

Die Bedeutung der Spurelemente für die Ernährung des Menschen*)

Von Prof. H. Aebi (Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern)

Während man über die Hauptnährstoffe, wie auch über die Vitamine, recht gut orientiert ist, sind unsere Kenntnisse über die Klasse der Spurelemente (Oligo-elemente) – was die menschliche Ernährung betrifft – mehr als dürftig. Dieser Lückenhaftigkeit ist es wohl zuzuschreiben, daß die Bedeutung, welche ihnen als Nahrungsfaktoren beigemessen wird, sehr umstritten ist: Die einen sehen in ihnen ein zu vernachlässigendes Anhängsel, andere legen ihnen sagenhafte Bedeutung zu. Dieser Mangel an exakten Kenntnissen mag teilweise darauf zurückzuführen sein, daß bei der Erforschung des Stoffwechsels dieser Spurelemente mit großen methodischen Schwierigkeiten zu kämpfen ist. Andererseits will es scheinen, daß man in den vergangenen Jahrzehnten den Spurelementen – angesichts der großen Fortschritte auf dem Gebiet der Vitamine – nicht ganz diejenige Beachtung geschenkt hat, die sie verdienen. Da besonders in jüngster Zeit wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten, mag ein kurzgefaßter Überblick wünschenswert erscheinen. Vitamine und Spurelemente sind exogene Wirkstoffe; während es sich bei den ersterwähnten um kompliziert gebaute organische Verbindungen von labiler Struktur handelt, werden die Spurelemente dem Körper als Salze oder gar in freier Form zugeführt; deswegen werden sie auch gelegentlich «anorganische Vitamine» genannt. Bei beiden Wirkstoffgruppen stützt sich die Definition auf den Begriff der kleinen Quantität («Spur») und auf denjenigen der Unentbehrlichkeit.

Die Schwierigkeiten beginnen nun bereits damit, daß die Auslegung des ersten Begriffes recht willkürlich ist. Einmal wird mangels Kenntnissen nicht der Tagesbedarf, sondern der Körperbestand an den einzelnen Elementen als Richtlinie genommen (Tab. 1); ferner ist umstritten, welche Menge noch als «Spur» angesehen werden darf, ob z. B. das Eisen, das im Mittel 0,005% des Körperbestandes ausmacht, noch dazu gerechnet werden soll oder nicht. In der Regel pflegt man die 11 mengenmäßig dominierenden Elemente, welche mehr als 99,5% des Körpers ausmachen, als «plastische Elemente» zu bezeichnen und stellt diesen die Spurelemente gegenüber. Da bis jetzt insgesamt etwa 50 Elemente im Körper des Säugers nachgewiesen werden konnten, ist die in Tab. 1 gegebene Liste sehr unvollständig und enthält lediglich die mengenmäßig und vielleicht auch hinsichtlich ihrer Bedeutung dominierenden Vertreter. Obgleich es recht problematisch erscheinen mag, die elementare Zusammensetzung des Menschen mit derjenigen der Erdkruste in Beziehung zu bringen, so führt ein derartiger Vergleich zum interessanten Ergebnis (Fig. 1), daß von

*) Nach einem Referat, gehalten am 26. I. 1956 in Zürich anlässlich der Konferenz der erweiterten Pflanzenbaukommission des schweizerischen landwirtschaftlichen Vereins.

Die Elementarzusammensetzung des Menschen

A. Mengenelemente («éléments plastiques»)

Element	Körperbestand		Mittlere Häufigkeit in der Erdkruste		Vorkommen im Körper
	Prozentuales Vorkommen	Absolutmenge*)	Rangfolge	g/kg	
1. O	63%	44 kg	1	494	Bau- und Betriebsstoffe (Eiweiße, Fette, Kohlehydrate) und Wasser (ca. 60%) Knochensubstanz (Asche enthält ca. 85% Ca-Phosphat)
2. C	20%	14 kg	12	0,87	
3. H	10%	7 kg	9	8,8	
4. N	3%	2,1 kg	19	0,30	
5. Ca	1,5%	1 kg	5	36,3	
6. P	1,0%	0,7 kg	13	0,79	
} 98,5%					
7. K	0,25%	170 g	7	25,9	Bestandteile des Elektrolytmilieus (d.h. der in Geweben und Körpersäften vorkommenden Salze)
8. S	0,2%	140 g	14	0,50	
9. Cl	0,1%	70 g	15	0,48	
10. Na	0,1%	70 g	6	28,3	
11. Mg	0,04%	30 g	8	21,0	
} ca. 1%					

B. Spurelemente («éléments catalytiques»; Oligo-Elemente)

Element	Körperbestand		Absolutmenge*)	Mittlere Häufigkeit in der Erdkruste		Unentbehrlichkeit erwiesen
	Prozentuales Vorkommen**)			Rangfolge	g/kg	
12. Fe	0,007	= 70 ppm	5 g	4	51,0	+
13. Zn	0,003	= 30 ppm	2 g	29	0,04	+
14. F	0,001	= 10 ppm	0,8 g	20	0,27	(+)
15. Si	0,000 7	= 7 ppm	0,5 g	2	276	
16. Cu	0,000 4	= 4 ppm	0,3 g	24	0,10	+
17. Br	0,000 3	= 3 ppm	0,2 g	45	0,006	
18. Al	0,000 15	= 1,5 ppm	100 mg	3	88,2	
19. Mn	0,000 1	= 1 ppm	70 mg	11	0,93	+
20. Sn	0,000 1	= 1 ppm	70 mg	31	0,04	
21. Pb	0,000 1	= 1 ppm	50 mg	35	0,016	
22. J	0,000 05	= 0,5 ppm	30 mg	64	0,000 3	+
23. Co	0,000 03	= 0,3 ppm	20 mg	30	0,040	+
24. Mo	0,000 03	= 0,3 ppm	20 mg	37	0,015	(+)
25. As	0,000 01	= 0,1 ppm	5 mg	47	0,005	

*) Bei Annahme eines mittleren Körpergewichtes von 70,0 kg.

