

G. Rimbach  
A. Markant  
J. Pallauf  
K. Krämer

## Zink – Update eines essentiellen Spurenelements

### Zink – Update of an essential trace element

**Zusammenfassung** Seit der Entdeckung der Essentialität des Zinks für Mensch und Tier ist der wissenschaftliche Erkenntnisfortschritt experimenteller Zinkforschung auf den Gebieten der Ernährungsphysiologie, Biologie und Medizin drastisch angestiegen. Im vorliegenden Übersichtsartikel werden historische Meilensteine der Zinkforschung, homöostatische Regulationsmechanismen der Zinkabsorption sowie Einflußfaktoren und Interaktionseffekte

auf die Bioverfügbarkeit des Nahrungszinks beschrieben. Weiterhin wird die biochemische und molekularbiologische Bedeutung des Zinks in der Enzymregulation, Genexpression, Endokrinologie, Immunologie und bei oxidativem Streß behandelt. Neben der klinischen Bedeutung von Zinkmangel und -toxizität werden auch nationale und internationale Empfehlungen zur Zinkzufuhr und potentielle Diagnosekriterien zur Beurteilung des Zinkstatus angesprochen.

**Summary** Since the recognition of zinc as an essential trace element in man and animals there has been a remarkable progress in our knowledge of the role of zinc in nutritional physiology, biology and medicine during the last few decades. Highlights in zinc research, mechanisms and homeostatic regulation of zinc absorption, sources of zinc intake, dietary factors and mineral interactions affecting zinc bioavailability are reviewed in the present paper. This is followed by an overview of the biochemical

functions of zinc in enzymes, gene expression, endocrinology, immunology and oxidative stress. General signs and metabolic consequences of zinc deficiency as well as excessive intake and toxicity of zinc are summarized. Furthermore, national and international dietary zinc recommendations and different methods to determine the zinc status are discussed.

**Schlüsselwörter** Zink-Absorption und Homöostase – Bioverfügbarkeit des Nahrungszinks und Interaktionseffekte – Zink und Enzymregulation, Genexpression, Endokrinologie, Immunologie und oxidativer Streß – Zinkmangel und -toxizität – Empfehlungen zur Zinkzufuhr und Diagnose des Zinkstatus

**Key words** Zinc absorption and homeostatic regulation – zinc bioavailability and mineral interactions – zinc and enzymes, gene expression, endocrinology, immunology and oxidative stress – dietary zinc recommendations and diagnosis of zinc status

Eingegangen: 4. September 1995  
Akzeptiert: 4. Dezember 1995

G. Rimbach · A. Markant  
Prof. Dr. Josef Pallauf (✉)  
K. Krämer  
Institut für Tierernährung und Ernährungsphysiologie  
Justus-Liebig-Universität  
Senckenbergstraße 5  
35390 Giessen

### Meilensteine der Zinkforschung

Ein kurzer chronologischer Überblick über herausragende Erkenntnisfortschritte auf dem Gebiet der experimentellen Zinkforschung ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Im Jahre 1869 stellte Raulin (153) erstmals fest, daß Zink (Zn) für das Wachstum von *Aspergillus niger* un-

entbehrlich ist. 1934 bewiesen Todd et al. (193) die Essentialität von Zn bei wachsenden Ratten nach Verfütterung gereinigter zinkarmer halbsynthetischer Diäten auf Caseinbasis. Eine spezifische biologische Funktion von Zn für die Aktivität des Zn-Metalloenzym Carboanhydrase in Erythrocyten wurde 1940 erstmals von Keilin und Mann (95) aufgedeckt. Erst 15 Jahre später wurde

**Tabelle 1** Meilensteine der Zink-Forschung

1869	<b>Raulin</b> entdeckt die Essentialität des Zinks für <i>Aspergillus niger</i> (153)
1934	<b>Todd et al.</b> zeigen, daß Zink für die wachsende Ratte essentiell ist (193)
1940	<b>Keilin und Mann</b> weisen erstmals eine spezifische Funktion von Zink für die Aktivität der Carboanhydrase im Erythrocyten nach (95)
1955	<b>Vallée und Neurath</b> identifizieren als zweites Zink-Metalloenzym die Rinder-Pankreascarboxypeptidase A (198)
1955	<b>Tucker und Salmon</b> belegen erstmals, daß die bis dahin weit verbreitete <i>Parakeratose</i> des Schweines auf Zink-Mangel beruht (194)
1957	<b>Margoshes und Vallée</b> isolieren Metallothionein aus der Pferdeniere (115)
1961/1963	<b>Prasad et al.</b> beschreiben erstmals Zink-Mangelsymptome beim Menschen (145, 146)
1973	Die <i>Acrodermatitis enteropathica</i> wird von <b>Moynahan</b> ursächlich einem genetisch determinierten Defekt bei der Zinkabsorption zugeordnet (123)
1985	<b>Miller et al.</b> beschreiben erstmals die Bedeutung des Zinks als strukturelle Komponente der „zinc-fingers“ (121)
1992	<b>Hempe und Cousins</b> charakterisieren die Funktion des cysteinreichen intestinalen Proteins (CRIP) in der Zink-Absorption (81)

durch Vallée und Neurath (198) als zweites Zn-Metalloenzym die Rinder-Pankreascarboxypeptidase A identifiziert. Mittlerweile sind über 300 verschiedene Zn-abhängige Enzyme bekannt, etwa 70 davon beim Menschen (144). Die Zn-Versorgung landwirtschaftlicher Nutztiere trat in den Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses, seit im Jahre 1955 durch Tucker und Salmon (194) gezeigt werden konnte, daß die *Parakeratose* des Schweines, die insbesondere bei Verfütterung zinkarmer und phytinsäurereicher Mais-Soja-Rationen in den USA gehäuft auftrat und zu großen wirtschaftlichen Verlusten führte, durch Zn-Supplementierung zu verhindern bzw. zu heilen ist. Anfang der sechziger Jahre wurden von Prasad et al. erstmals Zn-Mangelsymptome beim Menschen beobachtet. Junge Männer im Iran und in Ägypten zeigten Kleinwuchs und Hypogonadismus. Diese Symptome beruhten auf einer einseitigen vegetabilen Kost und sprachen auf eine Zn-Therapie an (145, 146). Erst 1973 wurde durch Moynahan (123) die autosomal rezessiv vererbte *Acrodermatitis enteropathica* des Menschen ursächlich einem genetisch determinierten Defekt der intestinalen Zn-Absorption zugeordnet. Als weitere Meilensteine in der experimentellen Zn-Forschung sind sicherlich die Isolierung

und Strukturaufklärung des Metallothioneins (115) und des sogenannten cysteinreichen zinkbindenden intestinalen Proteins (CRIP) zu nennen (81), denen eine besondere Bedeutung in der Zn-Absorption zugesprochen wird. Im Vordergrund des Interesses neuerer Forschungsarbeiten zum Zn-Stoffwechsel steht die biochemische und molekularbiologische Bedeutung spezifischer Zn-Bindungsproteine an der DNA-Bindung, Transkription und Genexpression (104, 121).

## Zinkabsorption

Zink wird im gesamten Dünndarm absorbiert, während Magen und Dickdarm nur einen geringen Anteil an der Zn-Absorption haben. Antonson et al. (7) postulieren, daß bei der Ratte ca. 60 % des Nahrungszinks im Ileum absorbiert werden. Methfessel und Spencer (120) sowie Davies (46) fanden in *in vitro* Studien an umgestülpten Darmsäckchen der Ratte die höchste Zn-Absorption im Duodenum. Dies schließt jedoch nicht aus, daß quantitativ gesehen der überwiegende Anteil des Nahrungszinks im Jejunum und Ileum absorbiert wird, da diese Darmabschnitte um ein Vielfaches länger sind als das Duodenum. Humanstudien an Patienten mit Jejunioileostomie weisen darauf hin, daß dem Jejunum bei der Zn-Absorption des Menschen eine vorrangige Bedeutung zukommt (4).

Bei der intestinalen Zn-Absorption kommt das luminal anflutende Zn zunächst mit der enterocytären Glycocalyx in Kontakt, deren Bedeutung für die Zn-Absorption noch unklar ist. Es werden zwei Möglichkeiten diskutiert: Zum einen wird die Meinung vertreten, daß exponierte funktionelle Gruppen der enterocytären Glycocalyx lumbales Zn aufgrund einer höheren Affinität dekomplexieren. Andererseits wird spekuliert, daß die aus der Nahrung stammenden Zn-Komplexe diese Barriere im intakten Zustand passieren (vgl. 113).

Menrad und Cousins (119) studierten an isolierten Bürstensaummembranvesikeln den Zn-Einstrom in die Zelle. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß Zn bei niedriger luminaler Konzentration (0,2 mM) carriervermittelt absorbiert wird, höhere lumbale Zn-Konzentrationen (1,0 mM) hingegen via passiver Diffusion in die Mucosazelle gelangen. Die Aufnahmekapazität des carriervermittelten Transportsystems war bei Zn-depletierten Ratten im Vergleich zu adäquat mit Zn versorgten Kontrolltieren erhöht, was möglicherweise das Phänomen einer erhöhten Zn-Absorption bei verringerter alimentärer Zn-Zufuhr erklärt.

Wie aus tierexperimentellen Dosis-Wirkungsstudien hervorgeht (205, 206), wird aufgenommenes Nahrungszink von der wachsenden Ratte im Bereich mangelnder bis suboptimaler Versorgung nahezu vollständig absorbiert. Mit steigenden Zn-Gehalten in der Diät fällt die relative Zn-Absorption und auch die relative Retention

kontinuierlich ab (131, 132). Im Einklang mit diesen Befunden stehen aufwendige Bilanzstudien beim Menschen (92, 99), die ebenfalls zeigen, daß die Zn-Absorption (in % der Aufnahme) mit steigender alimentärer Zn-Zufuhr deutlich sinkt (vgl. Tab. 2). Der Organismus ist also in der Lage, sich innerhalb bestimmter Grenzen durch eine variierende Effizienz der intestinalen Absorption bzw. enteralen Exkretion an eine verändernde alimentäre Zn-Zufuhr anzupassen (102, 103).

**Tabelle 2** Veränderung der Zinkverwertung beim Menschen in Abhängigkeit von der alimentären Zink-Zufuhr (modifiziert nach 92, 99)

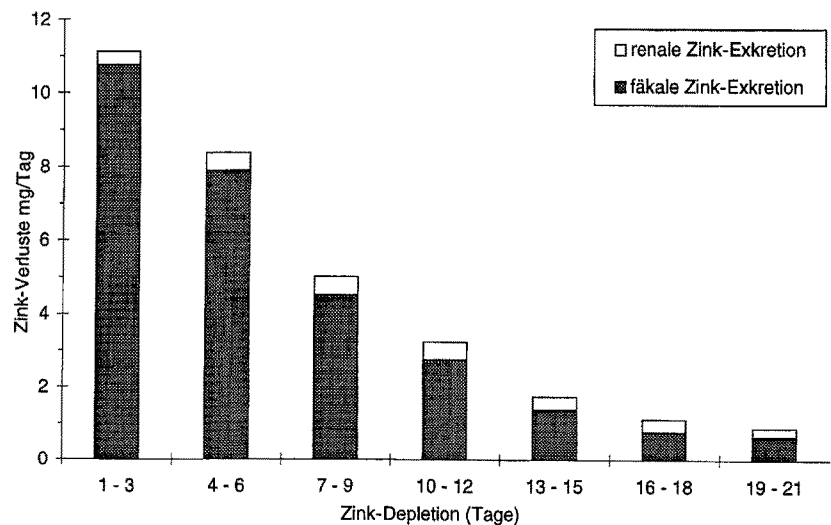
Zn-Zufuhr mit der Diät (mg/d)	7	15	30
Renale Zn-Exkretion (mg/d)	0,63	0,60	0,70
Fäkale Zn-Exkretion (mg/d)	6,83	14,43	30,16
Gastrointestinale Zn-Exkretion (mg/d)	3,02	4,60	5,82
Zn-Absorption (mg/d)	3,30	4,72	6,34
Zn-Absorption (% der Aufnahme)	47	32	21

Nahrungs-Zn bzw. peritoneal appliziertes Zn wird zum größten Teil fäkal exkretiert. Da der Anteil der renalen Zn-Exkretion an der Gesamt-Zn-Exkretion unter physiologischen Normalbedingungen speciesübergreifend relativ gering ist und im Gegensatz zur enteralen Zn-Exkretion weitgehend konstant bleibt, wird die Zn-Homöostase in erster Linie via intestinaler Absorption bzw. enteraler Exkretion reguliert. In Abbildung 1 ist exemplarisch der Einfluß einer dreiwöchigen Zn-Depletion auf die fäkale und renale Zn-Exkretion beim Menschen dargestellt. Während die fäkale Exkretion mit steigender Depletions-

dauer kontinuierlich sinkt, bleibt die renale Zn-Ausscheidung nahezu unverändert (9, 98). Dennoch kann es bei Fasten, Reduktionsdiäten, Kachexie (Tumor, AIDS), Diabetes mellitus, Leber- und Nierendysfunktion sowie bei Patienten unter Chemo- und Strahlentherapie zu ganz erheblichen Zn-Verlusten über die Nieren kommen. Auch beim Einsatz verschiedener Chelatbildner, wie DMPS, Etambutol, Penicillamin oder EDTA ist mit einer gesteigerten renalen Zn-Exkretion zu rechnen. Zudem sind bei chronischem Alkoholabusus die renalen Zn-Verluste erhöht und die Serum-Zn-Konzentration erniedrigt. Weitere mögliche Ursachen für eine erhöhte Ausscheidung des Zinks über die Nieren sind Corticosteroid- und Katecholamintherapie sowie orale Kontrazeptiva (50, 79, 204, 207).

Trotz erheblicher Fortschritte auf dem Gebiet der experimentellen Zinkforschung sind die exakten Mechanismen der Zn-Absorption noch nicht vollständig geklärt. Anscheinend sind mehrere Zn-Bindungsproteine, vor allem die sogenannten Metallothioneine, an der Zn-Homöostase beteiligt. Bei den Metallothioneinen handelt es sich um eine Gruppe von Metalloproteinen mit einem Molekulargewicht von 6 000-7 000 Dalton. Aufgrund des hohen Cysteingehaltes (23-33 %) besitzt Metallothionein (MT) eine hohe Metallbindungskapazität. Pro Mol MT werden bis zu sieben Mol divalenter Metallionen ( $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ) tetraedisch an Apothionein gebunden, wobei diätetisches Zn einen deutlichen transkriptionalen Effekt auf den Gehalt an Metallothionein-mRNA ausübt (65, 124). In Tabelle 3 sind einige spezifische Eigenschaften von Metallothionein zusammengefaßt. Auf eine Schlüsselfunktion des Metallothioneins bei der intestinalen Zn-Absorption wurde erstmals von Richards und Cousins (157) hingewiesen. Die Autoren fanden, daß nach intraperitonealer  $^{65}Zn$ -Applikation intestinales MT induziert wurde, wobei zwischen der Zn-Absorption und MT-Konzentration der Dünndarmmucosa ein inverser Zusam-

**Abb. 1** Verlauf der fäkalen und renalen Zink-Exkretion des Menschen bei längerfristiger Zink-Depletion (modifiziert nach 9, 98).



