

*Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. V. Becker)*

Der Organzinkgehalt im tierexperimentellen Krankheitsmodell: Dystrophieabhängige Veränderungen in Leber und Skeletmuskel und Einflüsse einer Mineralsubstitution in der Erholungsphase

D. Müller und G. Brandt

Mit 2 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 10. Juni 1979)

Die Bedeutung des Zinks als eines essentiellen Kations im Stoffwechsel ist vielfältig bewiesen (12, 5): Erbliche Zinkstoffwechselstörungen (9), Bedeutung für die Wundheilung (*Struck* 1979), Einflüsse auf die körperliche Entwicklung (10), negative Zinkbilanzen bei schwerkranken Patienten (4) und isolierte Erniedrigung der Zinkspiegel in einzelnen Organen bei unterschiedlichen Grundkrankheiten (2) wurden u. a. beschrieben. Diese Befunde ließen frühzeitig die Notwendigkeit einer Zinksubstitution bei bestimmten Krankheiten vermuten (4).

Tierexperimentelle Studien zur Bedeutung des Zinkmangels berücksichtigen zumeist langfristig zinkverarme Versuchstiere (7). Beim Menschen ist in Mitteleuropa nicht mit einem spontanen Zinkmangelsyndrom zu rechnen (5), dieses kann nur unter extremen Krankheitssituationen erwartet werden.

Es wurde ein tierexperimentelles Modell geschaffen, das innerhalb von 10 Tagen zu einem schweren, lebensbedrohlichen Krankheitsbild mit massiver Katabolie führt. Die Zinkkonzentrationen in den zinkreichen Organen Leber und Skeletmuskel wurden gemessen. In der Erholungsphase wurden die Einflüsse durch ein handelsübliches Mineralpräparat (Inzolen®) untersucht.

Material und Methoden

32 SPF-Sprague-Dawley-Ratten (Tierzuchtanstalt WIGA männlich, Körpergewicht bei Versuchsbeginn 140–150 g) wurden 10 Versuchsgruppen zugeordnet.

Versuchsgruppe 1–4: Kontrollen

Versuchsgruppe 1 „K“: Kontrollratten mit Standarddiät (Altromin®) und Leitungswasser ad libitum.

Versuchsgruppe 2 „R“: Kohlenhydrat-Ratten, Bruchreis und Aqua destillata ad libitum.

Versuchsgruppe 3 „RO“: Ernährung wie 2, zusätzlich am 1.–3. Versuchstag jeweils intraperitoneale Injektion von 1,0 ml pro 100 g Körpergewicht Inzolen®.

Versuchsgruppe 4 „RA“: Ernährung wie 2: Zusätzlich am 1.–3. Versuchstag jeweils intraperitoneale Injektion von 1,0 ml pro 100 g Körpergewicht des anorganischen Äquivalentes von Inzolen® (KCl, MgCl₂, CuCl₂, ZnSO₄).

Versuchsgruppe 5: Krankheitsmodell

Versuchsgruppe 5 „D“: Nahrungsentzug über 5–6 Tage, bei Einsetzen von Darmblutungen Zufüttern geringer Menge von Bruchreis 3,6%ige NaCl-Lösung (Merck 6406) ad libitum.

Versuchsgruppe 6–8: Erholungsphase

Versuchsgruppe 6 „ER“: Versuchsanordnung wie 5, ab 10. Versuchstag Bruchreis und Aqua dest. ad libitum. Zusätzlich jeweils am 10.–12. Versuchstag eine Injektion von 1,0 ml pro 100 g Körpergewicht Aqua dest. intraperitoneal.

Versuchsgruppe 7 „ERO“: Versuchsanordnung wie 5, in der Erholungsphase zinkarme Kost mit Reis und Aqua dest. ad libitum. Zusätzlich jeweils am 10.–12. Versuchstag 1,0 ml pro 100 g Körpergewicht Inzolen® intraperitoneal.