***) Der in der angelsächsischen Literatur häufig verwendete Ausdruck ppm (parts per million) bedeutet Gewichtsteile in mg bezogen auf 1 kg.

allen Spurelementen einzig das Jod einen positiven Anreicherungsfaktor aufweist. Viele der übrigen Spurelemente sind im Organismus sogar in einer Konzentration zu finden, die viele tausendmal geringer ist, verglichen mit derjenigen der Erdkruste. Meist handelt es sich um Metalle. Bei den Nichtmetallen scheint vor allem das Silizium von den tierischen Organismen ausgeschlossen zu werden.

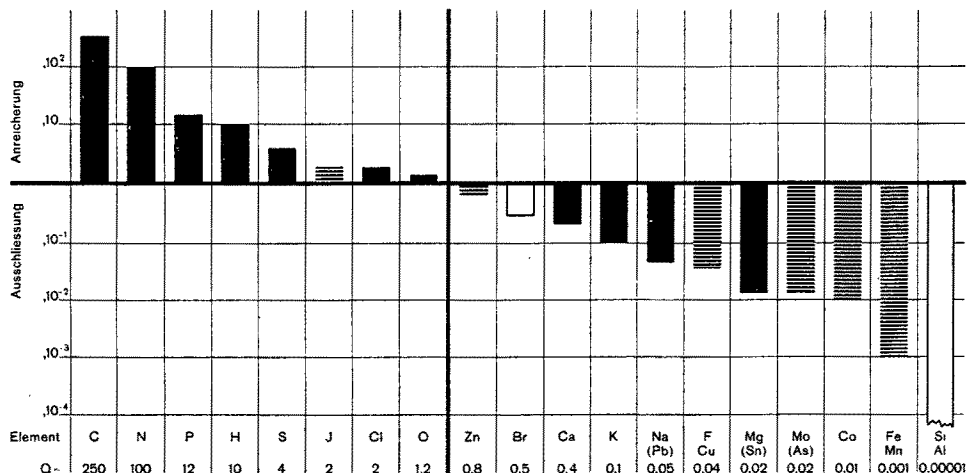


Fig. 1. Elementarzusammensetzung von Erdkruste und Mensch

(nach Holtz und Flaschenträger)

$$\text{Quotient } Q = \frac{\text{mittl. Vorkommen im Organismus}}{\text{mittl. Vorkommen in der Erdkruste}}$$

Schwarz: Mengenelemente; gestrichelt: unentbehrliche Spurelemente; weiß: übrige Elemente.

Der zweite in der Definition enthaltene Begriff ist derjenige der Unentbehrlichkeit. Damit ist auch schon ausgesagt, daß der Nachweis eines Elementes als Körperbestandteil für sich allein noch nicht genügt, um ihm die Bedeutung eines lebenswichtigen Spurenstoffes zuzuordnen. Die Entscheidung, ob es sich hierbei um ein eigentliches, essentielles Spurelement oder nur um einen inerten, zufälligen «Mitläufer» handelt, ist nun sehr schwer zu treffen. Der direkte Nachweis der Unentbehrlichkeit ist bis heute bei den Spurelementen – im Gegensatz zu den Vitaminen – nur in relativ wenigen Fällen erbracht worden. Zur Gruppe der für Mensch und Säuger unentbehrlichen Spurelemente dürfen heute die Metalle Eisen, Kupfer, Kobalt, Mangan, Molybdän und Zink sowie die Halogene Jod und Fluor gerechnet werden. Es ist sehr wohl möglich, daß diese Liste noch erweitert werden muß, insbesondere weil die Spurelementforschung seit einigen Jahren eine beträchtliche Intensivierung erfahren hat und leistungsfähigere Bestimmungsmethoden entwickelt worden sind. Der Nachweis, daß es sich bei einem Spurenstoff um ein echtes Spurelement und nicht nur um einen zufälligen «Mitläufer» handelt, kann indirekt auf analytischem Wege oder besser direkt im biologischen Experiment erbracht werden. Der erst-erwähnte Weg ist deswegen viel häufiger benützt worden, weil er im allgemeinen leichter gangbar ist.

Leider kommt jedoch weder dem Vorkommen an sich noch dem Nachweis einer Speicherung des betreffenden Elementes im Organismus irgendeine Beweiskraft zu. Eine Anhäufung im Körper kann nämlich dadurch zustande

kommen, daß ein Element nur deswegen aufgenommen und in den Geweben eingebaut wird, weil dieses chemische Eigenschaften aufweist, welche denjenigen eines lebenswichtigen Elementes sehr ähnlich sind. Solche «Verwechslungen», die infolge der nahen chemischen Verwandtschaft auftreten können, sind bekannt bei der Klasse der Halogene, indem Brom – allerdings nur unter bestimmten Bedingungen – sein nächsthöheres Homologes im periodischen System der Elemente, das Jod, zu verdrängen resp. zu ersetzen imstande ist. Am ausgeprägtesten tritt eine derartige Substitution indessen beim Schwefel in Erscheinung, indem dieser bei reichlicher Zufuhr von Selen durch dieses sehr wahrscheinlich körperfremde und nicht lebenswichtige Element infolge der chemischen Ähnlichkeit ersetzt werden kann. Da sich die analogen Selenverbindungen (z. B. Selen-Zystin) im Organismus jedoch nicht gleich verhalten wie ihre Schwefel-Analogen, kann es in der Folge zu Erkrankungen kommen. Bekannt ist in dieser Hinsicht die besonders in den Staaten South Dakota und Wyoming vorkommende Alkali-Krankheit, welche das auf selenreichen Böden weidende Vieh zu befallen pflegt. Körperfremde Stoffe, besonders Schwermetalle, können sich auch dann im Körper anreichern, wenn das beschränkte Ausscheidungsvermögen mit der Aufnahme nicht mehr Schritt zu halten vermag (z. B. beim Blei, Chrom, Quecksilber). Gelingt es indessen einen derartigen Spurenstoff als Bestandteil einer lebenswichtigen, körpereigenen Verbindung zu identifizieren, dann spricht dieser Befund dafür, daß es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein echtes Spurelement handelt. Maßgebend ist somit nicht die Gegenwart an sich, sondern die Bindungsart, die funktionelle Bedeutung der chemischen Verbindung, in welche das Spurelement eingebaut ist. Wie unten ausgeführt werden soll, konnte in den letzten Jahrzehnten eine ganze Anzahl von körpereigenen Wirkstoffen (Hormone und Fermente) isoliert werden, welche in ihrem Molekül Spurelemente als essentiellen Baustein enthalten.