**Tabelle 3** Spezifische Eigenschaften von Metallothionein (modifiziert nach 65, 124)

- niedriges Molekulargewicht: 6 000-7 000
- hoher Metallgehalt: 5-10 % (w/w)
- 61-64 Aminosäuren
  - hoher Cysteingehalt (23-33 %)
  - keine aromatischen Aminosäuren
  - kein Histidin
- besondere Aminosäuresequenz (Cys-X-Cys; Cys-X-X-Cys)
- keine Disulfidgruppen
- Metall-Schwefelverbindungen
- Anordnung der Domänen in Clusterform

**Tabelle 4** Intrinsische und extrinsische Faktoren, die die Bioverfügbarkeit von Zink beeinflussen (modifiziert nach 107)**Intrinsische Faktoren**

- Anaboler Bedarf
  - Wachstum, Gravidität, Laktation
- Hormonstatus
- Leber- und Nierenfunktion
- Infektionen
- Streß
- Metabolischer Setpoint
  - Abhängigkeit vom vorausgehenden Versorgungsniveau

**Extrinsische Faktoren**

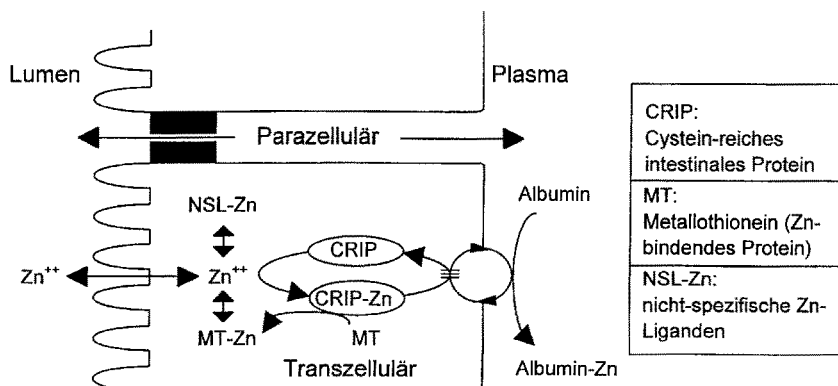
- Luminale Wirkungen
  - pH-Wert, Redoxstatus, Verdauungsintensität
- Hemmende Liganden
  - z.B. Phytinsäure
- Fördernde Liganden
  - z. B. Citronensäure
- Kompetitive Interaktionen
  - z.B. Eisen-Zink, Zink-Kupfer, Zink-Cadmium

menhang bestand. Neuere Untersuchungen von Hempe und Cousins (81) zeigen, daß neben MT ein sogenanntes cysteinreiches intestinales Protein (CRIP) sowie weitere unspezifische zinkbindende Liganden regulierend in den Mechanismus der Zn-Absorption eingreifen (vgl. Abb. 2). CRIP soll dabei, ähnlich wie das Calbindin, bei der Ca-Absorption als intracellulärer diffusibler Carrier fungieren. Es wird spekuliert, daß pro Molekül CRIP zwei bis drei Atome Zn an der apikalen Seite des Enterocyten gebunden werden. So betrug bei defizitärer Zn-Versorgung die an MT gebundene intestinale cytosolische  $^{65}\text{Zn}$ -Konzentration lediglich 4 %, die an CRIP gebundene  $^{65}\text{Zn}$ -Konzentration hingegen 40 %. Umgekehrt war bei adäquater Zn-Versorgung die MT-gebundene  $^{65}\text{Zn}$ -Konzentration erhöht, während die an CRIP gebundene  $^{65}\text{Zn}$ -Konzentration im Vergleich zu zinkdepletierten Ratten um den Faktor drei erniedrigt war. Die Autoren postulieren, daß durch Expression respektive Repression des CRIP- bzw. MT-Gens die Zn-Absorption regulatorisch beeinflusst wird.

**Bioverfügbarkeit von Zink**

Die gastrointestinale Bioverfügbarkeit des Zinks wird maßgeblich durch Nahrungsfaktoren, insbesondere die chemische Bindungsform, hemmende und fördernde niedermolekulare Liganden sowie durch Interaktionen zwischen den Elementen bestimmt. Unabhängig davon sind bei allen Zink-Bioverfügbarkeitsstudien intrinsische Faktoren wie anaboler Bedarf, Hormonstatus, Infektionen, Streß und das vorausgehende Versorgungsniveau (metabolischer Setpoint) zu berücksichtigen (106). In Tabelle 4 sind einige intrinsische und extrinsische Einflußfaktoren auf die Bioverfügbarkeit des Zinks dargestellt.

Der Beitrag einzelner Nahrungsmittel an der Zn-Versorgung ist unterschiedlich und wird nicht nur durch den absoluten Zn-Gehalt des Nahrungsmittels, sondern ebenso von der Bioverfügbarkeit des Nahrungszinks determiniert (79). Die in der Humanernährung bedeutsamsten Zn-Lieferanten sind Fleisch, Fisch, Milchprodukte und Eier. Gemüse, Früchte und Obst weisen vielfach nur eine geringe Zn-Nährstoffdichte auf (Tabelle 5). Extrem

**Abb. 2** Hypothetisches Modell der Zink-Absorption (modifiziert nach 81).

**Tabelle 5** Zink-Nährstoffdichte ausgewählter Lebensmittel tierischer und pflanzlicher Herkunft (187)

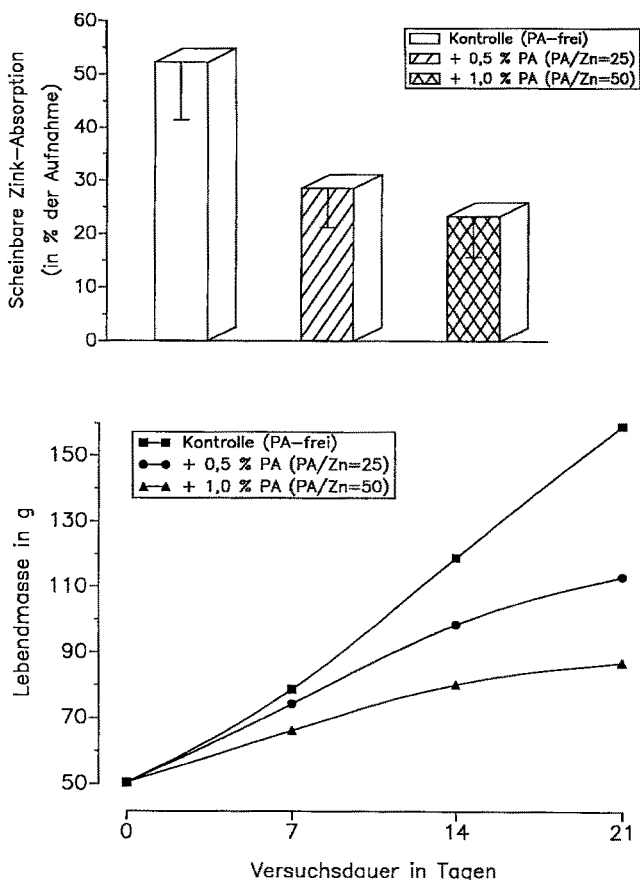
Lebensmittel tierischer Herkunft	mg Zn/MJ	Lebensmittel pflanzlicher Herkunft	mg Zn/MJ
<i>Rind:</i>		<i>Getreide:</i>	
Rinderleber	10,3	Weizenkleie	21,5
Rindfleisch (Muskelfleisch)	9,04	Weizen (ganzes Korn)	3,24
Rinderniere	3,87	Weizenmehl (Typ 405)	0,79
		Gerste (ganzes Korn)	2,42
<i>Kalb:</i>		Roggen (ganzes Korn)	1,09
Kalbsleber	16,8		
Kalbfleisch (Muskelfleisch)	7,30	<i>Gemüse:</i>	
Kalbsniere	3,34	Tomate	3,21
		Blumenkohl	2,97
<i>Schwein:</i>		Bohne	1,37
Schweineleber	10,1	Kartoffel	0,95
Schweinefleisch	4,10		
Schweineniere	0,75	<i>Obst:</i>	
		Birne	1,01
<i>Geflügel:</i>		Erdbeere	0,90
Huhn	1,47	Kirsche	0,75
Gans	0,90	Banane	0,58
		Apfel	0,53
<i>Fisch:</i>		<i>Schalenfrüchte:</i>	
Kabeljau	1,51	Erdnuß	1,36
Forelle	1,06	Haselnuß	0,73
Aal	1,01		
Lachs	0,92	<i>Honig</i>	0,28
		<i>Öle</i>	-
<i>Milch- und Milchprodukte:</i>		<i>Rohrzucker</i>	-
Gouda (45 % Fett i. TM)	2,55		
Kuhmilch (3,5 % Fett)	1,40		
Butter	0,07		
<i>Hühnerei</i>	2,01		

schlechte Zn-Quellen sind Fette, Öle, Zucker und Süßwaren. Der Zn-Gehalt des Getreides ist in erster Linie vom Ausmahlungsgrad abhängig, da Zn vorwiegend in den Randschichten des Getreidekorns angereichert ist (101).

Zink wird im allgemeinen aus Lebensmitteln tierischer Herkunft besser verwertet als aus pflanzlichen Produkten. Als Hauptursache hierfür wird der Phytinsäuregehalt (PA) angesehen (vgl. 161, 162). In Getreide, Leguminosen und Ölsaaten liegen ca. 50-80 % des Phosphors als Phytinphosphor vor. Aus dem verbreiteten Vorkommen der Phytinsäure in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft folgt eine hohe Aufnahme über die Nahrung. Die PA-Aufnahme von Mischköstlern dürfte bei ca. 300-1 300 mg/d liegen, bei Ovo-Lacto-Vegetariern und Veganern wurden tägliche PA-Aufnahmen von etwa 2 500 mg/d geschätzt (16, 129). Zink ist das Spurenelement, dessen Bioverfügbarkeit bei hoher PA-Aufnahme am deutlichsten absinkt. Durch PA wird nicht allein die Bioverfügbarkeit des Nahrungszinks herabgesetzt, sondern auch in hohem Maße endogen sezerniertes Zn der Rückresorption entzogen (60). Die fäkalen Zn-Verluste werden somit durch Phytinsäure erheblich gesteigert. Hohe Calciumkonzentrationen verstärken die antinutritiven Effekte der PA auf die Zn-Bioverfügbarkeit durch Bildung unlöslicher Ca-Zn-PA-Komplexe

zusätzlich (63). Ab einem molaren PA:Zn-Quotienten >10-15 in der Diät ist unter kontrollierten Bedingungen bei der Ratte mit einer reduzierten Zn-Bioverfügbarkeit zu rechnen. In Abbildung 3 ist exemplarisch der Einfluß gestaffelter PA-Zulagen auf die scheinbare Zn-Absorption und Lebendmasseentwicklung wachsender Ratten dargestellt (158).

In neueren Untersuchungen konnte durch Zulage einer mikrobiellen rekombinanten *Aspergillus*-Phytase zu phytatreichen Diäten die Bioverfügbarkeit des Zinks bei verschiedenen monogastrischen Tierspecies sehr deutlich gesteigert werden (136, 137, 138, 158, 159, 164). Im Gegensatz zu Calcium wird durch tierisches Protein die Bioverfügbarkeit des Zinks aus PA-haltigen Diäten verbessert. In Untersuchungen von Davies (47) wurde bei einem konstanten PA:Zn-Quotienten in der Diät durch die Erhöhung des Proteingehaltes von 10 % auf 20 % bzw. 30 % die Ganzkörper-Zn-Retention wachsender Ratten von 26 % auf 32 % bzw. 39 % gesteigert. Auch in kontrollierten Humanstudien wurde ein positiver Effekt von tierischem Protein auf die Zn-Absorption aus PA-haltigen Brotdiäten beobachtet (174). Aus *in vitro*-Experimenten an umgestülpten Darmsäckchen ist bekannt, daß die Aminosäuren Histidin und Cystein die intestinale Zn-



**Abb. 3** Einfluß von Phytinsäure (als NaPA) auf die scheinbare Zink-Absorption (oben) und Lebendmasseentwicklung (unten) wachsender Ratten bei Verfütterung halbsynthetischer Diäten (20 mg Zn/kg Diät) auf der Basis von Eiklarprotein und Maisstärke (modifiziert nach 158).

Absorption deutlich steigern, insbesondere dann, wenn diese in einem hohen molaren Überschuß gegenüber Zink vorliegen (179). Es wird vermutet, daß Aminosäuren und Peptide als Spaltprodukte der Proteinverdauung bei gesteigerter Proteinaufnahme verstärkt als niedermolekulare zinkbindende Liganden zur PA in Konkurrenz treten und somit der Bildung unlöslicher Ca-Zn-PA-Komplexe entgegenwirken (80). Neben diesen antinutritiven Eigenschaften der PA werden in den letzten Jahren auch vermehrt diätetisch protektive Effekte der PA bezüglich Radikaleliminierung und Tumörprävention beschrieben (vgl. 116, 162, 163).

Maillardprodukten, die bei nichtenzymatischen Bräunungsreaktionen durch thermische Behandlung gebildet werden, wird ebenfalls ein Effekt auf die Zink-Bioverfügbarkeit zugesprochen. So war die  $^{65}\text{Zn}$ -Absorption gesunder Probanden bei Verabreichung stark erhitzter Cornflakes im Vergleich zu einem weniger stark hitzebeschädigten Maisprodukt signifikant reduziert (114). Reh-

ner und Walter (155) prüften die Wirkung verschiedener isolierter Maillardprodukte wie Pyridon, Maltosin, Maltol, Isomaltol, Galaktosyl-Isomaltol sowie Lysinoalanin (LAL) nach einmaliger Verabreichung auf die Bioverfügbarkeit von Zn sowie weiteren Spurenelementen bei Säuglingsratten. Die Zn-Absorption wurde dabei von keiner der Testsubstanzen signifikant verbessert oder verschlechtert. Dagegen wurde durch LAL die renale Zn-Exkretion deutlich gesteigert, so daß nicht ausgeschlossen werden kann, daß eine möglicherweise postabsorptive Komplexbildung (Zn-LAL) stattfindet. Nach längerfristiger Verabreichung (5 Wochen) verschiedener thermisch belasteter Testdiäten (pasteurisiert, UHT-erhitzt, einfach- und zweifachsterilisiert) war hingegen nur die Bioverfügbarkeit des Kupfers signifikant reduziert.

