

Zum Einfluß von Zn-Mangel auf 3',5'-cyclo-AMP-Gehalte und Parameter des Energiestoffwechsels bei der Ratte

H.-P. Roth und M. Kirchgesner

Institut für Ernährungsphysiologie der Technischen Universität
München, Freising-Weihenstephan

Zusammenfassung

Appetitlosigkeit, stark reduzierte Futteraufnahme und Wachstumsstop sind charakteristische Zeichen eines alimentären Zn-Mangels. Um Hinweise zu erhalten, inwieweit hierbei Störungen im Energiestoffwechsel auftreten, wurden in der vorliegenden Arbeit bei Zn-Mangel-Ratten einige Parameter des Energiestoffwechsels untersucht.

Im Blut der Zn-Mangel-Ratten zeigte sich gegenüber den Ad-libitum- als auch Pair-fed-Kontrolltieren eine erhöhte Aktivität der Adenosintriphosphatase (ATPase). Die Konzentration an Adenosintriphosphat (ATP) war deshalb bei den Mangeltieren reduziert und die Konzentration an Adenosindiphosphat (ADP) erhöht. Infolgedessen war das Verhältnis von ATP/ADP bei den Zn-Mangel-Ratten im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen stark reduziert. Auch die Konzentration an Adenosinmonophosphat (AMP) war im Blut der Zn-Mangel-Ratten erniedrigt.

Die Gehalte an 3',5'-cyclo-AMP waren bei den Zn-Mangel-Ratten gegenüber beiden Kontrollgruppen in Serum und Urin stark erhöht.

Schlüsselenzyme zur energetischen Verwertung der Kohlenhydrate, wie die Fructose-1,6-Diphosphatase und die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, waren in ihrer Aktivität bei den Zn-Mangel-Tieren sowohl in der Leber als auch in der Niere reduziert.

Die Ergebnisse zeigen, daß alimentärer Zn-Mangel einige Parameter des Energiestoffwechsels beeinträchtigt, wobei das Problem der reduzierten Futteraufnahme bei Zn-Mangel nach wie vor ungelöst bleibt.

Summary

Loss of appetite, strongly reduced feed intake, and stop in weight gain are characteristic signs of alimentary zinc deficiency. The present paper investigates some parameters of the energy metabolism of Zn-deficient rats in order to obtain information on possible disturbances.

The blood of Zn-deficient rats showed an increased activity of adenosine triphosphatase (ATPase) in comparison to ad-libitum- and pair-fed control animals. Therefore the concentration of adenosine triphosphate (ATP) was reduced and the concentration of adenosine diphosphate (ADP) increased in deficient animals. As a consequence, the ratio ATP/ADP was strongly reduced in Zn-deficient rats compared with both control groups. The concentration of adenosine monophosphate (AMP) was reduced in the blood of Zn-deficient rats.

The levels of c-AMP in serum and urine were markedly increased in Zn-deficient rats in comparison with both control groups. Key enzymes of energetic utilization

of carbohydrates such as fructose-1,6-biphosphatase and glucose-6-phosphate dehydrogenase were reduced in their activities in livers and kidneys of Zn-deficient animals. The results show that alimentary Zn deficiency impairs some parameters of the energy metabolism. The problems of reduced feed intake in Zn deficiency still remain unsolved.