Versuchsgruppe 8 „ERA“: Versuchsanordnung wie 5, in der Erholungsphase zinkarme Kost mit Bruchreis und Aqua dest. ad libitum. Zusätzlich jeweils am 10.–12. Versuchstag 1,0 ml/100 g Körpergewicht des anorganischen Äquivalents von Inzolen® (siehe Versuchsgruppe 4).

Die Tiere wurden täglich gewogen, in Einzelkäfigen gehalten, Fluchtverhalten usw. grob orientierend geprüft. Bei Versuchsende Entblutung in Äthernarkose.

Bei der Obduktion Präparation des gesamten rechten Oberschenkelmuskels und der Leber, Frischgewicht- und Trockengewichtbestimmung. Einwaage von ca. 50 mg homogenisierter Trockensubstanz, Naßveraschung und Vermessung am Atomabsorptionsspektralphotometer Beckman 495 gegen Eichlösungen (Merck Tritisol, Methode im Detail siehe (1)).

Die histometrischen Untersuchungen wurden an 4 µg dicken, Hämalaun-Eosin gefärbten Paraffinschnitten nach der Methode von Chalkley 1944 durchgeführt.

Ergebnisse

1. Anmerkungen zu Vorversuchen:

Zur Dosis der Kombinationssubstitution in der Erholungsphase:

Vorversuche hatten ergeben, daß die 10fache Menge der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Dosis von Mineralsubstitution bei allen Tieren letal war, somit konnte die parenteral zugeführte Mineralmenge bei der mittelfristigen Versuchsplanung nicht gesteigert werden. In Einzelversuchen wurden die Monosubstanzen der verwendeten Kombinationspräparate (siehe oben) getestet. Es ergaben sich hierbei keine abweichen den Ergebnisse gegenüber denjenigen mit dem Kombinationspräparat, so daß die Darstellung auf diese Applikationsform der Erholungsphase beschränkt bleiben kann.

2. Körpergewicht

Die Kontrollratten unter Standarddiät („K“) zeigen einen steileren Gewichtsanstieg innerhalb von 10 Tagen als jene Tiere, die nur Bruchreis und Aqua dest. („R“) ad libitum erhielten. Diese Ernährung ist als zinkarm einzustufen: Der Zinkgehalt im verwendeten Reis lag bei 10 mg Zink pro 100 g Reis. Die Substitution von organischen („KRO“) oder anorganischen („KRA“) Metallverbindungen bei dieser Diät bringt keine Steigerung der Gewichtszuwachsraten (Abb. 1).

Die Dystrophietiere („D“) nehmen rapide an Gewicht ab (Abb. 1), sie zeigen struppiges Fell und fehlenden bzw. weitgehend eingeschränkten Fluchtreflex. Am 5. Tage einsetzende peranale Blutungen (die histologi-

sche Untersuchung bei Vorversuchen zeigten eine hämorrhagische Schockenteropathie) machten geringe Futterzulagen in Form von 1 bis 2 g Reis am 5. und 6. Versuchstag notwendig, um die Tiere bis zum 10. Versuchstag zu bringen (Abb. 1). Die Dystrophietiere erhielten somit etwa in der Mitte des Krankheitsmodells 40 bis 80 µg Zink pro Tier zugeführt. Die Gewichtszunahme in der Erholungsphase zeigt bei allen Gruppen vergleichbare Werte, eine raschere Gewichtszunahme durch Substitution organischer bzw. anorganischer Mineralverbindungen ließ sich nicht nachweisen.