Der Einfluß verschiedener Ballaststoffe auf die Zink-Bioverfügbarkeit wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Einerseits finden sich Hinweise, daß Cellulose und Hemicellulose die fäkale Zn-Exkretion steigern (vgl. 91, 156). Demgegenüber blieben in verschiedenen anderen Untersuchungen die scheinbare Absorption und Bilanz des Zinks von erhöhten Ballaststoffaufnahmen unbeeinflusst (176, 195). Der Einfluß von Pektinen auf die Zn-Bioverfügbarkeit scheint primär von deren Methylierungsgrad abhängig zu sein. Während niedrig methyliertes Apfelpektin bei Schweinen (10) zu einer Reduktion der Zn-Bioverfügbarkeit führte, blieb die Zn-Absorption durch hochmethyliertes Pektin beim Menschen (169) unbeeinflusst.

Für Citronensäure wird ein positiver Effekt auf die Zn-Bioverfügbarkeit beschrieben. So wurde bei wachsenden Ratten bei suboptimaler alimentärer Zn-Versorgung durch die Zulage von 1 % Citronensäure zu phytinsäurereichen Diäten auf der Basis von Maiskeimen (PA:Zn = 14 : 1) eine moderate Verbesserung des Zn-Status (Plasma-Zn-Konzentration, Aktivität der Alkalischen Phosphatase, MT-Konzentration im Jejunum) erzielt (135). Vergleichbar positive Effekte der Citronensäure auf die Zn-Verwertung wurden auch bei Schweinen gefunden (84). Ob es sich dabei um eine direkte Konkurrenz der Liganden PA und Citronensäure um Zn oder um eine bessere Löslichkeit bzw. Aktivierung pflanzlicher Phytasen infolge pH-Absenkung der Ingesta handelt, ist nicht vollständig geklärt. Möglicherweise könnte somit in der Humanernährung bei der Aufnahme von phytathaltigen Vollkornprodukten durch die gleichzeitige Aufnahme von Fruchtsäften, die reich an Citronensäure sind, ein gewisser Beitrag zur Erhöhung der Zink-Bioverfügbarkeit geleistet werden. Im Gegensatz zu anorganischem Eisen wird durch Ascorbinsäure die Bioverfügbarkeit des Nahrungszinks nicht oder nur sehr unwesentlich verändert (175, 185). Die Ergebnisse bisheriger Studien zum Einfluß von Oxalsäure (96, 208) und Picolinsäure (180, 183) auf die Zn-Bioverfügbarkeit sind uneinheitlich und lassen keine eindeutigen Schlußfolgerungen zu.

Nach Gordon (76) liegt der Schlüssel zur Bioverfügbarkeit von Mengen- und Spurenelementen in den Interaktionen zwischen den Elementen. Metall-Metall-Interaktionen werden teilweise auf intraluminale Austausch- und Konkurrenzprozesse um gemeinsame Bindungsstellen bei der intestinalen Absorption zurückgeführt, wobei Ionenradien, Konzentration der Elemente und thermodynamische Komplexstabilitäten eine Rolle spielen (6). Die Wechselwirkungen zwischen Zink und anderen Mineralstoffen können, wie in Abbildung 4 dargestellt, sehr vielfältig sein und sind im Detail kaum aufgeklärt. Als bekannteste Metall-Metall-Interaktion gilt der Zink-Kupferantagonismus, wobei hohe Zn-Aufnahmen die Kupferabsorption hemmen. Dieser Effekt wird bereits therapeutisch bei Kupferüberladungen, wie z.B. bei *Morbus Wilson*, ausgenutzt (23). Kupfermangel wiederum beeinflusst die Eisenaufnahme negativ, da die Aktivität des Cu-Metalloenzyms Coeruloplasmin (Ferrooxidase) reduziert ist (143). Hohe Eisenkonzentrationen in der Diät vermindern die Zn-Absorption (197), während hohe Zn-Dosen den Eisen-Turnover beschleunigen (143) und die Bioverfügbarkeit und Verteilung von Calcium, Magnesium (186) und Selen (28) verändern. Hohe Konzentrationen an Phosphaten und Calcium in der Diät sollen den Zn-Bedarf steigern (17). Zudem können sich Schwermetalle, wie z.B. Cadmium oder Quecksilber, negativ auf die Zn-Absorption auswirken (1). Umgekehrt wirkt eine ausreichende alimentäre Zn-Versorgung protektiv gegenüber Cadmiumbelastungen (vgl. 66). Darüber hinaus wurden auch Interaktionen zwischen Zink und Zinn (197) sowie zwischen Zink und Aluminium (2) experimentell nachgewiesen.

## Funktionen von Zink

### Zink und Enzyme

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind ungefähr 300 Enzyme bekannt, die durch das essentielle divalente Kation Zink in ihrer Aktivität beeinflusst werden. Zu den zinkabhängigen Enzymen zählen einige Enzyme der Klassen der Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Ligasen, Isomerasen und Lyasen (100, 144). In Tabelle 6 ist eine Auswahl von Zink-abhängigen Enzymen aufgeführt. Die Enzyme werden durch Zink auf verschiedene Art und Weise modifiziert. Neben den katalytischen und strukturstabilisierenden Eigenschaften des Zinks, die für die Funktionen der betreffenden Enzyme notwendig sind, existieren weiterhin regulatorische Funktionen des Zinks bei der Transkription von Genen, die Enzyme kodieren.

Zink als katalytische Komponente ist im aktiven Zentrum des Enzyms lokalisiert. Die Fixierung des Zinks erfolgt gewöhnlich durch vier Liganden. Drei dieser Liganden werden durch die Aminosäuren Histidin, Cystein, Asparaginsäure oder Glutaminsäure gestellt, der vierte Ligand ist ein Wassermolekül (201). Die katalytische

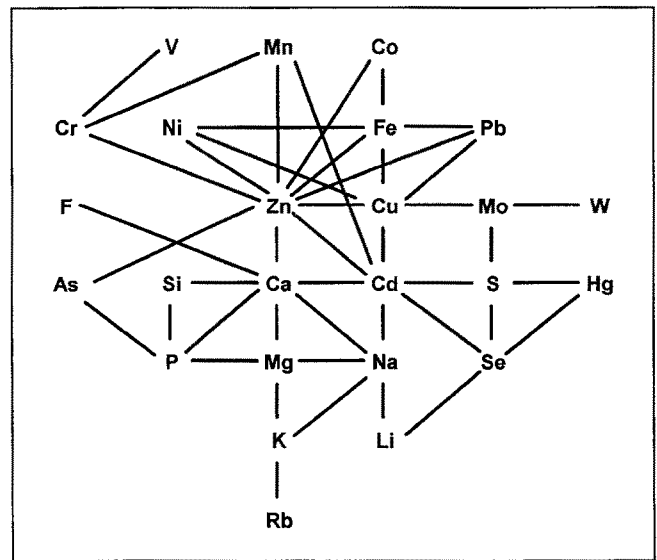


Abb. 4 Schematische Darstellung von Interaktionen zwischen den Elementen (modifiziert nach 170).

Aktivität des Zinks ist dadurch gekennzeichnet, daß Zn direkt an der Substratumsetzung partizipiert. Dies kann auf zwei Wegen erfolgen. Zum einen reagiert Zn direkt mit dem Substrat, polarisiert es und erleichtert so den nukleophilen Angriff des Substrates (Aldolase, Carboxypeptidase). Zum anderen interagiert Zn mit dem Substrat über ein metallgebundenes Wassermolekül (Carboanhydrase) (37, 199).

Zink als Strukturkomponente dient der Stabilisierung von Quartärstrukturen der oligomeren Holoenzyme, so daß diese resistenter gegenüber Einflüssen wie Hitze und pH-Veränderungen sind. Das Zn-Atom liegt in einer nicht-katalytischen Domäne des Enzyms durch eine tetraedische Bindung an die Aminosäuren Histidin und Cystein vor. Nachweislich konnten bei den Enzymen Alkohol-Dehydrogenase (18), Aspartat-Transcarbamylase (85) und Proteinkinase C (62, 87) diese Eigenschaften des Zinks gezeigt werden.

Neuere Untersuchungen wiesen nach, daß Zn ebenfalls die Genexpression von Enzymen regulieren kann. Seit den siebziger Jahren ist bekannt, daß die Thymidinkinase ein Zn-abhängiges Enzym ist, welches sensitiv auf einen Zn-Mangel reagiert (51, 138). Der Nachweis, daß die Thymidinkinase ein Zn-Metalloenzym ist, konnte jedoch nicht erbracht werden. Chesters et al. (32) konnten am Modell von 3T3 Zelllinien nachweisen, daß Zn eine regulatorische Rolle bei der Genexpression der Thymidinkinase einnimmt.

### Zink und Genexpression

Die Zink-Mangel-Effekte wie Wachstumshehmung, Störung des Zellcyclus und der Mitose legen die Vermutung nahe, daß Zink eine entscheidende Rolle bei der Chromatinstruktur und der Genexpression spielt.

**Tabelle 6** Auswahl einiger Zink-Metalloenzyme (modifiziert nach 201)

Name	EC-Nummer	Vorkommen
<b>Oxidoreduktasen:</b>		
Alkohol-Dehydrogenase	1.1.1.1	Vertebraten, Hefen, Pflanzen
Sorbitol-Dehydrogenase	1.1.1.14	Vertebraten
D-Laktat-Dehydrogenase	1.1.1.28	Bakterien
Superoxid-Dismutase	1.15.1.1	Vertebraten, Hefe, Pflanzen, Bakterien
<b>Transferasen:</b>		
Transcarboxylase	2.1.3.2	Säugetiere
Nuklear Poly (A)-Polymerase	2.4.2.30	Rattenleber, Viren
RNA Polymerase	2.7.7.48	Bakterien, Viren, Vertebraten
<b>Hydrolasen:</b>		
Alkalische Phosphatase	3.1.3.1	Säugetiere, Bakterien
5'-Nukleotidase	3.1.3.5	Säugetiere, Bakterien
Fructose-1,6-Bisphosphatase	3.1.3.11	Säugetiere
Aminopeptidase	3.4.11.14	menschliche Leber
Dipeptidase	3.4.13.11	Säugetiere, Bakterien
Carboxypeptidase A	3.4.17.1	Säugetiere
Collagenase	3.4.24.3	Vertebraten
	3.4.24.7	Bakterien
<b>Lyasen:</b>		
Carboanhydrase	4.2.1.1	Säugetiere, Pflanzen
Fructose-Bisphosphat-Aldolase	4.1.2.13	Hefen, Bakterien
$\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase	4.2.1.24	Säugetiere
<b>Isomerasen:</b>		
Phosphomannose-Isomerase	5.3.1.8	Hefen
DNA Topoisomerase	5.99.1.2	<i>E. coli</i>
<b>Ligasen:</b>		
Pyruvat-Carboxylase	6.4.1.1	Hefen, Bakterien

### Chromatin

Das Kation Zn scheint entscheidend für die Anzahl und Struktur der Histone innerhalb des Chromatins zu sein. Histone als basische Proteine dienen der Stabilisierung der DNA und werden in 5 Klassen (I, IIB<sub>1</sub>, IIB<sub>2</sub>, III, IV) eingeteilt, die sich in ihrem Molekulargewicht und ihrer Aminosäuresequenz unterscheiden. Es wurde gezeigt, daß der Inkorporation des Histons H I in den DNA-Protein-Komplex eine Phosphorylierung, katalysiert durch Zn-abhängige Kinasen, vorausgeht.

Ein Zn-Mangel senkte nachweislich den Histon HI-Gehalt des Chromatins von Ratten-Lebern und -Gehirnen um 50 % (25, 52, 203). Bei adäquater Zink-Versorgungslage liegen die Gewichtsverhältnisse von Histonen zu DNA im Bereich von 1:1 (105), im Zn-Mangel ergeben sich Gewichtsverhältnisse von < 0,4:1. Diese Verschiebung der Gewichtsverhältnisse bewirkt eine kompaktere Anordnung des Chromatins, wodurch die Transkriptionsfähigkeit der DNA infolge einer erhöhten Resistenz gegenüber Nucleasen eingeschränkt wird (25, 56).

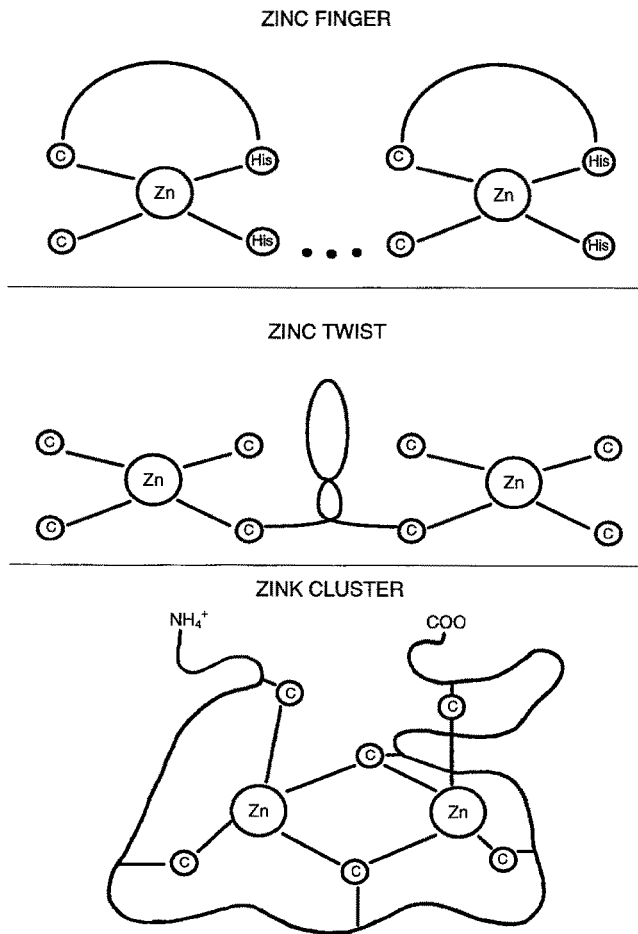
### Transkription

Studien zu den Auswirkungen eines Zn-Mangels auf die Transkription zeigten, daß die Syntheseraten von RNA und DNA reduziert sind. Dies führte zu der Annahme, daß Zink bei einigen Enzymen, die direkt an der Synthese von Nukleinsäuren beteiligt sind, eine essentielle Rolle spielt. Die RNA-Polymerase von Prokaryonten sowie die Polymerase-Klassen II und III von Eukaryonten konnten eindeutig als Zn-Metalloenzyme charakterisiert werden (37, 117, 182). Alle genannten Polymerasen enthalten zwei Zn-Atome/mol Protein.

