

Fe- und Cu-Gehalte in Leber, Milz, Niere und Herz wachsender Ratten bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung

E. Graßmann, M. Kirchgeßner und Jin Ja Kim

Institut für Ernährungsphysiologie der Technischen Universität München
in Freising-Weihenstephan

Zusammenfassung

Im Rahmen einer Versuchsreihe mit faktorieller Fe- und Cu-Versorgung (0, 25, 250 und 625 µg Fe/g; 0, 10, 100 und 250 µg Cu/g) wird über deren Auswirkung auf die Fe- und Cu-Gehalte von Leber, Milz, Nieren und Herz wachsender Ratten berichtet. Die Gesamtgehalte wie auch die Konzentrationen in allen untersuchten Organen waren sowohl von der Versorgung an dem jeweiligen Spurenelement als auch von Wechselwirkungen zwischen den beiden Spurenelementen abhängig.

Eine Fe-Zufuhr von 250 und 625 µg/g bewirkte in der Leber der Cu-Mangel-Tiere eine Akkumulation von Eisen, verringerte Fe-Gehalte dagegen in Milz, Niere und Herz. Durch Zulage von 250 µg Cu/g Diät waren unter diesen Bedingungen die Leber-Fe-Gehalte deutlich reduziert, die der übrigen Organe blieben weitgehend unverändert. Durch Cu-Gaben von 100 µg/g und mehr erfolgte ein deutlicher Anstieg der Leber-Cu-Gehalte, wenn die Fe-Versorgung mangelnd – teilweise auch suboptimal – war. Demgegenüber gingen die Cu-Gesamtgehalte in Milz und Niere, in der Regel auch im Herz, deutlich zurück.

Aus der wechselseitigen Beziehung zwischen den Konzentrationen an Eisen und Kupfer lassen sich Unterschiede im Retentionsverhalten der einzelnen Organe erkennen. So wurde für die Leber sowohl bei Cu-Mangel-Versorgung als auch bei ausreichender und exzessiver Cu-Zufuhr eine stark gegenläufige Reaktion der Konzentrationen an beiden Spurenelementen beobachtet. In Herz und Nieren stiegen dagegen die Fe-Konzentrationen mit der Cu-Konzentration, wenn die Cu-Zulage mindestens 10 µg/g betrug. Im Cu-Mangel verhielten sich die Werte im Herz gegenläufig, in der Niere war nur noch ein minimaler Anstieg zu verzeichnen. In der Milz wurde keine gerichtete Beziehung festgestellt.

Summary

In the course of a series of experiments on factorial Fe and Cu supply (0, 25, 250 and 625 µg Fe/g; 0, 10, 100 and 250 µg Cu/g), the effects on Fe and Cu contents of liver, spleen, kidney, and heart of growing rats were examined. Total contents as well as concentrations in these organs depended not only on the supply with the respective trace element but also on interactions between both trace elements.

Iron doses of 250 and 625 µg/g resulted in an accumulation of Fe in the liver of Cu-deficient animals, but in reduced Fe contents in spleen, kidney, and heart. Following supplements of 250 µg Cu/g diet, liver Fe contents were significantly decreased under these conditions, whereas those of the other organs were not changed at all. On the other side, Cu doses of 100 µg/g and more caused a significant increase of liver Cu contents, if Fe supply was deficient or, partially, suboptimal. Total Cu of

spleen and kidney and, as a rule, in heart, too, was significantly reduced in these animals.

Variations in the retention behaviour of the different organs were observed concerning the interrelationships of the concentrations of Fe and Cu. A strongly inverse reaction of the two elements was observed in the liver of Cu-deficient as well as in sufficiently or excessively Cu-supplied rats. Both Fe and Cu concentrations in kidney and heart, however, increased when the Cu supplement was 10 µg/g or more. Cu deficiency caused reduced heart values, whereas in kidney a minimal increase was still observed. In spleen, no interrelationship in any direction was found.

Schlüsselwörter: Cu-Versorgung, Fe-Versorgung, Cu-Fe-Wechselwirkung, Fe/Cu-Organ Gehalte

Einleitung

Ergebnisse über den Einfluß einer faktoriellen Fe- und Cu-Versorgung wachsender Ratten auf hämatologische Kriterien, Fe- und Cu-Gehalte sowie Katalase- und Coeruloplasmin-Aktivitäten des Blutes wurden bereits mitgeteilt (20, 21). In der vorliegenden Arbeit wird über die Auswirkung dieser Behandlungen auf Fe- und Cu-Gehalte in Leber, Milz, Niere und Herz berichtet.

Methodik

16 Gruppen zu je 8 entwöhnten wachsenden Sprague-Dawley-Ratten wurden in Makrolonkäfigen mit Plexiglaslaufrosten und -abdeckungen gehalten. Sie erhielten über 35 Tage eine Cu- und Fe-arme Diät auf Stärke-Saccharose-Casein-Basis, der gemäß dem faktoriellen Schema, das in den Tabellen angegeben ist, 0–625 µg Eisen und 0–250 µg Kupfer pro kg jeweils in Form der Sulfate zugemischt waren. Einzelheiten zur Methodik siehe Kim u. a. (20).

Bei Versuchsende wurden die Tiere unter Ethernarkose dekapitiert und entblutet. Die sofort entnommenen Organe, Leber, Herz, Niere und Milz, wurden nach Lagerung bei –20°C in Platinschalen trocken verascht und nach Abrauchen mit konzentrierter Salzsäure in verdünnter Salzsäure aufgenommen. Aus diesen Lösungen erfolgte die Bestimmung der Spurenelemente Eisen und Kupfer mit atomarer Absorptionsspektrometrie.

Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der mehrfachen Varianzanalyse ausgewertet und statistisch gesicherte Unterschiede mit dem multiplen t-Test ermittelt. Die Gruppenmittelwerte sind mit den Standardabweichungen in den Tabellen 1–4 zusammengestellt. Statistisch gesicherte Differenzen innerhalb der einzelnen Kriterien sind jeweils durch unterschiedliche Buchstaben gekennzeichnet.

Leber

Die Fe- und Cu-Gehalte der Leber (Tab. 1) wurden sowohl durch die Fe-als auch durch die Cu-Zulage deutlich verändert ($P < 0,001$), wobei der Einfluß in Wechselbeziehung dieser beiden Elemente zueinander erfolgte

Tab. 1. Fe- und Cu-Konzentrationen in der Trockensubstanz (TS) sowie Fe- und Cu-Gesamtgehalte der Leber wachsender Ratten bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung.