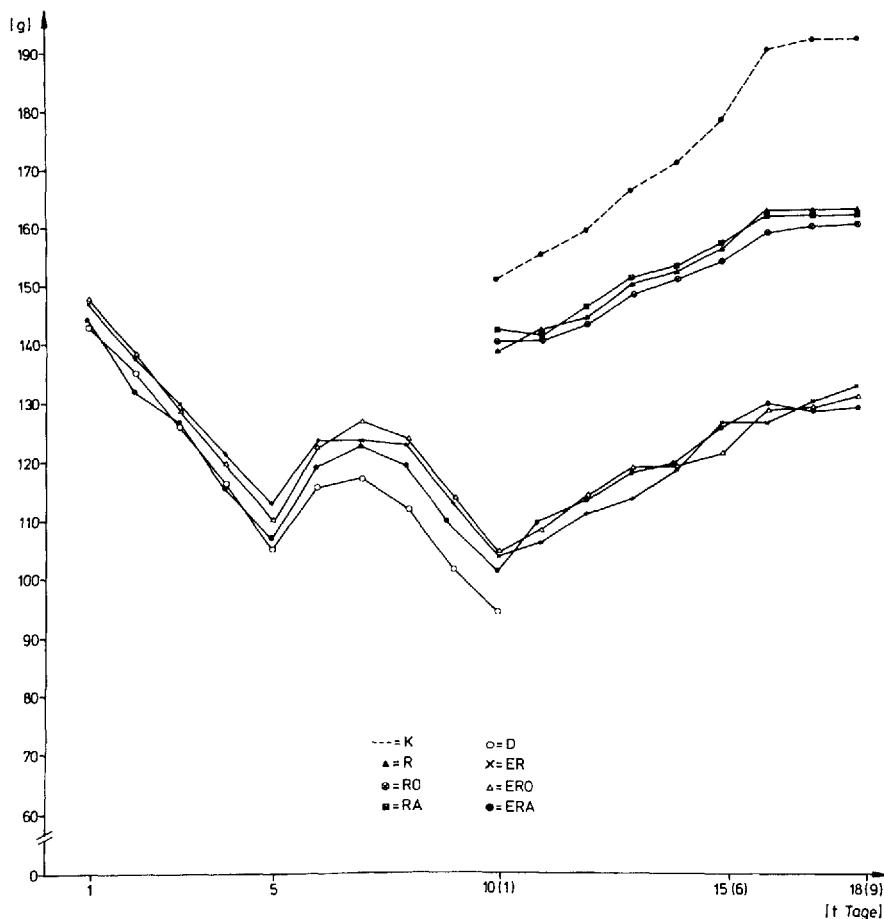


Abb. 1. Körpergewicht der Versuchstiere. K: Kontrolle, Standardfutter, Leitungswasser ad lib. R: Reisdiät, A. dest. RO: Reisdiät, A. dest., Organische Metallbindung. RA: Reisdiät, A. dest., Anorganische Metallbindung. D: Dystrophiemodell. ER: Erholungsphase, Reis, A. dest. ERO: Erholungsphase, Reis, A. dest., Organ. Metallverb. ERA: Erholungsphase, Reis, A. dest., Anorg. Metallverb.

3. Organgewichte

Das Gesamtgewicht der Leber ist bei zinkarmer Reisernährung gegenüber normalernährten Ratten erniedrigt (Abb. 2 a), bei der Mineralsubstitution ist das Lebergewicht im Mittel noch einmal geringfügig gegenüber der mit Reis und destilliertem Wasser ernährten Gruppe („R“) erniedrigt.

Das Krankheitsmodell („D“) führt zu einer Reduktion des Lebergewichtes auf ein Fünftel bis ein Sechstel der Norm (Abb. 2 a).

In der Erholungsphase erreichen die mit Aqua-dest.-Injektionen behandelten Tiere am 19. Versuchstag das Lebergewicht der entsprechenden Kontrollgruppe mit Reis-Aqua-dest.-Ernährung („R“), während die mineralsubstituierten Tiere mit Zusatz organischer („ERO“) und anorganischer („ERA“) Mineralverbindungen etwas geringere Lebergewichte aufweisen, was den Befunden der entsprechenden Kontrollgruppe („RO“ und „RA“) entspricht.

Auch die Gewichte des Oberschenkelmuskels sind bei der Kontrollgruppe am höchsten, bei Ernährung mit Reis und Aqua-dest.-Injektionen etwas niedriger, die Substitution anorganischer Mineralsalze führt zum geringsten Gewichtsanstieg dieser Versuchsreihe (Abb. 2 b). Bei den Dystrophietieren sind die Gewichte des Oberschenkels etwa auf die Hälfte des Kontrollwertes reduziert, in der Erholungsphase steigen sie mit und ohne Mineralsubstitution in gleichem Maße an (Abb. 2 b).