### Zink als Bestandteil von Transkriptionsfaktoren

Die Bindung von regulatorischen Transkriptionsfaktoren an spezifische Sequenzen der entsprechenden Gene ist ein wesentlicher Faktor für die erfolgreiche Genexpression. Die Transkriptionsfaktoren besitzen in ihrer Struktur genau definierte Domänen, die mit der DNA interagieren. Das divalente Kation Zn ist eine essentielle Strukturkom-





**Abb. 5** Hypothetischer Aufbau der zinkabhängigen Transkriptionsfaktoren [zinc-finger, zinc-twist, zinc-cluster] (modifiziert nach 200).

ponente dieser Domänen. Weiterhin dient es der Erkennung der spezifischen Bindungsstellen der DNA-Sequenzen.

Miller et al. (121) beschrieben zuerst den *Xenopus* Transkriptionsfaktor IIIA (TFIIIA) als ein Zn-Metalloprotein, das aus neun repetitiven Sequenzen mit den Aminosäureanordnungen Cys-Cys und His-His besteht. Zn bildet hierbei mit Cystein und Histidin tetraedische Komplexe (vgl. Abb. 5). Diese strukturelle Anordnung führte zu der allgemeinen Bezeichnung „zinc-finger“ (104). Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß in Abhängigkeit von der intramolekularen Anordnung von Aminosäuren und Zink neben den „zinc-fingern“ auch die sogenannten „zinc-twists“ und „zinc-cluster“ existieren (139, 200). Beispiele für den „zinc-twist“-Typ sind die Transkriptionsfaktoren für den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) (178) und den Östrogen-Rezeptor (ER) (151, 168). Eine „zinc-cluster“-Struktur wurde für das Protein GAL4 in Hefen nachgewiesen (94), das direkt die Transkription von Genen induziert, welche am Galaktose-Metabolismus beteiligt sind (72).

## Zink und das endokrine System

Die Ursachen der bei einem ausgeprägten Zn-Mangel beobachteten Wachstumsdepressionen und testikulären Hypofunktionen sind bislang noch nicht eindeutig geklärt. Neben der Beteiligung des Zinks an Zellproliferation und Proteinsynthesevorgängen wird angenommen, daß Zn den Metabolismus von Hormonen beeinflusst.

### Wachstumshormon (GH)

Wachstumshormone werden als Granula aus den Hypophysenvorderlappen sezerniert. Diese Granula enthalten Zn und GH in einem Verhältnis 1:1 (192). Die genaue Bedeutung des Zinks ist bis heute nicht bekannt, angenommen werden jedoch GH-Dimerisierungen durch Zn, die eine erhöhte Stabilität bzw. Resistenz des GH bewirken (43). Weiterhin ist möglich, daß Zn für die Erkennung bzw. die Bindung des GH an die Zelloberflächenrezeptoren der Leberzellmembran verantwortlich ist (42). Durch die ausbleibende bzw. verlangsamte Einwirkung von GH werden lediglich nur geringere Mengen an Somatomedinen und Insulin Like Growth Factors I sowie II in der Leber gebildet, die maßgeblich im Knorpel und den Wachstumszonen der Knochen für die Wachstumshormonwirkung verantwortlich sind.

### Bindungsdomänen der Hormonrezeptoren

Neben der Funktion des Zinks als integraler Bestandteil der Transkriptionsfaktoren der DNA von Glucocorticoid-(GR) und Östrogen- (ER) Rezeptoren ist bekannt, daß Zn mit spezifischen Hormonbindungsdomänen der Membranrezeptoren interagiert. Beispiele solcher Zn-haltigen Rezeptoren sind die Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren des Kälberuterus (90, 118).

In bezug auf den Androgen-Rezeptor wurde festgestellt, daß Zn in einer cysteinreichen DNA-Bindungsdomäne lokalisiert ist (109, 209). Weiterhin wurde der 3,5,3-Triiod-L-Thyronin ( $T_3$ )-Rezeptor als ein Zn-abhängiger Rezeptor identifiziert. Die Bindung des Zn resultiert in einer Veränderung der physiko-chemischen Eigenschaften der Rezeptoren. Eine Erhöhung der Aggregationsvorgänge konnte in Abhängigkeit von der supplementierten Zn-Konzentration bei isolierten 3,5,3-Triiod-L-Thyronin ( $T_3$ )-Rezeptoren nachgewiesen werden (111). Ob und inwieweit Zn die Bindung der Hormone an die entsprechenden Rezeptoren *in vivo* beeinflussen kann, bleibt weiterhin unklar.

### Insulin

Das Peptidhormon Insulin wird intrazellulär in Form eines Zn-koordinierten Hexameres gespeichert und als Granula sezerniert. Obwohl Zink als Strukturkomponente an dieser Transportform des Insulins maßgeblich beteiligt

ist, ist jedoch weiterhin unklar, ob eine absolute Notwendigkeit des Zinks in Bezug auf einen effizienten Insulin-Transport vorliegt. In *in vitro*-Untersuchungen waren keine Störungen der Bildung der Insulin-Transportform nachweisbar (82). Versuche am intakten Tier konnten einen durch Zn-Mangel bedingten Effekt auf die Insulin-Serum-Konzentrationen nicht eindeutig belegen (154). Nachweislich konnte jedoch eine Abnahme der Glucose-Utilisation ermittelt werden, die eventuell auf einen verlangsamten Respons der Zellen auf eine Insulineinwirkung zurückzuführen ist. Diskutiert werden hierfür reduzierte Interaktionen des Insulins mit den entsprechenden Zellmembranrezeptoren, welche unter Einfluß von Zn Phosphorylierungs- bzw. Dephosphorylierungs-Reaktionen unterliegen (20, 140).

### Zink und Immunsystem

In jüngster Zeit werden immer mehr Erkenntnisse über die Funktionen des Zinks im Immunsystem gewonnen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß ein Zn-Mangel zur Atrophie der lymphoiden Gewebe, insbesondere des Thymus führen kann (147, 152). Aufgrund der damit verbundenen Funktionseinschränkungen kommt es zu reduzierten Konzentrationen an T-Lymphocyten als Antwort auf eine Antigen-Applikation (27, 68).

Weiterhin wurde das Thymushormon Thymulin, welches die Transformation der Thymocyten in aktive T-Lymphocyten reguliert, als ein Zn-abhängiges Hormon identifiziert, so daß bei einem Zn-Mangel nachweislich sowohl die Thymushormon- als auch die T-Lymphocyten-Konzentrationen erniedrigt sind (45). Zusätzlich konnten *in vivo* infolge eines Zn-Mangels verringerte Aktivitäten der T-Helferzellen (69), der T-Killerzellen (57) und der Natural-Killerzellen (68) nachgewiesen werden.

Die T-Lymphocyten-Proliferationsrate wird ebenfalls durch einen Zn-Mangel beeinflusst. Neben der Beteiligung des Zinks an der DNA-Synthese wird auch eine verringerte Produktion des Cytokins Interleukin-2 diskutiert. Interleukin-2 wird von den T-Helferzellen synthetisiert und spielt bei der T-Lymphocyten-Proliferation, der Generation der T-Killerzellen und in Bezug auf die Aktivitäten der Natural-Killerzellen eine wichtige Rolle (150). Die genaue Funktion des Zinks ist jedoch nicht bekannt. Sowohl eine Beteiligung bei der Reifung der T-Helferzellen als auch bei der Genexpression des Interleukin-2 wäre denkbar (144). Die Funktionen der B-Lymphocyten werden *in vivo* nicht durch Zink beeinflusst (61).

### Antioxidative Eigenschaften von Zink

Dem bivalenten Kation Zink wird in jüngster Zeit eine antioxidative Funktion zugesprochen. Bray und Bettger (21) prägten für Zink den Begriff „site-specific“-Antioxidans. Infolge der Bindung des Zinks an ein spezifi-

sches Molekül kann dieses gegen oxidative bzw. peroxidative Schäden geschützt werden. Postuliert werden mehrere Mechanismen, durch die Zink im antioxidativen System involviert zu sein scheint. In *in vitro*-Studien konnten dem Zink eine Schutz- bzw. Stabilisierungsfunktion von enzym- (33, 70, 71) und proteingebundenen (104, 151) Thiolgruppen gegenüber Oxidationsvorgängen nachweisen, die auf eine direkte Bindung des Zinks mit nachfolgender Aktivitätsreduzierung des Enzyms, auf eine Chelatierung mit den Thiolgruppen oder auf resultierende Konformationsänderungen zurückzuführen ist.

Des weiteren wird dem Zink *in vitro* eine Prävention der  $\text{OH}^\bullet$  und  $\text{O}_2^{\bullet-}$ -Produktion durch die katalytische Aktivität von Übergangsmetallen zugesprochen. Angenommen werden hierfür zwei mögliche Mechanismen, zum einen die kompetitive Verdrängung des redoxaktiven Eisens und Kupfers durch Zink als potentieller Ligand der Membran-Phospholipide (34, 73, 191), zum anderen die Inhibierung der NADPH-Oxidation durch Zink (93, 184).

Als weitere mögliche Funktion des Zinks im Radikalfstoffwechsel wird die Zn-abhängige Induktion von Metallothionein angesehen, so daß das induzierte Metallothionein die eigentliche protektive Funktion besitzt (39, 77).

In definierten Systemen wie Erythrocyten-, Mikrosomen- und Mitochondrienmembranen konnte die protektive Funktion von Zink insbesondere durch eine Reduzierung der Malondialdehyd-, Ethan- sowie Propan- und konjugierte Dien-Konzentrationen nachgewiesen werden (73, 93). In Zellsystemen sowie *in vivo* werden die postulierten Effekte des Zinks kontrovers diskutiert. In *in vivo*-Studien haben durch Injektion von Zink in Form von pharmakologischen  $\text{ZnCl}_4$ -Dosen protektive Effekte bei Einsatz von  $\text{CCl}_4$  (24, 35), Ethanol (44), Acetaminophen (29) sowie Salicylaten (78) ermittelt. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* wurden oft nur dann protektive Effekte ermittelt, wenn eine Zink-Applikation vor der Zulage der prooxidativen Agentien erfolgte (40, 77, 112). Die gezeigten Effekte wurden auf eine induzierte MT-Synthese zurückgeführt, womit dem Metallothionein die eigentliche antioxidative Funktion zukommen würde.

Der Rolle des Zinks im primären antioxidativen System, z.B. als Cofaktor der Cu/Zn-Superoxid-Dismutase (SOD), kann keine zentrale Bedeutung zugesprochen werden (210). In *in vivo*-Studien ließ sich die Cu/Zn-SOD-Aktivität durch einen Zn-Mangel nicht erniedrigen, was auf die geringen Zink-Gewebe-Verluste oder auf einen Kationenaustausch am aktiven Zentrum des Enzyms zurückzuführen sein dürfte (189).

### Zink-Mangel und -Toxizität

#### Zink-Mangel

Die pathologischen Zeichen eines Zink-Mangels sind sowohl beim Menschen als auch beim Tier vom Alter und

Geschlecht sowie von der Länge und der Stärke des Zn-Mangels abhängig. Weiterhin spielen zahlreiche Umwelteinflüsse und das Einwirken von iatrogenen Faktoren eine wichtige Rolle. Ein Zn-Mangel kann aufgrund zahlreicher Störeinkwirkungen entstehen. Neben der unzureichenden Zufuhr von Zn können auch pathophysiologische Prozesse wie z.B. Leber- und Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Darmerkrankungen sowie genetische Defekte, wie z.B. bei der *Akrodermatitis enteropathica*, für die Entstehung eines ausgeprägten Zn-Mangels verantwortlich sein.

In Versuchen mit Ratten, die eine Diät mit weniger als 1 mg Zn/kg erhielten, zeigte sich schon nach 12-24 Stunden ein um 60 % reduzierter Plasma-Zn-Spiegel. Der Plasma-Zn-Spiegel korrelierte hierbei kurzfristig sehr gut mit der Zn-Aufnahme mit der Nahrung. Die Zn-Konzentrationen der Gewebe, mit Ausnahme der intestinalen Mukosa, des Pankreas und der Knochen, sind von kurzzeitigen Zn-Mangel-Situationen weitestgehend nicht betroffen (88, 122). Spätestens nach 2-4 Tagen kommt es bei jungen Ratten zu einer Reduktion der Futteraufnahme (130). Nachfolgend können schon erste pathologische Zeichen eines Zn-Mangels, assoziiert mit einer funktionellen Abnormalität der Thrombocyten, T-Lymphocyten und Keratinocyten, auftreten. Weitere Zn-Mangelsymptome in der Reihenfolge des zeitlichen Auftretens sind in Tabelle 7 wiedergegeben.

Erklärungsansätze zur Entstehung der Zn-Mangel-Pathologie basieren auf drei Hypothesen, die jedoch einzeln betrachtet nicht alle Einzelheiten der auftretenden klinischen Zeichen erklären können. Naheliegend für die Er-

klärung eines Zn-Mangels ist der Einfluß von Zn auf die Zn-Metalloenzyme. Die Beeinflussung der Zn-Enzyme ist abhängig von deren Affinität, Substituierbarkeit und der Stärke und Dauer des Zn-Mangels sowie des intrazellulären "turnovers" der einzelnen Enzyme. *In vivo* Untersuchungen zu Aktivitätsabnahmen der Zn-Metalloenzyme bei einem Zn-Mangel sind widersprüchlich. Obwohl durch einen Zn-Mangel Aktivitätsreduzierungen von RNA-Polymerase, der Thymidinkinase und der Carboxypeptidasen A und B gemessen werden konnten (53, 148, 165, 190), ist trotzdem zu beachten, daß die Aktivitätsveränderungen mancher Zn-Metalloenzyme, wie z.B. Alkalische Phosphatase und RNA-Polymerase, durch zusätzliche Zn-abhängige Faktoren, wie z.B. Depression der Futteraufnahme und Streß, beeinflusst werden können (36).