Cu-Zulage ($\mu\text{g/g}$)	Fe-Zulage ($\mu\text{g/g}$)			
	0	25	250	625
$\mu\text{g Fe/g TS}$				
0	51,2 \pm 6,3 ^a	66,2 \pm 2,5 ^a	536 \pm 53 ^d	707 \pm 88 ^e
10	65,9 \pm 11,4 ^a	66,3 \pm 4,9 ^a	386 \pm 71 ^c	636 \pm 115 ^e
100	53,4 \pm 4,1 ^a	61,2 \pm 4,5 ^a	423 \pm 108 ^{cd}	703 \pm 202 ^e
250	53,2 \pm 7,5 ^a	56,3 \pm 2,3 ^a	284 \pm 88 ^b	506 \pm 109 ^d
$\mu\text{g Fe/Gesamtleber}$				
0	65,3 \pm 4,0 ^a	195 \pm 40 ^a	2155 \pm 237 ^e	2630 \pm 381 ^f
10	60,7 \pm 14,5 ^a	152 \pm 21 ^a	1280 \pm 230 ^c	2238 \pm 349 ^e
100	55,1 \pm 6,3 ^a	155 \pm 16 ^a	1386 \pm 269 ^{cd}	2574 \pm 485 ^f
250	49,3 \pm 3,7 ^a	136 \pm 13 ^a	949 \pm 294 ^b	1613 \pm 277 ^d
$\mu\text{g Cu/g TS}$				
0	6,3 \pm 0,9 ^a	3,7 \pm 0,8 ^a	1,8 \pm 0,2 ^a	3,2 \pm 0,9 ^a
10	36,6 \pm 10 ^b	16,0 \pm 2,1 ^{ab}	10,3 \pm 1,7 ^{ab}	9,2 \pm 0,9 ^a
100	110 \pm 58 ^d	22,3 \pm 8,0 ^{ab}	10,4 \pm 1,4 ^{ab}	11,5 \pm 1,4 ^{ab}
250	486 \pm 73 ^e	68,3 \pm 22,2 ^c	13,9 \pm 1,3 ^{ab}	15,6 \pm 3,1 ^{ab}
$\mu\text{g Cu/Gesamtleber}$				
0	8,1 \pm 1,1 ^a	11,4 \pm 2,3 ^{ab}	7,3 \pm 1,3 ^a	11,7 \pm 2,2 ^{ab}
10	33,5 \pm 9,2 ^{abc}	36,3 \pm 5,2 ^{abc}	33,9 \pm 4,3 ^{abc}	32,4 \pm 3,7 ^{abc}
100	113 \pm 64 ^d	56,1 \pm 34 ^c	36,5 \pm 5,7 ^{abc}	43,4 \pm 2,4 ^{bc}
250	456 \pm 86 ^f	162 \pm 86 ^c	46,8 \pm 7,1 ^c	50,8 \pm 20 ^c

($P < 0,01$). Wie die Ergebnisse zeigen, bewirkte erst die Fe-Zulage ab 250 $\mu\text{g Fe/g}$ Diät einen Anstieg der Leber-Fe-Konzentrationen. Gegenüber der suboptimalen Versorgungsstufe mit 25 $\mu\text{g Fe}$ waren die Werte unter diesen Bedingungen im Mittel auf den etwa 6fachen, mit 625 $\mu\text{g Fe}$ auf den etwa 10fachen Betrag erhöht ($P < 0,001$).

Ein Einfluß der Cu-Versorgung auf die Fe-Konzentrationen in der Leber war ebenfalls nur bei hoher Fe-Versorgung zu beobachten. So sind mit 250 μg Diäteeisen die Werte durch die Cu-Zulage von 250 μg im Vergleich zur Cu-Mangel-Gruppe auf etwa die Hälfte erniedrigt. Eine Reduktion um etwa 30 % trat im Falle der höchsten Fe-Zulage ebenfalls mit 250 μg Kupfer in der Diät auf ($P < 0,05$).

Die Fe-Gehalte in der Gesamtleber zeigten eine ähnliche Reaktion wie die Konzentrationen. Der Anstieg der Mittelwerte bei suboptimaler Fe-Versorgung im Vergleich zur Mangelgruppe ist dabei als Einfluß auf die Lebendmasse zu werten.

Die Cu-Konzentrationen und Gesamtgehalte in der Leber steigen, wie die Mittelwerte zeigen, in Abhängigkeit von der Cu-Zufuhr allgemein an, besonders deutlich bei mangelnder und suboptimaler Fe-Versorgung. Bei hohen Cu-Zulagen (100 bzw. 250 $\mu\text{g/g}$ Diät) führt die Verbesserung der Fe-Versorgung zu stark reduzierten Werten. Anhand der Konzentration deutet sich eine ähnliche Wirkung der Fe-Zufuhr auch bei niedrigerer Cu-Versorgung an, besonders wenn man den Übergang vom Fe-Mangel zum suboptimalen Versorgungsbereich zugrunde legt.

Tab. 2. Fe- und Cu-Konzentrationen in der Trockensubstanz (TS) sowie Fe- und Cu-Gesamtgehalte der Milz wachsender Ratten bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung.

Cu-Zulage ($\mu\text{g/g}$)	Fe-Zulage ($\mu\text{g/g}$)			
	0	25	250	625
$\mu\text{g Fe/g TS}$				
0	171 \pm 26 ^a	253 \pm 40 ^{abc}	722 \pm 105 ^e	727 \pm 68 ^e
10	305 \pm 66 ^{bcd}	325 \pm 67 ^{cd}	810 \pm 198 ^f	891 \pm 75 ^f
100	216 \pm 38 ^{ab}	375 \pm 114 ^d	699 \pm 109 ^e	852 \pm 184 ^f
250	207 \pm 48 ^{ab}	284 \pm 44 ^{bcd}	746 \pm 51 ^e	864 \pm 84 ^f
$\mu\text{g Fe/Gesamtmilz}$				
0	18,1 \pm 3,5 ^a	62 \pm 14 ^b	98 \pm 17 ^{cd}	97 \pm 23 ^c
10	21,0 \pm 7,7 ^a	59 \pm 9 ^b	124 \pm 27 ^d	130 \pm 11 ^d
100	14,3 \pm 3,5 ^a	66 \pm 18 ^b	100 \pm 14 ^{cd}	169 \pm 56 ^e
250	14,6 \pm 2,2 ^a	49 \pm 7 ^b	129 \pm 22 ^d	122 \pm 41 ^d
$\mu\text{g Cu/g TS}$				
0	7,4 \pm 2,0 ^{bcd}	4,8 \pm 1,2 ^a	7,7 \pm 3,0 ^{bcd}	5,6 \pm 1,2 ^{ab}
10	10,9 \pm 2,9 ^{fg}	9,4 \pm 2,3 ^{def}	7,9 \pm 1,1 ^{cde}	5,6 \pm 2,1 ^{ab}
100	8,1 \pm 1,3 ^{cde}	7,0 \pm 1,0 ^{abc}	6,9 \pm 2,5 ^{abc}	10,0 \pm 0,8 ^{efg}
250	12,5 \pm 3,2 ^g	10,6 \pm 1,6 ^{fg}	9,0 \pm 0,9 ^{cdef}	12,0 \pm 3,0 ^g
$\mu\text{g Cu/Gesamtmilz}$				
0	0,80 \pm 0,21 ^{abc}	1,16 \pm 0,22 ^e	1,02 \pm 0,35 ^{cde}	0,72 \pm 0,11 ^{ab}
10	0,71 \pm 0,09 ^{ab}	1,74 \pm 0,47 ^f	1,11 \pm 0,19 ^{de}	0,81 \pm 0,27 ^{abc}
100	0,54 \pm 0,14 ^a	1,24 \pm 0,25 ^e	1,00 \pm 0,42 ^{cde}	1,93 \pm 0,25 ^g
250	0,83 \pm 0,20 ^{bcd}	1,83 \pm 0,11 ^g	1,54 \pm 0,11 ^f	1,84 \pm 0,32 ^g

Milz

Die Fe- und Cu-Gehalte der Milz wie auch die Konzentrationen (Tab. 2) wurden sowohl von der Fe- als auch von der Cu-Versorgung beeinflusst ($P < 0,01$), wobei zwischen den beiden Spurenelementen Wechselwirkungen bestanden ($P < 0,05$).