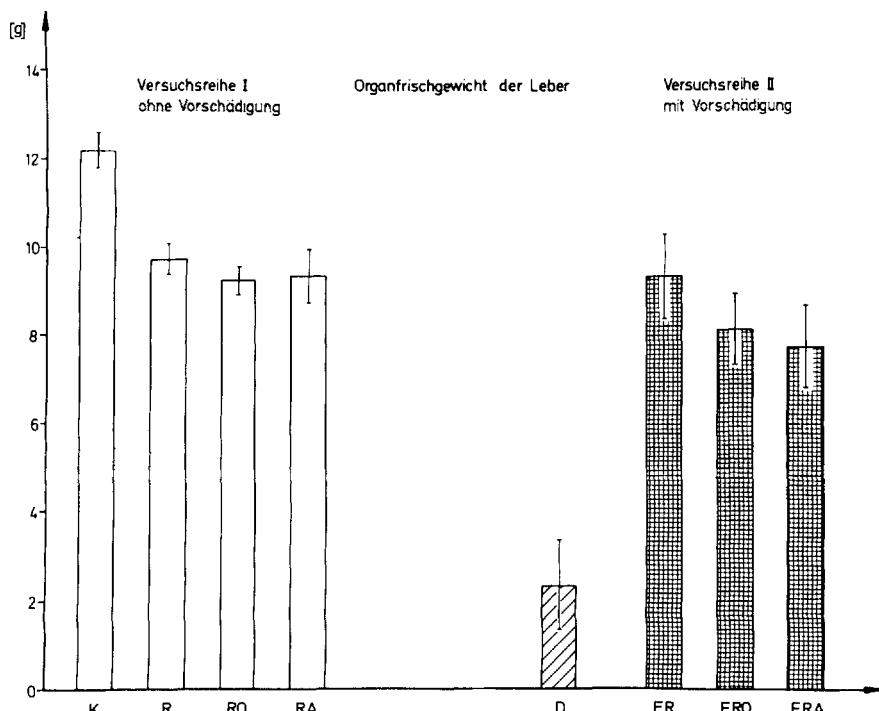


Abb. 2 a. Frischgewichte der Leber (s. u.).

4. Zinkgehalt der Organe

Die relativen und absoluten Zinkgehalte von Leber- und Oberschenkelmuskulatur sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Auffällige Unterschiede der Zinkkonzentrationen in Leber und Skelettmuskel findet man bei normalernährten Kontrollratten („K“) und nach 10tägiger Reisdiät („R“).

Die Zinkkonzentration und der Gesamtzinkgehalt der Leber sind geringfügig erniedrigt, im Skelettmuskel dagegen erhöht. Die Diät provoziert offenbar eine Umverteilung der Zinkbestände.

Im Dystrophiemodell steigt die Zinkkonzentration der Leber um das Vierfache des Normalwertes an, der Gesamtzinkgehalt der Leber bleibt in etwa erhalten (wegen der kleinen Fallzahl wurde keine Signifikanzberechnung durchgeführt). Im Skelettmuskel wird unter den Dystrophiebedingungen Zink eingelagert.

Die Substitution geringer Mengen von Mineralverbindungen – pro Ratte wurden etwa 0,01 mMol Zink als Zinkasparaginat zugeführt – kann nicht zu einer direkten Erhöhung der Organ-Zink-Konzentrationen führen. Die ernährungsbedingte Umverteilung des Zinks kann offensichtlich durch die Spurenelementsubstitution nur gering beeinflußt werden. Bei den Versuchstieren ohne Vorschädigung wird die Zinkanreicherung im