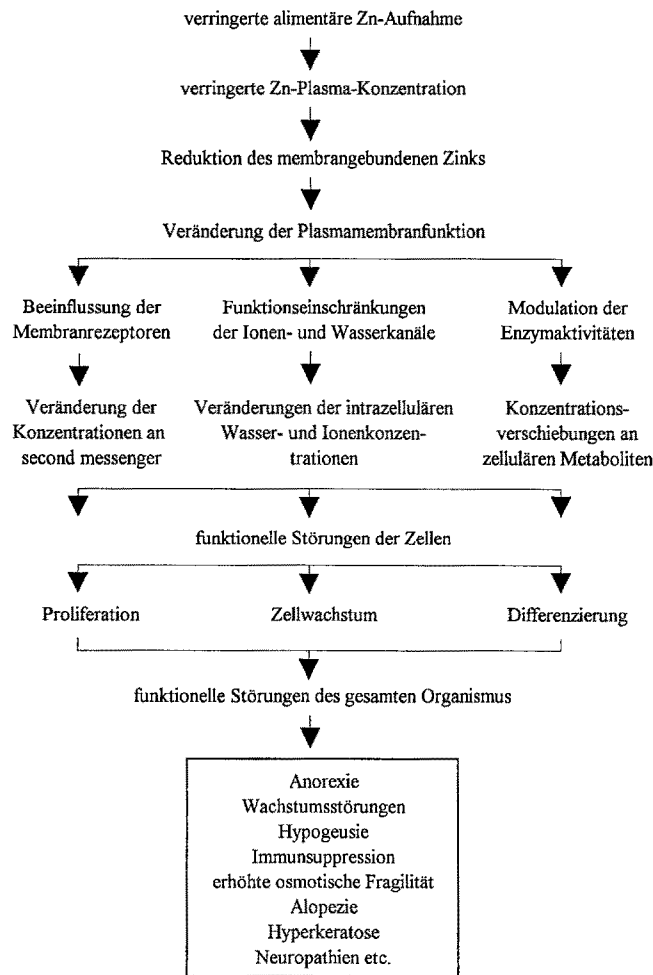
In unmittelbarem Zusammenhang mit den modifizierten Enzymaktivitäten wird auch eine veränderte Genexpression bzw. ein veränderter Zellcyclus gesehen. Weiterhin kann auch die Funktionalität der Transkriptionsfaktoren durch Zn-Mangel gestört werden. *In vivo* und *in vitro* ließen sich dahingehend Störungen des Zellcyclus, der Zelldifferenzierung und der Proteinbiosynthese nachweisen (30, 36).

Weiterhin wird postuliert, daß ein Zn-Mangel entscheidend die Struktur und Funktion der Zellmembranen beeinflussen kann (54). Aufgrund der unmittelbaren Nachbarschaft der Plasmamembranen mit dem extrazellulären Raum, scheinen die Plasmamembranen nach dem extrazellulären Zn-Spiegel primär von einem Zn-Mangel betroffen zu sein (14). Parameter der Erythrocytenmembran-

**Tabelle 7** Zeitliche Entwicklung von Zink-Mangelsymptomen bei Zink-Depletion und -Repletion von Labortieren (modifiziert nach 15)

Zink-Mangelsymptom	Tierspecies	Zeit nach Zink-Depletion	Zeit nach Zink-Repletion	Quelle
Abfall des Plasma-Zink-Spiegels	Ratte	12 Stunden	< 1 Tag, 2 Stunden	74, 89, 126
reduzierte Proteinverwertung infolge Carboxypeptidase-A-Aktivitätsverminderung	Ratte	2 Tage	3 Tage	165
Reduktion der Futteraufnahme	Ratte	3-4 Tage	4-5 Stunden	31
Reduktion der Lebendmassezunahme	Ratte	4 Tage	1 Tag	126
Veränderte Verteilung des Körperzinks	Ratte	4 Tage	4 Stunden	74
Verminderte Thrombocyten-Aggregation	Ratte	7 Tage	> 3, < 7 Tage	55, 75
Hyperkeratotische Hautläsionen	Ratte	10-14 Tage	Verbesserung nach 2-3 Tagen	188
Immunsuppression	Maus	12 Tage	4 Tage	48, 211
gesteigerte Erythrocytenfragilität	Ratte	21 Tage	1 Tag	31, 126, 167
Periphere Neuropathie und Hyperalgesie	Meerschweinchen	25 Tage	4 Tage	127, 128

fluidität ließen bei der Ratte allerdings keinen gerichteten Einfluß eines Zinkmangels erkennen (11). Die Konsequenzen eines Zn-Mangels auf die Struktur und Funktionalität der Membran sowie die damit verbundenen Schäden des zellulären Stoffwechsels sind in Abbildung 6 wiedergegeben.



**Abb. 6** Postulierte Stadien eines alimentär bedingten Zink-Mangels (modifiziert nach 15).

### Zink-Toxizität

Aufgrund der gut funktionierenden homöostatischen Regulationsmechanismen der Zn-Absorption und Zn-Retention sind Toxizitätserscheinungen durch eine exzessive orale Aufnahme von Zn im allgemeinen kaum von Bedeutung (13). Das essentielle Spurenelement Zn besitzt weder kanzerogene noch mutagene oder teratogene Eigenschaften (110).

Das Auftreten der Zn-Toxizitätssymptome ist von Ausmaß und Dauer der übermäßigen Zn-Zufuhr abhängig. Tierexperimentelle Studien ergaben, daß nach exzessiver

Zn-Aufnahme primär Akkumulationen von Zn in den Organen Leber, Intestinum, Pankreas, Niere, Testes und Herz auftraten. Verbunden mit einem gesteigerten Zn-Pool sind verminderte Konzentrationen an Kupfer im Serum, in der Leber und der Niere sowie verringerte Coeruloplasmin-Serumkonzentrationen nachzuweisen (58, 67, 171). Durch eine exzessive Zn-Zufuhr kommt es zu einer Verringerung der Futteraufnahme mit nachfolgenden Symptomen wie Brechreiz, Diarrhoe, Wachstumsdepression, Haarabnormalitäten, Fettleber, Anämien, Fibrosen des Pankreas und der Niere sowie Nekrosen der Leber (67).

Die Manifestation Zn-abhängiger toxischer Effekte wurde durch das Einatmen von Zinkoxid-Dämpfen beim Menschen beobachtet. Aufgrund der Inhalation der Dämpfe kann es zur Entstehung von sogenanntem Metalldampffieber kommen. Das Krankheitsbild, welches durch Fieber, Übelkeit, Gastroenteritis und Husten gekennzeichnet ist, ist vollständig reversibel. Ein Abklingen des Krankheitsbildes konnte 48 Stunden, nachdem kein Zn-Dampf mehr eingeatmet wurde, festgestellt werden.

Ein veränderter Kupfermetabolismus wurde bereits bei einer längerfristigen oralen Zn-Aufnahme von 18,5 mg/d (58) und 25 mg/d (59) beobachtet. Weitere Studien, die Applikationen von Zn in Bereichen vornahmen, die 10-30fach höher lagen als die Empfehlungen, beobachteten nach einigen Monaten das Auftreten von Hypocuprämie, Mikrocytose, Neutropenie (149), Immunsuppression (26) sowie Störungen des Lipoproteinstoffwechsels (86).

### Zinkbedarf und Empfehlungen zur Zinkzufuhr

In Langzeitversuchen an gesunden Probanden war eine tägliche Zn-Zufuhr von 10 mg nicht ausreichend, um eine ausgeglichene Zn-Bilanz zu erzielen (142). Die fäkale und renale Zn-Exkretion überstieg dabei die tägliche Zn-Aufnahme um 1-2 mg Zn pro Tag. Die endogenen Zn-Verluste über Haut, Haare, Schweiß, Darmabschilferungen etc. werden auf ca. 2,7 mg Zn pro Tag geschätzt (64). Sandstead (172) betrachtet aufgrund von Bilanzstudien eine tägliche Zn-Aufnahme von 12,7 mg pro Tag als ausreichend. Diese Angaben stimmen gut mit den RDA-Werten des US-amerikanischen National Research Councils (125) überein, die bei einer geschätzten mittleren Zn-Absorptionsrate von 20 % (unter Berücksichtigung schlecht verfügbarer Zn-Quellen) eine Nettoabsorption des Zinks von 2,5 mg pro Tag als adäquat einstufen. Unter Einbeziehung von Sicherheitszuschlägen resultierte daraus eine tägliche wünschenswerte Zn-Zufuhr von 15 mg für Männer und, aufgrund des geringeren durchschnittlichen Körpergewichtes, 12 mg für Frauen. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (49) orientieren sich weitgehend an den RDA-Werten (Tab. 8). Ergänzend zu den Angaben des NRC wird bei den Zufuhrempfehlungen der DGE für Kinder und Ju-

**Tabelle 8** Empfehlungen für die tägliche Zink-Zufuhr (49)

Alter	empfohlene Zufuhr (mg/d)		Nährstoffdichte (mg/MJ)	
	m	w	m	w
<b>Säuglinge</b>				
0 < 4 Monate		5		2,2
4 < 12 Monate		5		1,5
<b>Kinder</b>				
1 < 4 Jahre		7		1,3
4 < 7 Jahre		10		1,3
7 < 10 Jahre		11		1,3
10 < 13 Jahre	12	12	1,3	1,3
13 < 15 Jahre	15	12	1,4	1,3
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
15 < 19 Jahre	15	12	1,2	1,2
19 < 25 Jahre	15	12	1,4	1,3
25 < 51 Jahre	15	12	1,5	1,4
51 < 65 Jahre	15	12	1,7	1,6
65 Jahre und älter	15	12	1,9	1,7
<b>Schwangere</b>				
ab 4. Monat		15		1,5
<b>Stillende</b>		22		1,9

gendliche eine zusätzliche Altersstaffelung zur Erzielung einer gleichbleibenden Nährstoffdichte vorgenommen.

Nach den Ergebnissen der VERA-Studie (Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktorenanalytik) beträgt der berechnete Median der täglichen Zn-Aufnahme in der Bundesrepublik Deutschland (Tab. 9) bei Frauen (n = 1123) 9,7 mg und bei Männern (n = 854) 12,1 mg (202). Ob und inwieweit diese Werte zu einer marginalen alimentären Zn-Versorgung führen können, ist nicht vollständig geklärt. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, daß das aufgenommene Nahrungszink zu einem beträchtlichen Umfang aus Fleisch und Fleischprodukten mit einer hohen Zn-Bioverfügbarkeit stammt, so daß Zn-Absorptionsraten oberhalb der geschätzten RDA-Angaben von 20 % zu erwarten sein dürften. Der wissenschaftliche Ausschuß für Lebensmittel (SCF) der Europäischen Gemeinschaft (EU) arbeitet derzeit an Formulierungen von europäischen Empfehlungen („European-RDA's“) für die

Nährstoffzufuhr (8, 38). Dabei wird entgegen den Angaben des NRC, aufgrund neuerer Untersuchungen, eine durchschnittliche Zn-Absorptionsrate von 30 % zugrundegelegt. Der SCF-Report legt als PRI-Werte (Population Reference Intake) 9,5 mg Zn pro Tag für Männer und 7 mg Zn pro Tag für Frauen fest. Demnach wären die Zufuhrdaten der VERA-Studie relativ gut mit den SCF-Angaben vereinbar. Es bleibt jedoch abzuwarten, welche Auswirkung der SCF-Report auf die nationalen Zufuhrempfehlungen haben wird. Es ist auch zu bedenken, daß es sich bei der VERA-Studie um einen Querschnitt der gesunden erwachsenen Bevölkerung handelt, so daß sich die Situation der Zn-Bedarfsdeckung bei verschiedenen Risikogruppen vermutlich schlechter darstellt.

### Verteilung des Körper-Zinks und Diagnose des Zink-Status

**Tabelle 9** Tägliche Zink-Aufnahme von Männern und Frauen in der Bundesrepublik Deutschland (202)

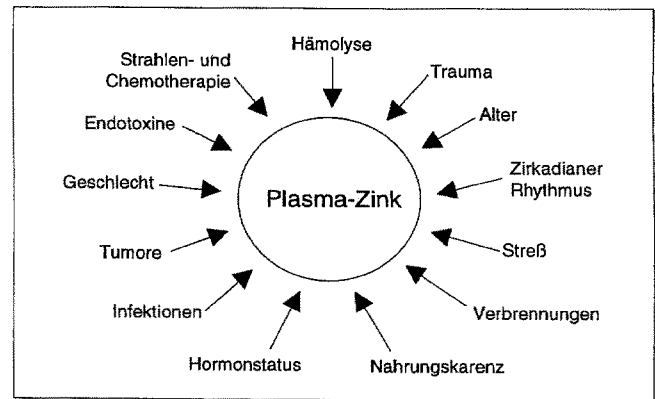
	mg Zink/d	
	Männer	Frauen
n	854	1134
<b>Median</b>	<b>12,1</b>	<b>9,70</b>
2,5-95er Perzentile	6,4-20,5	5,1-16,0
25-75er Perzentile	10,2-14,5	8,0-11,4

Zink ist in allen Organen, Geweben und Sekreten des menschlichen und tierischen Organismus zu finden. Am Gesamt-Zn-Gehalt des Körpers (ca. 2-3 g) tragen, wie in Tabelle 10 dargestellt, die Skelettmuskulatur (60 %) und die Knochen (30 %) den größten Anteil (3). Der schnell austauschbare, d.h. metabolisch aktive Zn-Pool, ist relativ klein und wird größtenteils durch das Plasma-Zn und Teile des Leber-Zinks repräsentiert. Ca. 2/3 des Plasma-Zinks sind relativ locker an Albumin, ca. 1/3 relativ fest an  $\alpha$ -Makroglobulin gebunden (141). Die Zn-Konzentration im Plasma ist daher außer von der alimentären Zn-

**Tabelle 10** Absoluter und relativer Zink-Bestand einzelner Organe des menschlichen Organismus (70 kg Körpergewicht) (3)

Gewebe	Zink-Gehalt (mg)	Anteil (%)
Muskulatur	1.500	60
Knochen	500-800	20-30
Haut und Haare	210	8
Leber	100-150	4-6
Gastrointestinaltrakt und Pankreas	30	2
Nieren	20	0,8
Milz	3	0,1
Zentralnervensystem	40	1,6
Vollblut	20	0,8
Plasma	3	0,1

Zufuhr auch vom Albumingehalt abhängig. Somit ist es unter Praxisbedingungen teilweise problematisch, zwischen einer nutritiven und albumininduzierten Hypozinkämie zu differenzieren. Es wurde deshalb postuliert, zur Diagnose des Zink-Status die Zn-Konzentration des Plasmas über die Albumin-, mindestens aber über die Gesamteiweißkonzentration zu korrigieren (108). Hypozinkämie und Hyperzinkurie sind auch Folgen von Streß, Trauma, Entzündungen, Tumorerkrankungen und Verbrennungen (50). In diesen Situationen steigt gleichzeitig die Metallothionein-Synthese in der Leber zur Reduzierung der Zn-Verluste an. Die hormonelle Basis dieser Veränderungen ist der Anstieg von Cortison, Adrenalin, Glucagon sowie Interleukin-1 und Interleukin-6 (41, 98). Außerdem unterliegt die Plasma-Zn-Konzentration zirkadianen Schwankungen und wird bei längerfristiger marginaler Zn-Zufuhr infolge homöostatischer Regulationsmechanismen aus mobilisierten Zn-Speichern gespeist (131, 132). Wie in Abb. 7 dargestellt, wird die Plasma-Zn-Konzentration von einer Vielzahl weiterer endogener und exogener Faktoren beeinflusst. Sandstead und Mitarbeiter (173) führen 20 Einflußgrößen auf, die einen sogenannten induzierten Zinkmangel herbeiführen können und i.d.R. mit einer Erniedrigung des Plasma-Zn-Spiegels einhergehen. Diese Zusammenhänge machen deutlich, daß der Plasma- oder Serumzinkwert nicht ohne weiteres als alleiniger Zn-Statusparameter geeignet ist. Das Plasma-Zn wird dennoch dem Vollblutwert vorgezogen, da es die Dynamik des Zn-Metabolismus besser charakterisiert und enger mit der alimentären Zn-Versorgung korreliert ist. Nach neueren Ansichten sollte daher mindestens ein weiteres Kriterium zur Differentialdiagnose einer alimentär oder durch eine Akut-Phase bedingten Hypozinkämie hinzugezogen werden (vgl. 160). Ein vielversprechender, derzeit aber noch nicht allgemein verfügbarer Parameter ist die Bestimmung von Metallothionein