Viel weniger erfolgreich waren bisher die Bemühungen, die Unentbehrlichkeit eines Elementes im Tierversuch durch Fütterung einer Mangelkost direkt zu beweisen. Die Hauptschwierigkeit besteht hier darin, die Bestandteile solcher Futtermische von den Resten desjenigen Spurenstoffes, dessen Wirkung geprüft werden soll, gänzlich zu befreien. Dazu kommt noch, daß auch das Trinkwasser wie auch die ganze Umgebung überhaupt gar nichts davon enthalten darf, sofern das Versuchsergebnis nicht gefälscht werden soll. Erschwerend ist ferner, daß solche Versuche über Monate ausgedehnt werden müssen, weil es angesichts des sehr geringen Bedarfes lange dauert, bis es zur Erschöpfung der körpereigenen Reserven kommt. So wie die fettlöslichen Vitamine, werden auch verschiedene Spurelemente vorzugsweise in der Leber gespeichert (z. B. Eisen und Kupfer, vgl. Tabelle 2). Treten bei einer derartigen Mangelkost nach bestimmter Latenzzeit charakteristische Ausfallserscheinungen auf und lassen sich diese nach Zugabe des entzogenen Stoffes wieder aufheben, dann erst ist der Beweis für dessen Unentbehrlichkeit erbracht. Es darf daher nicht

Tabelle 2: Bedarf, Vorkommen und Funktion einiger unentbehrlicher Spurelemente

Element	mittlerer Tagesbedarf für den Menschen	Vorkommen in Blut und Organen	Bindungsart	Funktion
Eisen	10–15 mg	Hämoglobingehalt des Blutes: 16 g/100 ml Serum-Eisen: Mann 120 $\gamma\%$ Frau 95 $\gamma\%$ Funktions-Eisen in den Organen 1–2 mg% Reserve-Eisen in der Leber ca. 50 mg%	a) <i>Transport-Eisen</i> in den Chromoproteiden Hämoglobin (Erythrozyten) und Myoglobin (bes. Muskulatur); beide enthalten 0,3% Fe ^{II} b) <i>Funktions-Eisen</i> in den eisenhaltigen Fermenten Cytochrome A, B, C; Cytochromoxydase, Peroxydase und Katalase. c) <i>Reserve-Eisen</i> , eingebaut in Eiweiß: Ferritin (23% Fe!)	Transport des Sauerstoffs von den Lungen in die Gewebe resp. Festhaltung einer O ₂ -Reserve in den Organen (Reversible O ₂ -Bindung). Wichtige Glieder in der Kette der Gewebsatmung (Elektronenübertragung durch die Valenzwechsel des darin enthaltenen Eisens). Speicherung in Leber, Milz und Knochenmark
Kupfer	2–3 mg	Blut: 100–150 $\gamma\%$ Leber: ca. 1 mg% (Fötus 5 mg%)	Blut: gebunden an Coeruloplasmin Gewebe: in der Butyryl-Coenzym A Dehydrogenase; in Phenolase und Ascorbinsäureoxydase weitere Cu-Verbindungen vermutet!	Fördert die Blutbildung (Hämoglobinsynthese); nötig für die Synthese der Cytochromoxydase
Kobalt	ca. 1 mg (für Schaf und Rind)	Serum: ca. 1 $\gamma\%$ Leber: 30 $\gamma\%$	Bestandteil des Cyano-Cobalamins Vitamin B ₁₂ (4,5% Co)	Nötig für Nucleinsäuresynthese und Bildung des Blutfarbstoffes
Mangan	3–5 mg	Blut: 2–10 $\gamma\%$ Leber: 0,2 mg%	In der Arginase und in Peptidasen; Aktivator von Phosphatasen und Proteinasen	Einfluß auf Laktation und Geschlechtsdrüsen?
Zink	5–20 mg	Blut: 0,5–1 mg% Leber: 2–10 mg% Pankreas: 3–10 mg% Chorioidea (Auge) 30–700 mg%	Bestandteil von Carboanhydrase und Carboxypeptidase	–
Molybdän	unbekannt	Blut: 10 $\gamma\%$ Leber: 0,02–0,1 mg%	Bestandteil der Xanthin-oxydase, resp. Aldehydoxydase (Metall-Flavoprotein)	–
Jod	0,1–0,2 mg	Serum: 6–10 $\gamma\%$ (wovon ca. 80% an ein Glykoprotein gebunden) Schilddrüse: 20–50 mg%!	Als Bestandteil der Schilddrüsenhormone (Thyreoglobulin; Thyroxin (65,4% Jod!), Tri-jodothyronin)	Regulation der Gewebsatmung resp. des Ruheumsatzes

verwundern, daß die direkte Beweisführung in dieser klassischen Form erst für Eisen und Jod erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die spezifischen Störungen bestehen beim Eisenmangel vor allem in einer graduell stärker werdenden Blutarmut, weil das für die Hämoglobinsynthese erforderliche Eisen fehlt. Der Beeinflussung der Wachstumsgeschwindigkeit allein kommt in dieser Hinsicht keine Beweiskraft zu, da es sich um die Antwort auf einen unspezifischen Reiz handeln kann. So bewirken kleinste Mengen von Arsen als Futterzusatz beim Geflügel unter anderem eine Beschleunigung des Wachstums. Da keine Anhaltspunkte für die Unentbehrlichkeit des Arsens bestehen, ist anzunehmen, daß es sich um einen unspezifischen Reiz handelt; besonders deshalb, weil dieser Effekt erst bei Dosen, die an der Toxizitätsgrenze liegen, auftritt.