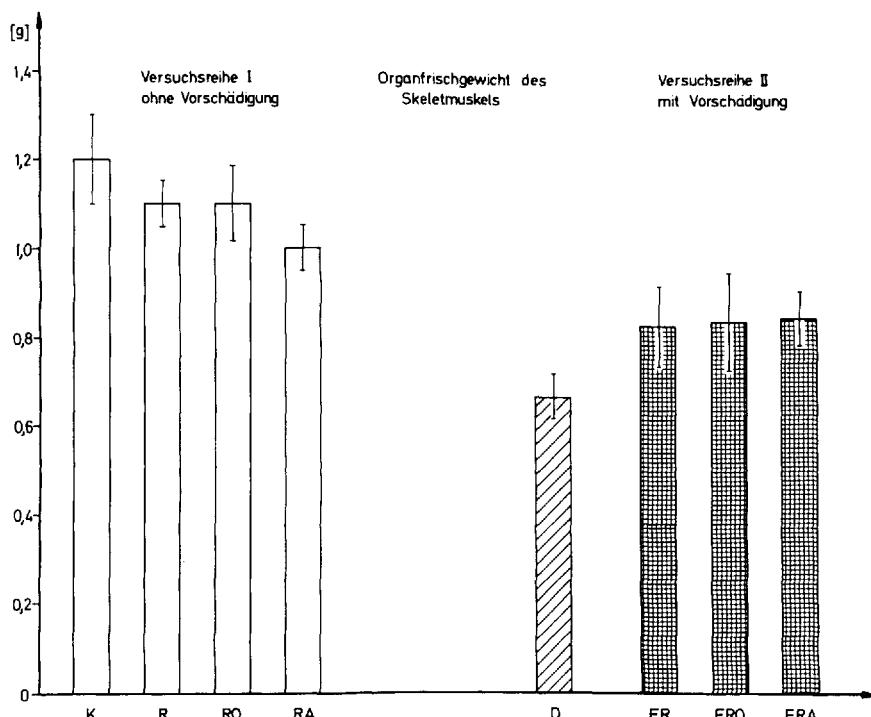


Abb. 2 b. Frischgewichte der Skelettmuskulatur (linker Oberschenkelmuskel, Bezeichnung siehe Abb. 1).

Tab. 1. Relative und absolute Zinkkonzentration in der Leber und im Oberschenkelmuskel (Gruppenbezeichnung siehe Abb. 1).

Gruppe	Leber		Skelettmuskel	
	Zn-Konzentration ($\mu\text{Mol/g TG}$)	Gesamt-Zn (μMol)	Zn-Konzentration ($\mu\text{Mol/g TG}$)	Gesamt-Zn (μMol)
K	1,0 ± 0,1	3,8 ± 0,4	0,2 ± 0,05	0,06 ± 0,02
R	0,9 ± 0,3	2,5 ± 0,5	0,5 ± 0,1	0,14 ± 0,05
RO	0,9 ± 0,3	2,6 ± 0,5	0,3 ± 0,2	0,09 ± 0,04
RA	0,9 ± 0,3	2,4 ± 0,6	0,4 ± 0,2	0,1 ± 0,04
D	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,5	0,9 ± 0,1	0,2 ± 0,03
ER	0,9 ± 0,1	2,5 ± 0,3	0,6 ± 0,1	0,13 ± 0,03
ERO	1,1 ± 0,1	2,6 ± 0,4	0,7 ± 0,1	0,14 ± 0,02
ERA	1,0 ± 0,1	2,4 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,16 ± 0,03

Skelettmuskel etwas geringer gehalten, dieser Effekt ist allerdings nicht bei den Tieren mit Vorschädigung nachweisbar. Bei der Leber findet man bei der Substitution mit und ohne Vorschädigung einen gleichartigen Zinkgesamtgehalt.

5. Histometrie

Die histologische Untersuchung der Reis-Diät-Ratten („R“) erbrachte bei allen Tieren eine diffuse, ausgeprägt feintropfige Verfettung der Leberepithelien, histometrisch ist das relative Zytoplasmavolumen gegenüber der Standardkontrollgruppe („K“) gering erniedrigt (Tab. 2).