Die Fe-Konzentrationen, stärker noch die Gesamtgehalte, stiegen mit zunehmender Fe-Gabe deutlich an ($P < 0,05$). Den stärksten Ausschlag bewirkte die suboptimale Fe-Zulage von 25 $\mu\text{g/g}$ bei den Gehalten im Gesamtorgan, bei den Konzentrationen die Zufuhr von 250 $\mu\text{g Fe/g}$. Ein weiterer Anstieg wurde in Abhängigkeit von der Cu-Versorgung nur noch vereinzelt beobachtet. Gesicherte Beziehungen zur Cu-Versorgung bestanden nur bei ausreichendem und exzessivem Fe-Angebot.

Bei den Cu-Konzentrationen der Milz stand der Einfluß der Cu-Zufuhr im Vordergrund. Dies gilt besonders für die niedrigen Fe-Stufen und 10 $\mu\text{g Cu/g}$. Bei 250 $\mu\text{g Fe}$ blieb ein gesicherter Effekt aus, bei 625 $\mu\text{g Fe}$ waren mindestens 100 $\mu\text{g Cu/g}$ Diät erforderlich, um einen Anstieg auszulösen. Während der Einfluß der Cu-Versorgung bei den Gesamtgehalten weniger stark ausgeprägt war, führte hier die suboptimale Fe-Zulage (25 $\mu\text{g/g}$) zu den stärksten Ausschlägen. Bei dieser Behandlungsstufe wurden Werte erreicht, die in ähnlicher Höhe nur bei den beiden höchsten Cu-Stufen und gleichzeitig exzessiver Fe-Zufuhr überschritten wurden.

Tab. 3. Fe- und Cu-Konzentrationen in der Trockensubstanz (TS) sowie Fe- und Cu-Gesamtgehalte der Nieren wachsender Ratten bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung.

Cu-Zulage ($\mu\text{g/g}$)	Fe-Zulage ($\mu\text{g/g}$)			
	0	25	250	625
$\mu\text{g Fe/g TS}$				
0	48,5 \pm 3,5 ^{ab}	77,3 \pm 10,6 ^{bcd}	257 \pm 30 ^c	327 \pm 31 ^f
10	38,9 \pm 4,1 ^a	60,0 \pm 3,6 ^{abcd}	301 \pm 36 ^f	361 \pm 45 ^g
100	49,9 \pm 5,1 ^{ab}	89,6 \pm 6,9 ^d	407 \pm 43 ^h	469 \pm 40 ⁱ
250	53,9 \pm 5,1 ^{abc}	87,9 \pm 16,6 ^d	330 \pm 45 ^f	462 \pm 35 ⁱ
$\mu\text{g Fe/Gesamtniere}$				
0	10,4 \pm 0,9 ^a	28,4 \pm 6,1 ^b	95 \pm 16 ^c	111 \pm 14 ^d
10	7,2 \pm 0,9 ^a	18,4 \pm 1,5 ^b	111 \pm 11 ^d	132 \pm 22 ^e
100	10,2 \pm 3,8 ^a	27,7 \pm 3,6 ^b	152 \pm 22 ^f	170 \pm 26 ^g
250	9,6 \pm 1,2 ^a	26,5 \pm 4,3 ^b	124 \pm 16 ^{de}	171 \pm 22 ^g
$\mu\text{g Cu/g TS}$				
0	8,5 \pm 0,7 ^a	10,0 \pm 0,8 ^a	11,8 \pm 1,2 ^a	11,0 \pm 1,1 ^a
10	20,2 \pm 5,8 ^{ab}	16,9 \pm 4,3 ^a	39,9 \pm 12,6 ^{bcd}	56,6 \pm 25,1 ^d
100	22,1 \pm 6,0 ^{ab}	19,4 \pm 6,7 ^{ab}	49,2 \pm 21,9 ^{cd}	100 \pm 35 ^e
250	38,3 \pm 17,3 ^{bcd}	23,4 \pm 4,4 ^{ab}	80,4 \pm 29,1 ^e	124 \pm 52 ^f
$\mu\text{g Cu/Gesamtniere}$				
0	1,8 \pm 0,2 ^a	3,7 \pm 0,7 ^a	4,4 \pm 0,7 ^a	3,7 \pm 0,4 ^a
10	3,8 \pm 1,3 ^a	5,1 \pm 1,3 ^a	14,2 \pm 3,5 ^{bc}	21,1 \pm 10,9 ^c
100	5,9 \pm 1,4 ^a	6,0 \pm 1,8 ^a	18,2 \pm 7,6 ^c	35,9 \pm 16,7 ^d
250	6,9 \pm 3,1 ^{ab}	7,1 \pm 1,3 ^{ab}	29,6 \pm 9,3 ^d	49,8 \pm 15,2 ^e

Niere

Fe- und Cu-Gehalte der Nieren (Tab. 3) wurden ebenfalls durch die Dosierung beider Spurenelemente stark verändert. So bewirkten steigende Fe-Gaben bei allen Cu-Stufen einen deutlichen Anstieg der Werte. Die stärkeren Effekte sind bei den Gesamtgehalten zu beobachten. Der Einfluß der Cu-Zufuhr wird besonders bei ausreichender (250 $\mu\text{g/g}$) und überhöhter (625 $\mu\text{g/g}$) Fe-Zulage erkennbar.

Obwohl steigende Cu-Gaben anhand der Mittelwerte in allen Fällen zu erhöhten Konzentrationen und Gesamtgehalten an Kupfer führten, traten gesicherte Effekte nur bei ausreichender oder exzessiver Fe-Versorgung auf. Zwischen den Ergebnissen für die beiden niedrigen Fe-Stufen sind nur vereinzelt Unterschiede zu erkennen.