Der tägliche Bedarf des Menschen an unentbehrlichen Spurelementen ist mengenmäßig von gleicher Größenordnung (0,1–10 mg/Tag) wie derjenige an Vitaminen (0,01–100 mg/Tag). Gleichwohl bestehen grundsätzliche Unterschiede. Die Spurelemente haben als Nahrungsfaktor wohl deshalb keine so große praktische Bedeutung erlangt wie die Vitamine, weil der Minimalbedarf wegen ihrer chemischen Beständigkeit praktisch immer gedeckt ist. Während es bei der Lagerung, Konservierung und vor allem bei unsachgemäßer Zubereitung der Nahrung zu einer Dezimierung des Vitamingehalts kommen kann, ist bei den Spurelementen, besonders bei den Metallen, eher das Gegenteil der Fall. Langdauernde Berührung oder mechanische Bearbeitung der Nahrung mit metallischen Gegenständen kann eine bemerkenswerte Zunahme des Gehaltes an Eisen (Behälter), Aluminium, Kupfer (Kochgeschirr) oder Zinn (Büchsen) zur Folge haben. Glücklicherweise handelt es sich hier mehrheitlich um Metalle, die entweder nur dem tatsächlichen Bedarf entsprechend resorbiert werden (Eisen), oder um solche, die sich im Stoffwechsel relativ indifferent verhalten (Aluminium). Dazu kommt noch, daß eine abwechslungsreiche Kost dem Menschen praktisch immer die von ihm benötigte «Garnitur» an Spurelementen, die er zur Erhaltung seiner Gesundheit braucht, zu geben vermag. Die Gefahr einer sehr einseitigen Spurelementversorgung besteht nur dann, wenn die Nahrung ausschließlich von ein und demselben Standort stammt. In solchen Fällen weisen bereits die Pflanzen dieser Gegend eine Spurelementzusammensetzung auf, welche dem Bedarf des Organismus nicht in allen Teilen gerecht wird. Da sich ein solcher Mangel nur dann voll auswirkt, wenn weder andere Nahrungsstoffe (Fleisch!) noch das Trinkwasser dieses Manko ausgleichen, sind ausgeprägte Spurelement-Mangelkrankheiten bisher nur bei herbivoren Tieren (Rind, Schaf) beobachtet worden. Beispiele hierfür sind der erstmals in Australien beobachtete «enzooting Marasmus» als Kobaltmangelkrankheit des Rindes und die bei manganfreiem Futter auftretende und durch Mangangaben heilbare «Perosis» des Geflügels.

Der Bedarf des Menschen an Spurelementen wird in erster Linie durch die pflanzlichen Produkte, wie Obst, Gemüse, Zerealien usw., gedeckt (vgl. Ta-

Tabelle 3: Der Gehalt einiger Nahrungsmittel an Spurelementen (in ppm = mg/kg)

	Eisen	Kupfer	Kobalt	Mangan	Zink	Jod	Fluor
Muskelfleisch	50	1	0,002	0,2-1	50	0,006-0,03	1,3
Leber	200-300	10-100	0,02-0,06	2-4	25-80	0,02-0,1	1,5
Meerfisch	50	1-5	0,1-50	0,1-0,5	4-8	0,07-2,4	1-10
Kuhmilch	0,3-3	0,2-0,5	0,01	0,04	2-4	0,04-0,07	0,1-1,0
Eier	10	2-4	-	0,2-0,5	10	0,01-0,08	0,1-0,4
Kartoffeln	20	2-3	0,01-0,02	2-5	2-4	0,01-0,04	0,07
Weizen	20	7	0,01	27	20	0,01-0,06	0,7
Mais	60	2-7	0,01-0,07	6-10	10-20	0,01	0,6
Kopfsalat	300	0,4	0,2-3	5	0,8-2	0,05	0,3
Tomaten	150	0,6	1-3	-	0,4-0,6	-	0,1
Spinat	400	1,2	0,2-3	7	2-10	-	0,4
Bohnen	6	1-8	0,03-0,1	20	-	0,024	0,1

belle 3). Dies deshalb, weil Pflanzen Mineralstoffe in einem Ausmaß zu speichern pflegen, das weit über den Eigenbedarf hinausgeht. Da die Pflanzen bei der Aufnahme offenbar nur eine beschränkte Selektion ausüben, ist die Zusammensetzung des Spurelementangebotes des Bodens indirekt auch für den Menschen von Bedeutung. In unserem Land bieten Bodenbeschaffenheit und Bewirtschaftung dafür Gewähr, daß die landwirtschaftlichen Erzeugnisse alle diejenigen Spurelemente, die der Mensch braucht, in genügender Menge enthalten. Eine zusätzliche Düngung des Bodens mit Spurelementen hat sich nur ausnahmsweise als notwendig erwiesen. Fleisch und Fleischprodukte sind mit Ausnahme der Leber relativ arm an Spurelementen; sie sind indessen in einem Mengenverhältnis darin enthalten, wie sie vom menschlichen Organismus benötigt werden. Die Leber als hauptsächliches Speicherorgan für die Schwermetalle unter den Spurelementen weist einen recht hohen Gehalt an Eisen, Kupfer, Mangan und Zink auf. Demgegenüber ist das Fleisch der Meerfische sehr reich an den Halogenen Jod und Fluor. Die in Tabelle 3 zusammengestellten Gehaltsangaben, welche ohnehin nur als grobe Näherung bewertet werden dürfen, sind nun nicht allein maßgebend, ob ein bestimmtes Nahrungsmittel als gute oder schlechte Quelle für unsere Spurelementversorgung angesprochen werden darf. Ebenso wichtig ist die Form, in der es vorliegt. So kann z. B. das im Fleisch enthaltene Eisen in geringerem Ausmaß verwertet, d. h. von der Darmwand aufgenommen werden als das im Spinat enthaltene Eisen.