Key words: Zn deficiency, 3',5'-cyclo AMP content, energy metabolism

Einleitung

Aufgrund der fundamentalen Rolle des essentiellen Spurenelementes Zink für den Säugetierstoffwechsel gelten heute bei Zn-Mangel Symptome wie Parakeratose, Haarausfall, verzögerte Wundheilung, Störungen des Immunsystems, des Geschmacks- und Geruchssinns, verminderte RNA- und DNA-Synthese bzw. Zellteilung, verzögerte bzw. verminderte Sexualentwicklung bis zur Sterilität sowie reduzierte Aktivitäten von Zn-Metalloenzymen als erwiesen. Die ersten und charakteristischen Zeichen eines beginnenden alimentären Zn-Mangels bei wachsenden Tieren aber sind Appetitlosigkeit, verbunden mit stark verminderter Futteraufnahme, und reduziertes Wachstum. Die Gründe hierfür sind bislang nicht geklärt. Die freiwillige Futteraufnahme bei Zn-Mangel-Ratten ist nur so groß, wie etwa für den Erhaltungsbedarf benötigt wird. Es wäre daher möglich, daß Störungen im Energiestoffwechsel die Gründe dafür sind. Um Hinweise hierfür zu erhalten, sollten deshalb bei Zn-Mangel-Ratten einige Parameter des Energiestoffwechsels untersucht werden. In der folgenden Arbeit wurde der Einfluß eines alimentären Zn-Mangels auf die Gehalte an 3',5'-cyclo-Adenosinmonophosphat, Adenosintr-, -di- und -monophosphat sowie auf die Aktivitäten von Adenosintriphosphatase, Hexokinase, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase und Fructose-1,6-diphosphatase bestimmt.

Material und Methodik

In zwei Versuchsreihen wurden jeweils 27 männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem mittleren Lebendgewicht von 47 bzw. 120 g in zweimal 3 Gruppen zu je 9 Tieren eingeteilt. Die zu Versuchsbeginn 47 g schweren Ratten (Teil a) bestanden aus einer Zn-Mangel-Gruppe, die eine Diät mit einem Zn-Gehalt von 3 mg/kg Trockensubstanz (TS) zur freien Verfügung erhielt und einer Ad-libitum- bzw. Pair-fed-Kontrollgruppe mit einem Diät-Zn-Gehalt von 60 mg/kg TS. Die Pair-fed-Kontrollgruppe erhielt nur diejenige Diätmenge, wie sie tags zuvor freiwillig von den Zn-Mangel-Tieren aufgenommen wurde. Nach 21 Versuchstagen wurden alle Tiere nach einer 12stündigen Nüchterung unter Äthernarkose dekapiert. Im Blut der Tiere wurde die Aktivität der Adenosintriphosphatase (ATPase) [EC 3.6.1.3] bestimmt. Die sofort entnommenen Lebern und Nieren dienten zur Bestimmung der Enzymaktivität von Fructose-1,6-diphosphatase [EC 3.1.3.11], Hexokinase [EC 2.7.1.1] und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase [EC 1.1.1.49].

Im Teil b erhielten die zu Versuchsbeginn 120 g schweren Ratten im Falle der Zn-Mangel-Gruppe eine Diät mit einem Zn-Gehalt von 1,3 mg/kg TS und die Ad-libitum- bzw. Pair-fed-Kontrollgruppe mit 100 mg/kg TS. Nach 30 Versuchstagen wurden alle Tiere für einen Tag zur Urinsammlung einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten und nach einer 12stündigen Nüchterung ebenfalls unter Äthernarkose dekapiert. Im Blut wurden die Gehalte an Adenosintr-, -di- und -monophosphat

(ATP, ADP und AMP) bestimmt sowie die Werte an 3',5'-cyclo-Adenosinmonophosphat (c-AMP) in Serum und Urin. Die Bestimmung der ATPase erfolgte nach Bloj et al. (3). Die Gehalte an ATP, ADP und AMP sowie die Aktivität der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase wurden mit Hilfe von Testkombinationen der Fa. Boehringer Mannheim ermittelt. Die Aktivitäten von Fructose-1,6-diphosphatase und Hexokinase wurden nach Bergmeyer (2) bestimmt. Die Ermittlung der Gehalte an c-AMP in Serum und Urin erfolgte nach einem Radioisotopen-Verdünnungstest mit c-AMP-bindendem Protein der Fa. Boehringer Mannheim nach Gilman (7). Die mathematisch-statistische Auswertung erfolgte nach Linder (12). Bei den jeweils zu den Mittelwerten angegebenen \pm -Werten der Tabellen handelt es sich um die Standardabweichung der Einzelwerte.