**Abb. 7** Einflußfaktoren auf die Zink-Konzentration im Plasma (modifiziert nach 160).

(MT) im Blutplasma bzw. -serum mittels immunologischer Verfahren (22) oder HPLC-ICP-Kopplung (19). Die simultane Messung der Plasma-Zn- und der Plasma-MT-Konzentration soll den Vorteil erbringen, daß zwischen einer mangelnden alimentären Zn-Zufuhr und anderen den Zn-Metabolismus beeinflussenden Faktoren differenziert werden kann. Erniedrigte Plasma-Zn- und Plasma-MT-Konzentrationen sollen eine Reduktion des freien austauschbaren Zinkpools infolge inadäquater alimentärer Zn-Zufuhr anzeigen. Niedrige Plasma-Zn-Konzentrationen und hohe Plasma-MT-Werte deuten hingegen auf eine Gewebeumverteilung des Zinks hin, die nicht auf eine Reduktion der alimentären Zn-Zufuhr, sondern auf andere den Zn-Metabolismus beeinflussende Faktoren zurückzuführen ist (98). Ein neuerdings auch beim Menschen mit Erfolg eingesetzter Zn-Statusparameter ist die freie Zn-Bindungskapazität des Blutplasmas (196). Hierbei handelt es sich um eine *in vitro* Bestimmungsmethode, bei der das Blutplasma im Überschuß mit Zink inkubiert und das überschüssige, nicht an Proteine gebundene Zink mittels Magnesiumcarbonat ausgefällt wird. Die freie Zn-Bindungskapazität, als Maß für die freien Zn-Bindungsstellen des Blutplasmas, errechnet sich dann aus der Differenz zwischen dem Zn-Gehalt des abgesättigten und des unbehandelten Plasmas, wobei als Bezugsgröße die Zn-Konzentration des abgesättigten Plasmas zugrunde gelegt wird. Eine hohe freie Zn-Bindungskapazität geht dabei mit einem niedrigen Zn-Status einher (97, 166). Ob neben der alimentären Zn-Versorgung auch andere Faktoren die freie Zn-Bindungskapazität des Blutplasmas verändern, wurde bisher kaum geprüft. Zu denken wäre hier an Einflußgrößen, die den Proteingehalt und das Proteinmuster des Blutplasmas verändern (106).

Auch die Aktivität des Zn-Metalloenzym Alkalische Phosphatase (AP) gilt als funktionaler Parameter des Zn-Status. Wie zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen Tierspecies belegen, zeigt die AP bei mangelhafter alimentärer Zn-Versorgung einen raschen und starken Aktivitätsverlust (83, 134, 135, 158, 159, 181). Bei Zn-Man-

gelattren reagiert die AP im Serum bereits bevor Wachstumsdepressionen festzustellen sind. Ein Vorteil der AP bezüglich der Diagnose des Zn-Status wird darin gesehen, daß diese, im Gegensatz zur Plasma-Zn-Konzentration, ein deutliches Aktivitätsplateau ausbildet, so daß bei adäquater Zn-Zufuhr zusätzliche Zn-Gaben keine oder nur unwesentliche Aktivitätsänderungen induzieren. Während unter definierten Bedingungen die Alkalische Phosphatase sicherlich die Anforderungen eines zuverlässigen Zn-Statusparameters erfüllt, trifft dies unter Praxisbedingungen nur teilweise zu. Eine Aktivitätsabnahme kann zwar einen marginalen Zn-Mangel anzeigen, dieser muß jedoch nicht zwangsweise mit einer Hypozinkämie einhergehen, da neben Zn auch weitere anorganische (Ca, P, Mg) und organische Nahrungsbestandteile (Vitamin D, freie Fett-

säuren) die AP-Aktivität modulieren können. Veränderte Aktivitätswerte der Alkalischen Phosphatase können auch physiologische (Gravidität, Laktation) und pathophysiologische (Rachitis, Osteomalazie) Ursachen haben (177).

Aus der Sicht der leicht durchführbaren Probennahme und Analytik bietet sich die Haar-Zn-Bestimmung zur Diagnose des Zn-Status an. Die Zink-Analyse des Haares ist jedoch aufgrund geringer Dynamik bezüglich des Zn-Austausches im Organismus (133) sowie hoher Kontaminationsgefahr (Arbeitsplatzexposition, zinkhaltige Haarpflegemittel) problematisch. Eine genaue Beurteilung des Zinkstatus im Organismus anhand einer Haar-Zn-Analyse wird darüber hinaus durch eine Reihe sonstiger Einflußfaktoren wie Haarfarbe, wechselnde Intensität des Haarwuchses, Haarausfall etc. erschwert (5, 12).

## Literatur

1. Abdulla M, Chmielnicka J (1990) New aspects on the distribution and metabolism of essential trace elements after dietary exposure to toxic metal. *Biol Trace Elem Res* 23:25–53
2. Abu-Hamdan DK, Mahajam SK, Migdal SD, Prasad AS, Mc Donal FD (1986) Zinc tolerance tests in uremia. Effect of ferrous sulfate and aluminium hydroxide. *Ann Int Med* 104:50–52
3. Aggett PJ, Favier A (1993) Zinc. *Internat J Vitam Nutr Res* 63, 301–307
4. Andersson KE, Bratt L, Dencker H, Lanner E (1976) Some aspects of the intestinal absorption of zinc in man. *Eur J Clin Pharmacol* 9:423–428
5. Anke M, Risch M (1979) Haaranalyse und Spurenelementstatus. Fischer Verlag, Jena
6. Anonymus (1992) Spurenelemente Stoffwechsel, Verwertung, Bedarf, Versorgung und parenterale Ernährung. In: Mineralstoffe und Spurenelemente, Leitfaden für die ärztliche Praxis, Bertelsmann-Stiftung (Hrsg), 27–48
7. Antonson DL, Barak AJ, Vanderhoof JA (1979) Determination of the site of zinc absorption in rat small intestine. *J Nutr* 109:142–147
8. Ausschluß Nahrungsbedarf der DGE (1995) Zufuhrempfehlungen und Nährstoffbedarf. Teil II: Vergleich der Vorschläge von SCF/EC mit den Empfehlungen der DGE. 1. Allgemeines, Energie, Hauptnährstoffe, Mineralstoffe, Spurenelemente und für die Ernährung wichtige Lebensmittelinhaltsstoffe. *Ernährungs-Umschau* 42:4–10
9. Baer MT, King JC (1984) Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. *Am J Clin Nutr* 39:556–570
10. Bagheri S, Guéguen L (1985) Effect of wheat bran and pectin on the absorption and retention of phosphorus, calcium, magnesium and zinc by the growing pig. *Reprod Nutr Dév* 25:706–716
11. Behrens G, Pallauf J (1992) Einfluß eines alimentären Zinkmangels auf die Lipidzusammensetzung der Erythrocytenmembran wachsender Ratten. *J Anim Physiol a Anim Nutr* 68:156–164
12. Bencze K (1991) Zink und Haaranalytik. In: Zink, Biochemie, Physiologie, Pathophysiologie und Klinik des Zinkstoffwechsels beim Menschen, Holtmeier HJ, Krusse-Jarres JD (Hrsg), pp 45–65, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
13. Bertholf RL (1988) Zinc. In: Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds, Seiler HG; Sigel H (eds), New York, Dekker, 788–800
14. Bettger WJ, O'Dell BL (1981) Critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life Sci* 28:1425–1438
15. Bettger WJ, O'Dell BL (1993) Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. *J Nutr Biochem* 4:194–207
16. Bindra GS, Gibson R, Thompson LU (1986) [phytate]/[calcium]/[zinc] ratios in asian immigrant lacto-ovo vegetarian diets and their relationship to zinc nutriture. *Nutr Res* 6:475–483
17. Bour NJS, Sollier BA, Zemel MB (1984) Effect of level and form of phosphorus and level of calcium intake on zinc, iron and copper bioavailability in man. *Nutr Res* 4:371–379
18. Brändén CI, Jörnvall M, Eklund M, Furugren B (1977) Alcohol dehydrogenase. In: *Enzymes*, Boyer PD (ed), New York, Academic, Vol 11:103–111
19. Brätter PR, Brunetto HJ, Gramm S, Recknagel S, Siemes H (1992) Detection by HPLC-ICP of metallothionein in serum of an epileptic child with valproate-associated hepatotoxicity. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 6:251–255
20. Brautigan DL, Bornstein P, Gallis B (1981) Phosphotyrosyl-protein phosphatase. Specific inhibition by  $Zn^{2+}$ . *J Biol Chem* 256:6519–6522
21. Bray TM, Bettger WJ (1990) The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Rad Biol Med* 8:281–291
22. Bremner I, Morrison JN (1986) Assessment of zinc, copper and cadmium status in animals by assay of extracellular metallothionein. *Acta Pharmacol Toxicol* 59 (suppl 7):502–509
23. Brewer GJ, Yuzbasiyan V (1992) Wilson Disease. *Medicine* 71:139–164
24. Cagen STZ, Klaassen CD (1979) Protection of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity by zinc. Role of metallothionein. *Toxicol Appl Pharmacol* 51:107–116
25. Castro CR, Alvares OF, Sevall JS (1986) Diet-mediated alteration of chromatin structure. *Fed Proc* 45:2394–2398
26. Chandra RK (1984) Excessive intake of zinc impairs immune response. *J Am Med Assoc* 252:1443–1446
27. Chandra RK, Dayton DH (1982) Trace element regulation of immunity and infection. *Nutr Res* 2:271–279
28. Chmielnicka J, Zareba G, Witasik R, Brezeczniczka G (1988) Zinc-selenium interaction in the rat. *Biol Trace Elem Res* 15:267–275
29. Chengelis CP, Dodd DC, Means JR, Kotsonis FN (1986) Protection by zinc against acetaminophen induced hepatotoxicity in mice. *Fundam Appl Toxicol* 6:278–284



30. Chesters JK (1991) Trace element-gene interactions with particular reference to zinc. *Proc Nutr Soc* 50:123-129
31. Chesters JK, Quaterman J (1970) Effects of zinc deficiency on food intake and feeding patterns of rats. *Br J Nutr* 24:1061-1069
32. Chesters JK, Petrie, L Travis AJ (1990) A requirement of  $Zn^{2+}$  for induction of thymidine kinase, but not ornithine decarboxylase in 3T3 cells stimulated from quiescence. *Biochem J* 275:525-527
33. Cho CH, Fong LYY (1990) The interaction of ethanol and zinc on hepatic glutathione and glutathione transferase activity in mice. *Agents Actions* 29:382-385
34. Chvapil M, Zukoski CF (1974) New concept on the mechanism(s) of biological effect of zinc. In: *Clinical Applications of Zinc Metabolism*, Pories WJ, Strain WH, Hsu JN, Woosley RL (eds), Thomas, Springfield, Illinois, 75-86
35. Clarke IS, Liu MK (1986) Interaction of metallothionein and carbon tetrachloride on the protective effect of zinc on hepatotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol* 64:1104-1110
36. Clegg MS, Keen CL, Hurley LS (1989) Biochemical pathologies of zinc deficiency In: *Zinc in Human Biology*, Mills CF (ed), ILSI Human Nutrition Reviews, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 129-145
37. Coleman JE (1992) Zinc proteins, enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins. *Ann Rev Biochem* 61:897-946
38. Commission of the european communities (1993) Report of the scientific committee for food (thirty first series). Nutrient and energy intakes for the european community. Office of official publications of the european communities, Luxembourg
39. Coogan TP, Bare RM, Waalkes MP (1992) Cadmium-induced DNA strand damage in cultured liver cells reduction in cadmium genotoxicity following zinc pretreatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 113:227-233
40. Coppen DE, Richardson DE, Cousins RT (1988) Zinc suppression of free radicals induced in cultures of rat hepatocytes by iron, t-butylhydroperoxide and 3-methylindole. *Proc Soc Exp Biol Med* 189:100-109
41. Cousins R J (1988) Systemic transport of zinc. In: *Zinc in human biology*, Mills CF (ed), Springer Verlag, London Berlin Heidelberg New York Paris Tokyo 79-93
42. Cunningham BC, Wells JA (1989) High-resolution epitope mapping of hGH-receptor interactions by alanine-scanning mutagenesis. *Science Wash DC* 244:1081-1085
43. Cunningham BC, Mulkerrin, MG, Wells JA (1991) Dimerisation of human growth hormone by zinc. *Science Wash DC* 253:545-548
44. Dar MS, Townsend SM, Wooles WR (1986) Protective effect of zinc against ethanol toxicity in mice. *J Toxicol Environ Health* 18:41-48
45. Dardenne M, Savino W, Berrih S, Bach JF (1985) A zinc-dependent epitope on the molecule of thymulin, a thymic hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:7035-7038
46. Davies NT (1980) Studies on the absorption of zinc by rat intestine. *Br J Nutr* 43:189-203
47. Davies NT (1982) Effects of phytic acid on mineral availability In: *Dietary Fibre in Health and Disease*, Vahouny GV, Kritschewsky D (eds), Plenum Press, New York, London, 105-116
48. DePasquale-Jardieu P, Fraker PJ (1979) The role of corticosterone in the loss in immune function in the zinc-deficient A/J mouse. *J Nutr* 109:1847-1855
49. DGE, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1991) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr 5. Überarbeitung, Umschau Verlag, Frankfurt/Main
50. Dörner K (1994) Therapeutische und prophylaktische Zinksubstitution – was ist gesichert, was ist Spekulation? In: *Mineralstoffe, Spurenelemente, Vitamine: Risikofaktoren – Meßverfahren – Präventivmaßnahmen*, Kruse-Jarres JD (Hrsg.), Kongressband vom VII. Stuttgarter Mineralstoff-Symposium, Fellbach, 39-50
51. Dreosti IE, Hurley LS (1975) Depressed thymidine kinase activity in zinc-deficient rat embryos. *Proc Soc Exp Biol Med* 150:161-165
52. Duerre JA, Ford KM, Sandstead HH (1977) Effect of zinc deficiency on protein synthesis in brain and liver of suckling rats. *J Nutr* 107:1082-1093
53. Duncan JR, Hurley LS (1978) Thymidine kinase and DNA polymerase activity in normal and Zn-deficient developing rat embryos. *Proc Soc Exp Biol Med* 159:39-43
54. Eder K, Kirchgeßner M (1994): The effect of zinc deficiency on erythrocyte membrane lipids of force fed rats receiving a diet containing coconut oil or fish oil. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 8:63-73
55. Emery MP, Browning JD, O'Dell BL (1990) Impaired hemostasis and platelet function in rats fed low zinc diets based on egg white protein. *J Nutr* 120:1062-1067
56. Falchuk KH, Gordon PR, Stankiewicz A, Hilt KL, Vallee BL (1986) Euglena gracilis chromatin comparison of effects of zinc, magnesium or manganese deficiency and cold shock. *Biochemistry* 25:5388-5391
57. Fernandes G, Nair M, Onoe K, Tanaka R, Floyd R, Good R (1979) Impairment of cell mediated immunity function by dietary zinc deficiency in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:457-461
58. Festa MD, Anderson HL, Dowdy RP, Ellersieck MR (1985) Effect of zinc intake on copper excretion and retention in men. *Am J Clin Nutr* 41:285-292
59. Fischer PWF, Giroux A, L'Abbé MR (1984) Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 40:743-746
60. Flanagan PR (1984) A model to produce pure zinc deficiency in rats and its use to demonstrate that dietary phytate increases the excretion of endogenous zinc. *J Nutr* 114:493-502
61. Flynn A (1984) Control of *in vitro* lymphocyte proliferation by copper, magnesium and zinc deficiency. *J Nutr* 114:2034-2042
62. Forbes IJ, Zalewski PO, Giannakis C, Petkoff HS, Cowled PA (1990) Interaction between protein kinase C and regulatory ligand is enhanced by a chelatable pool of cellular zinc. *Biochim Biophys Acta* 1053:113-117
63. Fordyce EJ, Forbes RM, Robins KR, Erdman JW (1987) Phytate x calcium/zinc molar ratio are they predictive of zinc bioavailability? *J Food Sci* 52:440-444
64. Foster DM, Aamodt RL, Henkin RI, Berman M (1979) Zinc metabolism in human, a kinetic model. *Am J Physiol* 237:R340-349
65. Fowler BA, Hildebrand CE, Kojima Y, Webb M (1987) Nomenclature of metallothionein. *Experientia Suppl* 52:19-21
66. Fox MRS (1988) Nutrient interactions and the toxic elements aluminium, cadmium and lead. In: *Nutrient Interactions*, Bodwell CE, Erdman JW (eds), Marcel Dekker, Inc, New York, Basel, 313-349
67. Fox MRS (1989) Zinc excess In: *Zinc in Human Biology*, Mills CF (ed), ILSI Human Nutrition Reviews, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 365-370
68. Fraker PJ, Gershwin ME, Good RA (1986) Interrelationships between zinc and immune function. *Fed Proc* 45:1476-1479
69. Fraker PJ, Haas S, Luecke RW (1977) Effect of zinc deficiency on the immune response of young adult A/J mouse. *J Nutr* 107:1889-1895
70. Fukino H, Hirai M, Hsueh YM, Moriyasu S, Yamai Y (1986) Mechanism of protection by zinc against mercuric chloride toxicity in rats effects of zinc and mercury on glutathione metabolism. *J Toxicol Environ Health* 19:75-89



71. Gibbs PNB, Gore MG, Jordan PM (1985) Investigation of the effect of metal ions on the reactivity of thiol groups in human  $\delta$ -aminolevulinic dehydratase. *Biochem J* 225:573–580
72. Ginger ES, Varnum SM, Ptashne M (1985) Specific DNA binding of GAL4, a positive regulatory protein of yeast. *Cell* 40:767–774
73. Girotti AW, Thomas JP, Jordan PE (1985) Inhibitory effect of zinc(II) on free radical lipid peroxidation in erythrocyte membranes. *J Free Radical Biol Med* 1:395–401
74. Gordon NT; O'Dell BL (1980) Short term zinc deficiency and hemostasis in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 163: 240–244
75. Gordon NT; O'Dell BL (1980) Rat platelet aggregation impaired by short term zinc deficiency. *J Nutr* 110: 2125–2129
76. Gordon, NT (1993) Mineral interactions, a key to their bioavailability In: Bioavailability 93 Nutritional, Chemical and Food Processing Implications of Nutrient Availability, Schlemmer U (ed), 223
77. Günther T, Gossrau R, Höllriegel V, Vormann J (1991) Effects of Fe, salicylate and Zn on metallothionein and lipid peroxidation *in vivo*. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 5:95–100
78. Günther T, Gossrau R, Vormann J, Ruhnke M (1991) Protection against salicylate-induced hepatic injury by zinc. A histochemical and biochemical study. *Histochem J* 23:75–82
79. Hahn A (1994) Wirkungen von Pharmaka auf den Stoffwechsel der Nährstoffe. *Dtsch Apoth Ztg* 50:4975–4987
80. Harmuth-Hoene A E, Meuser F (1987) Biologische Verfügbarkeit von Zink in Getreidevollkornprodukten mit unterschiedlichem Phytatgehalt. *Z Ernährungswiss* 26:250–267
81. Hempe J M, Cousins R J (1992) Cysteinrich intestinal protein and intestinal metallothionein. An inverse relationship as conceptual model of zinc absorption in rats *J Nutr* 122:89–95
82. Hoftiezer V, Berggren PO, Hellman B (1985) Effect of zinc during culture of an insulin-producing rat cell line (RINm5F). *Cancer Lett* 29:15–22
83. Höhler D, Pallauf J (1992) Untersuchungen zum Einfluß von Citronensäure auf die Mineralstoffverwertung beim Ferkel anhand einer Mais-Soja-Diät mit und ohne Zn-Ergänzung. *J Anim Physiol a Anim Nutr* 69:133–142
84. Höhler D, Pallauf J (1994) Effekt einer abgestuften Zn-Zufuhr und Zulagen von Citronensäure zu einer Mais-Soja-Diät auf Leistungsparameter und Mineralstoffverwertung beim Ferkel. *J Anim Physiol a Anim Nutr* 71:189–199
85. Honzatko RB, Crawford HL, Monaco HL, Ladner JE, Edwards FP, Evans DR, Warren SG, Wiley DC, Ladner RC, Lipscomb WN (1982) Crystal and molecular structures of native and CTP-liganded aspartate carbamyltransferase from *Escherichia coli*. *J Mol Biol* 160:219–263
86. Hopper PL, Visconti L, Garry PJ, Johnson GE (1980) Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol-levels. *J Am Med Assoc* 244:1960–1961
87. Hubbard SR, Bishop WR, Kirschmeier P, George SJ, Cramer SP, Hendrickson WA (1991) Identification and characterisation of zinc binding sites in protein kinase C. *Science Wash DC* 254:1776–1779
88. Huber AM, Gershoff SN (1970) Effects of dietary zinc and calcium on the retention and distribution of zinc in rats fed semi purified diets. *J Nutr* 100:949–954
89. Hurley LS, Gordon P, Keen CL, Merckhofer L (1982) Circadian variation in rat plasma zinc and rapid effect of dietary zinc deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* 170:48–52
90. Hutchens TW, Li CM (1990) Ligand binding properties of estrogen receptor proteins after interaction with surface-immobilized Zn(II) ions evidence for localized surface interactions and minimal conformational changes. *J Mol Recognit* 3:174–179
91. Ink SL (1988) Fibre-mineral and fibre-vitamin interactions. In: Nutrient interactions, Bodwell CE, Erdman JW (eds), Marcel Dekker Inc, New York, Basel, 253–264
92. Jackson MJ Jones DA, Edwards RHT, Swainbank IG, Coleman ML (1984) Zinc homeostasis in man studies using a new stable isotope dilution technique. *Br J Nutr* 5:199–208
93. Jeffry EH (1983) The effect of zinc on NADPH oxidation and monooxygenase activity in rat hepatic microsomes. *Mol Pharmacol* 23:467–473
94. Johnston M (1987) Genetic evidence that zinc is an essential co-factor in the DNA binding domain of GAL4 protein. *Nature* 328:353–355
95. Keilin D, Mann T (1940) Carbonic anhydrase. Purification and nature of the enzyme. *Biochem J* 34:1163–1176
96. Kelsay JL, Prather ES (1983) Mineral balances of human subjects consuming spinach in a low-fiber diet and in a diet containing fruits and vegetables. *Am J Clin Nutr* 31:1198–1203
97. Kincaid RL, Cronrath JD (1979) Effects of dietary zinc upon tissue zinc and percent unsaturated plasma-zinc binding capacity. *J Dairy Sci* 62:572–576
98. King, JC (1990) Assessment of zinc status. *J Nutr* 120:1474–1479
99. King, JC, Turnland JR (1989) Human zinc requirements In: Zinc in Human Biology, Mills CF (ed) Springer Verlag, New York, 335–350
100. Kirchgessner M (1987) Experimentelle Ergebnisse aus der ernährungsphysiologischen und metabolischen Spurenelementforschung. *Übers Tierernähr* 15:153–192
101. Kirchgessner M, Paulicks BR, Roth H-P (1990) Zink – Funktion, Bedarf, Versorgung und Diagnose In: Spurenelemente und Ernährung, Wolfram G, Kirchgessner M (Hrsg), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 101–121
102. Kirchgessner M (1993) Homeostasis and homeorhesis in trace element metabolism. In: Trace Elements in Man and Animals – TEMA 8, Anke M, Meissner D, Mills CF (eds), Verlag Media Touristik, Gerstorf, 4–21
103. Kirchgessner M, Windisch W, Weigand E (1993) True bioavailability of zinc and manganese by isotope dilution technique. In: Bioavailability 93 – Nutritional, Chemical and Food Processing Implications of Nutrient Availability, Schlemmer U (ed), ISSN 0933–5463, 213–222
104. Klug A, Rhodes D (1987) “Zinc fingers” a novel protein motif for nucleic acid recognition. *Trends Biochem Sci* 464–473
105. Kornberg RD (1977) Structure of chromatin. *Annu Rev Biochem* 46: 931–954
106. Krämer K, Markwitan A, Menne A, Pallauf J (1993) Zinc metabolism in fasted rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 7:141–146
107. Krämer K, Rimbach G (1994) Bioverfügbarkeit von Spurenelementen, Mineralstoffen und Vitaminen – Methoden und Einflußfaktoren. *Ernährungsforschung* 39:127–137
108. Krusse-Jarres J D (1991) Klinisch-praktische Aspekte der Zinkbestimmung in Humanproben In: Zink, Biochemie, Physiologie, Pathophysiologie und Klinik des Zinkstoffwechsels beim Menschen, Holtmeier HJ, Krusse-Jarres JD (Hrsg), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 15–36
109. Leake A, Chrisholm GD, Busuttil A, Halbib FK (1984) Subcellular distribution of zinc in the benign and malignant human prostate evidence for a direct zinc androgen interaction. *Acta Endocrinol* 105:281–288
110. Leonard A, Gerber GB, Leonard F (1986) Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of zinc. *Mutat Res* 186:343–353
111. Lin KH, Cheng SY (1991)  $Zn^{2+}$  induces reversible cross-linking of human placental thyroid hormone nuclear receptor with no effect on hormone binding. *Biochem Biophys Res Commun* 175:250–255