Die Nahrungsaufnahme ist indessen nicht der einzige Weg, auf welchem Spurelemente in den Körper gelangen können. Das Trinkwasser spielt – je nach Gegend – eine mehr oder weniger bedeutende Rolle bei der Versorgung

mit den Halogenen Jod und Fluor (0,1–1 mg F resp. 0,5–1 μ g J pro Liter Wasser). Da in der Schweiz die wünschenswerte Konzentration im Trinkwasser meist nicht erreicht wird, trägt die im Vollsalz enthaltene Menge Jod (10 mg/kg) wesentlich zur Deckung des Jodbedarfes bei. Dasselbe gilt auch für die erst vor kurzem versuchsweise eingeführte Fluorierung des Kochsalzes. Auf die Bedeutung dieser Maßnahmen für die Bekämpfung des Kropfes resp. der Zahnkaries sei hier lediglich hingewiesen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß Spurelemente auch durch direkten Kontakt (Quecksilber, Blei) oder via Atemwege, sei es in Dampfform oder in Gestalt feinsten Partikel aus der Luft (Jod, Quecksilber, SiO₂) aufgenommen werden können.

Wäre bei der Versorgung des Organismus mit Spurelementen die Deckung des Mindestbedarfes allein ausschlaggebend, so brauchte man diesen Nahrungsfaktoren in der Tat keine weitere Bedeutung beizumessen; angesichts ihrer Stabilität wäre bei gemischter, abwechslungsreicher Kost ein Mangel wohl kaum zu befürchten. Es sind jedoch die folgenden beiden Besonderheiten in ihrem Verhalten, derentwegen sie gleichwohl unsere volle Beachtung erfordern: Bei den meisten Spurelementen liegt die Toleranzgrenze bereits bei relativ kleinen Dosen. Ferner wird die Versorgungslage durch das Bestehen von Synergismen und Antagonismen, ja sogar durch eine beschränkte gegenseitige Vertretbarkeit kompliziert. Zur ersterwähnten Besonderheit ist zu bemerken, daß die optimale Zufuhr bei den meisten Spurelementen einen relativ schmalen Bereich darstellt, welcher nach unten durch den Mindestbedarf und nach oben durch die Toxizitätsschwelle begrenzt wird. Während es bei den Vitaminen üblich, ja sogar erwünscht ist, die Zufuhr zur Sicherstellung einer guten Versorgungslage möglichst groß zu halten, so könnte ein analoges Vorgehen bei den Spurelementen schlimme Folgen nach sich ziehen. Da bei diesen die sogenannte Sicherheitsspanne – d.h. der Bereich zwischen Mindestdosis und der zulässigen Höchstmenge – recht klein ist, besteht zwischen der Deckung des normalen Bedarfes und der Einnahme schädlich wirkender Dosen nur ein relativ kleiner Spielraum. Während diese Marge bei den wasserlöslichen Vitaminen praktisch unendlich ist und bei den fettlöslichen Vitaminen in die Größenordnung von 1 : 1000 zu liegen kommt, beträgt diese für eine ganze Reihe von Spurelementen weniger als 1 : 10. So wird z. B. ein Fluorgehalt des Trinkwassers von unter 0,5 mg/l bereits als ungenügend und ein solcher von 1 mg/l als optimal betrachtet. Andererseits muß bei einer Konzentration von 2 bis 4 mg/l – wenigstens bei längerer Einwirkungsdauer – mit lokalen Symptomen, wie gefleckter Zahnschmelz, oberhalb 5 mg/l sogar mit allgemeinen Schädigungen (Fluorose) gerechnet werden. In der Regel ist bei der Versorgung mit Spurelementen das Hauptaugenmerk weniger auf das Minimum als darauf zu richten, daß die Toleranzgrenze nicht überschritten wird. Dies gilt vor allem für die Schwermetalle, die dem Menschen im heutigen Zeitalter der Technik in stets vermehrtem Maße unfreiwillig zugeführt werden.