Versuchsergebnisse und Diskussion

Bei den Depletionsratten mit einem Diät-Zn-Gehalt von 3 bzw. 1,3 mg/kg TS zeigten sich in beiden Versuchsserien Zn-Mangel-Symptome, wie sie bereits in früheren Untersuchungen beschrieben wurden (9, 16). Das Lebendgewicht der 47 g schweren Tiere betrug bei Versuchsende nach 21 Tagen 60 g im Falle der Zn-Mangel-Ratten, 79 g für die Pair-fed-Tiere und 157 g für die Ad-libitum-Kontrolltiere (siehe Tab. 1). Hierbei zeigte sich bei der Bestimmung der täglichen Futteraufnahme der Zn-Mangel-Ratten nach einer Versuchswoche eine für Zn-Mangel typische zyklische Variation mit einer Frequenz von ca. 3½ Tagen, wie sie auch in anderen Untersuchungen gefunden wurde (5, 18, 27). Die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme betrug bei den Zn-Mangel-Ratten mit einem Körpergewicht von 55–60 g etwa 3,5 g (schwankend zwischen 2,5 und 4,5 g).

Das Lebendgewicht der 120 g schweren Tiere im Versuchsteil b betrug nach 30 Versuchstagen bei der Zn-Mangel-Gruppe 138 g, bei den Pair-fed-Tieren 205 g und bei den Ad-libitum-Kontrolltieren 217 g (siehe Tab. 1). Auch bei diesen bedeutend schwereren Ratten zeigte sich nach kurzer Zn-Mangel-Ernährung eine zyklische Futteraufnahme, die zwar die gleiche Frequenz von 3½ Tagen aufwies, die Schwankungen der Futteraufnahme waren aber nicht mehr so ausgeprägt. Die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme war 7,5 g, während die ausreichend mit Zink versorgten, ad libitum gefütterten Kontrollratten 16 g Diät pro Tag verzehrten. Der Grund für diesen Appetitverlust und das zyklische Futteraufnahmemu-

Tab. 1. Gewichtsentwicklung der Ratten bei verschiedenen Diät-Zn-Gehalten und Altersstufen.

Versuchsbeginn	Rattengewichte (g)		
	Zn-Mangel-Gruppe	Versuchsende Pair-fed-Kontrollgruppe	Ad-libitum-Kontrollgruppe
<i>Teil a:</i>			
(21 Versuchstage)	47 \pm 2	60 \pm 5	79 \pm 8
<i>Teil b:</i>			
(30 Versuchstage)	120 \pm 4	138 \pm 17	205 \pm 19
			271 \pm 13

ster bei Zn-Mangel ist unklar. In Stoffwechselversuchen mit entwöhnten männlichen Ratten (17) war nur im extremen Zn-Mangel die Verdaulichkeit von Diät-Trockensubstanz und Rohprotein sowie die N-Retention und die umsetzbare Energie geringfügig reduziert, obwohl bei Zn-Mangel die Aktivitäten von Verdauungsenzymen wie die Carboxypeptidase A und B um die Hälfte verringert waren (19). Die Futterverwertung – Futteraufnahme pro g Gewichtszunahme – (9) bzw. die Energieverwertung – Energieaufwand pro g Gewichtszunahme – (26) spricht für eine geringere Futter- und Energieverwertung (26). In einer faktoriellen Analyse hierzu konnten Weigand und Kirchgeßner (26) anhand des Proteinwirkungsverhältnisses zeigen, daß die Verwertung des Futterproteins für das Wachstum beeinträchtigt war, aber die energetische Effizienz der Futterverwertung unbeeinflußt blieb. Diese Untersuchungen wurden mit einer Zn-Mangel-Diät von 5,6 mg/kg TS durchgeführt. Bei extremem Zn-Mangel (1-2 mg/kg TS) tritt als typisches Symptom der völlige Wachstumsstopp auf, der noch vor der Reduktion der Futteraufnahme erfolgt (26). In Untersuchungen von Wallwork et al. (24) war die Wirksamkeit der Futterumsetzung bei Zn-Mangel-Ratten signifikant niedriger als bei ad libitum gefütterten Kontrollratten. Die Plasma-Glucosegehalte korrelierten bei den Zn-Mangel-Ratten nicht mit der Futteraufnahme, was auf eine Änderung der Sekretion von Insulin bei Zn-Mangel hindeutet (20, 21).