112. Liu J, Kershaw WC, Klaassen CD (1992) Protective effects of zinc on cultured rat primary hepatocytes to metals with low affinity for metallothionein. *J Toxicol Environ Health* 35: 51–62
113. Lönnnerdal B (1988) Intestinal absorption of zinc. In: *Zinc in Human Biology* Mills CF (ed), Springer-Verlag, London Berlin Heidelberg New York Tokyo 33–55
114. Lykken GI, Mahalko J, Johnson PE, Milne D, Sandstead HH, Garcia WJ, Dintzis FR, Inglett GE (1986) Effect of browned and unbrowned corn products intrinsically labelled with <sup>65</sup>Zn in human. *J Nutr* 116:795–801
115. Margoshes M, Vallee BL (1957) A cadmium protein from equine kidney cortex. *J Am Chem Soc* 79:4813–4814
116. Markant A, Rimbach G, Krämer K, Mayer H, Pallauf J (1995) Reaktive Sauerstoffradikale: Entstehung, Wirkung, Eliminierung. *Pharmaz Zeitschr* 140:2313–2327
117. Mazus B, Falchuck KH, Vallee BL (1986) Inhibition of *Euglena gracilis* and wheat germ zinc RNA polymerase II by 1,10-phenanthroline acting as a chelatin agent. *Biochemistry* 25:2941–2945
118. Medici N, Mimicci S, Nigro V, Abbuondanza CA, Armetta T, Molinari AM, Puca GA (1989) Metal binding site of estradiol receptor from calf uterus and their possible role in the regulation of receptor function. *Biochemistry* 28:212–219
119. Menrad MP, Cousins RJ (1983) Zinc transport by brush border membrane vesicles. *J Nutr* 118:1434–1442
120. Methfessel AH, Spencer H (1973) Zinc metabolism in the rat. I. Intestinal absorption of zinc. *J Appl Physiol* 34:63–67
121. Miller J, Mc Lachlan AD, Klug A (1985) Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus* oocytes. *EMBO J* 4:1609–1614
122. Milne DB, Palston NVL, Wallwork JC (1985) Zinc content of blood cellular components and lymph node and spleen lymphocytes in severely zinc deficient rats. *J Nutr* 115:1073–1078
123. Moynahan E J (1973) Le zinc et le poil dans l, acrodermatitis enteropatica. *Bull Soc Franç Derm Syph* 80: 541–542
124. Nordberg M (1986) Metallothionein deserves attention. *Progr Clin Biol Res* 214:401–410
125. NRC, National Research Council (1989) Recommended Dietary Allowances, National Academy Press, 10th Ed, Washington, D C
126. O'Dell BL, Browning JD, Reeves PG (1987) Zinc deficiency increases the osmotic fragility of rat erythrocytes. *J Nutr* 117:1883–1889
127. O'Dell BL, Becker JK, Emery MP, Browning JD (1989) Production and reversal of the neuromuscular pathology and related signs of zinc deficiency in guinea pigs. *J Nutr* 119: 196–201
128. O'Dell BL, Conley-Harrison J, Besch-Williford C, Browning JD, O'Brien D (1990) Zinc status and peripheral nerve function in guinea pigs. *FASEB J* 4:2919–2922
129. Oberleas D, Harland BF (1981) Phytate content of foods effect on dietary zinc bioavailability. *J Am Diet Assoc* 79:443–447
130. Pallauf J (1983) Tierexperimentelle Untersuchungen zum Zink-Mangel-Syndrom. *Akt Ernährungsmed* 8:107–112
131. Pallauf J, Kirchgessner M (1972) Zinkgehalte in Knochen und Ganzkörper wachsender Ratten bei unterschiedlicher Zinkversorgung. *Z Tierphysiol Tierernährg u Futtermittelkde* 30:193–202
132. Pallauf J, Kirchgessner M (1972) Zinkkonzentration im Blut und Serum wachsender Ratten bei Zinkmangel. *Z Tierphysiol Tierernährg u Futtermittelkde* 29:65–76
133. Pallauf J, Kirchgessner M (1973) Zinkkonzentration des Rattenhaares bei Zinkdepletion und -repletion – Zur Eignung des Haares als Indikator für die Zinkversorgung. *Zbl Vet Med A* 20:100–109
134. Pallauf J, Kirchgessner M (1976) Einfluß mangelnder Zinkversorgung auf Verdaulichkeit und Verwertung von Nährstoffen. *Arch Tierernährung* 7: 458–473
135. Pallauf J, Krämer K, Markwitan A, Ebel D (1990) Effekt einer Zulage an Citronensäure auf die Bioverfügbarkeit von Zink aus Maiskeimen. *Z Ernährungswiss* 29:27–38
136. Pallauf J, Höhler D, Rimbach G, Neusser H (1992) Effekt einer Zulage an mikrobieller Phytase zu einer Mais-Soja-Diät auf die scheinbare Absorption von Mg, Fe, Cu, Mn und Zn sowie auf Parameter des Zinkstatus beim Ferkel. *J Anim Physiol a Anim Nutr* 68:1–9
137. Pallauf J, Rimbach G, Pippig S, Schindler D, Höhler D, Most, E (1994) Dietary effect of phytogenic phytase and an addition of microbial phytase to a diet based on field beans, wheat, peas and barley on the utilization of phosphorus, calcium, magnesium, zinc and protein in piglets. *Z Ernährungswiss* 33:128–135
138. Pallauf J, Rimbach G, Pippig S, Schindler D, Most E (1994) Effect of phytase supplementation to a phytate-rich diet based on wheat, barley and soya on the bioavailability on dietary phosphorus, calcium, magnesium, zinc and protein in piglets. *Agribiol Res* 47:39–48
139. Pan T, Coleman JE (1990) GAL4 transcription factor is not a "zinc finger" but forms a Zn (II)<sub>2</sub>Cys<sub>6</sub> binuclear cluster. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:2077–2081
140. Pang DT, Shafer JA (1985) Inhibition of the activation and catalytic activity of insulin receptor kinase by zinc and other divalent metal ions. *J Biol Chem* 260:5126–5130
141. Parisi A F, Vallee BL (1970) Isolation of zinc  $\alpha$ 2-macroglobulin from human serum. *Biochemistry* 9:2421–2426
142. Patterson KY, Holbrook JT, Bodner JE, Kelsay JL, Smith RD, Veillon C (1984) Zinc, copper, and manganese intake and balance for adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 40:1397–1403
143. Patterson WP, Winkelmann M, Perry M C (1985) Zinc induced copper deficiency megamineral sideroblastic anemia. *Ann Intern Med* 103:385–386
144. Prasad AS (1995) Zinc An overview. *Nutrition* 11:93–99
145. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M (1961) Syndrome of iron deficiency anemia, hepato-splenomegaly, hypogonadism, dwarfism, and geophagia. *Am J Med* 31:532–546
146. Prasad AS, Miale A, Farid Z (1963) Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anaemia, hypogonadism, and dwarfism. *J Lab Clin Med* 61:537–549
147. Prasad AS, Oberleas D (1971) Changes in activities of zinc-dependent enzymes in zinc deficient tissues of rats. *J Appl Physiol* 31:842–850
148. Prasad AS, Oberleas D (1974) Thymidine kinase activity and incorporation of thymidine into DNA in zinc-deficient tissue. *J Lab Clin Med* 83: 634–639
149. Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P (1978) Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *J Am Med Assoc* 240:2166–2168
150. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J (1988) Serum thymulin in human zinc deficiency. *J Clin Invest* 82:1202–1210
151. Predki PF, Sarkar B (1992) Effect of replacement of "zinc finger" zinc on estrogen receptor DNA interactions. *J Biol Chem* 267:5842–5846
152. Quarterman J (1974) The effect of zinc deficiency of excess on the adrenal glands and the thymus of the rat. In: *Trace Element Metabolism in Animals*, Hoekstra WG, Suttie JW, Ganther HE, Mertz W (eds) University Park, 742–748
153. Raulin J (1869) Etudes chimiques sur la végétation. *Ann Sci Nat V Botan* 11:93–299
154. Reeves PG, O'Dell BL (1983) The effect of zinc deficiency on glucose metabolism in meal-fed rats. *Br J Nutr* 49:441–452

155. Rehner G, Walter T (1991) Wirkung von Maillardprodukten und Lysionalanin auf Bioverfügbarkeit von Eisen, Kupfer und Zink. *Z Ernährungswiss* 30:50–55
156. Reinhold JG, Faradhi B, Abadi P, Ismail-Beigi F (1976) Decreased absorption of calcium, magnesium, zinc and phosphorus by humans due to increased fibre and phosphorus consumption as wheat bread. *J Nutr* 106: 493–503
157. Richards MP, Cousins RJ (1975) Mammalian zinc homeostasis requirements for RNA and metallothionein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 64:67–73
158. Rimbach G, Pallauf J (1992) Effekt einer Zulage an mikrobieller Phytase auf die Zinkverfügbarkeit. *Z Ernährungswiss* 31:269–277
159. Rimbach G, Pallauf J (1993) Enhancement of zinc utilization from phytate-rich soy protein isolate by microbial phytase. *Z Ernährungswiss* 32:308–315
160. Rimbach G, Pallauf J (1994) Methoden zur Diagnose des Zinkstatus. *Ernährungsumschau* 41:144–147
161. Rimbach G, Ingelmann HJ, Pallauf J (1994) The role of phytase in the dietary bioavailability of minerals and trace elements. *Ernährungsforschung* 39:1–10
162. Rimbach G, Ingelmann HJ, Pallauf J (1994) Antinutritive and beneficial effects of dietary phytate. *Akt Ernähr Med* 19:141–146
163. Rimbach G, Markant A, Krämer K, Pallauf J (1995) Freie Radikale, Eisen und Phytinsäure. *Ernährung/Nutrition* 19: 206–210
164. Rimbach G, Brandt K, Most E, Pallauf J (1995) Supplemental phytic acid and microbial phytase change zinc bioavailability and cadmium accumulation in growing rats. *J Trace Elem Med Biol* 9:117–122
165. Roth HP, Kirchgessner M (1974) Zur Aktivität der Pankreascaboxypeptidase A und B bei Zink-Depletion und -Repletion. *Z Tierphysiol Tierernährg Futtermittelkde* 33:62–67
166. Roth HP, Kirchgessner M (1980) Zn-Bindungskapazität des Serums. Ein Parameter zur Diagnose von marginalem Zn-Mangel. *Res Exp Med* 177: 213–219
167. Roth HP, Kirchgessner M (1991) The effect of dietary fats on the hemolysis resistance of the erythrocyte membrane during alimentary zinc and cadmium deficiency in rats. *Z Ernährungswiss* 30:98–108
168. Sabbah M, Redeuilh G, Secco C, Bau-lieu EE (1987) The binding activity of estrogen receptor to DNA and heat shock protein is dependent on receptor-bound metal. *J Biol Chem* 262: 8631–8651
169. Sandberg AS, Ahderinne R, Andersson H, Hallgren B, Hultén L (1983) The effect of citrus pectin on the absorption of nutrients in the small intestine. *Hum Nutr Clin Nutr* 37C:171–183
170. Sandstead HH (1981) Trace element interactions. *J Lab Clin Med* 98:457–462
171. Sandstead HH (1982) Copper bioavailability and requirements. *Am J Clin Nutr* 35:809–814
172. Sandstead HH (1985) Are estimates of trace elements requirements meeting the needs of the user? In: *Trace Elements in Man and Animals*, Mills CF, Bremner I, Chesters JK (eds) TEMA-5, Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal, United Kingdom, 875–878
173. Sandstead HH, Vo-Khactu KP, Solmons N (1976) Conditioned zinc deficiencies. In: *Trace Elements in Human Health and Disease*. Zinc and copper, Vol I, Academic Press, New York, 23–49
174. Sandström B, Arvidsson B, Cederblad A, Björn-Rasmussen E (1980) Zinc absorption from composite meals. I. The significance of wheat extraction rate, zinc, calcium and protein content in meals based on bread. *Am J Clin Nutr* 33:739–745
175. Sandström B, Cederblad A (1987) Effect of ascorbic acid of the absorption of zinc and calcium in man *Int J Vitamin Nutr Res* 57:87–90
176. Sandström B, Davidsson L, Kivistö B, Hasselblad C (1987) The effect of vegetables and beet fibre on the absorption of zinc in human from a composite meal. *Br J Nutr* 58:49–57
177. Scheuermann SE, Lantzsch HJ (1982) Zum Einfluß verschiedener Faktoren auf die Aktivität der Alkalischen Phosphatase bei landwirtschaftlichen Nutztieren und Labortieren. *Übers Tierernährung* 10:51–74
178. Schwabe JWR, Neuhaus D, Rhodes D (1990) Solution structure of the DNA-binding domain of the oestrogen receptor. *Nature London*, 348:458–461
179. Schwarz FJ, Kirchgessner M (1975) Zum Einfluß organischer Liganden auf die Zn-Absorption *in vitro*. *Z Tierphysiol, Tierernährg u Futtermittelkde* 35:257–266
180. Schwarz FJ, Kirchgessner M, Roth HP (1983) Zum Einfluß von Pikolinsäure und Zitronensäure auf die intestinale Zink-Absorption *in vitro* und *in vivo*. *Res Exp Med* 182:39–48
181. Schwarz G, Pallauf J (1987) Experimenteller Zn-Mangel bei wachsenden Kaninchen und dessen Einfluß auf den Zn-Status des Blutserums. *J Anim Physiol a Anim Nutr* 57:227–236
182. Scrutton MC, Wu CW, Goldthwait DA (1971) The presence and possible role of zinc in RNA polymerase obtained from *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:2497–2501
183. Seal CJ, Heaton FW (1985) Effect of dietary picolinic acid on the metabolism of exogenous and endogenous zinc in the rat. *J Nutr* 115:986–993
184. Searle AJF, Tomasi A (1982) Hydroxyl free radical production in iron-cysteine solutions and protection by zinc. *J Inorganic Biochem* 17:161–166
185. Solmons NW, Jacob RA, Pineda O, Viteri FE (1979) Studies on the bioavailability of zinc in man. II. Effects of ascorbic acid on zinc absorption. *Am J Clin Nutr* 32:2495–2499
186. Song MK, Adham NF, Ament ME (1986) Levels and distribution of zinc, copper, magnesium, and calcium in rats fed different levels of dietary zinc. *Biol Trace Elem Res* 11:75–88
187. Souci SW, Fachmann W, Kraut H (1989) Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen 1989/90, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
188. Swenerton H, Hurley LS (1968) Severe zinc deficiency in male and female rats. *J Nutr* 95:8–18
189. Taylor CG, Bettger WJ, Bray TM (1988) Effect of dietary zinc and copper deficiency on the primary free radical defense system in rats. *J Nutr* 118:613–621
190. Terhune MW, Sandstead HH (1972) Decreased RNA polymerase activity in mammalian zinc deficiency. *Science* 177:68–69
191. Thomas JP, Bachowski GJ, Girotti AW (1986) Inhibition of cell membrane lipid peroxidation by cadmium and zinc-metallothioneins. *Biochim Biophys Acta* 884:448–461
192. Thorlacius-Ussing O (1987) Zinc in the anterior pituitary of rat a histochemical and analytical work. *Neuroendocrinology* 45:233–242
193. Todd WR, Elvehjem CA, Hart EB (1934) Zinc in the nutrition of the rat. *Am J Physiol* 107:146–156
194. Tucker HF, Salmon WD (1955) Parakeratosis or zinc deficiency disease in the pig. *Proc Soc Exp Biol Med* 88: 613–616
195. Turnlund IR, King JC, Keyes WR, Gong B, Michel MC (1984) A stable isotope study of zinc absorption in young men effects of phytate and -celulose. *Am J Clin Nutr* 40:1071–1077
196. Turull MR, Argemi J, Gutierrez C, Lechuga JL, Torra M (1994) Evaluation of serum zinc binding capacity during childbirth, in newborn infants and during the menstruation cycle. *Ann Nutr Metab* 38:20–27
197. Vallberg LS, Flanagan PR, Brennan J, Chamberlain MJ (1984) Effect of iron, tin and copper on zinc absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 40:536–541

198. Vallee BL, Neurath H (1955) Carboxypeptidase, a zinc metallo-enzyme. *J Biol Chem* 217:253–261
199. Vallee BL, Auld DS (1990) Active site zinc ligands and activated H<sub>2</sub>O of zinc enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:220–224
200. Vallee BL, Coleman JE, Auld DS (1991) Zinc fingers, zinc clusters, and zinc twists in DNA-binding protein domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 999–1003
201. Vallee BL, Falchuk KH (1993) The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 73:79–118
202. VERA-Schriftenreihe (1994) Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland, Kübler W, Anders HJ, Heeschen W (Hrsg), Wissenschaftlicher Fachverlag Niederkleen
203. Wallwork JC, Duerre JA (1983) Effect of zinc deficiency on methionine metabolism, methylation reactions and protein synthesis in isolated perfused rat liver. *J Nutr* 115:252–262
204. Weigand E (1983) Nutritive Faktoren von Einfluß auf den Zinkstatus In: Die Bedeutung des Zinks in der Medizin, Schmidt K, Bayer W (Hrsg), Verlag für Medizin Dr Ewald Fischer, Heidelberg, 25–47
205. Weigand E, Kirchgessner M (1978) Homeostatic adjustments in zinc digestion to wideley varying dietary zinc intakes. *Nutr Metabol* 22:101–112
206. Weigand E, Kirchgessner M (1980) Total true efficiency of zinc utilization determination and homeostatic dependence upon the zinc supply status in young rats. *J Nutr* 110:469–480
207. Weismann K, Høyer H (1986) Serum zinc levels during oral glucocorticoid therapy. *J Invest Dermatol* 86:715–716
208. Welch RM, House WA, Van Campen D (1977) Effects of oxalic acid on availability of zinc from spinach levels and zinc sulfate to rats. *J Nutr* 107:929–933
209. Wilson EM (1985) Interconversion of androgen receptor formed by divalent cations and 8S androgen receptor-promotion factor Effect of Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>. *J Biol Chem* 260: 8683–8689
210. Zindenberg-Cherr S, Keen CL (1991) Essential trace elements in antioxidant processes In: Trace Elements, Micronutrients, and Free Radicals, Dreosti IE (ed) Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, 107–127
211. Zwicky C, Fraker P (1980) Restoration of the antibody mediated response of zinc/caloric deficient neonatal mice. *Immunological Comm* 9:611–626