Damit ist bereits ausgesagt, daß bei zahlreichen Spurelementen die Gewährleistung einer optimalen Versorgung nicht nur eine Frage der Ernährungsweise allein ist, sondern ein Problem, das ebenso sehr in die Domäne der Gewerbehygiene und Toxikologie übergreift. Im Vordergrund des Interesses stehen hier diejenigen Schwermetalle, welche sich wegen ihrer äußerst niedrigen Toleranzgrenze durch besondere Gefährlichkeit und Unberechenbarkeit auszeichnen, wie z. B. Blei und Quecksilber. Dank den Fortschritten auf dem Gebiet der Gewerbehygiene ist die Bleivergiftung nicht mehr die bevorzugte Vergiftung verschiedener Berufsklassen. Ansehnliche Mengen von Blei sind indessen auch normalerweise im Blut (10–30 $\gamma\%$) und in den Organen, besonders den Knochen (1–5 mg%) von Individuen zu finden, die im Beruf nie speziell mit Blei in Berührung gestanden sind. Man schätzt die mittlere tägliche Bleiaufnahme auf 0,3–0,4 mg. Diese Menge wird zur Hälfte mit der Nahrung aufgenommen, rund 0,1 mg stammen aus dem Trinkwasser und mindestens weitere 0,1 mg sollen via Atemwege in den Körper gelangen. Wenn in Betracht gezogen wird, daß die Toleranzgrenze für Blei bereits bei einer täglichen Aufnahme von 1 mg erreicht ist, dann wird verständlich, weshalb man sich über das Ausmaß der Luftverunreinigung («air pollution») Sorgen zu machen beginnt. Der relativ große Bleigehalt des Straßenstaubes ist wohl in erster Linie auf die Verwendung von Treibstoffen mit Bleizusatz zurückzuführen, wobei diese kritische Dosis bereits in 2–3 ml Benzin enthalten ist. Der Prozentsatz an Blei, der mit den Abgasen in die Außenluft gelangt, wird je nach Versuchsanlage, mit 20–60 % des im Benzin vorhandenen Bleis angegeben. Die Beurteilung der Lage wird beim Blei dadurch erschwert, daß der Blutgehalt mit der Schwere der Intoxikation nicht parallel geht und daß chronische Bleivergiftungen leichten Grades wegen ihrer unspezifischen Symptome oft schwer zu erkennen sind. Im Gegensatz hierzu dürfen die «Zivilisationsmetalle» Aluminium und Zinn, die in relativ beträchtlicher Menge in der Nahrung vorhanden sind, als harmlos angesehen werden. Die tägliche Zufuhr an Aluminium (meist als Al_2O_3) schwankt je nach Kost und vor allem je nach Zubereitungsweise (Geschirr!) zwischen 1 bis 20 mg, wovon allerdings nur ein Bruchteil resorbiert wird. Für alle diese Metalle – ob toxisch oder indifferent – ist die Erfüllung einer lebenswichtigen Funktion im Körper zwar wenig wahrscheinlich. Solange es jedoch der Forschung nicht gelungen ist, diesen Nachweis einwandfrei zu erbringen, muß die Frage grundsätzlich offen gelassen werden.

Ein weiteres für die Spurelemente charakteristisches Verhalten stellen die Synergismen und Antagonismen dar, welche zwischen einzelnen Vertretern bestehen. Zu den ersteren zählen diejenigen Gruppen von Spurelementen, deren Komponenten einander in ihrer Wirkung gegenseitig zu unterstützen scheinen, z. B. die fördernde Wirkung von Eisen, Kupfer und Kobalt auf die Blutbildung. Dabei braucht allerdings der Angriffspunkt nicht unbedingt derselbe zu sein. So wird das Eisen bei der Bildung des Blutfarbstoffes in stöchiometrischem

Verhältnis in das Protoporphyringerüst eingebaut; andererseits kommt den Synergisten Kupfer und Kobalt bei der Hämoglobinsynthese offenbar katalytische Wirkung zu (vgl. Tabelle 2). Die Tatsache, daß bei experimentell erzeugtem Kupfermangel nicht nur eine Anämie auftritt, sondern auch die Bildung der chemisch verwandten Atmungsfermente (z.B. Zytochromoxydase) gehemmt ist, spricht für diese Annahme. Kupfer ist ferner auch als Bestandteil von Fermenten, die in den Fettstoffwechsel eingreifen, identifiziert worden. Die Wirkung des Kobalts auf die Blutbildung ist mehrfacher Art. Bei den Wiederkäuern wird es vorwiegend für die Synthese des Vitamins B₁₂ durch die Pansen- und Darmflora verwendet. Beim Nicht-Ruminanten übt dieses aber auch direkt eine stimulierende Wirkung auf das Knochenmark aus; dieser Reiz ist derart kräftig, daß sich auf diesem Wege eine echte Polyzythämie experimentell erzeugen läßt. Für die Annahme, daß auch das Kobalt an der Hämoglobinsynthese selbst angreift, spricht der Befund, daß es gleichzeitig zu einer starken Vermehrung der Katalase im Blut kommt, einem Ferment, dessen eisenhaltige Wirkungsgruppe mit derjenigen des Blutfarbstoffes eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit aufweist.

Neben derartigen Synergismen, welche für die beteiligten Elemente spezifisch sind, bestehen aber auch noch Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Elementen, die auf einer gegenseitigen Vertretbarkeit, d. h. auf ihrer beschränkten Wirkungsspezifität beruhen. Auf diese Art ist es erklärbar, daß neben Kupfer und Kobalt auch noch eine Reihe weiterer Elemente in Verbindung mit Eisen eine – allerdings nur schwache – Reizwirkung auf die Blutbildung auszuüben vermögen, so z. B. Mangan, Zink und Nickel. Aus Modellversuchen an gereinigten Fermenten (z.B. Phosphatasen) geht übrigens hervor, daß sich deren Aktivierung durch eine ganze Reihe von Erdalkalimetallen, wie z. B. Magnesium, Zink, Mangan, gleichermaßen bewerkstelligen läßt. Antagonistische Wirkungen zwischen verschiedenen Spurelementen sind am Tier mehrfach beobachtet und auch experimentell untersucht worden, so z. B. das gegensätzliche Verhalten von Molybdän und Kupfer, oder dasjenige zwischen Blei und Kalzium. Die beim Rind als Folge von zu reichlicher Molybdänaufnahme auftretenden Schädigungen («Teart-disease») lassen sich durch Zulagen von Kupfersalzen, oder besser durch Kupferdüngung, bessern oder gar beseitigen. Die Abhängigkeit der Bleiresorption vom Kalziumangebot ist offenbar darauf zurückzuführen, daß beide Metalle um das Phosphation konkurrieren. Wenn sich auch derartige Antagonismen bis jetzt nur bei Tieren nachweisen ließen, so darf das Bestehen analoger Verhältnisse beim Menschen zum mindesten nicht in Abrede gestellt werden. Ob sich die Halogene Fluor und Jod wie Antagonisten verhalten, ist eine Streitfrage von großer praktischer Tragweite, mit deren Abklärung sich zur Zeit verschiedene Forschergruppen beschäftigen.

