

UNTERSUCHUNGEN ZUR DEPLETION UND REPLETION VON ZINK  
IM TIERISCHEN ORGANISMUS

von der  
Fakultät für Landwirtschaft  
und Gartenbau  
der Technischen Universität München

zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Landwirtschaft ( Dr. agr. )  
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplomlandwirt Joseph Pallauf  
geboren zu Altenmarkt am Inn

I. Berichterstatter: o. Prof. Dr. M. Kirchgeßner

II. Berichterstatter: *Prof. Dr. W. Groth*

Tag der Einreichung der Arbeit:

Tag der Annahme der Arbeit:

Tag der mündlichen Prüfung: *15.02.1971*

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Zur biochemischen Funktion des Zinks im Stoffwechsel	3
2.1.1 Enzyme	3
.1 Zink-Metalloenzyme	5
.2 Zink-Enzym-Komplexe	7
.3 Zink als Enzyminhibitor	8
2.1.2 Hormone	9
.1 Insulin	9
.2 Glucagon	11
.3 Sonstige Hormone	12
2.1.3 Nucleinsäurestoffwechsel und Proteinsynthese	13
2.2 Zur Verteilung und Dynamik des Zinks im tierischen Organismus	15
2.2.1 Zinkkonzentration verschiedener Gewebe und Organe	15
.1 Blut und Blutfraktionen	17
.2 Geschlechtsorgane	19
.3 Leber und andere innere Organe	19
.4 Verschiedene Organproben, Epidermalgebilde und Ganzkörper	22
2.2.2 Relative Zinkanteile einzelner Organe	26
2.2.3 Untersuchungen mit $^{65}\text{Zn}$	27
2.2.4 Bisherige Zulage-, Depletions- und Repletionsstudien	31
.1 Zinkzulageversuche	31
.2 Depletionsversuche	32
.3 Repletionsstudien	37

2.3 Zinkbedarf, -mangelsymptome und -toxizität bei der Ratte	39
2.3.1 Bedarf wachsender Ratten	39
2.3.2 Zinkmangelsymptome	41
2.3.3 Toxizität von Zink	45
2.4 Zur Absorption und Retention von Zink	48
2.5 Exkretion von Zink	51
2.6 Zur Ermittlung relativer Absorptionsraten in vivo	52
<b>3. EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>55</b>
3.1 Problemstellung	55
3.2 Versuchsplanung und Methodik	56
3.2.1 Versuchstiere	56
3.2.2 Haltung der Laborratten	56
3.2.3 Herstellung der gereinigten halbsyntheti- sches Diät	57
3.2.4 Zur Methodik der Zn-Analysen	61
.1 Methodenvergleich zwischen Kolorimetrie und Atomarer Absorptionsspektrophotome- trie	61
.2 Zinkbestimmung im Rattenserum	64
.3 Reinigung der Rattenhaare	66
3.2.5 Statistische Auswertung	66
3.2.6 Ergebnisse aus Vorversuchen	67
.1 Zinkgehalte in verschiedenen Rattenor- ganen	67
.1 Zinkkonzentrationen	68
.2 Prozentuale Anteile am Zinkgehalt des Gesamtkörpers	72
.2 Knochenpräparierversuch	73

	<u>Seite</u>
<b>3.3 Depletions- und Repletionsversuch 1</b>	75
3.3.1 Fragestellung	75
3.3.2 Versuchsdurchführung	75
3.3.3 Versuchsergebnisse	76
.1 Futteraufnahme und Lebendgewichtsentwicklung	76
.2 Zinkmangelsymptome und Verlustquoten	79
.3 Zinkanalysen der Depletionstiere	83
.1 Lebern	83
.2 Knochen	85
.3 Schwänze	87
.4 Blut	88
.5 Haare	90
.6 Ganzkörper	91
.4 Zinkanalysen der Repletionstiere	93
.5 Zinkanalysen verendeter Depletionstiere	95
<b>3.4 Depletions- und Repletionsversuch 2</b>	97
3.4.1 Fragestellung	97
3.4.2 Versuchsdurchführung	97
3.4.3 Futterverzehr und Lebendgewichtsentwicklung während der Depletions- und Repletionsphase	99
3.4.4 Analysenergebnisse	102
.1 Zinkgehalte im Blutserum	102
.1 Depletionstiere	103
.2 Kontrolltiere	103
.3 Repletionstiere	103
.2 Hämoglobingehalte	105
<b>3.5 Zink-Zulageversuch (Versuch 3)</b>	107
3.5.1 Zur Methodik der Zinkbedarfsermittlung	108
3.5.2 Versuchsplanung und -durchführung	108

	<u>Seite</u>
3.5.3 Versuchsergebnisse	110
.1 Futtermittelverbrauch und Lebendgewichtszunahmen	110
.2 Serumzinkgehalte	115
.3 Zinkgehalte der Leber	118
.1 Depletionsgruppen	118
.2 Zulagegruppen	118
4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	123
4.1 Zur Frage von Mangelschäden bei Zinkdepletion	123
4.2 Zur Dynamik des Spurenelementes Zink im tierischen Organismus	126
4.3 Zur Abgrenzung des Zinkbedarfes wachsender Ratten bei einer halbsynthetischen Caseindiät	145
4.4 Zur Methodik der Bestimmung relativer Absorptionsraten des Zinks bei Ratten	146
5. ZUSAMMENFASSUNG	149
6. LITERATURVERZEICHNIS	155
7. ANHANG	179

## 1. EINLEITUNG

Der Schwerpunkt in der Spurenelementforschung wendet sich nach anfänglich rein quantitativen Gehalts- und Bedarfsuntersuchungen in jüngster Zeit immer mehr den Gesetzmäßigkeiten bei der Verwertung zu. Die Verwertung resultiert aus der echten Absorption im Intestinaltrakt und der Verfügbarkeit im Intermediärstoffwechsel.

Anhand systematischer Untersuchungen konnten KIRCHGESSNER und Mitarbeiter in den letzten Jahren grundlegende Gesetzmäßigkeiten über Abhängigkeitsverhältnisse zwischen verschiedenen Mineralstoffen bei der Absorption und Retention von Spurenelementen aufzeigen. Dabei wurde insbesondere der Einfluß verschiedener Kupferkomplexe und alimentärer Liganden auf die Kupferabsorptionsrate bei Ratten studiert.

Um Grundlagen für ähnliche Untersuchungen auch bei Zink - einem vergleichsweise wenig erforschten Spurenelement - zu schaffen, wurde im Jahre 1967 die vorliegende Arbeit begonnen. Das Depletions- und Repletionsgeschehen im Organismus ist für jedes essentielle chemische Element von besonderer Bedeutung und steht deshalb im Mittelpunkt dieser Ausführungen. Mit Depletion wird in der Ernährungsphysiologie die Verarmung und Entleerung, mit Repletion die Wiederauffüllung der Körperreserven bis hin zu einer eventuellen Luxusretention bezeichnet.

Aus experimentellen und analytischen Gründen ist es zweckmäßig, bei physiologischen Modelluntersuchungen kleine Labortiere zu verwenden. Für die eigenen Versuche wurde deshalb die Ratte gewählt.

Die vorliegende Arbeit vermittelt zunächst einen Überblick über die vorhandene Literatur. Der experimentelle Teil befaßt sich nach Klärung einiger methodischer Fragen mit Versuchen, in denen mittels einer halbsynthetischen gereinigten Diät ein absoluter Zinkmangel bei Ratten induziert wird. Ziel dieser Untersuchungen ist es, neben den sichtbaren Mangelsymptomen speziell den Depletionsverlauf einzelner Organe und des Gesamtkörpers möglichst bis zur letalen Grenze zu verfolgen.

In gestaffelten Zinkzulageversuchen, die zugleich eine exakte Bedarfsabgrenzung bei definierter Diät gestatten, wird anschließend das Repletionsgeschehen vor allem im Hinblick auf die Möglichkeiten zur Messung relativer Zink-Absorptionsraten in vivo geprüft.

## 2. LITERATURÜBERSICHT

Unabhängig von ihrer Funktion werden heute alle in der Biosphäre vorkommenden Elemente als Spurenelemente bezeichnet, soweit ihre Konzentration im wesentlichen in Bereichen von etwa 50 mg je kg Frischsubstanz und darunter liegt (NUTRITION SOCIETY, 1960). Zink zählt hierbei zu den essentiellen Spurenelementen, die im Gegensatz zu einer Fülle von sogenannten Mitläuferelementen - auch akzidentelle Spurenelemente genannt - lebensnotwendige biochemische Funktionen erfüllen.

Vor 100 Jahren stellte RAULIN (1869) erstmals fest, daß Zink für das Wachstum von *Aspergillus niger* unentbehrlich ist. Nach der Jahrhundertwende erschienen Arbeiten über die Verbreitung des Zinks im biologischen Material (ROST und WEITZEL, 1919; BERTRAND und VLADESCO, 1921; LUTZ, 1926; BURSTEIN, 1929) und dessen Toxizität (DRINKER et al., 1927). Bedingt durch unzureichende halbsynthetische Diäten einerseits und analytische Schwierigkeiten andererseits, verliefen anfangs viele Untersuchungen ergebnislos.

Insbesondere fehlende Vitaminergänzungen (BERTRAND und BENZON, 1922; MCHARGUE, 1926) führten zu Mißerfolgen und ließen Spurenelementmangelerscheinungen infolge zu kurzer Überlebenszeit der Versuchstiere nicht evident werden. NEWELL und MCCOLLUM schließen 1933 noch aus ihren Versuchen mit einer "zinkfreien" Casein-Saccharose-Diät, daß Zink "wahrscheinlich kein essentieller Ernährungsfaktor für das Rattenwachstum" sei. Der dabei spektrographisch ermittelte Zinkgehalt der verwendeten Diät von weniger als 0,1 mg/kg muß nach heutiger Kenntnis sehr angezweifelt werden. Ein Jahr später konnten jedoch TODD et al. (1934) den Nachweis über die Unentbehrlichkeit des Spurenelementes Zink für das Wachstum der Ratte erbringen. STIRN et al. (1935) sowie HOVE et al. (1937) bestätigten dieses Ergebnis, das erst in jüngerer Zeit auf andere Tierarten, wie z.B. Schwein (TUCKER und SALMON, 1955), Huhn (O'DELL und SAVAGE, 1957), Pute (KRATZER et al. 1958) und Rind (LEGG und SEARS, 1960) erweitert wurde.

## 2.1 Zur biochemischen Funktion des Zinks im Stoffwechsel

Die vielfältigen Funktionen des Zinks im Stoffwechsel, die seinen essentiellen Charakter begründen, sind bis heute nur zu einem geringen Teil geklärt. Seit den vor rund einem Jahrzehnt erschienenen Literaturübersichten (PERRAULT und CHAIN, 1958; DEVUYST et al. (1960); UNDERWOOD, 1962; VALLEE, 1962) ergaben sich durch eine Fülle von Arbeiten jedoch eine ganze Reihe von neuen Erkenntnissen über die Aufgaben des Zinks im tierischen Organismus.

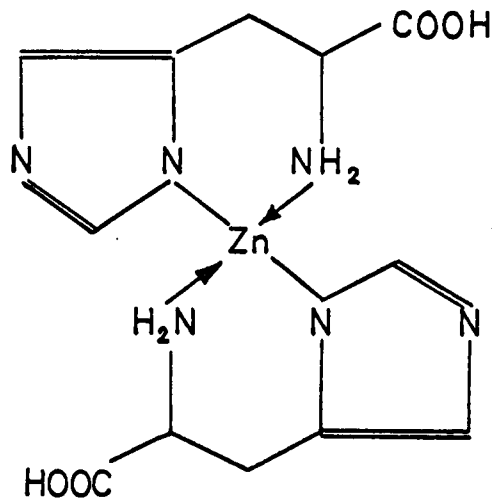
Zink und andere Schwermetalle treten im lebenden Gewebe nicht als freie Ionen auf, sondern nahezu ausschließlich in Form organischer Komplexverbindungen (WEITZEL, 1956). Die bevorzugten Ligandatome des  $Zn^{++}$  sind Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff (BERSIN, 1963). Aus präparativen Untersuchungen (WEITZEL und FRETZDORFF, 1956) und potentiometrischen Komplexstabilitätsmessungen (siehe WEITZEL, 1956) geht hervor, daß speziell Imidazol- und Thiolverbindungen eine sehr hohe Zinkaffinität besitzen. In den von WEITZEL (1956) beschriebenen, unter physiologischen Bedingungen beständigen Metallkomplexen hat Zink die Koordinationszahl 4. Abbildung 1 (Seite 4) zeigt dafür einige Beispiele. Es sind jedoch auch Komplexe möglich, in denen Zink als Zentralatom die Koordinationszahl 6 erreicht (MAHLER, 1961; HOPPE, 1970).

Im folgenden werden die wichtigsten Grundtatsachen der biochemischen Funktionen des Zinks aufgezeigt und einige Schwerpunkte eingehender behandelt.

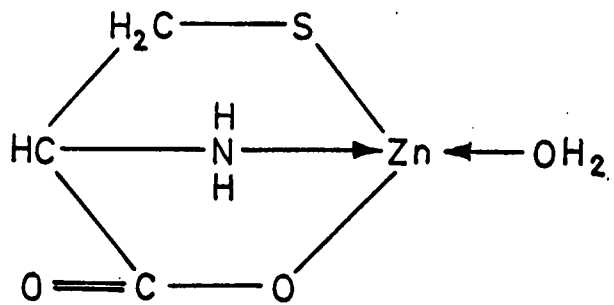
### 2.1.1 Enzyme

Als Bestandteil von Enzymen spielt Zink eine sehr entscheidende Rolle. Innerhalb der großen Zahl von Zinkenzymen werden trotz fließender Übergänge im allgemeinen zwei Gruppen, nämlich Zinkmetalloenzyme einerseits und Zink-Enzym-Komplexe andererseits unterschieden (VALLEE, 1956). Erstere enthalten Zink als festen Bestandteil des Moleküls in einem fixierten Verhältnis von Proteinanteil zu Metallion. Der Schwermetallanteil ist hierbei in der Regel weder dialysierbar noch durch andere Elemente aus-

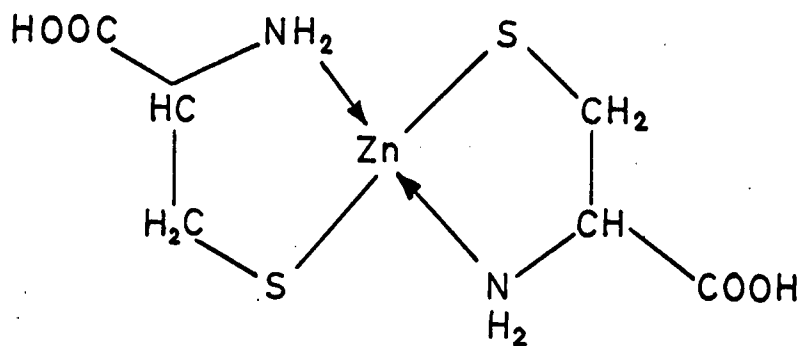
Abb.1 Beispiele für Zink-Komplexe biogener Liganden  
(WEITZEL et al. 1955, 1957; WEITZEL 1956)



a) Zink-histidin (1:2)



b) Zink - cysteinat - monohydrat (1:1:1)



c) Zink - cystein (1:2)

tauschbar. Seine gewaltsame Entfernung führt zum irreversiblen Aktivitätsverlust und zur Zerstörung des Metalloproteins, wie es beispielsweise für Eisen im Hämoglobin oder Kupfer im Coeruloplasmin zutrifft. Bei Zink-Enzym-Komplexen hingegen ist Zink nur locker mit dem Proteinanteil verbunden, dialysierbar und in vielen Fällen durch andere Schwermetalle zu ersetzen.

#### 2.1.1.1 Zink-Metalloenzyme

In Übersicht 1 (Seite 6) werden Metalloenzyme wiedergegeben, deren Zinkgehalte bisher bekannt sind. Obwohl MELDRUM und ROUGHTON (1934) eine Giftwirkung des Zinks auf die Kohlensäureanhydratase ähnlich der von Cyanid und Kohlenmonoxid festzustellen glaubten, konnten KEILIN und MANN (1939, 1940) einige Jahre später eindeutig nachweisen, daß die aus Rindererythrozyten isolierte Kohlensäureanhydratase 0,33 % Zn als essentiellen Bestandteil enthält. Erstmals traten damit fundierte Kenntnisse über die Funktion des Zinks im Stoffwechsel an die Stelle von Hypothesen. Dieses Enzym spielt an der Grenze zwischen anorganischem und organischem Stoffbereich durch die Katalyse der  $\text{CO}_2$ -Hydratation sowie der  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -Dehydratation eine entscheidende Rolle beim normalen Ablauf physiologischer Vorgänge (BRATFISCH und GIBIAN, 1966).

Zu den weiteren heute bekannten Zinkmetalloenzymen zählen neben den alkalischen Phosphatasen, Carboxypeptidasen, neutralen Proteasen und Aldolasen (LI, 1966) verschiedene Dehydrogenasen, wie Alkohol-, Lactat- und Glutamatdehydrogenase (Lit. siehe Übersicht 1) sowie Malatdehydrogenase (HARRISON, 1963). Der Wirkungsmechanismus des Zinks in diesen Enzymen ist bislang nur teilweise geklärt. Es ist jedoch bekannt, daß sich Zink mit NAD/NADP (WALLENFELS und SUND, 1957), sowie Sulfhydryl- und Aminogruppen (WEITZEL, 1956; MAHLER, 1961) von Proteinen und Substanzen, die als Enzymsubstrate dienen, verbindet. Nach DIXON und WEBB (1966) besteht die biochemische Funktion des Zinks in den Dehydrogenasen entweder in der Koppelung des Substrates an das aktive Zentrum oder im Zusammenhalt der Proteinuntereinheiten des Enzymes.

Übersicht 1: Metalloenzyme mit bekanntem Zinkgehalt

Enzym	isoliert aus	Molekulargewicht ca.	Zinkgehalt %	Zinkgehalt Gramm-atom/Mol	Enzymfunktion	Literatur
Kohlensäureanhydratase	Rindererythrozyten	30.000	0,33	1	$H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$	KEILIN und MANN, 1939, 1940;
Alkohol-dehydrogenase	Hefe	150.000	0,17	4	Alkohol + $NAD^+ \rightleftharpoons$ Aldehyd oder Keton + $NADH + H^+$	VALLEE und HOCH, 1955;
Alkohol-dehydrogenase	Pferdeleber	73.000	0,18	2	Alkohol + $NAD^+ \rightleftharpoons$ Aldehyd oder Keton + $NADH + H^+$	VALLEE und HOCH, 1956, 1957;
Carboxypeptidase A	Rinderpankreas	34.000	0,18	1	Hydrolyse von Peptiden	VALLEE und NEURATH, 1954;
Alkalische Phosphatase	E.coli	80.000	0,17	2	Spaltung von Phosphomonoestern	GAREN und LEVINTHAL, 1960; PLOCKE et al., 1962;
Alkalische Phosphatase	Schweiniere	37.000	0,17	1	Spaltung von Phosphomonoestern	MATHIES, 1958;
Lactat-dehydrogenase	Skelettmuskel b. Kaninchen		0,07		$Lactat + NAD^+ \rightleftharpoons$ Pyruvat + $NADH + H^+$	VALLEE und WACKER, 1956; GREGOLIN und SINGER, 1963;
Glutamat-dehydrogenase	Rinderleber	1000000	0,03	2-4	$Glutamat + H_2O + NAD(P)^+ \rightleftharpoons$ 2-Oxoglutarat + $NH_3 + NAD(P)H + H^+$	VALLEE et al., 1955;
Carboxypeptidase B	Schweinepankreas	34.300	0,19	1	Hydrolyse von Peptiden	FOLK et al., 1960;
Neutrale Protease	B.subtilis	35.000	0,20	1	Hydrolyse von Proteinen	McCONN et al., 1964; TSURU et al., 1964;

Die Bedeutung des Zinks als funktioneller Bestandteil von NAD- und/oder NADP-enthaltenden Enzymen geht auch aus Untersuchungen von CHANG et al. (1961) an Ratten- und Kückenlebern hervor. Bei der Alkoholdehydrogenase aus Pferdeleber unterscheiden DRUM et al. (1967) zwei verschiedene Zink-Bindungsarten, nämlich "strukturell verborgenes" und "austauschbares", mit dem aktiven Zentrum verbundenes Zink. Neueste Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse liefern jedoch bei diesem Enzym weder Anhaltspunkte für eine Lokalisierung von Zink im aktiven Zentrum, noch sprechen sie für eine direkte Beteiligung an der Coenzymbindung (BRÄNDEN, 1969).

#### 2.1.1.2 Zink-Enzym-Komplexe

Über Zahl und Art der durch Zinkionen aktivierten Enzyme finden sich bei den einzelnen Autoren, soweit eigene Untersuchungen zugrunde liegen, unterschiedliche Angaben (VALLEE, 1959, 1962; MAHLER, 1961; DIXON und WEBB, 1966; HENNIG, 1966a; FORBES, 1967). Dies erklärt sich teilweise daraus, daß in vielen Fällen  $Zn^{++}$  nicht streng spezifisch wirkt, sondern am selben Enzym auch andere zweiwertige Kationen die Funktion des Cofaktors beziehungsweise Aktivators übernehmen können.

Es erscheint schwierig, die Ergebnisse von in-vitro-Versuchen eindeutig zu interpretieren. Größtenteils geben die obigen Autoren etwa 15 durch Zink aktivierte Enzyme bzw. Enzymgruppen an. Nach der Zusammenstellung von VALLEE (1962) zählen hierzu Glycylglycin-Dipeptidase, Arginase, Dehydropeptidase, Alanyl- und Leucylglycin-Dipeptidase, Tripeptidase, Glycyl-L-Leucin-Dipeptidase, Aminopeptidase, Histidin-Desaminase, Carnosinase, alkalische Phosphatase, Lecithinase, Enolase, Aldolase aus Hefe und aus Clostridien sowie Oxalacetat-Decarboxylase. Dabei ist das Zinkion nur bei Glycylglycin-Dipeptidase und bei Dehydropeptidase alleiniger Aktivator, während bei allen übrigen durch Zink aktivierten Enzymen zwischen 2 und - wie im Falle der Oxalacetat-Decarboxylase - 10 verschiedene aktivierende Kationen festgestellt wurden.

### 2.1.1.3 Zink als Enzym-Inhibitor

Eine Inhibitorwirkung von  $Zn^{++}$  auf bestimmte Enzyme zeigten WEITZEL und SCHAEGER (1959) am Beispiel der Fructosediphosphat-Aldolase und der Triosephosphat-Dehydrogenase. Durch Zusatz von Zink in Konzentrationen, wie sie in biologischem Material anzutreffen sind ( $10^{-4}$  bis  $10^{-3}$  Mol, entsprechend rund 6,5 bis 65  $\mu g$  Zn je g Frischgewebe), wurde in vitro die Aktivität beider Enzyme in nahezu gleichem Maße reduziert. Die Reaktivierung des durch  $Zn^{++}$  blockierten Enzymsystems gelang durch das Hinzufügen des stark zinkbindenden Äthylendiamin-tetraacetats (ÄDTA).

WEITZEL et al. (1959) fanden auch bei in-vitro-Versuchen über die Acetylierung (Acetylierungstest mit Leberextrakt) eine Hemmwirkung von Zinkionen auf das beteiligte Enzymsystem. Da die proteinogenen Thiolgruppen die höchste Zinkaffinität aller zinkbindenden Gruppen des Eiweißes aufweisen dürften, schließen die Verfasser auf eine Zink-Mercaptidbindung, durch die die Funktion der Apoenzyme unterbunden wird.

Es bleibt vorerst noch ungeklärt, wie die lebende Zelle ihre zur enzymatischen Funktion notwendigen freien SH-Gruppen vor der Blockierung durch Zink schützt. Desgleichen ist denkbar, daß normalerweise ein Teil des von Sulfhydrylgruppen abhängigen Bestandes an Biokatalysatoren durch dieses Schwermetall inaktiviert ist. Die Ergebnisse lassen jedenfalls eine mögliche regulative Rolle des Zinks im Stoffwechsel der Zelle vermuten. Dabei könnten über Steuerungsmechanismen, wie etwa Hormonen, enzymatische Umsetzungen durch die Freisetzung von Enzymreserven über die Entfernung von Zinkionen beschleunigt oder durch ihre Zufuhr reversibel gehemmt werden (WEITZEL et al. 1959).

Unter diesem Aspekt dürften auch die bereits erwähnten Ergebnisse von MELDRUM und ROUGHTON (1934) zu betrachten sein, bei denen Zn in Form einer 0,001 molaren Zinksulfatlösung die Aktivität der Kohlensäureanhydratase um über 50 % hemmte. Im heutigen Sinne wirkt das Zink nicht als Enzymgift, was den vollständigen Verlust der Aktivität bedeuten würde (KARLSON, 1966), sondern als Inhibitor mit reversibler Wirkung.

Die alkalische Phosphatase, die zu den Zink-Metalloenzymen gehört, kann ebenfalls durch Zink gehemmt werden (DIXON und WEBB,

1966). Auch Pyrophosphatase, Pantothenatsynthetase, Kreatin-Transphorylase und Prolidase zählen zu den durch Zink inhibierten Enzymen (HENNIG, 1966 a).

Die seit langem bekannte hohe Zinkkonzentration vieler Schlangengifte hat entgegen ursprünglichen Vermutungen keinen toxischen Effekt. Sie schützt wahrscheinlich die Giftdrüse vor Schädigungen durch das eigene Sekret (WEITZEL, 1956). Untersuchungen von KAYE (1955) lassen vermuten, daß Zink dabei durch Verdrängung des Magnesiums von der 5-Nucleotidase des nativen Giftes enzymhemmend wirkt. Erst die nach dem Schlangenbiß einsetzende Dissoziation des Zinks dürfte somit die toxische Wirkung des Giftdrüsensekretes ermöglichen.

### 2.1.2 Hormone

Im Gegensatz zu den Enzymen, bei denen heute immerhin eine Reihe von Funktionen des Zinks weitgehend geklärt ist, liegen über die Rolle dieses Spurenelementes bei verschiedenen Hormonen trotz vieler Untersuchungen kaum eindeutige Befunde vor.

#### 2.1.2.1 Insulin

SCOTT (1934) wies erstmals Zink im kristallinen Insulin nach und zeigte, daß ein Austausch durch Cadmium, Kobalt oder Nickel möglich ist. Bei Umkristallisation blieb der jeweilige Gehalt an durchschnittlich 0,52 % Zn, 0,77 % Cd oder 0,44 % Co konstant (SCOTT und FISCHER, 1935).

Das Zink-Bindungsvermögen des Insulins ist stark pH-abhängig. Bei pH 5 werden etwa 0,5 %, bei pH 6 rund 1 % und bei pH 7 etwa 2 % Zn aufgenommen (WEITZEL, 1956). Die Sättigungsgrenze des Insulins geben EISENBRAND und WEGEL (1941) auf Grund ihrer Untersuchungen mit 2,7 - 3,5 % Zn an. WEITZEL (1956) hingegen fand, daß der maximale Zinkgehalt des Insulins bei 2,2 % liegt, was der Aufnahme von zwei Grammatom Zink pro Mol Insulin (MG 5750) entspricht. Der Autor vermutet, daß das Zink im Insulin ausschließlich mit Hilfe des Imidazolringes des Histidins gebunden wird.

Die durch die Zinkbindung des Insulins entstehenden Doppelmoleküle und höheren Aggregate (KARLSON, 1966) führen bei konstantem pH mit steigender Zinkaufnahme zur Schwerlöslichkeit des Insulins. Während zinkfreies Insulin z.B. in Acetatpuffer mit pH 7,2 praktisch völlig löslich ist, wird die Löslichkeit bei einem Zinkgehalt von 0,5 % bereits erheblich reduziert und geht bei über 1,0 % Zn nahezu gänzlich verloren (CUNNINGHAM et al., 1955).

Nach WEITZEL (1956) bildet "die Löslichkeit des Insulins als Funktion des Zinkgehaltes ein eindrucksvolles Beispiel für die Beeinflussung der Eigenschaften von Proteinen durch Spuren komplex gebundener Schwermetalle".

Bei diesen Experimenten zur Zink-Insulinbildung handelt es sich jedoch ausschließlich um Versuche in vitro. Ein Zink-Insulin-Komplex konnte in vivo bisher nicht nachgewiesen werden. Von MASKE (1955) stammt die Hypothese, daß Insulin in einer zinkreichen und damit schwerlöslichen Form in den B-Zellen der LANGERHANS'schen Inseln des Pankreas vorliegt und die Abgabe durch eine Öffnung der Zink-Insulin-Bindung erfolgt. Dazu wäre allerdings ein eigener Steuerungsmechanismus erforderlich.

Der Zinkgehalt des gesamten Pankreas wurde von vielen Autoren untersucht. Da das Inselorgan z.B. beim Menschen am Pankreas nur zu 2 % beteiligt ist (PSCHYREMBEL, 1969), überschreitet die Zinkkonzentration der gesamten Bauchspeicheldrüse den Gehalt im übrigen Körpergewebe nicht wesentlich. EISENBRAND und SIENZ (1941) konnten zeigen, daß im Zinkgehalt des Pankreas gesunder und an Diabetes mellitus leidender Personen kein signifikanter Unterschied besteht, wenn die Werte auf fettfreies Drüsengewebe bezogen werden. Den qualitativen histochemischen Nachweis von Zink in den LANGERHANS'schen Inseln führte erstmals OKAMOTO (1942).

Bei Knochenfischen, deren Inselorgane im Gegensatz zu allen übrigen Wirbeltieren weitgehend getrennt vom exokrinen Pankreas teil liegen, stellten WEITZEL et al. (1953) einen Zinkgehalt des endokrinen Gewebes (A- und B-Zellen) von 500 - 1000 µg Zn/g Frischgewebe fest. Im exokrinen Gewebeteil des Pankreas hingegen fanden die Autoren mit rund 30 µg Zn/g Frischgewebe eine dem übrigen Körper ähnliche Zinkkonzentration.

Im Zusammenhang mit dem Insulin konnte jedoch die physiologische Rolle des Zinks noch nicht endgültig geklärt werden. Andererseits bringen auch die Ergebnisse von CUNNINGHAM et al. (1955), wonach durch Injektion appliziertes zinkarmes Insulin (10 - 18 µg Zn/g) im Organismus voll wirksam ist, keinen Beweis für die Entbehrlichkeit des Zinks bei der endogenen Wirkung dieses Hormons. Mit WEITZEL et al. (1956) muß nämlich angenommen werden, daß auch zinkfreies Insulin sehr bald nach der Injektion auf Grund seiner zinkaffinen Gruppen aus dem niemals vollständig depletierten Körper Zink anlagert.

QUARTERMAN et al. (1966) wiesen bei Zinkmangelratten eine Reduzierung der Glucosetoleranz nach und schlossen deshalb auf eine verringerte Insulinsekretion des unter einem Zinkdefizit leidenden Organismus. Bei Studien in vitro ergaben sich ebenfalls Hinweise für einen Einfluß des Zinks auf die Insulinwirksamkeit (QUARTERMAN, 1967 b). Hiernach erscheint eine engere Beziehung zwischen Zink und Insulin wahrscheinlich. Jedoch auch die neueren zusammenfassenden Arbeiten (HENNIG, 1966 a; ORTEN, 1966; FORBES, 1967; MILLS et al., 1969) führen keine schlüssigen Beweise an, ob einerseits Zink die endogene Insulinfunktion oder andererseits Insulin den Zinkstoffwechsel kontrolliert.

#### 2.1.2.2 Glucagon

Das zweite Hormon des Pankreas, das Glucagon, wird in den A-Zellen des Inselorgans gebildet und wirkt im Gegensatz zum Insulin durch Stimulierung der Phosphorylaseaktivität hyperglucämisierend ("HG-Faktor"). Die biochemischen Funktionen des Zinks sind dabei ebenfalls noch weitgehend ungeklärt.

STAUB und Mitarbeiter (1955) konnten zinkfreies kristallines Glucagon nachweisen und fanden keine Änderung der biologischen Wirkung nach Zugabe von Zink. Ebenso wie beim Insulin muß jedoch angenommen werden, daß auch hochgereinigte Präparate unmittelbar nach der Injektion wiederum Zink anlagern. In A-Zellen aus der Bauchspeicheldrüse von Enten, die auf Grund anatomischer Besonderheiten des Vogelpankreas eine Trennung von

A- und B-Zellen ermöglicht, wurden von WEITZEL et al. (1956) mit 564 - 810  $\mu\text{g Zn/g}$  Frischgewebe ebenfalls sehr hohe, den B-Zellen gleichzusetzende Zinkgehalte gefunden. Nach der allerdings nicht unangefochtenen Theorie dieser Autoren liegt Glucagon ähnlich wie das Insulin als Zink-Histidyl-Peptid im Inselorgan vor und ist durch eine gemeinsame Vorstufe mit seinem Gegenspieler im Blutzuckerstoffwechsel verbunden.

BUFE (1965) nimmt für Glucagon eine "wesentliche Bedeutung des Zinks" an, während er dies beim Insulin nicht vermutet. Da keine eindeutigen Beweise vorliegen, stehen zur Klärung dieses Fragenkomplexes bislang nur Hypothesen zur Verfügung.

### 2.1.2.3 Sonstige Hormone

Untersuchungen am Corticotropin des Wales deuten an, daß Zink einen funktionellen Bestandteil des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) darstellt (HOLTERMAN und HEIER, 1952). Zinkzusätze zu Präparaten dieses wahrscheinlich in den acidophilen  $\alpha$ -Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildeten Proteohormons erhöhen und verlängern seine physiologische Wirkung und haben in der Pharmazie praktische Bedeutung erlangt (VALLEE, 1962; PSCHYREMBEL, 1969). Ein in der Hypophyse vermuteter Zinkreichtum konnte experimentell allerdings nicht nachgewiesen werden (KOCISIS et al., 1953; MILLAR et al., 1958).

Beim Somatotropin (STH) werden ebenfalls Beziehungen zum Zink diskutiert, jedoch enthalten reine Präparate aus Rinderhypophysen kaum Spuren dieses Schwermetalles (ORTEN, 1966).

Die relativ hohe Zinkkonzentration in verschiedenen Geweben der männlichen Geschlechtsorgane von Ratten, wie dorsolaterale Prostata, Nebenhoden und Hoden oder auch dem Sperma (MAWSON und FISCHER, 1951) sowie die degenerativen Veränderungen der Testes bei einer Zinkdepletion (MILLAR et al., 1958) lassen enge Beziehungen des Zinks zu den Sexualhormonen vermuten. MAWSON und FISCHER (1952 a, 1953) konnten weiterhin zeigen, daß der hohe Zinkgehalt in dorsolateraler Rattenprostata und Humansperma den durch Kohlensäureanhydratase bedingten Bereich um ein Vielfaches

übertrifft. Über eine mögliche essentielle Funktion des Spurenelementes im Hormonstoffwechsel kann damit trotzdem nichts Näheres ausgesagt werden.

Als weitgehend spekulativ erscheint andererseits die von GUNN und GOULD (1958) geäußerte Theorie, daß der hohe Zinkgehalt verschiedener Bestandteile akzessorischer männlicher Geschlechtsdrüsen evolutionsgeschichtlich begründet werden könnte und seine ursprüngliche Aufgabe in der Fortpflanzungsphysiologie durch die Befruchtungsart der Säugetiere überholt wäre.

MILLAR et al. (1960) schließen aus ihren Untersuchungen über den Einfluß von Testosteron- und Gonadotropinjektionen bei Zinkmangelratten, daß hohe Zinkkonzentrationen für die Funktion des Keimepithels und die Aufrechterhaltung der Spermatogenese essentiell sein könnten.

Versuche mit dem radioaktiven Isotop  $^{65}\text{Zn}$  an Ratten (MILLAR et al., 1957) und Küken (TURK und LEASE, 1963) deuten auf wechselseitige Beeinflussung von Zinkstoffwechsel und Sexualhormonen hin. Auch zur Aktivität der Nebennieren scheinen Beziehungen zu bestehen (FORBES, 1967).

### 2.1.3 Nucleinsäurestoffwechsel und Proteinsynthese

Biochemische Funktionen des Zinks werden in jüngster Zeit auch beim Stoffwechsel der Ribonucleinsäuren (RNS) und der Desoxyribonucleinsäuren (DNS) sowie bei der Proteinsynthese vermutet. FUJIOKA und LIEBERMANN (1964) konnten bei Ratten durch Verabreichung von ÄDTA die normalerweise einer partiellen Hepatektomie folgende Zunahme der DNS-Syntheserate verhindern. Von den geprüften Kationen war nur Zink in der Lage, diese Blockierung wieder aufzuheben. Die Autoren schließen deshalb auf einen Zn-Bedarf bei der DNS-Synthese, während sich für eine direkte Beteiligung dieses Spurenelementes an der RNS- und Proteinsynthese bei diesen Untersuchungen keine Anhaltspunkte ergaben.

Auf Grund der Arbeiten von HSU et al. (1968, 1969 a, 1969 b, 1970) über den Stoffwechsel von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Glycin, Cystin

und Methionin bei Zinkmangelratten ist eine Beteiligung des Zinks an der Proteinsynthese nicht auszuschließen.

Nach THEUER und HOEKSTRA (1966) läßt der signifikant erhöhte oxydative Abbau von  $^{14}\text{C}$ -markierten Aminosäuren bei mit Zink unterversorgten Ratten auf einen Proteinsynthesedefekt schließen. Bereits innerhalb der ersten fünf Tage nach Beginn einer Zinkmangelfütterung bei Ratten fanden WILLIAMS und CHESTERS (1970) einen kontinuierlichen Abfall der Einbaurate von  $^3\text{H}$ -Thymidin in die DNS von Leber, Hoden, Nieren und Milz.

Auch SANDSTEAD und RINALDI (1969) konnten bei ihren Versuchen mit Tritium-markiertem Thymidin zeigen, daß bei Zinkmangel in der Rattenleber eine Schwächung der DNS-Synthese zu verzeichnen ist.

BECKER (1968) stellte bei Zinkmangelratten ebenfalls eine reduzierte DNS-Synthese fest, die durch Injektion von Zink nicht zu erhöhen war und deshalb wahrscheinlich als Sekundärwirkung des durch Zinkmangel verringerten Wachstums zu werten ist.

In Rattenhoden ließ sich bei einem Zinkdefizit keine signifikante Verminderung der Bildungsrate von DNS aufzeigen. Hingegen war nach diesen Untersuchungen der DNS- und Gesamtproteingehalt der Hoden reduziert. Da der Einbau von  $^{14}\text{C}$ -Leucin in Protein und von  $^{14}\text{C}$ -Adenin in RNS jedoch unbeeinflusst blieb, wird eine Zunahme des Protein- und RNS-Katabolismus unter den Bedingungen des Zinkmangels vermutet (MACAPINLAC et al., 1968).

MILLS et al. (1969) fanden in Leber und Pankreas von Mangelratten ebenfalls eine geringe, jedoch gleichmäßige Abnahme der RNS-Konzentration, bezogen auf Frischgewicht oder Gesamteiweiß. Ob diese Differenzen im RNS-Gehalt durch Synthesedefekte oder durch Erhöhung der Umsetzungsrate verursacht waren, konnte nicht einwandfrei geklärt werden. Bei Küken gelang es nicht, einen signifikanten Einfluß des Diät-Zinkspiegels auf den Gehalt der Leber an DNS und RNS nachzuweisen (TURK, 1965 a, 1966).

Da die quantitative Bestimmung der Nucleinsäurekonzentrationen letztlich nur indirekte Schlüsse auf den komplexen Prozeß von Synthese und Stoffwechsel zuläßt, sind die angeführten Ergeb-

nisse nur mit Einschränkungen zu interpretieren. Die Konstanthaltung aller übrigen Faktoren dürfte bei solchen Untersuchungen nicht immer vollends zu realisieren sein. Somit könnte die teilweise Widersprüchlichkeit dieser Untersuchungsergebnisse auch hierin begründet liegen.

Insgesamt zeigt die überwiegende Zahl der Arbeiten, daß Zink wahrscheinlich den Stoffwechsel von Nucleinsäuren und folglich auch die Proteinsynthese beeinflusst. Über die direkte Funktion des Zinkions liegen jedoch keine genaueren Angaben vor. Vermutet wird eine essentielle Rolle bei der polymeren Struktur (FORBES, 1967; MILLS et al., 1969) dieser Makromoleküle, wofür SHIN und EICHHORN (1968) bei in-vitro-Studien an DNS einen weiteren Hinweis liefern konnten.

## 2.2 Verteilung und Dynamik des Zinks im tierischen Organismus

Im Hinblick auf die Aufgabenstellung vorliegender Arbeit beschränkt sich die Wiedergabe und Besprechung der verfügbaren Literaturergebnisse im wesentlichen auf die Ratte als klassisches Laborversuchstier. Unterlagen von anderen Spezies, wie landwirtschaftlichen Nutztieren, sollen dabei in Einzelfällen zu Vergleichen und Analogieschlüssen herangezogen werden.

### 2.2.1 Zinkkonzentration verschiedener Gewebe und Organe

Das Vorkommen von Zink im biologischen Material wurde bisher unter sehr verschiedenen Aspekten bei oftmals stark abweichenden Untersuchungsbedingungen studiert. Die Angaben der einzelnen Autoren zeigen vielfach größere Differenzen. In den nachfolgenden Übersichten 2 - 5 sind die in Originalarbeiten aufgeführten Ergebnisse zusammengefaßt. Die angegebenen Extremwerte beziehen sich nur teilweise auf depletierte Tiere einerseits und überhöhte Zn-Zulagen andererseits. Vielmehr dürften die besonders zu Beginn der Zinkanalytik angewandten Methoden

**Übersicht 2:** Zinkgehalte von Blut, Blutfraktionen und Geschlechtsorganen bei Ratten nach Literaturangaben  
Extremwerte in ( )

Organ	Zinkgehalte in µg/g		Literatur
	Frischsubstanz	Trockensubstanz	
Blut	6,0-8,2 (2,0-9,5)		3,7,9,10,15,16,17, 28
Serum	1,1-1,9* (0,2-4,18*)		1,4,5,6,8,9,12,13, 23,28
Erythrozyten	6,9-13,4* (1,51-16,5*)		4,9,11,23,27,28
Geschlechts- organe			
Uterus	14,4 <sub>±</sub> 3,2 <sup>x</sup> )	132-176 (132-176)	19,25
Ovarien	20 (20,0-90)		7,19
Hoden	20-40 (13,6-82)	180-212 (142-220)	2,7,9,14,15,17,18, 19,21,22,23,24,26
Nebenhoden	28-40 (15,9-46,2)		19,22
Prostata			
a)ventral	13,7 <sub>±</sub> 3,2 <sup>x</sup> )		19
b)dorso- lateral	63 -180 (34,0-225)	874-891 (806-891)	19,20,21,22

\*) µg/ml

x) Mittelwert mit Standardabweichung der Einzelwerte(s)

1) BARNEY et al.	1968	15) LEINER u. LEINER	1941
2) BERTRAND u. VLADESCO	1921	16) LONG	1961
3) BURSTEIN	1929	17) LUTZ	1926
4) CAMPEN VAN	1969	18) MACAPINLAC et al.	1966
5) COX et al.	1969a	19) MAWSON u. FISCHER	1951
6) DREOSTI et al.	1968	20) MAWSON u. FISCHER	1952b
7) DRINKER et al.	1927	21) MAWSON u. FISCHER	1953
8) GERSHOFF	1968	22) MILLAR et al.	1958
9) GILBERT u. TAYLOR	1956	23) MOSES	1964
10) HOVE et al.	1938	24) PRASAD	1966
11) HOVE et al.	1940	25) PRASAD et al.	1967
12) HSU	1963	26) SETTLEMIRE u. MATRONE	1967a
13) HSU	1965	27) SMIRNOV	1948
14) HSU et al.	1969a	28) SPRY u. PIPER	1969

häufig zu größeren Schwankungen geführt haben, wie auch VALLEE und ALTSCHULE (1949) vermuten. Aus diesem Grunde wurden aus der Zeit vor dem Jahre 1920 stammende Analysenangaben nachfolgend nicht berücksichtigt. Die Einzelunterlagen zu den Übersichten 2, 3 und 5 sind in Tabelle 1 im Anhang ausführlicher wiedergegeben.

#### 2.2.1.1 Blut und Blutfraktionen

Rattenblut enthält im Mittel zwischen 6,0 - 8,2  $\mu\text{g Zn je g}$  Frischblut (Literatur siehe Übersicht 2). Im Blut von Milchkühen hingegen fand KIRCHGESSNER (1956, 1957, 1959) mit durchschnittlich 1,9  $\mu\text{g Zn/ml}$  wesentlich geringere Gehalte. Von ähnlich niedrigen Werten bei normal ernährten Rindern berichten KAWECKI (1964), POWELL et al. (1964) und VAN KOETVELD (1966), während beim Schwein der Blutzinkspiegel mit 3 - 8  $\mu\text{g Zn/ml}$  (GRÜNBERG, 1961; MÅNSEN, 1964) deutlich höher und damit zwischen Ratte und Rind liegt.

Nach UNDERWOOD (1962) hängt der Zinkgehalt des Gesamtblutes und seiner Fraktionen nicht nur von der Höhe der Zinkaufnahme, sondern auch vom Alter der Tiere ab. Geschlecht sowie Trächtigkeits- bzw. Laktationsstadium scheinen keinen signifikanten Einfluß auf den Blutzinkstatus auszuüben (VIKBLADH, 1950; KIRCHGESSNER, 1957).

Rund 75 - 78 % des Blutzinks befinden sich sowohl bei der Ratte (GILBERT und TAYLOR, 1956) als auch bei Mensch (VALLEE und GIBSON, 1948) und Rind (KIRCHGESSNER, 1957) in den Blutkörperkern. Dabei entfallen 3 % auf Leukozyten (VALLEE und GIBSON, 1948) und der Rest auf Erythrozyten. Im Serum befinden sich somit etwa 22 - 25 % des Gesamtblutzinks.

Zwischen Blutserum und Blutplasma konnte keinerlei Unterschied im Zinkgehalt festgestellt werden (VIKBLADH, 1950; BUFE, 1965), so daß die Werte vergleichbar sind. Die Zinkkonzentration schwankt nach den verfügbaren Angaben (Übersicht 2) bei Ratten im Mittel zwischen 1,1 - 1,9  $\mu\text{g/ml Serum}$  und 6,9 - 13,4  $\mu\text{g/ml Erythrozyten}$ . Bei Rind und Schaf ergibt sich aus den Arbeiten von KIRCHGESSNER (1957), SMITH et al. (1964), OTT et al. (1965 a,

1965 b) und MILLS et al. (1965) ein gegenüber der Ratte deutlich reduziertes Serumzinkniveau. Für das Schwein gilt dies nur in abgeschwächtem Maße (GRÜNBERG, 1961; HOEKSTRA et al., 1967; ULLREY et al., 1967 und SHANKLIN et al., 1968), während TURK (1964, 1965 b) bei Geflügel Serumzinkwerte angibt, die mit 1,3 - 3,0  $\mu\text{g Zn/ml}$  im Mittel etwas höher als bei Ratten liegen.

WOLFF (1956) beobachtete bei Humanseren mit durchschnittlich  $1,3 \pm 0,14 \mu\text{g Zn/ml}$  keine statistisch gesicherten Alters-, Geschlechts- oder Tagesdifferenzen. Demgegenüber fand TURK (1964) im Blutplasma von Legehennen signifikant höhere Zinkgehalte als bei gleichaltrigen Hähnen.

Ein von VIKBLADH (1950) vermutetes spezifisches Trägereiweiß für Zink im Serum, wie dies für Eisen das Transferrin - ein  $\beta$ -Globulin - darstellt, existiert nach den Untersuchungen von WOLFF et al. (1956) nicht. Anhand ihrer Ergebnisse mit dem radioaktiven Isotop  $^{65}\text{Zn}$  schließen diese Autoren, daß zum einen eine festere Bindung von rund einem Drittel des Zinks an  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Globuline mit geringerer Mobilität und zum anderen eine lockere Bindung von rund zwei Dritteln des Serumzinks an Albumine und  $\beta$ -Globuline bei hoher Dynamik vorliegt. In der locker gebundenen und wahrscheinlich leicht abspaltbaren Zinkfraktion wird dabei eine Transportform vermutet, die der Zinkübermittlung zwischen Absorptions-, Depot- und Verbrauchsorganen dient (WOLFF et al., 1956).

Die von BERFENSTAM (1952) in vitro gefundenen enorm hohen Zinkbindungskapazitäten des Blutplasmas lassen darauf schließen, daß dem Serum eine wichtige Ausgleichsfunktion im Zinkstoffwechsel zukommt. KIRCHGESSNER (1956) weist z.B. darauf hin, daß das gesamte Serumzink einer Kuh bei 25 kg Tagesmilchleistung jeweils innerhalb von fünf Stunden ersetzt werden muß.

In den Erythrozyten ist das Zink größtenteils an die Kohlen-säureanhydratase gebunden (KEILIN und MANN, 1939; VALLEE, 1959). In umfangreichen Arbeiten an Humanblut konnte BERFENSTAM (1952) zeigen, daß der Zinkgehalt in den Erythrozyten von der Fötalperiode über die Geburt bis zum erwachsenen Organismus ständig

ansteigt und parallel dazu auch die Aktivität der Kohlensäureanhydratase zunimmt. Im Gegensatz dazu ergaben sich für den Plasmazinkspiegel im Fötus die höchsten und beim Erwachsenen die niedrigsten Werte.

#### 2.2.1.2 Geschlechtsorgane

Wie Übersicht 2 weiterhin zeigt, weisen unter den Geschlechtsorganen Hoden sowie Nebenhoden hohe und der dorsolaterale Lappen der Prostata höchste Zinkgehalte auf. Die Arbeiten von MAWSON und FISCHER (1951, 1952 a, 1952 b, 1953) ergaben für die dorsolaterale Prostata der geschlechtsreifen Ratte mit durchschnittlich 180  $\mu\text{g}$  Zn pro g Frischsubstanz die höchste bekannte Zinkkonzentration aller Weichgewebeorgane. Dieser extrem hohe Zinkspiegel ist nur teilweise durch den Gehalt der dorsolateralen Prostata an Kohlensäureanhydratase bedingt (MAWSON und FISCHER, 1952 a, 1953) und konnte bisher in seiner physiologischen Bedeutung nicht vollends geklärt werden.

#### 2.2.1.3 Leber und andere innere Organe

Übersicht 3 (S. 20) gibt die im verfügbaren Schrifttum aufgefundenen Zinkgehalte für Leber, Nieren, Nebennieren, Milz, Lunge, Herz, Pankreas und Thymus wieder.

Besonders häufig wurde die Leber untersucht. Sie weist, wie die Zusammenstellung zeigt, außer dem Pankreas auch die höchste Zinkkonzentration aller angeführten Organe auf. In abnehmender Reihenfolge schließen sich Niere, Milz, Lunge, Herz und Thymus an.

Ein Vergleich der Zinkgehalte von prä- beziehungsweise postnatalen Lebern (Übersicht 3) läßt keine eindeutigen Schlüsse über die Höhe der Zinkspeicherung in der fötalen Leber zu.

Die subzelluläre Zinkverteilung innerhalb dieses zentralen Stoffwechselorgans wurde von THIERS und VALLEE (1957) mittels Differentialzentrifugation untersucht und ist in Übersicht 4 aufgeführt.

Übersicht 3: Zinkgehalte innerer Organe von Ratten nach  
Literaturangaben  
Extremwerte in ( )

Organ	Zinkgehalte in µg/g		Literatur
	Frischsubstanz	Trockensubstanz	
Leber	30-43 (12,6-49,0)	90-150 (31,4-513)	1,2,3,4,5,6,7,8,9, 10,11,12,13,14,15, 17,18,19,21,22,23, 24,25,26,27,28,29, 30,31
fötale Leber		110-165 (54,5-349)	3,4,24
Nieren	23-46 (14,4-50,0)	60-147 (38,6-389)	2,3,5,7,8,10,11,12, 14,15,18,20,22,23, 25,26,27
Nebennieren		30-66 (7,3-86)	3,4,22
Milz	21-36 (16,2-228)	65-105 (46,0-226)	3,4,5,8,10,12,14, 18,22,23,25,26,27
Lunge	18-30 (10,0-48,0)	77-87 (77,0-87,0)	5,14,17,18,20,22, 25,26
Herz	17-25 (13,8-29,9)	70-135 (32,2-246,2)	2,3,4,10,18,22,25, 26,27
Pankreas	20-70 (17,4-173,0)		5,7,10,11,17,23
Thymus		20-35 (17,5-38,4)	3,4

- |                       |       |                           |       |
|-----------------------|-------|---------------------------|-------|
| 1) BUNN u. MATRONE    | 1966  | 17) MAWSON u. FISCHER     | 1951  |
| 2) CAMPEN VAN         | 1969  | 18) MAWSON u. FISCHER     | 1953  |
| 3) COX et al.         | 1969a | 19) McCALL u. DAVIS       | 1961  |
| 4) COX et al.         | 1969b | 20) MOSES                 | 1964  |
| 5) DRINKER et al.     | 1927  | 21) PRASAD                | 1966  |
| 6) FORBES u. YOHE     | 1960  | 22) PRASAD et al.         | 1967  |
| 7) GERSHOFF           | 1968  | 23) REINHOLD et al.       | 1967  |
| 8) GILBERT u. TAYLOR  | 1956  | 24) SCHLICKER u. COX      | 1968  |
| 9) HOVE et al.        | 1938  | 25) SCHROEDER et al.      | 1967a |
| 10) HSU               | 1965  | 26) SCHROEDER et al.      | 1967b |
| 11) HSU et al.        | 1969a | 27) SETTLEMIRE u. MATRONE | 1967a |
| 12) LEINER u. LEINER  | 1941  | 28) SIMON et al.          | 1963  |
| 13) LONG              | 1961  | 29) SPRAY u. WIDDOWSON    | 1950  |
| 14) LUTZ              | 1926  | 30) THIERS u. VALLEE      | 1957  |
| 15) MACAPINLAC et al. | 1966  | 31) WIDDOWSON             | 1950  |
| 16) MANNERS u. McCREA | 1963  |                           |       |

Übersicht 4: Zinkgehalte von Leberfraktionen adulter männlicher Ratten (nach THIERS und VALLEE, 1957)

Fraktion	Anteil am Gesamt-Leberzink (%)	mg Zn pro g N
Gesamtleber	(100)	0,78 $\pm$ 0,04*
Bindegewebe	2,4	0,80 $\pm$ 0,17
Zellkerne und Zellrückstand	37,1	1,10 $\pm$ 0,20
Mitochondrien	4,6	0,35 $\pm$ 0,07
Mikrosomen	12,8	1,40 $\pm$ 0,28
Klarer Überstand	43,1	1,70 $\pm$ 0,08

\*) Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

Der Hauptteil des Leberzinks findet sich im klaren Überstand, der dem Zytoplasma entspricht, sowie in den Zellkernen und Zellrückständen. Auf den Stickstoffgehalt bezogen ergeben sich für Zytoplasma, Mikrosomen und Zellkerne die höchsten Zinkkonzentrationen, während die Mitochondrienfraktion die geringsten Gehalte aufweist. Die Verteilung des Zinks auf die verschiedenen Fraktionen stimmt dabei gut mit der intrazellulären Lokalisation bisher bekannter Zink-Metalloproteine überein (THIERS und VALLEE, 1957). Mit Hilfe von  $^{65}\text{Zn}$  konnte neuerdings eine besonders rasche und hohe Zinkaufnahme der Leberzellkerne festgestellt werden (WESER und BISCHOFF, 1970).

Nach den Ergebnissen von SPRAY und WIDDOWSON (1950) nimmt die Zinkkonzentration in der fettfreien Substanz der Leber neugeborener Ratten post partum bis zum Ende der Säugezeit leicht zu und fällt dann mit der Entwöhnung zunächst steil, später flacher ab. FORBES und YOHE (1960) fanden ebenfalls einen deutlichen Abfall des Leberzinks pro Frischgewicht während der ersten sechs Wochen nach der Entwöhnung. Eine generelle Abnahme der Leberzinkkonzentration von Absatzferkeln zu Schlachtschweinen vermutet auch GRÜNBERG (1961) auf Grund seiner allerdings mit

Vorbehalt zu interpretierenden Ergebnisse aus Sektionsmaterial.

Größere artspezifische Unterschiede im Leberzinkgehalt scheinen zwischen Ratte und landwirtschaftlichen Nutztieren nur bei Geflügel zu bestehen. So ergaben umfangreiche Analysen bei Milchkühen mit durchschnittlich  $37 \pm 11 \mu\text{g Zn/g}$  Frischleber (KIRCHGESSNER, 1962 a) Werte, die mit den Zinkgehalten normaler Rattenlebern übereinstimmen. Nach den bisherigen Ergebnissen dürfte dies auch für Kälber und Schafe (OTT et al., 1964, 1965 a, 1965 b) sowie Schweine (GRÜNBERG, 1961; RITCHIE et al., 1963; HOEKSTRA et al., 1967; SHANKLIN et al., 1968) zutreffen. Bei Geflügel hingegen lassen die Angaben von SIMON et al. (1963), MÜLLER (1967) sowie KIRCHGESSNER und MÜLLER (1968) mit rund 8 - 11  $\mu\text{g Zn/g}$  Frischgewicht ein gegenüber anderen Spezies erheblich reduziertes Leberzinkniveau erkennen.

#### 2.2.1.4 Verschiedene Organproben, Epidermalgebilde und Ganzkörper

In Übersicht 5 (S. 23) sind Angaben über den Zinkspiegel der Ratte in quergestreifter Muskulatur, Cerebrospinalsystem, Intestinalorganen, Skeletteilen, Haaren und Fell sowie Ganzkörpern zusammengestellt. Die Skelettmuskulatur weist von allen Geweben die geringste Zinkkonzentration auf. Sehr hohe Gehalte finden sich dagegen in Knochen und Haaren.

Knochenanalysen wurden bisher verschiedentlich auch bei landwirtschaftlichen Nutztieren, wie Geflügel (LIKUSKI und FORBES, 1964; TURK, 1964; 1965 b) und Schweinen (HENNIG, 1965 b, 1965 c; SHANKLIN et al., 1968), als Indikator für die Zinkversorgung benutzt. Ebenso wurde mittels Haaranalysen, die den großen Vorteil der Probennahme am lebenden Organismus bieten, vielfach versucht, Hinweise über den Zinkhaushalt des Tieres zu erhalten. In diesem Zusammenhang untersuchten ZACHERL und WEISER (1963), POWELL und MILLER (1964), OTT et al. (1965 a), VAN KOETSVELD (1966), ANKE (1966, 1967) sowie NESENI und STEGER (1969) den Zinkgehalt im Haar des Rindes. Nur teilweise zeigte sich dabei eine deutliche Reaktion des Zinkspiegels im Haar bei veränderter Versorgung. Über die Zinkkonzentration in Schweineborsten

**Übersicht 5:** Zinkgehalte von Organproben, Epidermalgebilden und Rattenganzkörpern nach Literaturangaben  
Extremwerte in ( )

Organ	Zinkgehalte in µg/g		Literatur
	Frischsubstanz	Trockensubstanz	
Skelett- muskulatur	10-14 (9,0-38,0)	30-45 (28-50)	4,6,7,9,11,12,14, 18,19,24
Gehirn und Rückenmark	14-20 (13,3-53)	22-40 (12,2-70)	2,3,4,8,11,13,14
Duodenum	20-23 (19,6-23,9)		13,20
Jejunum	22,4 (18,8-22,4)		20
Knochen allg.	91-178 (25-178)	65-160 (60-168)	2,11,17,18,19
Femur	50-150 (35-162)	154 (154-3378)	1,12,23
		350-450* (102-458*)	10,26
Fibula	90-130 (79-134)		16
Haare	135-200 (100-260)		6,12
Fell	35-45 (33,8 -46,5)	53,6-64,9 (53,6-64,9)	4,7,11,25
Ganzkörper	20-30 (18-52)	55-80 (51-293)	4,5,6,7,11,15, 25,27
Föten (15-22 Tg.)		40-65 (32,6-131)	2,3,22

\*) auf Asche bezogen

- |                         |       |                           |       |
|-------------------------|-------|---------------------------|-------|
| 1) ALEXANDER u. NUSBAUM | 1962  | 15) McHARGUE              | 1926  |
| 2) COX et al.           | 1969a | 16) MILLAR et al.         | 1958  |
| 3) COX et al.           | 1969b | 17) MOSES                 | 1964  |
| 4) DRINKER et al.       | 1927  | 18) PRASAD                | 1966  |
| 5) FORBES u. YOHE       | 1960  | 19) PRASAD et al.         | 1967  |
| 6) GILBERT u. TAYLOR    | 1956  | 20) REINHOLD et al.       | 1967  |
| 7) HOVE et al.          | 1938  | 21) REINHOLD et al.       | 1968  |
| 8) HSU                  | 1965  | 22) SCHLICKEK u. COX      | 1968  |
| 9) LEINER u. LEINER     | 1941  | 23) SETTLEMIRE u. MATRONE | 1967a |
| 10) LIKUSKI u. FORBES   | 1965  | 24) SIMON et al.          | 1963  |
| 11) LUTZ                | 1926  | 25) SPRAY u. WIDDOWSON    | 1950  |
| 12) MACAPINLAC et al.   | 1966  | 26) SWENERTON u. HURLEY   | 1968  |
| 13) MAWSON u. FISCHER   | 1951  | 27) WIDDOWSON             | 1950  |
| 14) MAWSON u. FISCHER   | 1953  |                           |       |

berichteten in neuerer Zeit HENNIG (1965 a), HOEKSTRA et al. (1967) und SHANKLIN et al. (1968). Angaben über Zink in der Wolle des Schafes liegen von SPRAY und WIDDOWSON (1950) vor. Auch Menschenhaar wurde systematisch untersucht (SPRAY und WIDDOWSON, 1950; REINHOLD et al., 1966; STRAIN et al., 1966). Die bei allen diesen Arbeiten erzielten Ergebnisse sind nicht ohne Widersprüche. Ein Vergleich der an Säugetier- und Humanhaar vorgenommenen Zinkanalysen läßt jedoch keine größeren artspezifischen Unterschiede erkennen.

Ganzkörperanalysen oder aus der Summierung von Teilanalysen errechnete Gesamtkörperwerte ergeben durch die Nivellierung von Extremwerten einzelner Organe mittlere Zinkgehalte von rund 20 - 30  $\mu\text{g}$  Zn pro g Frischgewicht bei relativ geringem Streubereich. Eine Ratte mit 200 g Lebendgewicht enthält somit insgesamt etwa 5 mg Zink. Rattenföten weisen nach FEASTER et al. (1955) in der Mitte der Trächtigkeit (11. Tag) eine sehr hohe Zinkkonzentration von 128  $\mu\text{g}$  je g Frischsubstanz auf, die trotz Verzehnfachung des absoluten Zinkgehaltes pro Fötus bis zum 22. Trächtigkeitstag auf 21,6  $\mu\text{g}/\text{g}$  absinkt. Für die postnatale Phase läßt sich aus einer Gegenüberstellung der Zinkgehalte neugeborener Säuger (WIDDOWSON, 1950) mit denen adulter Organismen (SPRAY und WIDDOWSON, 1950) ableiten, daß die Zinkkonzentration in der fettfreien Substanz mit fortschreitender Entwicklung insgesamt ansteigt (Übersicht 6).

Übersicht 6: Zinkgehalte einiger Säuger im Neugeborenen- und Erwachsenenstadium (nach WIDDOWSON, 1950; SPRAY und WIDDOWSON, 1950)

Spezies	$\mu\text{g}$ Zn/g fettfreie Substanz	
	neugeboren	adult
Ratte	24,4	30
Schwein	10,1	25
Kaninchen	22,5	50
Katze	28,7	23
Mensch	19,2	28

Nur für die Katze trifft dies nicht zu, da sie als einzige der angeführten Spezies voll behaart und dadurch offensichtlich wesentlich zinkreicher geboren wird. Zumindest teilweise dürfte deshalb der post partum ansteigende Zinkgehalt der übrigen Spezies im einsetzenden Haarwachstum begründet sein. Bei der Ratte fanden SPRAY und WIDDOWSON (1950) bis zum 50. Lebenstag einen stetigen Anstieg der Zinkkonzentration im Gesamtkörper auf etwa den doppelten Ausgangswert, dem sich ein leichter Abfall anschloß.

Für das Ferkel stellten MANNERS und McCREA (1963) im Verlauf der ersten vier Lebenswochen eine Zunahme des Zinkgehaltes von rund 15 µg je g Frischgewicht auf 25 - 30 µg/g fest und bestätigten damit die an der Ratte in diesem Altersbereich erzielten Ergebnisse. Bei Mastküken hingegen liegt nach den Untersuchungen von MÜLLER (1967) kein eindeutiger Einfluß des Alters auf die Zinkkonzentration des Gesamtkörpers vor.

Zusammenfassend läßt sich beim Vergleich der normalen Zinkkonzentrationen des tierischen Organismus feststellen, daß große organspezifische Unterschiede bestehen. Besonders zinkreich sind - in abnehmender Reihenfolge - dorsolaterale Prostata, Haare, Knochen, Pankreas, Leber, Niere, Milz und Lunge. Wie anhand von einzelnen Vergleichen gezeigt werden konnte, sind die diesbezüglich an der Ratte gewonnenen Ergebnisse in der Regel gut auf landwirtschaftliche Nutztiere wie Schwein, Rind, Schaf und - mit geringen Abweichungen - auch auf das Huhn übertragbar.

Es sei noch erwähnt, daß die höchste jemals im Tierkörper gefundene Zinkkonzentration von WEITZEL et al. (1954) im Tapetum lucidum cellulosum des Carnivorenauges nachgewiesen wurde. Beim Fuchs waren in dieser hinter der Netzhaut und innerhalb der Aderhaut liegenden Schicht durchschnittlich 11,6 % Zn in der TS enthalten. Die dabei vorliegende Zinkverbindung konnten WEITZEL und Mitarbeiter (1955) als Zinkcysteinatmonohydrat (siehe Abb. 1b, S.4) identifizieren. Die physiologische Funktion des Zinks wird dabei in der Beteiligung am Sehvorgang vermutet. Wegen des verschwindend geringen Anteils des Tapetum lucidum am Gesamtzink des Organismus und des erforderlichen präparativen Aufwandes scheidet der Tapetumbezirk jedoch als

Kriterium für den Zinkstatus des Gesamtkörpers, wie er mit Depletions- und Repletionsstudien erfaßt werden soll, aus.

### 2.2.2 Relative Zinkanteile einzelner Organe

Bei der Betrachtung der Zinkverteilung im tierischen Organismus interessieren neben den unterschiedlichen Konzentrationen auch die absoluten Gehalte einzelner Organe und Körperteile. Der prozentuale Anteil am Gesamtkörperzink ist dabei nicht ohne Bedeutung, wenn vom Zinkgehalt des Organs auf die Versorgung des Tieres geschlossen werden soll. Unter der Voraussetzung ähnlicher Zinkkonzentration und gleicher Mobilisierbarkeit der Reserven ist nämlich zu erwarten, daß der Zinkstatus des Gesamtkörpers um so besser repräsentiert wird, je höher der Anteil einer Probe am Gesamtzink des Organismus ist.

Die von GILBERT und TAYLOR (1956) berichteten Zinkgehalte einiger Organe von 6 - 12 Wochen alten Ratten lassen die ungefähre Berechnung des prozentischen Anteils am Gesamtkörperzink zu. Die Ergebnisse sind in Übersicht 7 aufgeführt.

Übersicht 7: Relative Anteile am Zinkgehalt der Gesamtratte

Organe	Anteil am Zn-Gehalt des Gesamtkörpers (%)
Milz	0,2
Nieren	0,7
Hoden	1,0
Femora	2,7
Leber	4,1
Haare	11,5
Skelettmuskulatur	17,2
Skelett insgesamt	26,7

Wegen der unterschiedlichen Zahl der von den Autoren angegebenen Analysenwerte und der nicht exakt genug zu ermittelnden Frischgewichtsanteile von Skelett, Muskulatur und Haarkleid sind die angegebenen Zahlen nur als Anhaltspunkte zu betrachten.

Im gesamten Fell der Ratte fanden SPRAY und WIDDOWSON (1950) 38 % des Körperzinks lokalisiert. Nach WIDDOWSON (1950) enthalten Leber und Milz neugeborener Ratten 27 % des Gesamtzinks. Bei einem Vergleich mit den Angaben aus Übersicht 7 wird wiederum deutlich, daß die Zinkkonzentration in Leber und Milz post partum im Vergleich zum Ganzkörper erheblich absinkt.

Der von DRINKER et al. (1926) für die Muskulatur des Hundes angegebene Zinkanteil am Gesamtkörper von 52 % muß zum einen auf Grund des niedrigen absoluten Zinkspiegels im Skelettmuskel (siehe Abschnitt 2.2.1.4) und zum anderen nach den Angaben von GILBERT und TAYLOR (1956) (Übersicht 7) sowie den von SHELINE et al. (1943) an Hunden erzielten Ergebnissen angezweifelt werden.

KIRCHGESSNER und MÜLLER (1968) konnten zeigen, daß in der Leber von Masthähnchen rund 10 % des Co- und Cu-Gehaltes, aber nur etwa 4 % des Fe- und 3 % des Zn-Gehaltes vorkommen.

Immerhin läßt sich auf Grund dieser wenigen im Schrifttum verfügbaren Angaben feststellen, daß die Leber von allen inneren Organen noch den höchsten Zinkanteil besitzt, obgleich - im Gegensatz zu anderen Spurenelementen - ein sehr hoher Prozentsatz in Skelett, Haut und Haar zu finden ist.

### 2.2.3 Untersuchungen mit $^{65}\text{Zn}$

Die Körperzusammensetzung, wie sie sich durch die chemische Analyse offenbart, stellt eine Momentaufnahme des Stoffwechsels dar. Außer bei Blut- und Haarproben ist eine Probenahme normalerweise nur post mortem möglich. Hingegen kann die Dynamik von Spurenelementen im lebenden Organismus anhand von radioaktiven Isotopen als Tracern studiert werden. Solche Untersuchungen geben wertvolle Hinweise über Transport- und Umschlagsraten im Ganz-

körper sowie in einzelnen Organen und erlauben kinetische Aussagen. Im folgenden Abschnitt vorliegender Literaturübersicht werden deshalb Ergebnisse aus Studien mit dem radioaktiven Isotop  $^{65}\text{Zn}$  (Halbwertszeit 245 Tage) besprochen. In erster Linie stützen sich die Aussagen dabei wiederum auf Rattenversuche.

FEASTER et al. (1955) stellten bei adulten Ratten vier Tage nach der oralen Applikation von  $^{65}\text{Zn}$  die höchste Radioaktivität in Leber, Niere und Pankreas fest, während im Blut der meßbare Bereich bereits unterschritten war. Eine relativ langsame und damit zum untersuchten Zeitpunkt noch geringe Akkumulation des Isotops zeigte sich in Haut und Haar sowie in Knochen und Muskeln. Bei trächtigen Tieren konnten die Autoren einen raschen Transport von  $^{65}\text{Zn}$  über die Plazenta zu den Föten nachweisen. Bei laktierenden Ratten kamen 50 % der retinierten Menge an Radiozink über die Milch zur Ausscheidung.

In Langzeitversuchen fanden GILBERT und TAYLOR (1956), daß nach einer intravenösen Injektion von  $^{65}\text{Zn}$  nur im Skelett eine bis zum 77. Tag fortdauernde Akkumulation zu verzeichnen war. Alle anderen Organe zeigten nach 35 Tagen oder früher die höchste Konzentration an  $^{65}\text{Zn}$ . Bis zu Versuchsende nach 259 Tagen sank die zerfallskorrigierte Radioaktivität in den Knochen nur unbedeutend. Ansonsten enthielt zu diesem Zeitpunkt nur noch das Haarkleid Reste von  $^{65}\text{Zn}$ , während Niere, Milz, Hoden, Gehirn und Lunge bereits nach 77 Tagen keine meßbare Radioaktivität mehr aufwies. Die Leber retinierte mit 1,6 % der applizierten Dosis am meisten  $^{65}\text{Zn}$  von allen inneren Organen. Selbst nach 100 Tagen betrug ihr Gehalt noch 0,4 % des verabreichten Radiozinks. Im Haar konnte erstmals drei Tage nach der Injektion  $^{65}\text{Zn}$  nachgewiesen werden, das am neunten Tag ein Maximum erreichte und dann langsam abnahm. Nach diesen Ergebnissen von GILBERT und TAYLOR (1956) binden die Knochen Zink sehr fest und über lange Zeit, das heißt, es liegt eine geringe Dynamik des Skelettzinks vor. Eine wesentlich raschere Zinkeinlagerung erfolgt im Haar. Dieser Anteil dürfte jedoch dann endgültig im Keratinprotein fixiert und nicht mehr austauschbar sein (SPRAY und WIDDOWSON, 1950; GILBERT und TAYLOR, 1956).

Abgesehen von Knochen und Haaren - zwei wichtigen Ausnahmen - kann nach diesen Untersuchungen für den tierischen Organismus ein ausgedehnter Weichgewebe-Zinkpool angenommen werden, der in freiem Austausch mit dem Plasmazink steht. Bei den Versuchen von GILBERT und TAYLOR (1956) stellte sich dabei das Gleichgewicht bereits innerhalb von 66 Stunden nach der  $^{65}\text{Zn}$ -Markierung des Plasmas ein. Obwohl die einzelnen Gewebe und Organe unterschiedliche Wechselraten aufweisen (UNDERWOOD, 1962), zeichnet sich der Weichgewebe-Zinkpool insgesamt durch eine hohe Dynamik aus.

Eine große Zahl von Arbeiten über die  $^{65}\text{Zn}$ -Verteilung und Dynamik bei Ratten erbrachte in der Folgezeit ähnliche Ergebnisse (WAKELEY et al., 1960; BALLOU und THOMPSON, 1961; CZERNIAK et al., 1962; HSU, 1963; MOSES, 1964; VAN CAMPEN und MITCHELL, 1965; KINNAMON, 1966; u.a.). Ein genauer Vergleich der Versuchsergebnisse erscheint jedoch auf Grund von Dosierungs- und Applikationsunterschieden sowie variierten Untersuchungszeitpunkten problematisch. In der Tendenz ergab sich in den meisten Fällen eine rasche und hohe Anreicherung in Blut und Leber sowie - in abgeschwächtem Maße - in Nieren, Milz, Lunge und Darmsegmenten. Höchste Umsatzraten verzeichneten meist dorsolaterale Prostata und Pankreas. Wegen des geringen absoluten Anteils dürften letztere Organe jedoch als Indikatoren für Depletions- und Repletionsstudien nur von untergeordneter Bedeutung sein.

Bei der neuerdings untersuchten intrazellulären Dynamik von  $^{65}\text{Zn}$  in der Rattenleber ergab sich eine besonders rasche und hohe Zinkaufnahme der Nuklearfraktion (WESER und BISCHOFF, 1970). Vorausgehender Zinkmangel wirkte sich zwar nicht auf die Bindungsart des  $^{65}\text{Zn}$  in der Leber aus (BECKER und HOEKSTRA, 1968), steigerte aber bei HETH et al. (1966) 16 Tage nach der Applikation die Zinkretention dieses zentralen Stoffwechselorgans von 3,3 auf 6,8 % des Ganzkörperansatzes, während Femur und Tibia nach Mangelversorgung reduzierte Retentionsraten zeigten. Diesen Befund konnten MILLER et al. (1967 b) bei Versuchen an Kälbern und Ziegen bestätigen. Auch hier zeigten die Weichgewebeorgane - voran die Leber - im Gegensatz zur Tibia nach Zinkmangelernährung einen erhöhten Gehalt an  $^{65}\text{Zn}$ .

Auf die entscheidende Bedeutung der jeweiligen Stoffwechselaktivität weisen Ergebnisse von KINNAMON (1963) hin. In seinen autoradiographischen Studien an Rattenföten ließ sich eine besonders hohe Konzentration des Zinks an den Orten der Calcifizierung und der Hämatopoese nachweisen. Obige Überlegung wird auch dadurch gestützt, daß die Aufnahme von  $^{65}\text{Zn}$  in gebrochenen Knochen erhöht ist (CALHOUN und SMITH, 1968). Eine auffallend hohe Retention von markiertem Zink konnte ebenso in heilendem Wundgewebe beobachtet werden (KINNAMON, 1966).

Von einer tiefgreifenden Änderung der  $^{65}\text{Zn}$ -Verteilung im Organismus unter dem Einfluß von ÄDTA berichtet BRAHMANANDAM (1965). Auch FORBES (1961) beobachtete Veränderungen des Zinkstoffwechsels der Ratte bei ÄDTA-Zulagen. In seinen Versuchen wurde sowohl die Gesamtretention als auch die Ablagerung des Zinks in den Knochen durch ÄDTA erhöht.

Die Ergebnisse der autoradiographischen Studien von BERGMAN und SÖREMARK (1968) an Mäusen stimmen sehr gut mit dem Verhalten des Zinks bei der Ratte überein.

Eine Reihe von Untersuchungen mit  $^{65}\text{Zn}$  an anderen Spezies, wie Schwein (HANSARD und ITOH, 1968; KMENT et al., 1969), Wiederkäuern (FEASTER et al., 1954; MILLER et al., 1967 a, 1967 b, 1970), Geflügel (ZEIGLER et al., 1964; SUSO und EDWARDS, 1968), Meerschweinchen (IRANZO et al., 1965, 1968; GARCIA-AMO et al., 1970) und Hund (SHELINE et al., 1943) legen den Schluß nahe, daß auch bei der Dynamik des Zinks im Organismus keine gravierenden Unterschiede zwischen Labor- und landwirtschaftlichen Nutztieren bestehen.

Die Ergebnisse aller bisherigen Verteilungs- und Dynamikstudien mit radioaktivem Zink lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die größte Dynamik im Zinkstoffwechsel weisen Blut, Leber, Pankreas, Milz und Nieren auf; die Übergänge zu anderen inneren Organen sind dabei jedoch häufig fließend.
2. Wesentlich langsamer aber auch nachhaltiger reichern sich Haut und Haar sowie vor allem Skeletteile mit Zink an. Dabei dürfte der Einlagerungsprozeß zumindest beim Haar weitgehend irreversibel sein.

3. Aus dem relativ freien Austausch des  $^{65}\text{Zn}$  in den meisten inneren Organen und im Blut kann auf die Existenz eines "Weichgewebezinkpools" geschlossen werden. Diesem Zinkspeicher sind neben dem Blutserum die verschiedensten Organe mit je nach Stoffwechselleistung unterschiedlichen Umsatzraten angeschlossen. Insgesamt gesehen ist dabei der Weichgewebepool im Vergleich zum Epidermal- und Knochengewebepool durch wesentlich größere Umsatzgeschwindigkeiten charakterisiert.

#### 2.2.4 Bisherige Zulage-, Depletions- und Repletionsstudien

Depletion und Repletion des Spurenelementes Zink stehen im Mittelpunkt vorliegender Arbeit. Nachfolgend werden deshalb die Ergebnisse aus der Literatur wiedergegeben, die zu Beginn der eigenen Untersuchungen vorlagen.

Bei allen Studien über das Verhalten des Zinkspiegels eines Gesamtorganismus oder Einzelorgans ist das Ausgangsniveau von entscheidender Bedeutung; es wird in erster Linie von der vorausgehenden Ernährung bestimmt. So fand HENNIG (1965 a, 1965 c) bei Ferkeln dann einen Abfall der Leberzinkkonzentration zwischen Geburt und 42. Lebenstag, wenn der Ausgangsgehalt durch Zinkzulagen an die Sauen ante partum erhöht war. Bei normaler Zinkversorgung ante partum und damit auch normalem Zinkspiegel der Neugeborenen jedoch stieg der Zinkgehalt in der Lebertrockensubstanz des Ferkels während der postnatalen Phase deutlich an.

Es dürfte somit nicht vertretbar sein, die absoluten Werte aus verschiedenen Arbeiten unmittelbar zu vergleichen. Vielmehr erscheint ein direkter Vergleich nur bei identischen Bedingungen innerhalb der einzelnen Versuche angebracht.

##### 2.2.4.1 Zinkzulageversuche

Neben Depletions- und Repletionsstudien im eigentlichen Sinne wurden bisweilen einfache Zulageversuche angestellt, deren Ergebnisse ebenfalls wertvolle Hinweise liefern.

Orale Zulagen von 0,5 - 34,4 mg Zn je Ratte und Tag als Zinkoxid oder in Form von Malat, Citrat und Acetat erbrachten in der frühen Arbeit von DRINKER et al. (1927) selbst über 8 - 12 Monate keinerlei signifikante Erhöhung der Gewebe- und Organzinkkonzentration gegenüber den normal ernährten Kontrolltieren. Auch THOMPSON et al. (1927) konnten keinen Einfluß des Diätzinkspiegels auf den Zinkgehalt des Rattenganzkörpers feststellen.

COX und HARRIS (1960) hingegen wiesen nach, daß ein Diätzinkgehalt von 0,4 % zur Anhäufung von Zink in der Rattenleber führt. Offensichtlich war mit dieser subtoxischen Dosis das Regulationsvermögen des Organismus überfordert. Ähnliche Ergebnisse brachte die Zulage von 10 g Zn je Tier und Tag bei Schweinen (KLAUS et al., 1958). Die Zinkkonzentration in der Leber stieg dabei bis auf das Zehnfache des normalen Gehaltes an.

Bei der Ratte gelang jedoch eine Anreicherung von Zink auch auf lange Zeit nicht, wenn Tageszulagen von 480 µg Zn je 100 g Lebendgewicht gereicht wurden (SCHROEDER et al., 1967 b). Selbst nach 500 Tagen brachte diese etwa dem zwei- bis vierfachen Bedarf entsprechende Ergänzung gegenüber den normal versorgten Kontrolltieren keine erhöhte Zinkspeicherung. Es muß daher angenommen werden, daß ohne vorherige Depletion des Organismus im allgemeinen nur sehr extreme Zinkzulagen zu einer erhöhten Retention dieses Schwermetalles führen.

#### 2.2.4.2 Depletionsversuche

Der Begriff Depletion findet erst seit etwa einem Jahrzehnt für den Abbau von Körperreserven, wie z.B. Spurenelementpools, zunehmend Verwendung. Dieser Abschnitt schließt jedoch alle bisherigen vergleichenden Untersuchungen über die Zinkgehalte und -konzentrationen von Mangelratten ein.

Über genauere Analysen von Zinkmangeltieren berichten erstmals HOVE et al. (1938). Entwöhnte Ratten wurden im Alter von 21 Tagen auf eine Zinkmangeldiät mit ca. 1 mg Zn/kg (1ppm) gesetzt. Nach sieben Wochen verglichen die Autoren die Zinkkonzentration der Organe mit denen von Kontrolltieren, die neben der ad libitum

gereichten Mangeldiät je Tag 100 µg Zinkergänzung erhielten. Bezogen auf Frischgewicht war der Zinkspiegel bei den Mangeltieren im Blut um ca. 60 %, in den Knochen um etwa 30 % und in der Leber um rund 15 % reduziert. Ebenso wurden bei Zähnen, Dünndarm und Gesamtrate verringerte Zinkgehalte verzeichnet, während Muskulatur, Haut und Haare unverändert blieben.

Für die Erythrozyten, die normalerweise rund drei Viertel des Blutzinks enthalten (siehe 2.2.1.1), berichten dieselben Autoren zwei Jahre später (HOVE et al., 1940) unter ähnlichen Zinkmangelbedingungen allerdings nur von leicht (rund 10 %) verringerten Zinkgehalten. Selbst bei Berücksichtigung der bereits besprochenen hohen Dynamik im Serum und einer möglichen Verringerung der roten Blutzellen unter Zinkmangelbedingungen wird der oben zitierte hohe Blutzinkabfall dadurch jedoch nicht bestätigt.

MILLAR et al. (1958) untersuchten den Einfluß einer Mangeldiät mit rund 0,5 mg Zn/kg auf den Zinkgehalt von Geschlechtsorganen und Fibula bei entwöhnten männlichen Ratten. Die nach achtwöchiger Versuchsdauer vorgenommenen Analysen ergaben bei Hoden, Nebenhoden, dorsolateraler Prostata und Fibula, auf Frischgewicht bezogen, reduzierte Zinkgehalte der Mangeltiere im Vergleich zu täglich mit zusätzlich 100 bis 200 µg Zn versorgten Kontrolltieren.

Da durch den Zinkmangel sehr rasch die Futteraufnahme verringert wurde, prüften MILLAR et al. (1958) in einem zweiten Versuch die Auswirkungen einer zinkbedarfsdeckenden, aber begrenzten Fütterung. Diese Kontrolltiere ("pair-weight-control") erhielten nur so viel Futter, wie sie benötigten, um die Lebendgewichte der Mangeltiere zu erreichen. Die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme betrug dabei in der zweiten Versuchshälfte 15,7 g bei den ad libitum gefütterten Kontrolltieren, 8,3 g für die Mangeltiere und 6,8 g bei den pair-weight Kontrolltieren. Bedingt durch die bessere Futterverwertung benötigten letztere für gleiche Lebendgewichtszunahmen weniger Futter als die Mangeltiere. Während Frischgewicht und Zinkkonzentration der Hoden bei den begrenzt gefütterten Kontrolltieren normal waren, wies die dorsolaterale Prostata sowohl verringertes Gewicht als auch reduzierten Zinkgehalt gegenüber den ad libitum gefütterten Kontroll-

tieren auf. Der Zinkspiegel in diesem Teil der Prostata lag jedoch immer noch wesentlich höher als in der Mangelgruppe, so daß auch hier ein primärer Mangel-effekt verzeichnet werden konnte.

Ratten, die nach der Entwöhnung 11 Wochen lang 22 ppm Zink in einer Sojaproteindiät erhielten, zeigten gegenüber den mit insgesamt 62 ppm Zink versorgten Kontrolltieren keine signifikanten Veränderungen des Zinkspiegels in Leber und Skelettmuskel (SIMON et al., 1963).

Verringerte Zinkkonzentrationen in Knochen, Hoden, Nieren und andeutungsweise auch in der Lunge stellte MOSES (1964) nach zehnwöchiger Verabreichung einer Mangeldiät mit 2,5 ppm Zink fest, wenn zum Vergleich mit 10 ppm Zink in der Diät versorgte Ratten dienten. MOSES und PARKER (1964) berichten an anderer Stelle, daß ihre Analysen von Femur, Herz, Niere, Leber, Lunge, Muskel, Hoden, Erythrozyten und Blutplasma in erster Linie einen großen Einfluß des reduzierten Diätzinkspiegels auf den Zinkgehalt von Knochen und Blutplasma zeigten.

Nach MACAPINLAC et al. (1966) ergab eine Mangeldiät auf Caseinbasis mit etwa 1 ppm Zink nach 7 Wochen im Vergleich zu einer zusätzlichen Applikation von 150 µg Zn pro Tag per Magensonde ebenfalls einen signifikanten Abfall des Zinkniveaus in Femur und Hoden von Ratten. Für Oberschenkelmuskel und Haar konnte keine Depletion festgestellt werden. Die von den Autoren nicht eingehender besprochene Leberzinkkonzentration war in der Mangelgruppe sogar deutlich erhöht. Durch die ungewöhnlich hohe Streuung der Einzelwerte (Variationskoeffizient 43 %) sind jedoch Zweifel an der Gültigkeit dieses Mittelwertes nicht völlig auszuschließen. MACAPINLAC et al. (1966) führten neben der ad libitum gefütterten Kontrollgruppe auch eine begrenzt ernährte Kontrollgruppe ("pair-fed-control") mit, deren Futteraufnahme in gleicher Höhe wie jene der Mangeltiere lag. In der Zinkkonzentration ergaben sich zwischen diesen beiden Gruppen keine Unterschiede. Ein Jahr später berichtet MACAPINLAC (1967) über erniedrigte Zinkkonzentrationen in Haaren, Hoden, Knochen und Dünndarmabschnitten von Zinkmangelratten.

REINHOLD et al. (1967) verwendeten eine Mangeldiät mit Casein und Gelatine als Eiweißkomponenten und 2 - 4 ppm Zink. Die zum

Vergleich dienende pair-fed Kontrollgruppe erhielt 20 - 30 ppm Zink in der Diät. Duodenum, Jejunum und Ileum zeigten signifikant reduzierte und die Leber nur in der Tendenz verringerte Zinkgehalte bei Mangelernährung. Keinerlei Veränderungen der Zinkkonzentration ergaben sich für Nieren, Milz und Pankreas.

Ebenfalls keine signifikante, aber eine in der Tendenz angedeutete Depletion des Leberzinks stellten PRASAD et al. (1967) nach sechswöchiger Applikation einer Mangeldiät fest, die auf Sojaprotein aufgebaut war. Im Vergleich zur pair-fed Kontrollgruppe waren in diesen Versuchen Hoden, Knochen, Ösophagus, Niere und Skelettmuskelpartien zinkärmer, während sich bei Herz, Lunge, Milz, Schilddrüse und Nebenniere keine statistisch gesicherten Veränderungen ergaben.

Die Ergebnisse von FORBES und YOHE (1960) lassen für die Rattenleber bereits bei nur leichten Mangelbedingungen andeutungsweise geringere Zinkkonzentrationen erkennen. Für den Zinkspiegel der Femurasche wachsender Ratten ergaben weitere Arbeiten aus diesem Institut (FORBES, 1961; 1964; LIKUSKI und FORBES, 1965) ein deutliches Absinken bei verschlechterter Versorgung. Ähnliche Befunde liegen auch von HURLEY et al. (1964) vor. In Rattenföten schließlich konnten HURLEY und SWENERTON (1966) eine Reduzierung des Gesamtzinkgehaltes um rund 60 % und der Zinkkonzentration im Frischgewicht um 30 % bei extremer Mangelversorgung der Muttertiere nachweisen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Zinkmangelsituationen über längere Zeit zu einer merklichen Depletion des Knochenzinks führen. Beim Blut, das bereits auf kurze Unterversorgungen deutlich anspricht, reagiert das Serum wesentlich rascher als die Erythrozyten.

Auch im Dünndarm reduziert eine mangelhafte Versorgung die Zinkkonzentration signifikant. Der Zinkgehalt des Haarkleides reagiert meist nicht eindeutig genug. Die Leber zeigt nach den bisherigen Befunden nur eine Tendenz zu verringerter Zinkkonzentration bei Mangeldiäten. Unter den Geschlechtsorganen weisen Hoden und dorsolaterale Prostata reduzierte Zinkgehalte bei Mangelversorgung auf. Widersprüchliche Ergebnisse liegen für eine Reihe weiterer innerer Organe, wie Nieren, Milz, Herz und Lunge vor.

Zahlreiche Arbeiten an landwirtschaftlichen Nutztieren, namentlich Schweinen (HENNIG, 1965 a,b,c,d, 1966 a,b; MILLER et al., 1968 a; SHANKLIN et al., 1968), Wiederkäuern (ZACHERL und WEISER, 1963; OTT et al., 1964, 1965 a,b; MILLS et al., 1965, 1967 b; ANKE, 1966, 1967; VAN KOETSVELD, 1966; MILLER et al., 1965, 1966 a, 1968 b) und Geflügel (FOX und HARRISON, 1964; KIENHOLZ et al., 1962, 1964; LIKUSKI und FORBES, 1964; NIELSEN et al., 1964; TURK, 1965 b) erbrachten im Prinzip ähnliche Ergebnisse wie die eingehender behandelten Rattenversuche. Jedoch ergab die von vielen Autoren benützte Haaranalyse bei Wiederkäuern und Schweinen häufiger als bei Ratten ein Absinken des Haarzinkspiegels, wenn die Zinkversorgung unzureichend war.

Die von SCHARRER (1955) sowie teilweise auch von UNDERWOOD (1962) vertretene Ansicht, daß der Zinkspiegel eines Organismus oder einzelner Organe weitgehend konstant und kaum zu beeinflussen ist, bedarf auf Grund der angeführten neueren Versuche einer gewissen Korrektur. Nach WIDDOWSON und DICKERSON (1964) wird die Zinkkonzentration der Rattenleber wenig durch Zulagen oder Mangel diäten beeinflusst, während FORBES (1967) der Leber im Gegensatz zu den anderen Weichgewebeorganen eine merkliche Reaktion auf Veränderungen der Zinkaufnahme zuschreibt.

Obwohl nur etwa ein Sechstel des Gewebezinks fest gebunden ist und der Rest frei austauschbar sein dürfte (QUARTERMAN, 1967 a), ist die Abnahme der Zinkkonzentration bei Mangelsituationen wesentlich geringer, als auf Grund der meist hohen Dynamik erwartet werden könnte.

Zwei sehr wesentliche Gesichtspunkte, nämlich der Ausgangsgehalt zu Versuchsbeginn sowie der eigentliche Verlauf der Depletion wurden bei allen bisherigen Arbeiten nicht miterfaßt. Es wurden lediglich die Zinkkonzentrationen zu Versuchsende miteinander verglichen. Zum eingehenden Studium der Depletion sind deshalb Untersuchungen über deren zeitlichen Verlauf erforderlich.

### 2.2.4.3 Repletionsstudien

Mit dem Begriff Repletion wird in der Ernährungsphysiologie das Wiederauffüllen von Körperreserven, wie z.B. Spurenelementdepots, nach vorausgegangener Depletion bezeichnet. Über die Zinkrepletion bei Ratten liegen bislang nur wenige Arbeiten vor.

Nach einer Depletion von 46 Tagen, die zur signifikanten Verringerung des Zinkgehaltes in Hoden und Nebenhoden führte, wurden Ratten in den von MILLAR et al. (1958) berichteten Versuchen 70 Tage lang durch orale Zinkgaben von 100 µg Zn je Tier und Tag repletiert. Nicht nur der Gesamtzinkgehalt, sondern auch die Zinkkonzentration pro Frischgewicht stiegen dabei in Hoden und Nebenhoden deutlich an und erreichten bei ersteren das Niveau der von Versuchsbeginn an normal ernährten Kontrolltiere. Nebenhoden, dorsolaterale Prostata und Fibula hingegen wiesen zu Versuchsende um 12, 21, bzw. 26 % niedrigere Gehalte auf als die ad libitum gefütterten Kontrolltiere. Ein Repletionseffekt war somit gegeben, wirkte sich jedoch auf die einzelnen Organe unterschiedlich aus. Die Organgewichte der repletierten Ratten lagen dabei nur mehr geringfügig unter denen der Kontrollgruppe.

Von einer Repletion durch intraperitoneale Injektion von 40 - 60 µg Zn pro Tier und Tag an zwei Zinkmangelratten berichten MACAPINLAC et al. (1966). Zinkgehalte wurden dabei jedoch nicht untersucht.

PRASAD et al. (1967) verglichen die Zinkgehalte von depletierten, repletierten und pair-fed Kontrollratten. Die Zinkkonzentration (µg Zn/g TS) war bei den rund 350 g schweren Kontrolltieren durchwegs am höchsten und bei den 120 g schweren Mangeltieren am niedrigsten, während die im Mittel 270 g wiegenden Repletions-tiere dazwischen lagen. Die repletierten Tiere erreichten somit auch in diesen Versuchen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von MILLAR et al. (1958) nicht ganz die Zinkgehalte der Kontrollgruppe.

Signifikante Unterschiede zwischen repletierten und durchgehend depletierten Ratten zeigten sich zu Versuchsende nur bei Knochen und Hoden. In Leber, Ösophagus, Herz und Muskel waren die Zink-

gehalte der Repletionsgruppe nur andeutungsweise erhöht (MILLAR et al., 1958). Die durch Zinkdepletion stark reduzierten Aktivitäten verschiedener Dehydrogenasen (PRASAD et al., 1967) und der Carboxypeptidase (MILLS et al., 1967 a) konnten durch Repletion wieder annähernd auf das Ausgangsniveau gebracht werden.

Untersuchungen von OTT et al. (1964) an Lämmern ergaben im Gegensatz zu den oben zitierten Rattenversuchen eine sowohl gegenüber der Depletions- als auch der Kontrollgruppe signifikant erhöhte Zinkkonzentration der Leber bei Repletion mit 100 mg Zn/kg Futter. Demnach könnte beim Schaf mit genügend hoher Dosierung möglicherweise eine gewisse Zinkspeicherung in der Leber erreicht werden.

Die Zinkkonzentration im Frischgewicht von Herz, Niere, Milz und Pankreas zeigte beim Schaf ebenfalls einen ausgeprägten Repletionseffekt. Ähnlich wie bei den an Ratten gewonnenen Ergebnissen wurden die Zinkwerte der Kontrolltiere bei diesen Organen jedoch nicht völlig erreicht (OTT et al., 1964). Ein unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführter Versuch an Kälbern (OTT et al., 1965 a) brachte für die Repletionsgruppe allerdings nahezu gleich hohe Zinkwerte im Frischgewebe wie in der Kontrollgruppe. Bei Blutserum und Niere war der Zinkspiegel nach zehnwöchiger Repletion höher als bei Normalernährung. Da Serum- und Nierenanalysen jeweils nur von einem Tier stammen, können sie infolge fehlender statistischer Prüfung jedoch nur Anhaltspunkte bieten und kaum Allgemeingültigkeit beanspruchen.

In den Repletionsstudien von MILLS et al. (1965) an Lämmern ergab sich bei oraler Applikation von täglich 20 mg Zn je Tier innerhalb von wenigen Tagen ein bemerkenswert rasches Verschwinden aller durch die vorausgegangene Depletion evident gewordenen Mangelercheinungen. Zinkgehalte wurden dabei nicht untersucht. Der Zinkspiegel im Blutplasma von Lämmern und Kälbern reagierte in den Versuchen von MILLS et al. (1967 b) sehr rasch und deutlich auf eine Repletion. Die bereits früher getroffene Feststellung, daß im Blutserum die höchste Dynamik des Zinks zu verzeichnen ist, wird dadurch erneut bestätigt.

MILLS et al. (1967 b) schließen aus den im Gegensatz zu anderen Spurenelementen bei Zink je nach Versorgung sehr stark schwan-

kenden Serumwerten auf ein geringes Vermögen von Schaf und Rind, Zink in verfügbarer Form zu speichern.

Faßt man die bisherigen Ergebnisse über die Repletion von Zink zusammen, so zeigt die Ratte bei nahezu allen bisher untersuchten Organen echte Repletionseffekte. Die Zinkkonzentration der normal ernährten Kontrolltiere wird dabei allerdings in den meisten Fällen - zumindest während der bisher untersuchten Zeiträume - nicht völlig erreicht. Die ergänzend angeführten Untersuchungen an jungen Wiederkäuern bestätigen im wesentlichen diese Befunde, deuten aber auch die Möglichkeit artspezifischer Unterschiede an.

### 2.3 Zinkbedarf, -mangelsymptome und -toxizität bei der Ratte

#### 2.3.1 Bedarf wachsender Ratten

Bei der Betrachtung des Bedarfs ist grundsätzlich zwischen Minimal- und Optimalbedarf zu unterscheiden. Während der Minimalbedarf an einem bestimmten Nähr- oder Wirkstoff bereits dann gedeckt ist, wenn Mangelercheinungen in Form pathologischer Veränderungen ausbleiben, ist der Optimalbedarf durch Höchstleistungen ohne Beeinträchtigung der Gesundheit gekennzeichnet (KIRCHGESSNER und FRIESECKE, 1966). Zwischen Minimal- und Optimalbedarf liegt der suboptimale Bereich.

Diese Abgrenzungen gelten prinzipiell auch für den Zinkbedarf der Ratte. Bei den bisherigen Untersuchungen wurde jedoch in der Regel nicht zwischen verschiedenen Bedarfsbereichen unterschieden.

HOVE et al. (1937) führten Versuche zur Ermittlung des Zinkbedarfes wachsender Ratten anhand einer bei TODD et al. (1934) und STIRN et al. (1935) beschriebenen semisynthetischen Caseindiät durch. Während mit 22 µg Gesamtzinkzufuhr pro Tier und Tag Mangelercheinungen und reduziertes Wachstum zu verzeichnen waren, erbrachte eine Steigerung der Tagesdosis von rund 40 auf

300  $\mu\text{g}$  kein verbessertes Wachstum mehr. HOVE et al. (1937) unterstellten auf Grund dieser Ergebnisse einen Tageszinkbedarf von 40  $\mu\text{g}$  je Ratte, entsprechend etwa 4 mg Zn pro kg Diät. Die Autoren deuteten jedoch ein Jahr später (HOVE et al., 1938) an, daß diese Bedarfsangabe für optimales Wachstum doch zu gering sein könnte und verabreichten in der dort publizierte Arbeit bei ähnlicher Diät 100  $\mu\text{g}$  Zn je Tier und Tag, um den Bedarf sicher zu decken. Trotzdem blieb das frühere Ergebnis über viele Jahre unangefochten und war Grundlage der einheitlich bei 40  $\mu\text{g}$  je Tier und Tag bzw. 4 mg pro kg Diät liegenden Bedarfsangaben von CUTHBERTSON (1957), HAGEMANN (1960) JUNG (1962), McCOY (1967) und BRÜGGEMANN et al. (1964).

Dieser zunächst sehr niedrig angesetzte Zinkbedarf war sicherlich mit ein Grund dafür, daß Zinkmangelsituationen unter Berücksichtigung der vergleichsweise hohen Gehalte in Futtermitteln von seiten der Tierernährung längere Zeit für unbedeutend, wenn nicht gar unmöglich gehalten wurden.

FORBES und YOHE (1960) konnten nachweisen, daß der Zinkbedarf wachsender Ratten wesentlich höher liegt, als früher angenommen wurde. Bei Verwendung von Casein als Proteinträger in der Diät betrug der Bedarf an Zink 12 mg pro kg Futter (12 ppm). Eine Diät mit Sojaprotein dagegen ergab einen Zinkbedarf von 18 mg pro kg Futter. Die große Differenz zu den Ergebnissen von HOVE et al. (1938) dürfte in erster Linie auf damals noch weit größere analytische Schwierigkeiten sowie möglicherweise auf eine unkontrollierte Zinkeinschleppung durch Trinkwasser und Metallkäfige bei den Versuchen dieser Autoren zurückzuführen sein.

Den im Vergleich zu Casein bei Sojaprotein erhöhten Zinkbedarf bestätigen auch MÜLLER und KIRCHGESSNER (1967) für den Zinkbedarf von Mastküken. Danach reichen für Broilerdiäten bei Verwendung von tierischen Proteinen Zinkgehalte von 15 - 20 mg je kg Futter aus, während bei Sojaproteindiäten zwischen 30 und 60 mg Zn je kg Futter notwendig sind. Für den Zinkbedarf von Eerkeln konnten ähnliche Unterschiede festgestellt werden (SHANKLIN et al., 1968).

Die Ursache der schlechteren Zinkverwertung bei vielen pflanzlichen Proteinen liegt offensichtlich in deren Phytinsäuregehalt

(O'DELL und SAVAGE, 1960). Bei Stoffwechselstudien an Ratten kamen LIKUSKI und FORBES (1965) zu dem Ergebnis, daß Phytinsäure in der Diät die Zinkabsorption stört; ebenso wirkte sich ein hoher Calciumspiegel negativ auf die Zinkverwertung aus. Selbst bei 18 ppm Zink in der Diät führte ein Calciumgehalt von 1,2 % zu verringertem Wachstum und verschlechterter Futterverwertung (CABELL und EARLE, 1965), so daß die Zinkversorgung noch suboptimal war.

In den Bedarfsnormen des NATIONAL RESEARCH COUNCIL (1962) werden, gestützt auf die Arbeit von FORBES und YOHE (1960), 120 µg Zn Tagesbedarf oder rund 12 mg pro kg Diät für wachsende Ratten angegeben. Auch QUARTERMAN (1967 a) und COATES et al. (1969) schließen sich mit ihren Angaben diesen Empfehlungen an, weisen jedoch auf den bereits erwähnten Bedarfsanstieg bei Sojaproteindiäten hin. Der von MOSES und PARKER (1964) als ausreichend ermittelte Zinkgehalt von 10 ppm dürfte an der unteren Grenze des Bedarfsniveaus liegen. Die bei HENNIG und ANKE (1966) angegebene Norm von 30 ppm Zn in der Trockenmasse enthält demgegenüber einen erheblichen Sicherheitszuschlag.

Zusammenfassend läßt sich anhand der neueren Literatur für das Wachstum der Ratte ein Zinkbedarf zwischen 10 und 25 mg pro kg Diät angeben. Die großen Unterschiede sind im wesentlichen auf Wechselwirkungen mit anderen Nahrungsbestandteilen zurückzuführen. So bewegt sich z.B. der Bedarf bei hohen Phytinsäure- und Calciumgehalten in der Diät an der oberen, bei Verwendung animalischer Proteinkomponenten und ausgewogenem Mineralstoffverhältnis an der unteren Grenze.

### 2.3.2 Zinkmangelsymptome

Wird der Bedarf des Organismus an einem essentiellen Spurenelement nachhaltig unterschritten, so sind spezifische Mangelercheinungen die Folge. Auf Grund der zu Beginn dieser Arbeit aufgezeigten vielfältigen biochemischen Funktionen des Zinks ist es verständlich, daß eine Unterversorgung an diesem lebensnotwendigen Schwermetall zu tiefgreifenden Stoffwechselstörun-

gen führt. Die zu beobachtenden Symptome sind jedoch vielfach sehr komplexer und allgemeiner Natur.

TODD et al. (1934) und STIRN et al. (1935) berichten erstmals von verringertem Wachstum und Haarausfall bei Zinkmangelratten. Dabei waren sowohl Futteraufnahme als auch Futtermittelverwertung verschlechtert. Das Fell wurde struppig und verlor seinen Glanz; die Haare zeigten ein wolliges Aussehen und fielen später an Nacken und Schultern sowie teilweise auch an der ventralen Körperseite aus. Im Verhalten zeigten die Zinkmangelratten anomale Aktivität und ungewöhnliche Reizbarkeit (STIRN et al., 1935). Histologische Untersuchungen (FOLLIS et al., 1941; MILLAR et al., 1958; FOLLIS, 1966) ergaben, daß die spezifischen Zinkmangelerkrankungen vor allem Haut, Ösophagus und Geschlechtsorgane betreffen. Als erstes histologisches Mangelsymptom stellt sich dabei ein Anstieg der Zahl der epidermalen Zellschichten ein. Damit einher geht eine Vermehrung der basophilen Körner aus Keratohyalin im Stratum granulosum. Im weiteren Verlauf ergibt sich eine Keratinisierung der Haarfollikel, wobei die basalen Haarschäfte allmählich verschwinden. Die Talgdrüsen hingegen zeigen Hypertrophie. Im Stratum spinosum, der Stachelzellenschicht, breiten sich parakeratotische Herde aus (FOLLIS, 1966). Der normale Ablauf der Umwandlungsvorgänge vom Stratum germinativum bis zum Stratum corneum und die damit verbundene Nekrobiose (KRÖLLING und GRAU, 1960) dürfte somit unter dem Einfluß des Zinkmangels schwer gestört sein.

Bei trächtigen Ratten führt Zinkmangel zur Resorption der Embryonen oder zu kongenitalen Mißbildungen der Föten (HURLEY und SWENERTON, 1966). Neuerdings konnten bei Föten ebenfalls histopathologische Veränderungen des Ösophagus als spezifisches Mangelsymptom nachgewiesen werden (DIAMOND und HURLEY, 1970). Auffallend ist bei Zinkmangelratten das weitgehende Verschwinden jeglichen Körperfettes, vor allem im subcutanen Bereich (FOLLIS et al., 1941; FOLLIS, 1966; MILLS et al., 1969). Die Ursachen dafür konnten bisher noch nicht geklärt werden. Bei männlichen Ratten treten Hodenatrophien auf, die sich im Gegensatz zu allen übrigen Mangelsymptomen als irreversibel erwiesen (ELCOATE et al., 1955; MILLAR et al., 1958). Als weitere Zinkmangelsympto-

me gelten verlangsamte Absorption aus dem Darm und erhöhter Harnsäuregehalt im Blut (LEUTHARDT, 1961).

Je nach dem Grad der Unterversorgung an Zink konnten HOVE et al. (1938), FOLLIS et al. (1941), MILLAR et al. (1958), MOSES und PARKER (1964), PRASAD et al. (1967) sowie SWENERTON und HURLEY (1968) unterschiedlich große Wachstumsdepressionen feststellen. Im Extremfall verblieben dabei junge Ratten über mehrere Wochen bei nahezu gleichem Lebendgewicht.

MOSES und PARKER (1964) berichten bei Mangeltieren von reduzierten Hämoglobingehalten des Blutes. Im Gegensatz dazu fand MACAPINLAC (1967) unter ähnlichen Bedingungen deutlich erhöhte Hämoglobinwerte. Bei Küken führte nach RAHMAN et al. (1961) eine Zinkdepletion ebenfalls zu ansteigenden Hb-Gehalten. Diese Autoren vermuten eine mit fortschreitendem Zinkmangel zunehmende physiologische Austrocknung des Blutes, die zu einer relativen Anreicherung des Hämoglobins führt.

Die Einflüsse einer Mangelversorgung auf die Zinkkonzentration und -verteilung in den einzelnen Geweben und Organen wurden bereits weiter oben unter dem Abschnitt Depletion (2.2.4.2) beschrieben.

Eine Reihe von Arbeiten liegt über Enzymaktivitäten bei Zinkmangelratten vor (MACAPINLAC et al., 1966; MACAPINLAC, 1967; MILLS et al., 1967 a; PRASAD et al., 1967; LUECKE et al., 1968; KFOURY et al., 1968). In der Mehrzahl der Untersuchungen zeigte sich dabei eine reduzierte Aktivität der zinkabhängigen Enzyme. Dabei kann mit PRASAD et al. (1967) angenommen werden, daß Enzyme mit hohen Stabilitätskonstanten für Zink erst in einem sehr extremen Mangelstadium in Mitleidenschaft gezogen werden. Nach MILLS et al. (1969) stellt die Aktivitätseinbuße der Pankreascarboxypeptidase das erste Mangelsymptom bei Unterversorgung an Zink dar. Weitere Beweise für die Schwächung der Proteinverdauung konnten jedoch bisher nicht erbracht werden.

SANDSTEAD und SHEPARD (1968) berichten von verschlechterter Wundheilung bei Zinkmangelratten. Ähnliche Ergebnisse liegen auch aus der Humanmedizin (PORIES und STRAIN, 1966; STRAIN und PORIES, 1970) sowie aus Untersuchungen an Rindern (MILLER et al.,

1965) vor. Zinkzulagen erbrachten erwartungsgemäß bei Rindern nur dann einen zusätzlichen Wundheilungseffekt, wenn die vorausgehende Versorgung nicht optimal war (MILLER et al., 1967 c).

Die bei extremer Zinkmangelernährung bereits innerhalb weniger Tage auftretende Anorexie führt nicht nur zu Wachstumsdepressionen und -stillstand, sondern auch zur allgemeinen Entkräftung des tierischen Organismus (MILLS et al., 1969). Mit Hilfe von bereits früher besprochenen pair-fed Kontrollgruppen konnte jedoch nachgewiesen werden, daß keines der Mangelsymptome allein auf die reduzierte Futteraufnahme zurückzuführen ist (PRASAD et al., 1967; MILLS et al., 1969), sondern größtenteils spezifische Zinkmangelschäden vorliegen.

Die auffallend rasche Reaktion der Ratte auf eine Zinkmangeldiät setzt bereits ein, bevor in den Geweben und Organen eine merkliche Depletion auftritt (QUARTERMAN, 1967 a). Obwohl eine hinreichende Erklärung dafür bisher nicht vorliegt, ist anzunehmen, daß der intermediären Verfügbarkeit des Gewebezinks relativ enge Grenzen gesetzt sind.

Bei Zinkzufuhr an die Mangeltiere zeigt sich eine spontane Besserung der Freßlust innerhalb weniger Stunden (MILLS et al., 1969) sowie rasch ansteigendes Wachstum und sukzessives Verschwinden der anatomischen und histologischen Mangelsymptome (MACAPINLAC et al., 1966; QUARTERMAN, 1967 a; MILLS et al., 1967 a; BARNEY et al., 1968).

Mit der aufsehenerregenden Entdeckung von TUCKER und SALMON (1955), nach der die Parakeratose des Schweines prophylaktisch und therapeutisch durch Zinkzulagen zu behandeln ist, wurde eine weltweite Untersuchung von Zinkstoffwechselstörungen an landwirtschaftlichen Nutztieren eingeleitet. Abgesehen von wenigen artspezifischen Abweichungen waren Inappetenz, reduziertes Wachstum, Hodenatrophie bei männlichen Tieren, parakeratose Hautschäden und Alopezie auch bei Rindern (MILLER und MILLER, 1962; MILLER et al., 1965; 1966; OTT et al., 1965 a; PITTS et al., 1966; MILLS et al., 1967 b), Schafen (MILLS und DALGARNO, 1967; MILLS et al., 1967 b), Ziegen (MILLER et al., 1964) und Schweinen (HOEKSTRA et al., 1956; MILLER et al., 1968 a) die häufigsten Mangelsymptome.

### 2.3.3 Toxizität von Zink

Zinkcarbonatzulagen erbrachten nach Untersuchungen von SUTTON und NELSON (1937) bis zu einer Höhe von 0,1 % Zn in der Diät keinen merklichen Einfluß auf Wachstum, Blutbild und Reproduktionsleistung der Ratte. Bei Zinkgehalten von 0,5 % hingegen zeigten sich reduzierte Hämoglobingehalte im Blut und Fortpflanzungsstörungen, während 1 % Zn in der Diät schließlich zu schweren Anämien und Unfruchtbarkeit führte. Vermindertes Wachstum und eine mikrozytäre hypochrome Anämie stellten SMITH und LARSON (1946) bei Zulagen von 0,7 % Zn fest. Durch Zugaben von Kupfer, jedoch nicht von Eisen oder Kobalt, war die Anämie heilbar. Drei Wochen alte Ratten sind nach MAGEE (1963) gegenüber einer Zinkanreicherung von 0,75 % wesentlich empfindlicher als sieben Wochen alte Tiere. Bei intravenöser Injektion an adulte Ratten erwiesen sich Dosierungen von über 800 µg Zn je Tier als toxisch (BRAHMANANDAM et al., 1965).

SADASIVAN (1951 a) berichtet von hohen Mortalitätsraten bei etwa 100 g schweren Ratten, wenn diese 1 % Zinkoxid in der Diät erhielten. Sowohl Futteraufnahme als auch Gewichtszunahmen waren stark reduziert. Die verstärkte Harnsäure- und Kreatininausscheidung bei Zinkintoxikationen (SADASIVAN, 1951 b) deutet auf eine renale Insuffizienz hin. Die Maus scheint im Vergleich zur Ratte gegen überhöhte Zinkzufuhr noch wesentlich empfindlicher zu sein (GUGGENHEIM, 1964).

Nach den Ergebnissen von GRANT-FROST und UNDERWOOD (1958) ist der depressive Effekt des Zinks auf das Wachstum bei 0,5 % Zn in der Diät weitgehend auf die reduzierte Futteraufnahme zurückzuführen, deren Ursache wiederum in der Unschmackhaftigkeit der mit ZnO angereicherten Diät zu suchen sein dürfte. Die Ergebnisse von SMITH und LARSON (1946) bestätigend, kommen GRANT-FROST und UNDERWOOD (1958) zu dem Schluß, daß ein durch Zinküberschuß induzierter Kupfermangel die Ursache der Anämie darstellt. Die Autoren konnten neben vermindertem Körperfettgehalt der Ratten eine erhebliche Verringerung der Kupferretention nachweisen und vermuten darüberhinaus auch auf intrazellulärer Basis einen starken Antagonismus des Zinks zum Kupfer.

Die Verringerung des Kupfergehaltes verschiedener Organe oder des Gesamtkörpers und die gleichzeitig erhöhte Retention von Zink bei Zulagen zwischen 0,5 % - 0,75 % Zink in der Diät geht aus einer Reihe von Untersuchungen an Ratten (COX und HARRIS, 1960; MAGEE und MATRONE, 1960; MAGEE und SPAHR, 1964; MAGEE, 1965; SCHLICKER und COX, 1968; KETCHESON et al., 1969; COX et al., 1969 b) und Rattenföten (SCHLICKER und COX, 1968; COX et al., 1969 b) hervor. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Geflügel (JOHNSON et al., 1962), Schafen (OTT et al., 1966 a) und Kälbern (OTT et al., 1966 b) erzielt. Nach Entzug der überhöhten Zinkzulage erreichte das Serum von Mastkälbern innerhalb von vier Wochen wieder die normalen Zinkwerte, während die Zinkakkumulation in der Leber langsamer depletiert wurde (OTT et al., 1966 b).

Das antagonistische Verhalten zwischen Zink und Kupfer wird auch noch aus folgenden Ergebnissen deutlich. Die Zulage von rund 0,02 % Zink - einer normalerweise völlig harmlosen Dosis - brachte bei mit Kupfer unterversorgten Küken eine deutliche Verschärfung des Kupfermangels (SAVAGE et al., 1963). Umgekehrt konnten SUTTLE und MILLS (1964, 1966) sowie HANRAHAN und O'GRADY (1968) bei Schweinen nachweisen, daß Zinkzulagen die Toxizität einer hohen Kupferdosierung erheblich reduzieren.

Die Ursache für diesen Antagonismus zwischen den beiden Spurenelementen dürfte in ähnlichen Eigenschaften bei komplexchemischen Reaktionen (BERSIN, 1963) liegen.

Rattenversuche von MAGEE und MATRONE (1960) mit radioaktiven Isotopen deuten darauf hin, daß Zink die intermediäre Verfügbarkeit von Kupfer und Eisen hemmt und die renale Ausscheidung erhöht. Für einen störenden Einfluß des Zinks auf die Absorption ergaben sich dabei keine Anhaltspunkte. VAN CAMPEN und SCAIFE (1967) konnten in ihrer Arbeit jedoch eine verringerte <sup>64</sup>Cu-Absorption nachweisen, wenn hohe Zinkmengen direkt in das Duodenum von Ratten appliziert wurden. Intraperitoneale Zinkinjektionen beeinträchtigten dagegen die Kupferabsorption aus dem Darm nicht. Dies läßt darauf schließen, daß es direkt im Intestinaltrakt zu Wechselwirkungen zwischen Kupfer und Zink kommt. Untersuchungen von STARCHER (1969) haben neuerdings ebenfalls

gezeigt, daß Zink die Kupferabsorption inhibieren kann. