich nicht richtig ist, daß sich der Fötus wie ein Parasit verhält, der sich auch bei Unterernährung der Mutter das nimmt, was er zu seiner Entwicklung braucht. Vielmehr kann es bei Unterer-

nährung der Mutter sowohl in der fötalen wie in der frühjugendlichen Entwicklung zu Störungen und fundamentalen Stoffwechselveränderungen kommen, die evtl. permanent bleiben. Außer den Störungen im Wachstum und im Eiweißstoffwechsel beobachtet man bei vielen dieser Tiere eine stark reduzierte Glukosetoleranz und neurologische Störungen, teils bleibend, teils vorübergehend. Die Störungen wirken sich sogar noch auf die zweite Generation aus: Weibliche Ratten, die vor und nach der Geburt unterernährt waren, sind unfähig, vollernährte und vollfunktionsfähige Junge zur Welt zu bringen bzw. zu erhalten, selbst dann, wenn die Muttertiere im Anschluß an die Fehlernährungsperiode voll ernährt waren.

Eine andere amerikanische Arbeitsgruppe (23) hat Wachstum und Entwicklung von Föten und Jungtieren unterernährter Ratten untersucht. Bei Leber, Herz, Niere, Thymus und Gehirn wurden Gesamtgewicht sowie Proteingehalt und Gehalt an DNS und RNS bestimmt. Die hier erzielten Ergebnisse zeigen an, daß der primäre Effekt der Fehlernährung der Mutter sich auf Fötus und Neugeborene darin ausdrückt, daß die Zellzahl abnimmt, während die normale Zellgröße erhalten bleibt.

Ein für Experimente über Malnutrition besonders günstiges Versuchstier ist das „Miniature-Swine“. Tumbleson (24) setzte junge Schweine gleich nach dem Absetzen entweder auf ein vollwertiges Futter mit 16% Proteingehalt oder auf ein proteinarmes Futter (4%). Nach 12 Wochen zeigen sich zwischen den beiden Gruppen charakteristische Unterschiede im Bluteiweißbild (s. Tab. 5) und in den Organengewichten (s. Tab. 6).

Aus der Höhe der Quotienten kann man gewisse Schlüsse auf die Lebenswichtigkeit von Organfunktionen bzw. die Möglichkeit ihrer Einschränkung ziehen. Das Gehirn steht am Ende der Reihe: sein Gewicht ist trotz Unterernährung kaum reduziert, offensichtlich soll die Funktionsfähigkeit dieses Organs so lange wie möglich aufrecht erhalten wer-

Tab. 5 Unterernährung von Schweinen (24)

	Proteinwerte im Serum (g/100 ml)	
	16 %	4 %
Gesamt-Protein	7,7 ± 0,5	6,0 ± 0,4
Albumin	2,68 ± 0,19	1,54 ± 0,15
β-Globulin	1,38 ± 0,25	1,07 ± 0,17
γ-Globulin	1,21 ± 0,25	1,28 ± 0,22
Albumin/Globulin	0,55	0,34

Tab. 6 **Reduktion der Organgewichte (24)**
(Quotient Kontrolltiere/proteinarme Tiere)

Niere	3,51	Herz	2,42
Muskel	3,34	Tibia	2,19
Milz	3,27	Schilddrüse	2,17
Leber	3,05	Gehirn	1,12
Lunge	2,77		
Nebenniere	2,62		

den. Um so interessanter ist, daß auch hier nachteilige Einflüsse der Fehlernährung deutlich gemacht werden konnten. Unterernährung, vor allem Eiweißmangel kurz vor und kurz nach der Geburt, wirkt sich nämlich offensichtlich auch auf Bildung und Funktion des Zentralnervensystems, vor allem des Groß- und des Kleinhirns, in einer Weise aus, die für das weitere Leben des Individuums von ausschlaggebender Bedeutung sein kann.

3. Einfluß von Malnutrition auf Entwicklung und Funktion des Zentralnervensystems

a) Allgemeines

Ergebnisse von Tierexperimenten und Beobachtungen an Menschen lassen annehmen, daß für das Gehirnwachstum eine kritische Periode besteht, während der Ernährungsschäden — selbst in milder Form und selbst nur kurzzeitig — irreversible Schädigungen hervorrufen können (25).

Bei allen Säugern erreicht das Gehirn das Endgewicht lange bevor das Wachstum des Gesamtorganismus beendet ist. Beim Schwein hat schon im Alter von 2–3 Monaten das Gehirn 80 % des Gewichts des erwachsenen Tieres, bei der Ratte beträgt diese Zeit nur 4 Wochen. Versuche an diesen Tieren lassen annehmen, daß Fehlernährung während der Trächtigkeit und/oder in der Zeit zwischen Geburt und einem Alter von 3 Wochen eine bleibende Reduktion im Gehirngewicht hervorruft, selbst wenn die Tiere anschließend voll ernährt werden (26, 27).

Setzt die Unterernährung bei der Ratte erst später als 3 Wochen, beim Schwein später als 5 Wochen nach der Geburt ein, wirkt sich dies zwar zunächst auch, wenngleich sehr viel geringer, auf das Gehirngewicht aus, doch wird bei Wiederauffütterung das Normalgewicht voll erreicht. Man kann also mit Recht annehmen, daß, je früher die Fehlernährung einsetzt, um so schwerer die Wirkung und um so weniger leicht die Wiederherstellung ist.

In Fällen von anhaltender Malnutrition kommt es zu histologisch nachweisbaren Veränderungen: Neuronen und Glia im Rückenmark von Ratten, Schweinen und Hunden zeigen degenerative Veränderungen, wenn die Tiere gleich nach der Geburt unterernährt waren. Die Veränderungen gehen selbst nach dreimonatiger Wiederauffütterung mit eiweißreichem Futter nicht zurück (25, 28).

b) Zellwachstum

Der Zeitpunkt, zu dem die DNS-Synthese sistiert, die Bildung neuer Zellen also abgeschlossen ist, variiert von Tier zu Tier und von Organ zu Organ. In jedem Falle aber ist sie beendet, wie man durch Organanalysen oder durch Arbeiten mit C^{14} -markiertem Thymidin ermitteln kann, bevor das Endgewicht des Organs erreicht ist und bevor die Proteinsynthese sistiert. Im Gehirn der Ratte — und ebenso in der Lunge — ist die DNS-Synthese nach etwa 17 Tagen abgeschlossen, während der Proteingehalt bis zu einem Alter von über 3 Monaten ansteigt. Die anderen Organe zeigen eine unterschiedliche Entwicklung.

Bei Ratten, die erst im Alter zwischen 3 und 6 Wochen unterernährt werden, haben Gehirn und Lunge normalen DNS-Gehalt, also normale Zellzahl, während bei den übrigen Organen die Zellzahl reduziert bleibt (28, 29, 30).

In ähnlicher Weise wie für die Zellentwicklung gibt es für die Myelinisierung des Gehirngewebes eine kritische Periode. Fehlernährung zwischen dem 10. und 21. Lebenstag führt zu Störungen der Myelinbildung, was am Gehalt des Gehirns an Cholesterin und der Bildung von Phosphorlipiden verfolgt werden kann. Auch hier persistieren die Veränderungen selbst dann, wenn die Tiere von der 4. Woche an wieder aufgefüttert werden (25, 28, 30).

c) Untersuchungen am Menschen

Verschiedene Autoren haben im Gehirn von Kindern, die an schwerer Unterernährung gestorben waren, eine erhebliche Herabsetzung der Zellzahl gefunden. Bei 3 Kindern, die bei der Geburt weniger als 2000 g wogen, fand man Werte für den DNS-Gehalt, die nur bei etwa 40 % der Norm lagen (28, 31). Leider bzw. verständlicherweise hat man für den Menschen keine so genauen Angaben wie für das Tier. Als indirektes Maß für die Gehirngröße hat sich die Messung des Schädelumfangs bewährt. Aus verschiedenen Gegenden

der Welt wird berichtet, daß bei Fehlernährung, insbesondere während des ersten Lebensjahres, unternormale Werte für den Schädelumfang festgestellt wurden (32, 33, 34).

Mit den biochemischen und morphologischen Ergebnissen wird selbstverständlich eine wichtige Frage nicht beantwortet: die nach der funktionellen Bedeutung der chemischen Veränderungen. Doch auch hier liegen Ergebnisse einer Reihe von Autoren vor, die über die Störung Großhirn-abhängiger Funktionen und über Veränderungen der Verhaltensweise unterernährter Tiere berichtet haben (Zusammenfassung siehe Barnes [35]). Bei schwerer Unterernährung von Kindern gehören psychische und neurologische Störungen zu den typischen Krankheitssymptomen. Abweichungen im Elektroenzephalogramm sind beobachtet worden. Alle auf Unterernährung zurückgeführten Veränderungen sind jedoch außerordentlich wechselnd, sowohl in der Art wie im Schweregrad. Todesfälle, primär oder sekundär durch Unterernährung bedingt, sind keineswegs selten.

Auch in Entwicklungsländern kommen die Kinder meist mit normalem Geburtsgewicht zur Welt. Dies spricht dafür, daß die Unterernährung der Mutter während der Schwangerschaft nicht so stark ist, daß sie sich auf das Kind auswirkt. Da die Säuglinge — jedenfalls heute noch! — fast immer gestillt werden, kommt es in der für die Gehirnentwicklung kritischen Phase nicht zu einer Unterernährung. So kann man hoffen, daß es bisher kaum oder nur selten zu ernährungsbedingten irreversiblen körperlichen oder geistigen Defekten gekommen ist. Offensichtlich setzt die Unterernährung in Entwicklungsländern meist erst später ein, zu einem Zeitpunkt, in dem die Störungen noch reversibel sind. Doch bisweilen werden bleibende Schädigungen der geistigen Anlagen auch jetzt schon beobachtet.

Ein Beweis für die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Ernährung u. geistiger Entwicklung läßt sich natürlich nur durch exakte Untersuchungen führen. Es gibt eine Reihe von Feldstudien an in früher Jugend fehlernährten Kindern, durch die festgestellt werden sollte, ob sie im späteren Alter in ihren geistigen Funktionen hinter Vergleichskindern zurückbleiben. Diese Kinder kommen im allgemeinen aus armen Bevölkerungskreisen, die sozioökonomischen Lebensbedingungen waren schlecht, so daß Unterernährung in den meisten Fällen nicht der einzige Faktor ist, der sie von Kontrollkindern unterscheidet, selbst wenn diese sorgfältig ausgesucht sind (36, 37). Besonders sorgfältig und kritisch sind die von Cravioto (36) in Mexiko und Guatemala und die von Cabak u. a. (38) an serbischen Kindern durchgeführten

Studien. Je früher hier die Fehlernährung einsetzte, um so stärker war die psychische Störung, um so deutlicher wurde die Verlangsamung der intellektuellen Entwicklung. Die schwersten Veränderungen fanden sich bei Kindern, die im Alter unter 6 Monaten wegen Malnutrition klinisch behandelt wurden, sie zeigten selbst nach einer Behandlung von 7 bis 8 Monaten keine Besserung. Auch hieraus ergibt sich also, daß die kritische Periode für die Gehirnentwicklung in den ersten 6 Lebensmonaten liegt. Mehr Daten müssen gesammelt werden, aber man hat doch guten Grund zu der Annahme, daß Unterernährung in früher Kindheit Gehirnentwicklung und intellektuelle Fähigkeiten bleibend beeinträchtigen kann.

Es ist ein *Circulus vitiosus*, der in der Kindheit beginnt, den Menschen für sein Leben zu einer Rolle körperlicher und geistiger Unzulänglichkeit verdammt in eine Position, aus der er sich mit eigener Kraft nicht befreien kann. Er ist auch nicht in der Lage, seine Kinder davor zu schützen, daß sie nicht dieselbe „Krankheit“ erleiden wie er selbst. Die durch Fehlernährung verursachten Veränderungen aller Organe können für die Funktion außerordentlich nachteilige Folgen haben, sie mögen zum Tode oder zu ständigem körperlichem Siechtum führen, aber sie sind für den Betroffenen selbst und das Leben seiner Familie doch keineswegs so eingreifend wie die durch Veränderungen im Gehirn verursachte Minderung der geistigen Leistungsfähigkeit. Ein Kind, dessen Mutter schlecht ernährt war, ist einem größeren Risiko ausgesetzt, selbst wiederum unter den Schäden der Fehlernährung zu leiden, als es bei einem Kind einer vollernährten Mutter der Fall ist. Deshalb muß die Verhinderung der Fehlernährung kurz vor und kurz nach der Geburt erste Priorität bei allen Ernährungsmaßnahmen haben.

In hochentwickelten, hochtechnisierten Ländern macht es keine Schwierigkeiten, ein Kind vollwertig zu ernähren. So lange auch in Entwicklungsländern das Kind gestillt wird, ist die Gefährdung, daß es bleibende Schäden durch Fehlernährung erleidet, nicht so groß. Man sollte daher in Entwicklungsländern soweit wie möglich dafür sorgen, daß die Kinder gestillt werden. Die Industrialisierung aber geht oft mit einem Rückgang des Stillens einher. Das Problem wird nicht dadurch gelöst, daß man Frischmilch oder Trockenmilch zur Verfügung stellt, denn die schwierigen hygienischen Verhältnisse machen es schwer, eine gesundheitlich einwandfreie Milch anzubieten. So geht die Mutter oft dazu über, Getreidesuppen oder Getreideschleime zu verabreichen. Dies bringt aber das Kind in die Gefahr schwerer Unterernährung. Es ist

vielleicht eines der wichtigsten Ernährungsprobleme, daß man dafür sorgt, daß die Mütter während der Schwangerschaft, und daß dann vor allem die Kleinkinder richtig ernährt werden, ein Problem, das vielleicht wichtiger ist, als die Ernährungshilfe für die Gruppen, denen sie im Rahmen der Entwicklungshilfe jetzt zumeist zuteil wird.

4. Möglichkeiten zur biochemischen Erfassung von Unterversorgung an einzelnen Vitaminen

Während sowohl allgemeine Unterernährung wie Eiweißmangel zu schweren Störungen von Entwicklung und Funktion des zentralen Nervensystems führen, ist kaum etwas darüber berichtet, wie sich diese Formen der Malnutrition auf Entwicklung und Funktion der peripheren Nerven auswirken. Wo über derartige Wirkungen berichtet wurde, sind es vermutlich sekundäre Effekte der Art, daß Störungen der Verdauung oder Resorption zu einer verringerten Ausnutzung der Nährstoffe führen, deren Zufuhr für die Erhaltung einer regelrechten Funktion der peripheren Nerven Voraussetzung ist. Die hier in Frage kommenden Nährstoffe sind in erster Linie einige B-Vitamine.

Bei ausreichender Versorgung kann man bestimmte Mengen des Vitamins selbst oder einzelner seiner Metaboliten im Harn nachweisen (s. Tab. 7).

Tab. 7 Harnuntersuchung bei Vitaminmangel (39)

	Gesunde Erwachsene	
	Niedrige Werte	Mangelwerte
N-Methylnicotinamid:		
mg/6 Stunden	0,2—0,59	< 0,2
mg/g Kreatinin	0,5—1,59	< 0,5
Riboflavin:		
mcg/6 Stunden	10—29	< 10
mcg/g Kreatinin	27—79	< 27
Thiamin:		
mcg/6 Stunden	20—24	< 10
mcg/g Kreatinin	27—65	< 27

Einen guten Aufschluß über den Versorgungszustand versprechen sich zahlreiche Autoren von der Anwendung enzymatischer Methoden. Solche Tests kommen für einige B-Vitamine in Frage, bei denen das betreffende Vitamin Coenzym-Bestandteil ist. Bei Vitamin E beruht ein Enzymtest auf

der vermehrten Membrandurchlässigkeit für bestimmte Enzyme. Die praktische Anwendung derartiger enzymchemischer Methoden soll anhand einiger Beispiele dargelegt werden.

Der erste, der ein thiaminabhängiges Enzym zur Bestimmung des Versorgungszustandes mit diesem Vitamin verwandte, war 1960 Brin (40). Er bestimmte die Transketolaseaktivität in Erythrozyten und ihre Aktivierung durch Thiaminpyrophosphat (TPP). In der Literatur finden sich sehr optimistische (41), aber auch sehr kritische (42) Stimmen. Doch auch die kritischen Autoren negieren die Bedeutung des Tests keineswegs völlig, empfehlen nur weitere Studien der Wirkungsbedingungen, bevor man ein endgültiges Urteil über die Brauchbarkeit des Tests fällen könne. Wir haben in einem Thiamin-Mangel-Versuch, auf den ich später noch zurückkomme, den Transketolasetest auch verwandt, doch sagte er uns über den gewollten Versuchszweck, die Erzeugung eines Thiamin-Mangel-Zustandes, auch nicht mehr aus als das Absinken der Thiaminwerte in Blut und Harn.

Zur Ermittlung des Versorgungszustandes mit Vitamin B₆ bietet sich eine große Anzahl von pyridoxalabhängigen Enzymen an. Bei der Auswahl eines hierfür besonders geeigneten Enzyms stellt sich die Frage, ob es nicht möglich sei, aus reaktionskinetischen Überlegungen heraus vorauszu sehen, welches Enzym die größte Aussicht bietet, als guter Test für den Mangel an dem betreffenden Vitamin zu dienen. Dies scheint jedoch nicht möglich zu sein. Weber und Wiss (43) betonen vielmehr, daß für das unterschiedliche Verhalten verschiedener Enzyme bei Mangel an dem betreffenden Cofaktor weniger die Bindung zwischen Coenzym und Apoenzym als vielmehr die unterschiedliche Lokalisation der Enzyme in verschiedenen Organen bzw. in verschiedenen Zellen und Zellkompartimenten von Bedeutung sei. Als Beispiel hierfür führen sie die Enzyme Kynureninase und Kynurenintransaminase an. Obwohl die Kynureninase eine größere Affinität zum Pyridoxalphosphat hat, nimmt ihre Aktivität bei B₆-Mangel schneller und stärker ab als die der Kynurenintransaminase. Um ein besonders schnell und stark reagierendes „Indikatorenzym“ für B₆-Mangel zu finden, prüften Weber und Wiss das Verhalten verschiedener Enzyme in der Rattenleber. Cysteinsulfinsäure-Decarboxylase und Cystein-Desulfhydrase sinken schnell ab: In der Leber von Ratten, die 2 Wochen Vitamin B₆-frei ernährt waren, ist nach dieser Zeit eine Aktivität der beiden Enzyme praktisch nicht mehr nachzuweisen. Außer dem schon erwähnten Absinken der Kynureninase findet sich nach mehrwöchigem B₆-Mangel im

Gehirn ein starkes Absinken der Cystathionase und der Glutaminsäure-Decarboxylase. Die Aktivität verschiedener Transaminasen nimmt mit fortschreitendem Vitamin B₆-Mangel nur langsam ab. Doch gerade 2 Transaminasen dienen Cinnamon und Beaton (44) als guter Test für die Feststellung des Vitamin B₆-Versorgungszustandes beim Menschen. Sie bestimmten in Erythrocyten bei der Glutaminsäure-Pyruvat-transaminase (GPT) und der Glutaminsäureoxalacetattransaminase (GOT) die Aktivierbarkeit durch FAD. Bei 3 gesunden erwachsenen Männern, denen für eine Woche eine extrem Vitamin B₆-arme Kost (0,06 mg/Tag) gegeben wurde, fanden sie eine gegenüber der Norm stark erhöhte Aktivierbarkeit der beiden genannten Transaminasen durch FAD (s. Tab. 8).

Tab. 8: Aktivierung von Transaminasen bei Vitamin-B₆-Mangel durch FAD (44) (in % der Ausgangswerte)

VP	Enzym	B ₆ -Zufuhr	B ₆ -Mangel
I	GPT	26	110
	GOT	29	65
II	GPT	23	120
	GOT	27	110
III	GPT	15	250
	GOT	22	56

Vor wenigen Monaten haben Glatzle u. a. (45) einen Enzymtest beschrieben, der ein gutes Bild über den Versorgungszustand mit Riboflavin zu geben verspricht. Sie bestimmten in menschlichen Erythrocyten die Stimulierung der NADPH₂-abhängigen Glutathion-Reduktase durch FAD in vitro. Bei 185 Gesunden fanden sie einen Aktivierungskoeffizienten, dessen Werte 1, 2 niemals überschritten. Bei über 100 geriatrischen Patienten dagegen zeigt ein Drittel der Untersuchten Werte, die höher als 1, 2 sind. Nach Verabfolgung von Riboflavin an diese Patienten ließ sich ein Absinken des Aktivierungskoeffizienten auf Normalwerte feststellen. Glatzle u. a. sind daher der Ansicht, daß die Methode gestattet, sich ein gutes Bild über die Versorgung mit Riboflavin zu machen und schon leichte Mangelzustände zu diagnostizieren, die sich sonst der klinischen Feststellung entzogen hätten.

Auf einen Enzymtest bei Vitamin E-Mangel hat 1967 Ohlsen (46) hingewiesen: Das Ansteigen der Creatinphosphokinase im Serum. Er hat jedoch davon abgesehen, den Test

mit anderen Mangelsymptomen zu vergleichen und insbesondere ihn zur Erfassung des Versorgungszustandes zu verwenden. Wir haben den Creatinphosphokinase-Test am Vitamin E-arm gehaltenen Meerschweinchen erprobt und gefunden, daß der Anstieg der Enzymwerte im Serum, vor allem aber auch der Abfall in der Muskulatur das früheste Mangelsymptom ist*. Während sonstige klinische Symptome, insbesondere auch der Erythrocyten-Resistenz-Test erst in der 7.-8. Versuchswoche eine Aussage gestatten, sind die genannten Veränderungen der CPK-Werte schon nach 10 bis 14 Tagen Versuchsdauer festzustellen. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Da Serum wie auch biotisch zu gewinnende Muskelproben ein leicht zugängliches Untersuchungsmaterial darstellen, besteht Aussicht, diese Technik nicht nur am Versuchstier, sondern auch für Studien am Menschen anwenden zu können.

5. Erzeugung von Malnutrition als Methode für ernährungstoxikologische Untersuchungen

Zivilisation und Technik konfrontieren den Menschen mit einer Fülle von Umweltreizen, denen er mit Regulations- und Entgiftungsmechanismen begegnen muß. Zur Beurteilung der Entgiftungsmöglichkeit und dadurch gegebener gesundheitlicher Unbedenklichkeit von allen möglichen Nahrungszusätzen, die sich heute aus unserer Kost nicht mehr wegdenken lassen, dienen üblicherweise Versuche an optimal ernährten Versuchstieren. Aber sind diese Ergebnisse an vollernährten Tieren übertragbar auf den Menschen, dessen Entgiftungskapazität evtl. durch Fehlernährung beschränkt ist? Sollte man nicht prüfen, ob häufig verwandte Nahrungszusätze oder bestimmte Pharmaka oder auch Genußmittel auch dann erwartungsgemäß abgebaut bzw. entgiftet werden, wenn Entgiftungsmechanismen evtl. durch Fehlernährung beschränkt sind?

Die Berechtigung dieser Überlegungen haben wir in Gießen in den letzten Jahren durch Versuche an mit B-Vitaminen nicht vollversorgten Ratten beweisen können: Sulfit, ein Fremdstoff, den man üblicherweise mit vielen Nahrungsmitteln, insbesondere mit Wein und vielerorts mit der Luft aufnimmt, ist bei beschränkter Thiaminzufuhr mehrfach toxisch (Hötzel 47). Die Tierversuche waren uns Veranlassung, die Toxizität mit Wein üblicherweise aufgenommener Sulfitmengen auch am thiaminverarmten Menschen zu prüfen.

* W. Feldheim u. I. El Madfa; Dissertation El Madfa im Druck.

12 junge Männer und Frauen erhielten in einem über 10 Wochen laufenden Versuch eine Kost mit 0,12 mg Thiamin/1000 kcal. Die Thiaminverarmung ließ sich durch den Transketolasetest und durch die Abnahme der Thiaminwerte in Blut und Harn nachweisen. Auch verhältnismäßig hohe Sulfitgaben (400 mg/Tag) führten nicht zu einer zusätzlichen Belastung des Thiaminhaushaltes (48). Das Ergebnis dieses Versuchs mit „gezielter Malnutrition“ war dem Bundesgesundheitsministerium eine wesentliche Unterlage für das neu zu erlassende Weingesetz.

Die Anwendung von Malnutrition als Versuchstechnik findet jetzt auch Erwähnung in Publikationen einiger anderer ernährungswissenschaftlicher und pharmakologischer Laboratorien. So wird die Entgiftungskapazität der Leber bei Thiaminmangel untersucht (Wade 49), und es wird die unterschiedliche Toxizität von Reserpin (Aigner 50) und von Dieldrin im Thiaminmangel beschrieben (Tinsley 50).

Wir selbst haben in Zusammenarbeit mit der Gießener Neurologischen Klinik Versuche mit gezieltem Thiaminmangel wieder aufgenommen. Wir verwenden einen neurophysiologischen Test, die Nervenleitungsgeschwindigkeit im Nervus ischiadicus. Auch hier wird Thiaminmangel kombiniert mit der Wirkung von Sulfit sowie mit Gaben von Alkohol und von Hypnotica. Die Versuche laufen seit etwa einem Jahr. Dabei sehen wir schon jetzt, in der Anwendung von gezielter Malnutrition eine nutzbringende Versuchsmethodik gefunden zu haben.

Ich habe mich bemüht, aus dem großen Gebiet der „Malnutrition“ einiges aufzuzeigen, was das Interesse an der Bearbeitung dieser Problematik wecken oder fördern könnte. Es lag mir daran, aufzuzeigen, wo es allein durch Mitwirkung von Biochemikern und klinischen Chemikern möglich war, zur Diagnostik der verschiedenen Formen von Malnutrition beizutragen und damit Grundlagen für eine erfolgreiche Behandlung zu schaffen. Als einen großen Erfolg in dem Bemühen, die verschiedenen Formen von Malnutrition frühzeitig zu erkennen, würde ich es betrachten, wenn es Biochemikern und klinischen Chemikern gelänge, solche zuverlässigen und schnell auszuführenden Tests aufzufinden, wie wir sie heute etwa zur Früherkennung von Diabetes oder Phenylketonurie bei Routine-Untersuchungen schon anwenden können.

Wenn es mir gelungen sein sollte, darzulegen, daß die Ernährungswissenschaft zahlreiche interessante Ansatzpunkte für die biochemische Forschung bietet, wenn ich damit zu einem besseren Verständnis für viele ernährungswissen-

schaftliche Fragestellungen beigetragen hätte, wäre das Ziel meines Vortrags erreicht. Denn ich bin mir darüber klar, daß die ernährungswissenschaftliche Problematik oft so verwickelt ist, daß sie bei vielen Fragen ohne tatkräftige Mitwirkung naturwissenschaftlicher Disziplinen, vor allem der Biochemie und der klinischen Chemie, zu einer Lösung nicht in der Lage ist.

Literatur

- 1 *Fabry, P.*: Feeding Pattern and Nutritional Adaptations. Butterworths London, 1969
- 2 *Mertz, W.*: Chromium Occurrence and Function in Biological Systems. *Physiological Reviews* 49 (1969) 163
- 3 *FAO Africa Survey Rom*, 1962
- 4 *Béhar, M., N. S. Scrimshaw, M. A. Guzman, J. E. Gordon*: Nutrition and Infection Field Study in Guatemalan Villages, 1959–1964. VIII. An Epidemiological Appraisal of Its Wisdom and Errors. *Arch. Environ. Health* 17 (1968) 814
- 5 *Scrimshaw, N. S., M. Béhar, M. A. Guzman, J. E. Gordon*: Nutrition and Infection Field Study in Guatemalan Villages, 1959–1964. IX. An Evaluation of Medical, Social and Public Health Benefits. With Suggestions for Future Field Study. *Arch. Environ. Health* 18 (1969) 51
- 6 *Grimble, R. F., R. G. Whitehead*: 1. The Relationship between an Elevated Serum Amino Acid Ratio and the Development of other Biological Abnormalities in the Experimentally Malnourished Pig. 2. Changes in the Concentration of Specific Amino Acids in the Serum of Experimentally Malnourished Pigs. 1. *Brit. J. Nutr.* 23 (1969) 791. 2. *Brit. J. Nutr.* 24 (1970) 537
- 7 *Whitehead, R. G., R. F. A. Dean*: Serum Amino Acids in Kwashiorkor. II. An Abbreviated Method of Estimation and Its Application. *Am. J. of Clin. Nutr.* 14 (1964) 320
- 8 *Snyderman, S. E., L. E. Holt, Jr., P. M. Norton, E. Roitman, S. V. Phansalkar*: The Plasma Aminogram. I. Influence of the Level of Protein Intake and a Comparison of Whole Protein and Amino Acid Diets. *Pediat. Res.* 2 (1968) 131
- 9 *Lindblad, B. S., R. J. Rahimtoola, M. Said, Q. Hagne, N. Khan*: The Venous Plasma Free Amino Acid Levels of Mother and Child during delivery III. *Acta Paediat. Scand* 58 (1969) 497
- 10 *Kondakis, X. G., C. Laros*: The Ratio of Plasma Non-Essential to Essential Aminoacids in the Detection of Protein-Calorie Malnutrition Groups. *Nutr. Dieta* 9 (1967) 241
- 11 *McLaren, D. S., W. W. Kamel, N. Ayyoub*: Plasma Amino Acids and the Detection of Protein-Calorie Malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 17 (1965) 152
- 12 *Saunders, S. J., A. S. Truswell, G. O. Barbezat, W. Wittmann, J. D. Hansen*: Plasma Free Aminoacid Pattern in Protein-Calorie Malnutrition. *Lancet* II, 795 1967
- 13 *Arroyave, G.*: Comparative Sensitivity of specific Amino Acid Ratio versus „Essential to Nonessential“ Amino Acid Ratio. *Am. J. of Clin. Nutr.* 23 (1970) 703
- 14 *Whitehead, R. G.*: Hydroxyproline Creatinine Ratio as an Index of Nutritional Status and Rate of Growth. *Lancet* II, 367, 1965
- 15 *Whitehead, R. G.*: The Assessment of Nutritional Status in Protein-malnourished Children. *Proc. of the Nutr. Soc.* 28 (1969) 1
- 16 *Waterlow, J. C., J. M. L. Stephen*: Enzymes and the Assessment of Protein Nutrition. *Proc. of the Nutr. Soc.* 28 (1969) 234
- 17 *Witwack, G., I. N. Williams, L. Chen, C. A. Elvehjem*: A Study of the Relationship of Liver Xanthine Oxidase to Quality of Dietary Protein. *J. Nutr.* 47 (1952) 299
- 18 *Burch, H. B., G. Arroyave, R. Schwartz, A. M. Padilla, M. Béhar, F. Viteri, N. S. Scrimshaw*: Xanthinoxidase in the Liver of Malnourished Children. *J. Clin. Invest.* 36 (1957) 1579

- 19 Schimke, R. T.: Adaptive Characteristics of Urea Cycle Enzymes in the Rat. *J. of Biol. Chem.* 337 (1962) 459
- 20 Riih , N. C. R., J. Suikonen: Development of Urea-Synthesizing Enzymes in Human Liver. *Acta Paediat. Scand.* 57 (1968) 121
- 21 Chow, B. F., R. Sherwin, A. Mahsueh, B. N. Blackwell, R. Q. Blackwell: Growth and Development of Rats in Relation to the Maternal Diet: A Review. *Bibl. Nutr. et Dieta* 11 (1969) 45
- 22 Lee Chie-Jen, B. F. Chow: Protein Metabolism in the Offspring of Underfed Mother Rats. *J. Nutr.* 87 (1965) 439
- 23 Zeman, F. J., E. C. Stanbrough, R. E. Shrader: Effect of Maternal Protein Deficiency on Cellular Development in the Fetal Rat. *Feder. Proc.* 28 (1969) 488
- 24 Tumbleson, M. E., O. W. Tinsley, L. A. Corwin, Jr., R. E. Flatt, M. A. Flynn: Undernutrition in Young Miniature Swine. *J. Nutr.* 99 (1969) 505
- 25 Dobbing, J.: Undernutrition and the Developing Brain: the Relevance of Animal Models to the Human Problem. GEN-Meeting Mai 1970
- 26 Chase, H. P., W. F. B. Lindsley, jun., D. O'Brien: Undernutrition and Cerebellar Development. *Nature* 221 (1969) 554
- 27 Dickerson, J. W. T., J. Jarvis: The Effect of Undernutrition and Subsequent Rehabilitation on the Growth and Chemical Composition of the Cerebellum, Brainstem and Forebrain of the Rat. *Proc. of the Nutr. Soc.* 29 (1970) 4A
- 28 Winick, M.: Malnutrition and Brain Development. *J. of Pediat.* 74 (1969) 667
- 29 Winick, M., A. Noble: Cellular Response in Rats during Malnutrition at Various Ages. *J. Nutr.* 89 (1966) 300
- 30 Culley, W. J., R. O. Lineberg: Effect of Undernutrition on the Size and Composition of the Rat Brain. *J. Nutr.* 96 (1968) 375
- 31 Winick, M.: Effects of Severe Early Malnutrition on Cellular Growth of Human Brain. *Pediat. Res.* 3 (1969) 181
- 32 Winick, M., P. Rosso: Head Circumference and Cellular Growth of the Brain in Normal and Marasmic Children. *J. of Pediat.* 74 (1969) 774
- 33 Graham, G. C.: Effect of Infantile Malnutrition on Growth. *Fed. Proc.* 26 (1967) 139
- 34 Cardenas, G., O. Lopez, O. Lema, F. Espinal, L. E. Echeverry, H. Velez: Cephalometric Study in 310 Children from a Malnourished Community. *Z. Morph. Antrop.* 61 (1969) 224
- 35 Barnes, R. H.: Experimental Animal Approaches to the Study of Early Malnutrition and Mental Development. *Fed. Proc.* 26 (1967) 144
- 36 Cravioto, J., E. R. Delivardie, H. G. Birch: Nutrition, Growth and Neuro-integrative Development: An Experimental and Ecological Study. *Pediatrics* 38 (1966) 319
- 37 Champakam, S., G. Srikantia, C. Gopalan: Kwashiorkor and Mental Development. *Am. J. of Clin. Nutr.* 21 (1968) 844
- 38 Cabak, V., R. Najdanvic: Effect of Undernutrition in Early Life on Physical and Mental Development. *Arch. Disease Childhood* 40 (1965) 532
- 39 Jelliffe, D. B.: The Assessment of the Nutritional Status of the Community World Health Organization. Genf 1966
- 40 Brin, M., Mary Tai, A. S. Ostashever, H. Kalinsky: The Effect of Thiamine Deficiency on the Activity of Erythrocyte Hemolysate Transketolase. *J. Nutr.* 71 (1960) 273
- 41 Cong, Y. H., G. S. Ho: Erythrocyte Transketolase Activity. *Am. J. of Clin. Nutr.* 23 (1970) 261
- 42 Bamji, M. S.: Transketolase Activity and Urinary Excretion of Thiamin in the Assessment of Thiamin-Nutrition Status of Indians. *Am. J. of Clin. Nutr.* 23 (1970) 52
- 43 Weber, F., O. Wiss: „Vitamine“. Grenzsch 1968
- 44 Cinnamon, A. D., J. R. Beaton: Biochemical Assessment of Vitamin B₆ Status in Man. *Am. J. Clin. Nutr.* 23 (1970) 696
- 45 Glatzle, D., W. F. Körner, S. Christeller, O. Wiss: Method for the Detection of a Biochemical Riboflavin Deficiency Stimulation of NADPH-Dependent Glutathione Reductase from Human Erythrocytes by FAD in vitro Investigations on the Vitamin B₆ Status in Healthy People and Geriatric Patients. *Internat. J. Vit. Res.* 40 (1970) 116
- 46 Olson, R. E.: Are we Looking at the Right Enzyme Systems? *Am. J. Clin. Nutr.* 20 (1967) 604
- 47 H tzel, D.: Einfluß suboptimaler Versorgung mit B-Vitaminen auf die Belastungsfähigkeit des Stoffwechsels. Behrs-Verlag, Hamburg 1962
- 48 Hötzel et al., E. Muskat, I. Bitsch, H. D. Cremer et al.: Thiaminmangel und Unbedenklichkeit von Sulfit für den Menschen. *Internat. Zschr. Vit. Forsch.* 39 (1969) 372 und 40 (1970) 46
- 49 Wade, A. E. et al.: Effect of Dietary Thiamine Intake on Hepatic Drug Metabolism in the Male Rat. *Biochem. Pharmacol.* 18 (1969) 2288
- 50 Aigner, A.: Experimentelle Tauben-Beriberi und der Einfluß von Reserpin. *Arch. Internat. Pharmacodyn.* 178 (1969) 339
- 51 Tinsley, I. J.: An Interaction of Dieldrin with Thiamine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 129 (1968) 463

Prof. Dr. H. D. Cremer
 Institut für Ernährungswissenschaft I der Justus Liebig-Universität Gießen,
 6300 Gießen, Wilhelmstr. 20