Bei den Dystrophieratten sinkt der relative Anteil des Zytosplasmas der Leberzellen von 73 auf 43% ab. Die Verkleinerung der Leber durch Atrophie des Einzelbausteines zeigt sich durch dicht aneinandergerückte Portalfelder. Die relative Kerndichte nimmt von 16 auf 34% zu. In der Erholungsphase findet man bei vorgeschädigten Ratten, die lediglich Aquadest. injiziert bekamen („ER“), ein Kern-Zytoplasma-Sinusoid-Verteilungsmuster, das den entsprechenden Ratten ohne Vorschädigung („R“)

Tab. 2. Histometrische Auswertung: prozentuale Verteilung der Zellkerne, des Zytosplasmas und der Portalfelder in der Leber.

Gruppe	Zellkern	Zytoplasma	Portalfelder
K	16,3 ± 3,3	73,1 ± 4,8	36,6 ± 5,7
R	11,9 ± 2,5	67,3 ± 1,6	30,0 ± 10,0
RO	13,3 ± 2,8	75,2 ± 0,8	13,3 ± 5,7
RA	16,8 ± 2,0	75,7 ± 3,9	26,6 ± 5,7
D	34,4 ± 2,2	42,6 ± 2,6	53,3 ± 5,7
ER	12,3 ± 1,0	68,5 ± 3,8	27,5 ± 5,0
ERO	13,3 ± 2,3	58,5 ± 3,0	10,0 ± 0,0
ERA	14,2 ± 2,4	51,2 ± 3,6	15,0 ± 5,7

entspricht. Die Substitution organischer („ERO“) und anorganischer („ERA“) Mineralverbindungen zeigen dagegen ein geringeres Zytoplasmavolumen der Leberzellen. Im Skeletmuskel (Tab. 3) ist das relative Zytoplasmavolumen der Muskelfasern unter Reisdiät („R“) gegenüber Standardkost („K“) erhöht. Unter Dystrophiebedingungen sinkt der Zytomagehalt ab, die Tiere mit Vorschädigung erreichen in der Erholungsphase ein geringeres Zytoplasmavolumen als die entsprechenden Tiere ohne Vorschädigung. Ebenso wie in der Leber wird in den Skeletmuskelzellen für das Zytoplasmavolumen bei Mineralsubstitution ein niedrigerer Wert gemessen.

Tab. 3. Histometrische Auswertung: prozentuale Verteilung der Zellkerne, des Zytoplasmas und des Interstitiums in der Skeletmuskulatur.

Gruppe	Zellkerne	Zytoplasma	Interstitium
K	19,2 ± 1,1	71,4 ± 3,9	9,4 ± 2,9
R	10,6 ± 2,4	79,4 ± 5,4	10,0 ± 2,9
RO	8,1 ± 2,0	81,6 ± 2,4	10,3 ± 0,5
RA	10,8 ± 1,3	76,3 ± 0,8	12,7 ± 2,1
D	19,8 ± 2,5	62,6 ± 3,9	17,6 ± 1,9
ER	14,0 ± 0,7	70,7 ± 1,9	15,3 ± 1,8
ERA	17,0 ± 3,9	68,3 ± 5,4	14,7 ± 2,1

Diskussion

10 Tage dauernde einseitige Kohlenhydratnährung führt zu einem geringeren Anstieg des Körpergewichtes und des Organgewichtes gegenüber normalernährten Ratten (Abb. 1, 2). Die Zinkkonzentration der Leber tendiert zu niedrigeren Werten: Der Gesamtzinkgehalt der Leber entspricht etwa 2/3 der Kontrolltiere mit Standardkost, während das Lebergewicht 80% der Kontrollratten erreicht. In der Skeletmuskulatur findet bei Kohlenhydratdiät deutlich höhere Zinkgehalte als bei Standarddiät (Tab. 1), obwohl das Organgewicht geringere Werte aufweist und mit der Nahrung keine größeren Zinkmengen zugeführt wurden. Die gewählte Diät führt zu einer Umverteilung (8) des Organzinks: Die Leber enthält relativ geringere, die Skeletmuskulatur höhere Zinkmengen.