Über die Regulationsmechanismen, welche in den Spurelement-Stoffwechsel eingreifen, ist nur wenig bekannt. Es ist indessen wahrscheinlich, daß der

Organismus zur Anpassung seines Bestandes an den bestehenden Bedarf über gewisse Steuerungsmöglichkeiten verfügt; einerseits durch Variation der Resorption, andererseits durch Einschränkung oder Erhöhung der Ausscheidung. So ist bekannt, daß die Resorption des Eisens im Darm von einem « automatischen » Steuerungsmechanismus dirigiert wird. Dieser besteht darin, daß in den Zellen der Darmschleimhaut sowohl Ferritin als auch dessen eisenfreie Komponente, das Apo-ferritin, zugegen sind. Beide sind miteinander wie auch mit dem Eisenbestand des Körpers im Gleichgewicht, und zwar derart, daß bei Sättigung des Organismus praktisch alles als Ferritin vorliegt. Man spricht bei diesem Zustand, bei dem praktisch kein Eisen resorbiert werden kann, von einem sogenannten « Mukosa-block ». Besteht aber ein Eisenmangel, dann ist der prozentuale Gehalt an Apo-ferritin, dem spezifischen Eisenakzeptor in der Darmwand, um so größer, je ausgeprägter das bestehende Defizit; das Resorptionsvermögen für Eisen ist dementsprechend hoch. Die Verteilung im Organismus erfolgt nach dem Prioritätsprinzip; umgekehrt werden bei Mangelzuständen zuerst die beträchtlichen Reserven (besonders in der Leber) aufgebraucht, dann wird der Eisenbestand des Blutes angegriffen, nie dagegen das in den Atmungsfermenten eingebaute Eisen. Was die Aufnahme der übrigen Spurelemente anbelangt, so ist lediglich bekannt, daß es solche gibt, die rasch und gut resorbiert werden, z. B. Jod, und andere, welche nur in sehr geringem Ausmaß aufgenommen werden, wie z. B. Wismut und Zinn.

Die Beseitigung überschüssiger Mengen erfolgt in der Regel durch Ausscheidung oder durch Deponierung. Bei den unentbehrlichen Metallen wie z. B. Fe, Cu, Co, Mn dient meist die Leber als vorläufiger Speicher, während sich z. B. die toxischen Elemente Hg und As in Haut, Haaren und Nägeln anzureichern scheinen. Die Gefährlichkeit des Bleis beruht zum Teil darauf, daß selbst kleine Mengen dieses Metalles über Jahre im Knochengestütz gespeichert werden und dann von dort aus protrahiert wieder abgegeben werden können. Die Ausscheidung der meisten Spurelemente, besonders der Metalle, erfolgt via Gallenwege und Darmtrakt. Dabei wirken als regulierende Faktoren nicht nur die Sekretionsleistung der Leberzellen, sondern auch die Rückresorption durch die Darmwand. Damit ist die Möglichkeit eines enterohepatischen Kreislaufes als « Sparmaßnahme » auch bei Spurelementen (z. B. Fe, Cu) gegeben. Daß die Galle beträchtliche Mengen an Schwermetallen aufweisen kann, wird durch Befunde unterstrichen, wonach Gallenkonkremente große Mengen von Kupfersalzen enthalten können, im Extremfall bis zu 1% Cu!

Schon aus diesen wenigen Hinweisen dürfte klar ersichtlich sein, daß der Stoffwechsel der Spurelemente keineswegs der Dynamik entbehrt. Obwohl unsere Einblicke in dieses Geschehen noch recht lückenhaft sind, weisen sie mit Deutlichkeit darauf hin, daß der menschliche Organismus auch in dieser Hinsicht über eine gewisse Anpassungsfähigkeit verfügt. Voraussetzung für einen normalen Stoffwechselablauf ist indessen die Zufuhr einer ganz bestimm-

ten «Spurelementgarnitur», deren Zusammensetzung leider noch nicht restlos bekannt ist. Da bei der Aufnahme der Spurelemente aus der Nahrung nur mit einer beschränkten Selektion gerechnet werden darf, ist es wünschbar, daß sich Angebot und Bedarf einigermaßen entsprechen. Es muß aber auch danach getrachtet werden, daß das hier herrschende Gleichgewicht durch «unberufene» Spurenstoffe – die Begleiter des technischen Fortschritts – nicht gestört wird. Gemeinsames Ziel von Bodenkunde, Ernährungslehre und Hygiene muß es sein, die Grenzen des auch hier bestehenden normalen Spielraumes weiter zu erforschen.

Zusammenfassung:

1. Von den gegen 50 Elementen, deren Vorkommen im Organismus sichergestellt worden ist, sind heute lediglich Eisen, Kupfer, Kobalt, Mangan, Zink, Molybdän, Jod (und evtl. Fluor) als lebenswichtig anzusehen. Alle diese unentbehrlichen Spurelemente konnten als wesentliche Bestandteile von Fermenten (Fe, Cu, Mn, Mo, Zn), Vitaminen (Co) oder Hormonen (J) identifiziert werden. Bei den übrigen als «Mitläufer» zu bezeichnenden Elementen muß die Frage nach einer möglichen Funktion grundsätzlich offengelassen werden.