Herz

Gehalte und Konzentrationen des Herzens an Eisen und Kupfer (Tab. 4) wurden stark durch die Zulagen an beiden Spurenelementen beeinflusst ($P < 0,01$), wobei dieser Effekt wieder in Wechselbeziehung zueinander erfolgte ($P < 0,01$). Die Fe-Konzentrationen und -Gesamtgehalte im Herz stiegen bei allen Cu-Stufen bis 250 $\mu\text{g Fe/g}$ Diät stark an; noch höhere Fe-Gaben wirkten sich nicht mehr aus. Ein Einfluß der Cu-Zufuhr war bei Zulagen von 10 $\mu\text{g/g}$ und gleichzeitig ausreichenden oder exzessiven Fe-

Tab. 4. Fe- und Cu-Konzentrationen in der Trockensubstanz (TS) sowie Fe- und Cu-Gesamtgehalte des Herzens wachsender Ratten bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung.

Cu-Zulage ($\mu\text{g/g}$)	Fe-Zulage ($\mu\text{g/g}$)			
	0	25	250	625
$\mu\text{g Fe/g TS}$				
0	76 \pm 9 ^{ab}	120 \pm 36 ^c	219 \pm 33 ^e	219 \pm 26 ^e
10	54 \pm 12 ^a	105 \pm 26 ^c	354 \pm 26 ^h	336 \pm 30 ^{gh}
100	101 \pm 13 ^c	158 \pm 13 ^d	296 \pm 23 ^f	296 \pm 24 ^f
250	99 \pm 6 ^{bc}	164 \pm 20 ^d	318 \pm 22 ^f	356 \pm 20 ^h
$\mu\text{g Fe/Gesamtherz}$				
0	14,7 \pm 1,8 ^{ab}	29,7 \pm 12,5 ^{de}	46,0 \pm 8,8 ^h	44,2 \pm 8,9 ^{gh}
10	10,7 \pm 2,4 ^a	23,5 \pm 6,6 ^{cd}	68,6 \pm 8,6 ⁱ	65,5 \pm 7,8 ⁱ
100	20,5 \pm 2,4 ^{bc}	35,3 \pm 2,5 ^{ef}	65,6 \pm 7,9 ⁱ	66,7 \pm 4,0 ⁱ
250	18,2 \pm 2,0 ^{bc}	38,5 \pm 5,6 ^{fg}	67,2 \pm 7,0 ⁱ	69,9 \pm 6,9 ⁱ
$\mu\text{g Cu/g TS}$				
0	10,2 \pm 1,5 ^b	6,1 \pm 1,9 ^a	4,7 \pm 0,6 ^a	5,6 \pm 1,1 ^a
10	11,7 \pm 3,0 ^{bc}	13,5 \pm 2,5 ^c	23,2 \pm 0,6 ^f	22,9 \pm 0,8 ^f
100	17,0 \pm 0,9 ^d	20,4 \pm 1,6 ^c	18,8 \pm 1,5 ^{de}	18,7 \pm 1,9 ^{de}
250	19,5 \pm 1,3 ^e	24,4 \pm 3,9 ^{fg}	23,7 \pm 0,7 ^f	25,8 \pm 1,5 ^g
$\mu\text{g Cu/Gesamtherz}$				
0	2,0 \pm 0,4 ^c	1,5 \pm 0,4 ^b	1,0 \pm 0,2 ^a	1,1 \pm 0,3 ^a
10	2,3 \pm 0,7 ^c	3,0 \pm 0,7 ^d	4,5 \pm 0,3 ^f	4,5 \pm 0,3 ^f
100	3,4 \pm 0,4 ^{de}	4,6 \pm 0,4 ^f	4,2 \pm 0,6 ^f	4,3 \pm 0,5 ^f
250	3,6 \pm 0,4 ^e	5,4 \pm 0,3 ^g	5,0 \pm 0,4 ^g	5,1 \pm 0,5 ^g

Gehalten im Futter anhand der erhöhten Werte erkennbar. Bei mangelnder und suboptimaler Fe-Versorgung trat dieser Effekt erst mit 100 μg Cu/g auf.

Die Wirkung der Cu-Zulagen auf die Konzentrationen und Gehalte an diesem Spurenelement war sehr stark von der Fe-Zufuhr abhängig. Während im Fe-Mangel mindestens 100 μg Cu/g notwendig waren, um die Cu-Werte gegenüber der Mangelstufe signifikant zu erhöhen, nahmen bei suboptimaler Fe-Versorgung die Cu-Gehalte wie -Konzentrationen mit der Zufuhr an Kupfer zu. Bei ausreichender und überhöhter Fe-Gabe erfolgte ein Anstieg mit 10 μg Cu, im Falle der Gesamtgehalte ein weiterer mit 250 μg Cu/g Diät.

Diskussion

Der Einfluß steigender Zulagen von Eisen und Kupfer auf die Gehalte und Konzentrationen an diesen Spurenelementen in den untersuchten Organen muß nicht nur als Reaktion auf eine veränderte Versorgung mit dem jeweiligen Spurenelement gesehen werden, sondern auch als Folge von Interaktionen zwischen den beiden Spurenelementen. Dabei unterliegt die Beziehung zwischen der Dosierung an einem Spurenelement und seinen Gehalten in Organen und Geweben der homöostatischen Regula-

tion (23). Die Fähigkeit der homöostatischen Regulation ist ihrerseits aber von anderen alimentären Faktoren, so auch von der Zufuhr an anderen Spurenelementen abhängig, steht also in Wechselwirkung mit diesen. Andererseits können aber auch Wechselbeziehungen zwischen Spurenelementen und den übrigen Nahrungsbestandteilen die Verwertung eines Spurenelements entscheidend beeinflussen, so daß eine Zulage in Abhängigkeit von der Diätzusammensetzung unterschiedlich ausgenützt wird und damit die Beziehung zwischen Dosis und Effekt scheinbar nicht mehr gilt (12).

Interaktionen zwischen Eisen und Kupfer als Folge wechselnder Konzentrationen dieser Spurenelemente in der Nahrung und in Körperflüssigkeit müssen teils auf komplexchemische Reaktionen, teils auf wechselseitige Einflüsse bei ihrer Mobilisierung zurückgeführt werden (12, 22). Eisen und Kupfer können im biologischen Material als Ionen nicht frei existieren. Da sie mit geeigneten Liganden sowohl im Gastrointestinaltrakt als auch im Intermediärbereich Komplexe bilden, kann es abhängig von der effektiven Stabilität (6) dieser Verbindungen zu Verdrängungsreaktionen kommen (22). Darüber hinaus haben aber auch viele Versuche gezeigt, daß die verringerte Fe-Mobilisierung und -Absorption im Cu-Mangel mit der Verarmung an der Cu-abhängigen Ferroxidase I (Coeruloplasmin) im Zusammenhang stehen (7, 10, 30, 31). Die erschwerte Cu-Mobilisierung im Fe-Mangel muß demgegenüber als sekundärer Effekt der Fe-Mangel-Anämie angesehen werden, der mit einer insgesamt verringerten Synthesebereitschaft des tierischen Organismus zu erklären ist (8).