Von Hsu et al. (8) konnte eine reduzierte Utilisierung von Aminosäuren zur Proteinsynthese bei Zn-Mangel-Tieren gezeigt werden, die wahrscheinlich sowohl auf eine reduzierte Synthese als auch auf eine erhöhte Degradation zurückzuführen sein dürfte. Auch die erniedrigten Gehalte an Transportproteinen bei Zn-Mangel-Patienten infolge längerer totaler parenteraler Ernährung (1), die durch Zn-Zugaben wieder erhöht werden konnten, reflektierten eine durch Zn-Mangel geschwächte Proteinsynthese bzw. erhöhte Proteindegradation. In Kurzzeitversuchen an Zn-Mangel-Ratten konnten Reeves und O'Dell (18) zeigen, daß diese Depletions-tiere zwar 92 % soviel Energie verkonsumierten wie die Kontrolltiere, aber dennoch die Zunahme an Körpermengen schon nach drei Tagen stoppte. Diese Menge an Energie und Protein hätte aber bei einer adäquaten Zn-Diät ausgereicht, um bei den Ratten hohe Gewichtszunahmen zu gewährleisten. Dies zeigt, daß die Energie- und Proteinumsetzung bei Zn-Mangel-Ratten eingeschränkt ist.

Zur Unterstützung dieser Ergebnisse, daß Zn-Mangel die energetische Verwertung des Futters reduziert, wurden im folgenden einige biochemische Parameter des Energietstoffwechsels bei Zn-Mangel-Ratten untersucht und mit den Werten von ausreichend mit Zink versorgten pair-fed und ad libitum gefütterten Kontrollratten verglichen. Die Pair-fed-Kontrollratten dienten dabei zur Unterscheidung zwischen echten Zn-Mangel-Effekten und sekundären Effekten infolge der reduzierten Futteraufnahme bei den Zn-Mangel-Ratten.

Die Aktivität der Adenosintriphosphatase (ATPase), ein hydrolytisches Enzym, das ATP in ADP und Phosphat spaltet, ist bei den Zn-Mangel-Tieren gegenüber den beiden Kontrollgruppen um 37-62 % erhöht (Tab. 2). Dies könnte damit zusammenhängen, daß, wie neuere Befunde zeigen, die ATPase-Aktivität *in vitro* von Zn-Ionen gehemmt wird (4, 13, 25) und somit bei Zn-Mangel eine Aufhebung der Hemmung erfolgt. Diese höhere

Tab. 2. Gehalte an ATP, ADP, AMP und der ATPase-Aktivität von Zn-Mangel- und Kontrollratten.

	Zn-Mangel-Tiere	Pair-fed-Kontrolltiere	Ad-libitum-Kontrolltiere
ATPase			
Blut ($\mu\text{mol P/h/mg Prot.}$)	1,62 ^a ± 0,29	1,18 ^b ± 0,22	1,00 ^b ± 0,28
ATP			
Blut (mg/100 ml)	15,5 ^a ± 2,0	17,9 ^a ± 2,3	22,1 ^b ± 2,5
ADP			
Blut (mg/100 ml)	3,9 ^a ± 0,9	3,2 ^b ± 0,4	3,4 ^b ± 0,3
AMP			
Blut (mg/100 ml)	0,48 ^a ± 0,14	0,61 ^b ± 0,06	0,61 ^b ± 0,06
ATP/ADP			
Blut	3,9	5,6	6,5

Unterschiedliche Buchstaben bedeuten statistisch gesicherte Unterschiede ($P < 0,05$)

ATPase-Aktivität könnte zu einem höheren Abbau des Adenosintriphosphat (ATP) in Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) führen. Diese Adenosinphosphate fungieren als Überträger chemischer Energie und besitzen daher größte Bedeutung im Energiestoffwechsel. Im Blut der Zn-Mangel-Ratten war die ATP-Konzentration gegenüber den Ad-libitum-Kontrollratten um 30 % gesenkt. Im Vergleich zu den Pair-fed-Kontrolltieren konnte aber eine Abnahme nur tendenzmäßig festgestellt werden. Vermutlich führt hier bei den Pair-fed-Tieren die reduzierte Futteraufnahme bereits zu einer leichten Abnahme der ATP-Konzentration, wie dies die im unteren Bereich der Normalwerte liegenden Gehalte zeigen. In Übereinstimmung zu diesen Ergebnissen führte die Verabreichung von Zink an Ratten zu einer erhöhten ATP-Konzentration im Lebercytosol (28). Dies zeigt, daß dem Zink eine physiologische Bedeutung in der Regulation von Zellfunktionen zukommt, da orale Verabreicherungen von Zinksulfat an Ratten zu einer Aktivierung der Mitochondrienfunktion führen, der eine entsprechende Produktion von ATP in den Leberzellen folgt.

Die durch die erhöhte Aktivität der ATPase gesteigerte Umsetzung von ATP zu ADP könnte einerseits die reduzierten ATP-Gehalte bedingen, was dann folgerichtig zu einer erhöhten Konzentration an ADP im Blut der Zn-Mangel-Tiere führt (Tab. 2). Der Quotient der Konzentrationen von ATP zu ADP zeigt das Verhältnis zwischen ATP-verbrauchenden und ATP-erzeugenden Reaktionen an. Bei Zn-Mangel-Ratten ist dieser Quotient (ATP/ADP) gegenüber den beiden Kontrollgruppen eindeutig erniedrigt, was ebenfalls auf eine Energiemangelsituation hindeutet. Die

AMP-Gehalte der Zn-Mangel-Ratten waren ebenfalls gegenüber beiden Kontrollgruppen signifikant reduziert.

3',5'-cyclo-Adenosinmonophosphat (c-AMP) ist die Schlüsselsubstanz in der Regulation von katabolischen Prozessen in den Geweben. Änderungen im Plasma-c-AMP-Gehalt können daher ein verändertes hormonelles Milieu reflektieren (6). Die zelluläre c-AMP-Produktion wird nämlich stimuliert durch eine Anzahl von Hormonen, einschließlich Katecholaminen, Wachstumshormonen und Glucagon (22). Der c-AMP-Gehalt wird daher betrachtet als die Summenwirkung von verschiedenen Hormonen, so daß die Bestimmung von Urin- und Plasmagehalten an c-AMP zur Diagnose von hormonellen Störungen benutzt werden kann (23).

Ein Abfall der Blutzuckerkonzentration, z. B. bei Nahrungskarenz, hat eine verminderte Insulinabgabe zur Folge. Insulin ist aber ein Aktivator der c-AMP-abbauenden Phosphodiesterase. Sinkt nun der Insulinspiegel, wie dies bei Zn-Mangelratten bestimmt wurde (20, 21), so erhöht sich der Gehalt an c-AMP und damit die Glykogenolyse. Insulin und c-AMP wirken somit als Antagonisten.

Tabelle 3 zeigt die mit Hilfe eines Radioisotopen-Verdünnungstestes bestimmten Gehalte an 3',5'-cyclo-AMP in Serum und Urin, die bei den Zn-Mangel-Ratten um 40–73 % erhöht waren. Dies unterstützt den Befund von Malmquist et al. (14), daß Zinksulfat die glucagonstimulierte c-AMP-Produktion hemmt und somit bei Zn-Mangel eine Aufhebung dieser Hemmung erfolgt. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Befund von Londesborough (11), daß die c-AMP-abbauende Phosphodiesterase aus Bäckerhefe ein Zn-Metalloenzym ist, das zur Entfaltung der vollen Aktivität Zink benötigt. Dies könnte möglicherweise dazu führen, daß die Phosphodiesterase wie andere Zn-Metalloenzyme bei Zn-Mangel einen Aktivitätsverlust erleidet (10), was wiederum zur Erhöhung der c-AMP-Gehalte führt. Von Murray et al. (15) konnten zwar bei erwachsenen Ratten nach 10wöchiger Zn-Mangel-Ernährung keine Änderungen in den renalen c-AMP-Gehalten festgestellt werden, während Zn-Mangel bei jungen Ratten in Übereinstimmung zu den vorliegenden Ergebnissen zu erhöhten c-AMP-Gehalten in Knochen und Urin führte, die sich durch Zn-Repletion wieder normalisieren ließen. Dies zeigt, daß neben dem Alter

Tab. 3. Gehalte von 3',5'-cyclo-AMP in Serum, Urin und Leber von Zn-Mangel- und Kontrollratten.

	Zn-Mangel-Tiere	Pair-fed-Kontrolltiere	Ad-libitum-Kontrolltiere
<i>Serum</i>			
(pmol/ml)	17,4 ^a ± 1,5	12,4 ^b ± 0,9	12,8 ^b ± 1,4
<i>Urin</i>			
(µmol/ml)	28,0 ^a ± 4,2	16,2 ^b ± 3,5	10,1 ^c ± 2,2

Unterschiedliche Buchstaben bedeuten statistisch gesicherte Unterschiede ($P < 0,05$)

Tab. 4. Aktivität von Hexokinase, Fructose-1,6-Diphosphatase und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase in Leber bzw. Nieren von Zn-Mangel- und Kontrollratten.

	Zn-Mangel-Tiere	Pair-fed-Kontrolltiere	Ad-libitum-Kontrolltiere
<i>Leber (mU/mg Protein)</i>			
Hexokinase	7,0 ^a ± 0,5	7,4 ^a ± 0,4	5,1 ^b ± 0,4
Fructose-1,6-Diphosphatase	18,2 ^a ± 3,1	24,2 ^b ± 2,0	21,5 ^c ± 1,3
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase	74,4 ^a ± 22,4	112 ^b ± 6	141 ^c ± 9
<i>Nieren (mU/mg Protein)</i>			
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase	13,9 ^a ± 1,1	19,3 ^b ± 1,3	16,8 ^c ± 0,7

Unterschiedliche Buchstaben bedeuten statistisch gesicherte Unterschiede ($P < 0,05$)

der Tiere auch die gesamten Zn-Speicher des Körpers, die sich bei den ausgewachsenen Tieren innerhalb der Versuchszeit wegen der geringeren Mobilisierung nicht weit genug reduzieren ließen, eine bedeutende Rolle für die c-AMP-Response spielen.

Die Tabelle 4 zeigt die Aktivitäten einiger Schlüsselenzyme zur energetischen Verwertung der Kohlenhydrate in der Leber, die eine zentrale Position in der Regulierung des Glucose-Stoffwechsels einnimmt. Die Hexokinase, die die in die Zellen aufgenommenen Hexosen am C₆-Atom phosphoryliert, zeigte in der Leber der Zn-Mangel-Ratten eine erhöhte Aktivität gegenüber den Ad-libitum-Kontrolltieren, aber nicht im Vergleich zu den Pair-fed-Tieren, deren Futteraufnahme stark begrenzt wurde. Die erhöhte Aktivität der Hexokinase bei den Zn-Mangel-Ratten dürfte also kein Zn-Mangel-Effekt per se sein, sondern ist als Sekundäreffekt mehr der reduzierten Futteraufnahme zuzuschreiben. Die Aktivität der Fructose-1,6-Diphosphatase aber, ein Schlüsselenzym in dem Sinne, daß seine Anwesenheit darüber entscheidet, ob ein Gewebe zur Gluconeogenese überhaupt befähigt ist, war bei den Depletionstieren gegenüber beiden Kontrollgruppen reduziert. Auch die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, ein wichtiges Enzym im Pentosephosphatzzyklus, der zur Bereitstellung von Pentosephosphaten, zum Aufbau von Nucleinsäuren sowie von reduzierten NADP⁺ zur Synthese von Fettsäuren dient, zeigte eine Aktivitätsabnahme bei den Zn-Mangel-Tieren sowohl in der Leber als auch in der Niere um ein Drittel bis fast zur Hälfte gegenüber den beiden Kontrollgruppen. Diese Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels wurde unterstützt durch vorangegangene Untersuchungen über den Einfluß von Zn-Mangel auf den Insulinstoffwechsel (20, 21).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß durch alimentären Zn-Mangel wichtige Parameter des Energiestoffwechsels wie das ATP/ADP-System oder die 3',5'-cyclo-AMP-Gehalte sowie die Aktivitäten von Fructose-1,6-Diphosphatase und Glucose-6-Phosphatase beeinträchtigt werden. Es