2. Die Deckung des Mindestbedarfes an unentbehrlichen Spurelementen ist – im Gegensatz zu den Vitaminen – wegen deren Beständigkeit praktisch immer gewährleistet. Andererseits sind es die oft recht schmale Sicherheitsspanne, das Bestehen von Synergismen und Antagonismen sowie die beschränkte Selektion bei der Aufnahme, welche eine Angleichung des Angebotes an den Bedarf als wünschbar erscheinen lassen.

3. Die Bedeutung der Spurelemente als Nahrungsfaktoren für den Menschen wird unterschiedlich eingeschätzt. Die Gefahr des Auftretens von Mangelschäden ist beim Menschen zweifellos viel kleiner als etwa bei standorttreuen Herbivoren. Zivilisation und Technik haben es indessen mit sich gebracht, daß der Spurelement-Haushalt nicht eine Angelegenheit der Ernährung allein geblieben ist, sondern in stets zunehmendem Ausmaß in das Gebiet der Toxikologie und der Hygiene überzugehen im Begriffe steht.

Résumé:

1. Parmi les quelque 50 éléments dont on a prouvé la présence dans l'organisme, le fer, le cuivre, le cobalt, le manganèse, le zinc, le molybdène, l'iode (et éventuellement le fluor) sont considérés d'après les connaissances actuelles comme indispensables à la vie. On a pu montrer que ces éléments entrent dans la composition de ferments (Fe, Cu, Zn, Mn, Mo), de vitamines (Co) ou d'hormones (J). Quant aux nombreux autres qui les accompagnent, le problème de leurs fonctions éventuelles reste ouvert.

2. Les besoins minima de l'organisme en oligoéléments indispensables sont pratiquement toujours couverts, ces éléments étant – contrairement aux vitamines – des facteurs stables. Il est néanmoins utile que la teneur de la nourriture en oligoéléments corresponde approximativement aux besoins de l'organisme et ceci pour les raisons suivantes: les zones de tolérances sont souvent assez étroites, les éléments peuvent interférer entre eux dans le sens d'un antagonisme ou d'un synergisme, enfin le pouvoir de sélection lié à la résorption est assez limité.

3. L'importance des oligoéléments en tant que facteurs de nutrition est encore controversée. La probabilité de voir apparaître chez l'homme des troubles carenciels est certainement beaucoup plus faible que chez un herbivore sédentaire. Cependant, en conséquence de la civilisation et de la technique, le problème du métabolisme des oligoéléments est sorti du cadre de la simple alimentation pour intéresser de plus en plus les domaines de la toxicologie et de l'hygiène.

Allgemeine Literaturhinweise:

- Holtz F.* und *Flaschenträger B.*: Mineralstoffe; in « Physiologische Chemie », die Stoffe; Springer-Verlag, 1951, Berlin, Bd. 1, S. 184–254.
- Schütte E.*: Mineralstoffwechsel; in « Physiologische Chemie », der Stoffwechsel; Springer-Verlag, 1954, Berlin, Bd. 2, S. 608–700.
- Monier-Williams G. W.*: Trace elements in food; Chapman and Hall, 1949, London.
- Scharrer K.*: Biochemie der Spurenelemente; Parey, 3. Auflage, 1955, Berlin.
- Underwood E. J.*: Trace elements; in « Biochemistry and Physiology of nutrition »; Bd. 2, S. 426, Academic Press, 1953, New York.
- Stiles W.*: Trace elements in plants and animals. Cambridge University Press, 1948.
- Leuthardt F.*: Mineralstoffwechsel (die Spurenelemente); in *Erg. Physiol.* 44, 588 (1941).
- Chilean Nitrate Educational Bureau Inc.: Bibliography of the literature on the minor elements . . . Bd. 1–3 1948, New York.

Fortschritte bei der Herstellung klinisch verwendbarer, humaner Plasmafraktionen

Von Dr. *P. Kistler*, Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweiz. Roten Kreuzes, Bern, und Theodor-Kocher-Institut, Bern

Es ist heute bekannt, daß das menschliche Plasma wahrscheinlich über 100 verschiedene Eiweißkörper enthält. Sie sind Träger unterschiedlichster physiologischer Funktionen. Bisher wurden ihrer ungefähr 50 sicher nachgewiesen und zum Teil auch isoliert [1].

Nur verhältnismäßig wenige dieser Proteine und Proteide sind bis heute näher erforscht. Immerhin sind von einigen ihre Funktionen ziemlich gut bekannt. So ist beispielsweise das Albumin, das allein gut die Hälfte der gesamten Plasmaeiweiße ausmacht, verantwortlich für die Konstanthaltung des Blutvolumens. Ist dieses zu klein im Verhältnis zum Volumen des Blutgefäßsystems, so ist ein gefährlicher Schockzustand die Folge. Die Gruppe der sogenannten Gammaglobuline ist Träger der Abwehrreaktionen des Körpers gegen Infektionskrankheiten (Immunität); andere Stoffe wie das Fibrinogen nehmen am Blutgerinnungsmechanismus teil, und wieder andere tragen Blutgruppeneigenschaften.

Von diesen Erkenntnissen ausgehend, stellte nun Prof. E. J. Cohn in Boston ¹⁾ die Überlegung an, daß es eigentlich sinnlos sei, einem Patienten, der zur Behandlung eines Leidens nur der einen oder anderen Plasmakomponente bedürfe, gleich alle zu geben. Gelänge es, aus Plasma verschiedene Komponenten zu isolieren, so wäre damit die Möglichkeit einer viel rationelleren Auswertung des kostbaren Stoffes gegeben, indem sich aus dem gleichen Quantum Plasma verschiedene Produkte zu verschiedenen Zwecken und womöglich noch in wirk-

¹⁾ Prof. E. J. Cohn, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA (†1953) war einer der Begründer der modernen Eiweißchemie. Er hat vor allem der biochemischen und medizinischen Erforschung der Blutproteine auf der ganzen Welt einen ungeheuren Auftrieb gegeben.