Gehalte und Wechselwirkungen von Eisen und Kupfer in einzelnen Organen

Leber

Ein Einfluß des Fe-Mangels und der steigenden Fe-Zufuhr auf Gehalte von Organen ist bei Mensch und Tier aus der Literatur hinreichend bekannt (37). Dabei zeigt sich, daß in vielen Fällen Grenzbereiche der Konzentrationen erreicht werden, die mit fortschreitendem Mangel nicht mehr unterschritten und im Rahmen der Versuchszeit durch eine exzessive Zufuhr nicht überschritten werden. Auch frühere Arbeiten hatten gezeigt, daß im Zuge einer Fe-Depletion Minimalkonzentrationen an Lebereisen aufrechterhalten werden, obwohl die Dynamik des in der Leber gespeicherten Eisens höher ist als die des Hämoglobins (8, 9). Umgekehrt wirken sich Fe-Zulagen zunächst auf den Hämoglobingehalt aus, so daß eine Speicherung erst dann eintritt, wenn die Hämoglobinwerte annähernd ihr Normalniveau erreicht haben. So ist es zu verstehen, daß sich im vorliegenden Versuch aufgrund der reduzierten Hämoglobinwerte die Leber-Fe-Konzentrationen wie auch die Gesamtgehalte bei suboptimaler Fe-Zufuhr von 25 µg/g gegenüber den Mangelgruppen kaum verändern. Erst mit der ausreichenden Fe-Zufuhr wird in der Leber Eisen gespeichert. In diesem Bereich waren auch die Hämoglobingehalte auf Normalwerte angestiegen (20).

Während sich jedoch die Hämoglobinkonzentrationen durch eine exzessive Fe-Zufuhr nicht mehr weiter erhöhen lassen, nimmt die Fe-Einlagerung in der Leber unter diesen Bedingungen noch weiter zu. Diese unterschiedliche Reaktion von Fe-Speicherung und Hämoglobinwerten stimmt auch mit Angaben von Lin und Kirksey (25) überein, nach denen bei

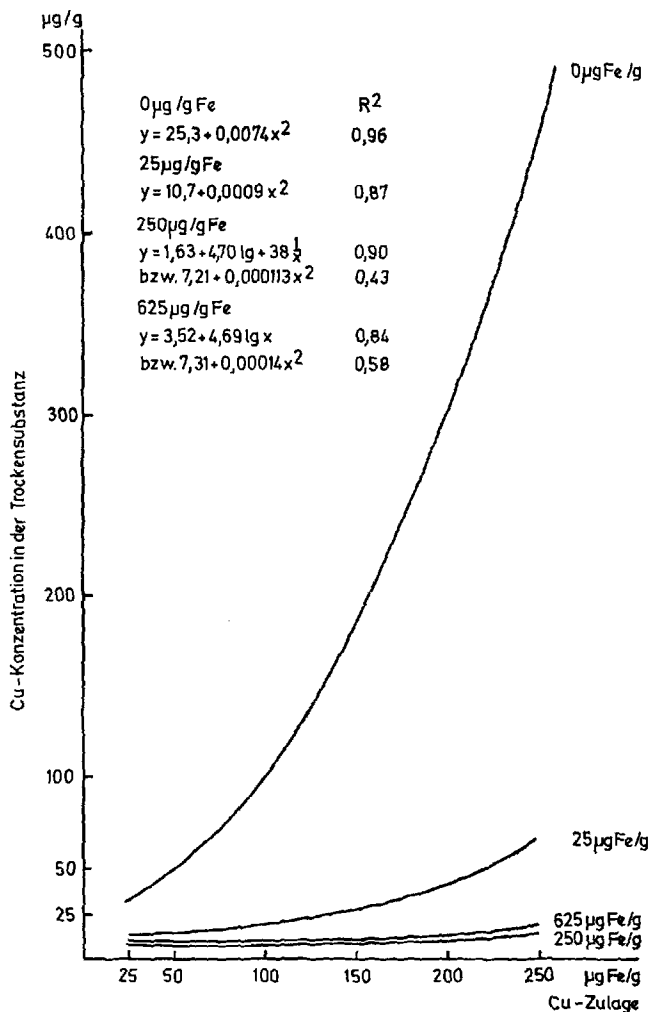


Abb. 1. Abhängigkeit der Cu-Konzentration in der Trockensubstanz der Leber von der Cu-Versorgung bei unterschiedlicher Fe-Zulage.

wachsenden Ratten mit steigenden Fe-Dosierungen von 10 bis 250 µg/g ab 50 µg Fe in den hämatologischen Werten keine Unterschiede beobachtet wurden, während die Leber-Fe-Gehalte weiter anstiegen. Wie diese Autoren nachwiesen, erfolgte dieser Effekt zugunsten einer verstärkten Bildung von Hämosiderin.

Die Leber-Cu-Gehalte stiegen in allen Fe-Versorgungsstufen mit der Cu-Dosis an. Das Ausmaß dieses Einflusses war besonders stark bei gleichzeitigem Fe-Mangel, weniger ausgeprägt bei suboptimaler und schwach erkennbar bei ausreichender und exzessiver Fe-Versorgung. Diese Zusammenhänge zeigt auch Abbildung 1. Anhand der Gesamtgehalte und teilweise auch der Konzentrationen (Tab. 1) deutet sich bei ausreichender

Fe-Dosierung im Bereich der Cu-Zufuhr von 10 und 100 $\mu\text{g/g}$ ein Plateau an, das nur durch die überhöhte Cu-Zulage überschritten wird. Hieraus läßt sich ableiten, daß oberhalb dieses Wertes die Kapazität für die homöostatische Regulation überschritten ist. Deshalb muß in diesem Bereich bereits mit beginnenden toxischen Effekten gerechnet werden. Hinweise hierfür lassen sich sowohl aus den reduzierten Leber-Fe-Gehalten als auch aus einem allmählichen Abfall der Hämoglobinwerte bei dieser Cu-Stufe (20) ableiten.

Die Wirkung des Kupfers auf die Leber-Fe-Gehalte wird besonders im Cu-Mangel sichtbar, unter der Voraussetzung, daß die Fe-Versorgung ausreichend oder exzessiv war. Cu-Mangel führt, wie Versuche an vielen Spezies zeigten, in der Regel zu einer Fe-Akkumulation in der Leber. Dies konnte für Ratten, Rinder und teilweise auch für das Schwein nachgewiesen werden (3, 10, 18, 19, 26, 27, 32, 36). Diese Ergebnisse bestätigen sich bei entsprechender Fe-Versorgung auch im vorliegenden Versuch. Als Ursache für die Fe-Akkumulation müssen die geringen Coeruloplasmin-Aktivitäten in dieser Gruppe (21) angesehen werden. Bei Zulage von 250 $\mu\text{g Fe/g}$ deutet sich deshalb auch anhand der Hämoglobinwerte (s. 20) eine verringerte intermediäre Verfügbarkeit des Eisens an. Wegen des hohen Fe-Überschusses wird dieser Einfluß bei der exzessiven Fe-Zufuhr von 625 $\mu\text{g/g}$ überdeckt. Bei suboptimalen Fe-Zulagen (25 $\mu\text{g/g}$) läßt sich aus den Hämoglobinkonzentrationen ebenfalls eine verringerte Fe-Verfügbarkeit erkennen. Auswirkungen auf die Speicherung sind hier jedoch wegen der bereits erwähnten Zusammenhänge zwischen Leberspeicherung und Hämoglobingehalt nicht mehr zu erwarten, da in diesem Bereich offensichtlich die Fe-Versorgung limitierend wirkte. Aus diesem Grund war bei mangelnder Fe-Versorgung keine Beziehung zur Cu-Versorgung mehr festzustellen.

Während im Bereich der ausreichenden und hohen Cu-Versorgung von 10 und 100 $\mu\text{g/g}$ allgemein nur geringfügige Auswirkungen auf die Fe-Konzentrationen und -Gehalte der Lebern zu beobachten waren, bewirkte die höchste Cu-Zulage in den Fe-Stufen 250 und 625 $\mu\text{g/g}$, andeutungsweise auch bei 25 $\mu\text{g/g}$, einen deutlichen Rückgang der Fe-Akkumulation. Eine ähnliche Wirkung hoher Cu-Gaben wurde bei Ratten und Schweinen bereits beschrieben. So führten steigende Cu-Gehalte im Futter und Injektionen des Spurenelements in vielen Fällen zu einer deutlichen Fe-Depletion der Leber (1, 2, 27, 36). Als mögliche Erklärungen können Verdrängungsreaktionen angeführt werden.

Auch die stark erhöhte Cu-Speicherung in der Leber bei mangelnder und suboptimaler Fe-Zufuhr stimmt mit entsprechenden Ergebnissen anderer Untersuchungen mit Ratten und Schweinen überein (8, 11, 24, 32, 35). Im Gegensatz zum Einfluß des Kupfers auf die Fe-Verwertung dürfte diese Wirkung mit der allgemein verschlechterten Stoffwechsellaage bei anämischen Tieren zusammenhängen. So ist aus Perfusionsstudien von Owen (29) zu entnehmen, daß die Cu-Exkretion und Sekretion in der Rattenleber normal ist, wenn die Perfusion mit heparinisiertem Blut gesunder Tiere durchgeführt wird. Auch wenn eine Mobilisierung von Kupfer nach Arbeiten von Gregoriadis und Sourkes (16) an eine funktionierende Proteinsynthese gebunden ist und sich auch Störungen hierbei anhand der verringerten Coeruloplasmin-Aktivitäten ableiten lassen,

scheint demnach der Haupteffekt der mangelnden Fe-Zufuhr bei der Sauerstoffversorgung zu liegen. In Übereinstimmung hiermit ergab sich aus Verfügbarkeitsstudien für Kupfer mit steigenden Proteingaben nur ein schwacher Hinweis auf eine limitierende Wirkung der Proteinzufuhr bei der Coeruloplasmin-Synthese (15).

Zusätzlich läßt sich aus den Ergebnissen ablesen, daß eine Verbesserung der Fe-Versorgung, die sich in erhöhten Organkonzentrationen ausdrückt (s. hierzu Abb. 2a), allgemein zu einer Verringerung der Cu-Speicher führt. Ähnliche Effekte wurden bei Wiederkäuern beobachtet (5, 33). Da beim Ferkel eine toxische Wirkung hoher Cu-Zulagen durch Fe-Gaben gemildert werden kann (34), kann einer überhöhten Fe-Dosierung ein Schutzeffekt gegen eine Cu-Intoxikation zugeschrieben werden. Dies deutet sich auch in den Cu-Konzentrationen im Blut an (s. 21). Die Ursache für die antagonistische Wirkung des Eisens dürfte in Wechselwirkungen im Gastrointestinaltrakt zu suchen sein.

Milz

Eine Reduktion der Fe-Gehalte in der Milz bei Fe-Mangelversorgung ist aus der Literatur bekannt (9, 27, 29). Steigende Fe-Gehalte bis 250 µg/g in der Diät führen im vorliegenden Versuch bei allen Cu-Stufen zu erhöhten Konzentrationen wie auch Gehalten. Die weitere Erhöhung der Fe-Dosie-

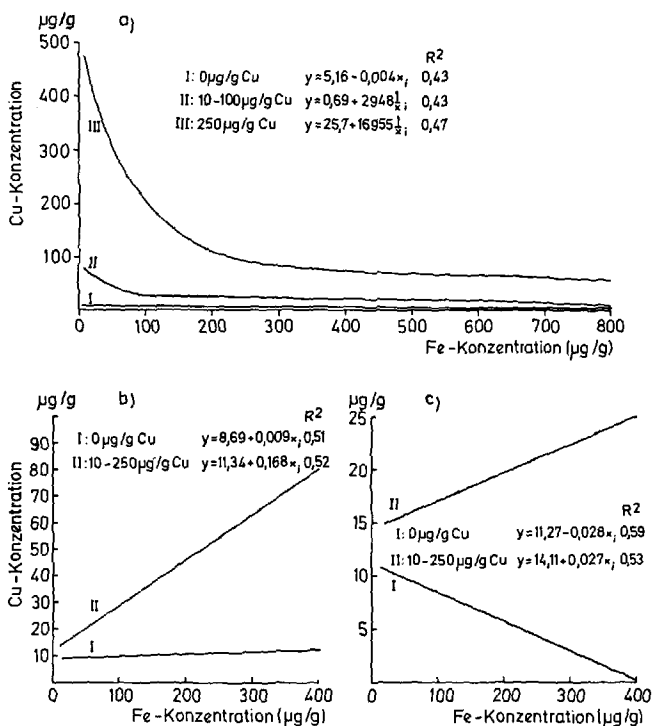


Abb. 2. Wechselseitige Beziehungen zwischen Fe- und Cu-Konzentrationen in der Trockensubstanz von Leber (a), Herz (b) und Niere (c).

rung wirkte sich dann in erster Linie bei den Konzentrationen aus. Dabei ist offensichtlich das Verhältnis von Eisen zu Kupfer von Bedeutung, da bei einem weiten Verhältnis (0 und 10 $\mu\text{g Cu/g}$) die Maximalwerte bereits bei 250 μg , bei einem engeren Verhältnis (100 und 250 $\mu\text{g Cu/g}$) erst mit 625 $\mu\text{g Fe/g}$ Diät erreicht werden.

Auch für die Cu-Werte gilt, daß eine mangelnde Cu-Zufuhr in der Regel zu geringeren Konzentrationen und Gehalten führt (27, 28, 29). Die Reaktion auf eine Cu-Zulage war wieder stark durch die jeweilige Fe-Dosierung mitbestimmt.

Ergebnisse über Wechselwirkungen von Eisen und Kupfer bei der Spurenelementeinlagerung in der Milz liegen in der Literatur nur vereinzelt vor und betreffen in erster Linie den Bereich einer Mangelversorgung an einem der beiden Spurenelemente. So beobachteten Marston u. a. (27) im starken Cu-Mangel deutlich verringerte Fe-Konzentrationen, während Owen (29) keine Beziehung zwischen Fe-Konzentration und Cu-Versorgung erkennen konnte. Der vorliegende Versuch zeigt, daß der Fe-Gehalt der Milz im Vergleich zur Leber eine geringere Dynamik aufweist. Die verringerte Fe-Mobilisierung im Cu-Mangel, die bei der Leber zu einer Akkumulation an diesem Spurenelement führt, bewirkt bei der Milz insgesamt niedrigere Gehalte. Dies ist damit zu erklären, daß durch die Festlegung des Eisens in der Leber der übrige Organismus allmählich an Eisen verarmen muß. Dieser intermediäre Effekt ist selbstverständlich an eine ausreichende alimentäre Fe-Zufuhr gebunden. In den unzureichend mit Eisen versorgten Gruppen (0 und 25 $\mu\text{g Fe-Zulage/g}$) bleibt er ebenso wie die Fe-Akkumulation in der Leber aus.

Signifikante Auswirkungen des Fe-Mangels auf die Cu-Gehalte der Milz sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Die in der vorliegenden Arbeit zu beobachtende Erhöhung der Werte im Gesamtorgan nach Zulage von 25 $\mu\text{g/g Fe}$ zur Diät dürfte mit einem Einfluß auf die Organmasse im Zusammenhang stehen.

Niere

Während Marston u. a. (27) wie auch Owen (29) in der Niere nur einen schwachen Einfluß des Fe-Mangels auf die Konzentrationen und/oder Gehalte an diesem Spurenelement feststellten, bestand nach den vorliegenden Ergebnissen eine deutliche, von der Cu-Zufuhr abhängige Beziehung zur Fe-Dosierung. Damit spiegelt die Niere, ebenso wie die Leber, in weiten Grenzen die Fe-Versorgung wider, was damit zu erklären ist, daß beide Organe Ausscheidungsfunktionen erfüllen.

Der Einfluß der Cu-Zufuhr auf die Cu-Gehalte und -Konzentrationen in den Nieren wird besonders bei den extremen Dosierungen deutlich: in der Cu-Mangel-Gruppe in Übereinstimmung mit Literaturangaben (27, 28, 29) anhand verringerter, in der höchsten Cu-Zulagestufe anhand teilweise signifikant angehobener Werte. Das Ausmaß der Reaktion ist von der Höhe des Fe-Angebots abhängig. Für beide Spurenelemente ergeben sich damit Wechselwirkungen.

So deutet sich bei den Fe-Gehalten mit 10 $\mu\text{g Cu/g}$ anhand der Mittelwerte bei unzureichender und suboptimaler Fe-Dosierung (25 $\mu\text{g/g}$) eine Abnahme der Werte an, ein Ereignis, das für die vergleichbaren Gruppen auch von Marston u. a. (27) erhalten wurde. Ab 100 $\mu\text{g Cu}$ erreichen die

Werte dann wieder das Ausgangsniveau. Demgegenüber erfolgt ein signifikanter Anstieg bei hoher Fe-Versorgung bereits ab $10 \mu\text{g/g}$. Insgesamt scheint, wie besonders die hohe Fe-Zulage zeigt, Kupfer entweder bei der Einlagerung von Eisen in die Niere oder aber bei der Ausscheidung unphysiologisch hoher Fe-Gaben über die Niere eine Rolle zu spielen.

Ein Einfluß der Fe-Zufuhr auf die Cu-Gehalte der Nieren ist erst ab Dosierungen von $250 \mu\text{g Fe/g}$ zu erkennen. Im Cu-Mangel bleibt dieser Effekt aus, da hier die Cu-Versorgung limitierend wirkt. So besteht auch die in Abbildung 2b dargestellte synergistische Beziehung der Konzentrationen in der Niere erst ab einer Cu-Zufuhr von $10 \mu\text{g/g}$ Diät. Entgegen den vorliegenden Ergebnissen fand Owen (29) bei normaler Cu-Versorgung bereits im Fe-Mangel bei ausgewachsenen Ratten signifikant erhöhte Cu-Konzentrationen. Auch Gubler u. a. (17) beobachteten beim Schwein eine Verdoppelung der Cu-Konzentrationen in der Niere von Fe-Mangel-Tieren.

Herz

Die auf etwa die Hälfte erniedrigten Gesamtgehalte des Herzens in der Fe-Mangel-Gruppe dürften wieder auf die geringere Masseentwicklung zurückzuführen sein. Der Einfluß ist deshalb bei den Fe-Konzentrationen deutlich abgeschwächt. Dies stimmt mit Beobachtungen von Cusack und Brown (4) überein, die anhand der Myoglobinkonzentrationen nur eine geringfügige Abnahme der Werte bei mangelnder Fe-Versorgung beobachteten.

Durch zunehmende Fe-Dosierungen wird, wie die Ergebnisse bei den Gehalten und in der Regel auch bei den Konzentrationen für dieses Organ zeigen, in allen Fällen ein Grenzwert mit $250 \mu\text{g Fe/g}$ erreicht. Die Höhe dieses Plateaus wird nur bei mangelnder Cu-Zufuhr beeinflusst. Dies kann mit einer erschwerten Fe-Mobilisierung erklärt werden und deutet auf die Parallelität zwischen Hämoglobin- und Myoglobingehalten des Blutes bzw. des Herzens hin. Demnach dürften auch die Überlegungen zum Hämoglobingehalt (s. 20) in gewisser Weise auf die Fe-Gehalte des Herzens übertragbar sein. Dies gilt sowohl für die beobachteten Maximalwerte als auch für die Anstiegsphase bei mangelnder, suboptimaler und ausreichender Fe-Zufuhr.

Owen (29) sowie Marston u. a. (27) konnten bei Ratten keinen Einfluß einer mangelnden Cu-Zufuhr auf die Fe-Konzentrationen bzw. -Gehalte beobachten. Auch Gubler u. a. (17) führten die in ihren Versuchen verringerten Hämoglobinkonzentrationen im Herz von Schweinen auf eine Hypertrophie des Organs zurück. Im vorliegenden Versuch weist jedoch die Zunahme der Fe-Werte bei Zulage von $10 \mu\text{g Cu/g}$ Diät auf eine Störung der Fe-Verfügbarkeit im Cu-Mangel hin, wie dies auch für Hämoglobin (s. 20) festgestellt wurde. Allerdings scheint dies nur bei ausreichender Fe-Zufuhr zu gelten, da ein ähnlicher Effekt in der Fe-Mangel-Gruppe und bei suboptimaler Fe-Zufuhr erst mit $100 \mu\text{g Cu/g}$ auftrat. Ob bei diesen Cu-Konzentrationen noch ein Einfluß auf die Verfügbarkeit des Eisens im Intermediärstoffwechsel zu erwarten ist, erscheint anhand früherer Versuche fraglich (10, 13, 14, 31). Vielmehr wäre hier eine Interaktion im Magen-Darm-Trakt als Ursache denkbar, die zu einer besseren Ausnutzung des nativen Fe-Gehalts bzw. der suboptimalen Fe-Zulage führt. Eine

gegenseitige Beziehung zwischen Fe- und Cu-Konzentrationen wird besonders anhand der Abbildung 2c deutlich. Hier zeigt sich auch die Abhängigkeit von der Cu-Versorgung.

Bei den Cu-Gehalten deutet sich im Bereich von 10 bis 100 µg Cu/g ein Plateau an, unter der Voraussetzung, daß die Diät ausreichend Eisen enthielt. Die höchste Cu-Dosierung überschreitet offensichtlich die Regulationskapazität, so daß nochmals ein deutlicher Anstieg erfolgt.

Die Wirkung der Fe-Dosierung auf die Cu-Gehalte ist von der Höhe der Cu-Zulagen abhängig. Zunehmende Fe-Gehalte in der Diät bei gleichzeitigem Cu-Mangel hatten in der Tendenz geringere Cu-Konzentrationen und -Gehalte zur Folge, während bei Cu-Versorgung ab 10 µg/g insgesamt eine Zunahme festzustellen ist. Aufgrund des Einflusses der Versorgung auf die Speicherung des jeweiligen Spurenelements schlägt sich dieser Sachverhalt wieder in den wechselseitigen Beziehungen bei den Konzentrationen in Abbildung 2c nieder.

Entgegen den vorliegenden Ergebnissen beobachteten Marston u. a. (27) bei Fe-Mangel-Ratten geringere Cu-Konzentrationen im Herz, wenn die Tiere gleichzeitig an Kupfer depletiert waren. Bei ausreichender Cu-Versorgung wurde der entgegengesetzte Effekt, also höhere Cu-Konzentrationen, beobachtet. Diese Unterschiede dürften im Zusammenhang mit den jeweiligen Versuchsbedingungen zu sehen sein.

Literatur

1. Bunn, C., G. Matrone: J. Nutr. **90**, 395 (1966).
2. Cassidy, J., J. K. Eva: Proc. Nutr. soc. **17**, XXXI (1958).
3. Chapman, H. L., Jr., R. W. Kidder: Florida Agr. Exp. Sta. Bull. **674** (1964).
4. Cusack, R. P., W. D. Brown: J. Nutr. **86**, 383 (1965).
5. Dick, A. T.: Austr. J. Agric. Res. **5**, 511 (1954).
6. Forth, W., W. Rummel: Physiol. Rev. **53**, 724 (1973).
7. Frieden, E.: Nutr. Rev. **31**, 41 (1973).
8. Graßmann, E.: Zbl. Vet. Med. A **23**, 292 (1976).
9. Graßmann, E.: Zbl. Vet. Med. A **24**, 817 (1977).
10. Graßmann, E., M. Kirchgeßner: Arch. Tierernährg. **23**, 261 (1973).
11. Graßmann, E., M. Kirchgeßner: Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. **31**, 38 (1973).
12. Graßmann, E., M. Kirchgeßner: Biblioth. Nutr. Dieta **28**, 184 (1979).
13. Graßmann, E., H. Mader, M. Kirchgeßner: Arch. Tierernährg. **30**, 655 (1980).
14. Graßmann, E., M. Kirchgeßner, H. Mader: Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. **46**, 132 (1981).
15. Graßmann, E., S. von Krziwanek, M. Kirchgeßner: Arch. Tierernährg. **28**, 451 (1978).
16. Gregoriades, G., T. L. Sourkes: Nature **218**, 290 (1968).
17. Gubler, C. J., G. E. Cartwright, M. M. Wintrobe: J. Biol. Chem. **224**, 533 (1957).
18. Gubler, C. J., M. E. Lahey, M. S. Chase, G. E. Cartwright, M. M. Wintrobe: Blood **7**, 1075 (1952).
19. Hegenauer, J., P. Saltman: Amer. J. Clin. Nutr. **29**, 936 (1976).
20. Kim, Jin Ja, E. Graßmann, M. Kirchgeßner: Zbl. Vet. Med. A **28**, 516 (1981).
21. Kirchgeßner, M., Jin Ja Kim, E. Graßmann: Zbl. Vet. Med. A **30**, 15 (1983).
22. Kirchgeßner, M., F. J. Schwarz, E. Graßmann, H. Steinhart: Interactions of copper with other trace elements. In: Nriagu, J. O., Copper in the Environment, Part II, S. 433 (John Wiley & Sons, New York, 1979).

23. Kirchgeßner, M., E. Weigand, A. Schnegg, E. Graßmann, F. J. Schwarz, H.-P. Roth: Spurenelemente. In: Cremer, H.-D., D. Hötzel, J. Kühnau, Ernährungslehre und Diätetik, Band I, Biochemie und Physiologie der Ernährung, Teil 2, S. 275 (Thieme, Stuttgart, New York, 1980).
24. Lahey, M. E., C. J. Gubler, M. S. Chase, G. E. Cartwright, M. M. Wintrobe: *Blood* **7**, 1053 (1952).
25. Lin, W. J., A. Kirksey: *J. Nutr.* **106**, 543 (1976).
26. Marston, H. R.: *Physiol. Res.* **32**, 66 (1952).
27. Marston, H. R., S. H. Allen, S. L. Swaby: *Brit. J. Nutr.* **25**, 15 (1971).
28. Owen, C. A., Jr.: *Amer. J. Physiol.* **221**, 1722 (1971).
29. Owen, C. A., Jr.: *Amer. J. Physiol.* **224**, 514 (1973).
30. Ragan, H. A., S. Nacht, G. R. Lee, C. R. Bishop, G. E. Cartwright: *Amer. J. Physiol.* **217**, 1320 (1969).
31. Roeser, H. P., G. R. Lee, S. Nacht, G. E. Cartwright: *J. Clin. Invest.* **49**, 2408 (1970).
32. Sourkes, T. L., K. Lloyd, H. Birnbaum: *Cat. J. Biochem.* **46**, 267 (1968).
33. Standish, J. F., C. B. Ammerman, C. F. Simpson, F. C. Neal, A. Z. Palmer: *J. Animal Sci.* **29**, 496 (1969).
34. Suttle, N. F., C. F. Mills: *Brit. J. Nutr.* **20**, 135 (1966).
35. Symes, A. L., T. L. Sourkes, M. B. H. Youdim, G. Gregoriadis, H. Birnbaum: *Canad. J. Biochem.* **47**, 999 (1969).
36. Thompson, H. J., J. L. Evans: *Nutr. Rep. Intern.* **15**, 287 (1977).
37. Underwood, E. J.: *Trace elements in human and animal nutrition*. 4th ed. (Academic Press, New York, 1977).

Eingegangen 16. Februar 1983

Anschrift der Autoren:

Prof. Dr. E. Graßmann, Prof. Dr. M. Kirchgeßner, Dipl. oec. troph. Dr. Jin Ja Kim,
Institut für Ernährungsphysiologie der Technischen Universität München, D-8050
Freising-Weihenstephan