Das experimentelle Dystrophiemodell führt zu einer drastischen Reduktion des Lebergewichtes aufgrund einer massiven Atrophie der Leberzellen. Die relative Zinkkonzentration steigt im Lebergewebe so an, daß der absolute Zinkgehalt der Leber gehalten werden kann. Die Zinkkonzentration in der Skeletmuskulatur steigt in einem Maße, daß der Gesamtzinkgehalt gegenüber den Kontrolltieren wesentlich erhöht ist. Zink kann somit unter extremen Stoffwechselsituationen in bestimmten Geweben konzentriert werden, was einem Zinkmangel in einer späteren Erholungsphase vorbeugt. Da der absolute Zinkgehalt der Leber unverändert bleibt, derjenige der Skeletmuskulatur zunimmt, muß Zink aus anderen Geweben – z. B. dem Knochen – in die Skeletmuskulatur verlagert werden. Die Regulation der Zinkspiegel im Gewebe erfolgt unabhängig von morphologischen Parametern (Tab. 1-3).

In der Erholungsphase des Dystrophiemodells werden in der Leber Zinkkonzentrationen erreicht, die denjenigen Versuchsgruppen entsprechen, die keine Vorschädigung durchgemacht haben (Tab. 1). Histometrisch findet man eine retardierte Entfaltung des Zytoplasmavolumens der Leberzellen – insbesondere bei der Behandlung mit Mineralsalzen (Tab. 2) –, was mit dem geringeren Leberorgangewicht korreliert (Abb. 2 a). In Relation zum Körpergewicht (Abb. 1) ist der Zinkbestand der Organe (Tab. 1) bei den Tieren mit Vorschädigung sogar günstiger als bei den Tieren ohne Vorschädigung.

Die vergleichsweise „grobe“ Methode der Gesamtgewebsmineralanalyse ist nicht geeignet, biochemisch definierte Ursachen aufzuzeigen, die zur Umverteilung des Zinks in den Geweben führen. Offensichtlich begünstigt Kohlenhydrat-reiche Diät die Zinkretention, wie dies nach Kohlenhydratinfusionen beim Menschen beobachtet wurde (11).

Die Zinkkonzentrationen in parenchymatösen Organen sind unter bestimmten Stoffwechselbedingungen variable Größen. Ein absoluter Zinkmangel mit kritischer Reduktion der Gewebszinkspiegel kann bei bestimmten Krankheitsbildern beobachtet werden (2), ohne daß bislang Auswirkungen auf die Funktion des betroffenen Organs bekannt sind, wie dies für die Leberzirrhose und den Herzmuskel gezeigt wurde. Andere Organe bzw. Gewebe haben dabei normale Zinkkonzentrationen. Es müssen daher echte Zinkmangelsituationen mit erniedrigten Gewebsspiegeln von Pseudozinkmangelsituationen mit negativer Zinkbilanz und erniedrigtem Serumzinkspiegel unterschieden werden. Bei letzteren kann sich die Indikation zur Zink-Substitutionstherapie nur von einer mangelnden biologischen Verfügbarkeit ableiten, wo trotz ausreichender Organzinkkonzentrationen das Zink nicht aus den Geweben mobilisiert werden kann (6).

Zusammenfassung

Der Zinkgehalt der Leber und der Oberschenkelmuskulatur der Ratte wurde nach einseitiger Kohlenhydratdiät, einem experimentellen Dystrophiemodell sowie nach dessen Erholungsphase untersucht. Es wurde der Einfluß einer parenteralen Substitution organischer bzw. anorganischer Mineralverbindungen auf das Gesamtkörpergewicht, das Organgewicht und die Organ-Zink-Konzentration verfolgt.

Die einseitige Diät führt zu einer retardierten Entwicklung der Versuchstiere und zu einer Umverteilung von Zink aus der Leber in die Skelettmuskulatur.

Das Dystrophiemodell reduziert das Lebergewicht durch Atrophie der Hepazyten auf ein Fünftel des Normalgewichts. Die relative Zinkkonzentration steigt dabei so an, daß der Gesamtzinkgehalt in der Leber unverändert bleibt. In geringem Ausmaß konzentriert die Skelettmuskulatur Zink in den atrophen Muskelfasern.

In der Erholungsphase hat die parenterale Gabe organischer oder anorganischer Metallverbindungen keinen Einfluß auf das Körpergewicht, das Organgewicht und m. E. den Zinkgehalt der Organe.

Die Zinkkonzentrationen der parenchymatösen Organe sind somit Variable, die durch Stoffwechseleinflüsse und Krankheit beeinflußt werden.

Summary

The zinc content of the liver and the thigh muscle of the rat were measured by means of atomic absorption spectrophotometry under different conditions: stand-

ard diet, carbohydrate diet, an experimental dystrophy model and its recovery period. The influence of a parental mineral substitution on the whole body and the organ weight was studied.

Carbohydrate diet caused a lower rise of the whole body weight, a decrease of the zinc content of the liver and an increase of the zinc content of the thigh muscle.

In dystrophy model, the liver weight decreased to one fifth of the controls. The zinc concentration of the liver increased markedly, the zinc content of the whole liver is equal to that of control animals. The thigh muscle showed an increase of the zinc content, too.

The parenteral mineral application had no effect upon the whole body weight and the organ weights. Little influences on the zinc content of the skeletal muscle were seen.

The zinc content of parenchymatous organs varies markedly, and it is influenced by diets and disease. In the dystrophy model, zinc is concentrated in atrophic organs in order to protect the organism against zinc deficiency.

Literatur

1. *Brandt, G.*, Quantitative Analyse von Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu und Zn in verschiedenen Organen. Methodischer Beitrag zur quantitativen Mineralpathologie. Ärztl. Lab. **21**, 101–106 (1975). – 2. *Brandt, G., J. Schenck*, Zink im Gewebe: Altersabhängigkeit und Lokalbefunde bei Kachexie, Lebercirrhose und Langzeit-intensivtherapie. Infusionstherapie (im Druck) 1979. – 3. *Chalkley, H. W.*, Method for the quantitative morphologic analysis of tissue. J. nat. Cancer Inst. Bethesda **4**, 47–53 (1943/44). – 4. *Fodor, L., J. Eschner, A. Zentai, F. W. Ahnefeld*, Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender Faktor im Zellstoffwechsel. Anästhesist **22**, 393–399 (1973). – 5. *Holtmeier, H. J., M. Kuhn, K. Rummel*, Zink ein lebenswichtiges Mineral – Physiologie und Pathophysiologie des Zinkstoffwechsels beim Menschen (Stuttgart 1976). – 6. *Hurley, L. S.*, Zinc deficiency in the developing rat. Amer. J. Clin. Nutr. **22**, 1332–1339 (1969). – 7. *Kirchgessner, M., H. P. Roth*, Marginaler Zinkmangel und seine Diagnose. Internationales Symposium Zinkstoffwechsel – Bedeutung für Klinik und Praxis 1978 Freiburg (im Druck). – 8. *Lang, K.*, Biochemie der Ernährung. 3. Aufl. (Darmstadt 1974). – 9. *Lombeck, I.*, Angeborene Zinkstoffwechselstörungen Internationales Symposium Zinkstoffwechsel – Bedeutung für Klinik und Praxis 1978 Freiburg (im Druck). – 10. *Prasad, A. S.*, Deficiency of Zinc in Man and its Toxicity. In: Trace Elements in Human Health and Disease. I, p. 1–20: Zinc and Copper. Edt. by *A. S. Prasad and D. Oberleas* (New York-San Francisco-London 1976). – 11. *Schaller, K. H., S. Matzkies und G. Berg*, Zink- und Magnesiumbilanzen bei Langzeitinfusion von Kohlenhydraten bei Gesunden. Z. Ernährungswiss. **44**, 295–301 (1975). – 12. *Seeling, W., F. W. Ahnefeld, W. Dick und L. Fodor*, Die biologische Bedeutung des Zinks. Anästhesist **24**, 329–342 (1975).

Für die Verfasser:

PD Dr. *G. Brandt*, Pathologisches Institut, Zentralkrankenhäuser St.-Jürgen-Straße und Links der Weser, Am Schwarzen Meer 134–136, 2800 Bremen 1