bedarf aber noch weiterer Untersuchungen, um die Ursache für diese Störungen im Energiestoffwechsel bei Zn-Mangel zu klären.

Literatur

1. Bates, J. B. S., C. J. McClain: Amer. J. Clin. Nutr. **34**, 1655 (1981).
2. Bergmeyer, H. U.: In: Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl. (Verlag Chemie, Weinheim 1970).
3. Bloj, B., M. G. Galo, R. D. Morero, R. N. Farias: J. Nutr. **106**, 1827 (1976).
4. Brewer, G. J., J. C. Aster, C. A. Knutsen, W. C. Kruckeberg: Amer. J. Hematology **7**, 53 (1979).
5. Chester, J. K., M. Will: Brit. J. Nutr. **30**, 555 (1973).
6. Chiu, R. C., H. A. McArdle: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **75**, 286 (1978).
7. Gilman, A. G.: Proc. Nat. Acad. Sci. **67**, 305 (1970).
8. Hsu, J. M., W. L. Anthony, P. J. Buchanan: J. Nutr. **99**, 425 (1969).
9. Kirchgeßner, M., H.-P. Roth: Zbl. Vet. Med. A **22**, 14 (1975).
10. Kirchgeßner, M., H.-P. Roth, E. Weigand: Biochemical Changes in zinc deficiency. In: Trace Elements in Human Health and Disease, S. 189 (Academic Press, New York 1976).
11. Londesborough, J.: Biochem. Soc. Trans. **6**, 1218 (1978).
12. Linder, A.: In: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure, 3. Aufl. (Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1960).
13. Loor, F.: Adv. Immunol. **30**, 1 (1980).
14. Malmquist, J., B. Israelsson, U. Ljungqvist: Horm. Metab. Res. **11**, 530 (1979).
15. Murray, E., L. Singer, R. Ophang: Nutr. Rep. Internat. **24**, 689 (1981).
16. Pallauf, J., M. Kirchgeßner: Veterinär-Medizinische Nachrichten **H4**, 321 (1972).
17. Pallauf, J., M. Kirchgeßner: Arch. Tierernährung **26**, 457 (1976).
18. Reeves, P. G., B. L. O'Dell: J. Nutr. **111**, 375 (1981).
19. Roth, H.-P., M. Kirchgeßner: Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. **33**, 62 (1974).
20. Roth, H.-P., M. Kirchgeßner: Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. **42**, 287 (1979).
21. Roth, H.-P., M. Kirchgeßner: Biological Trace Element Research **3**, 13 (1981).
22. Sutherland, E. W., T. W. Rall: Pharmacol. Rev. 265 (1970).
23. Tsang, C. P. W., D. C. Lehotay, B. E. P. Murphy: J. Clin. Endocrinol. Metab. **35**, 809 (1972).
24. Wallwork, J. C., G. J. Fosmire, H. H. Sandstead: Brit. J. Nutr. **45**, 127 (1981).
25. Watson, T. A., F. W. H. Beamish: Comp. Biochem. Physiol. **68C**, 167 (1981).
26. Weigand, E., M. Kirchgeßner: Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. **39**, 16 (1977).
27. William, R. B., C. F. Mills: Brit. J. Nutr. **24**, 989 (1970).
28. Yamaguchi, M., M. Kura, S. Okada: Biochemical and Pharmacology **31**, 1289 (1982).

Eingegangen 18. Februar 1983

Für die Verfasser:

Dr. H.-P. Roth, Institut f. Ernährungsphysiologie d. Techn. Universität München
in Weihenstephan, 8050 Freising-Weihenstephan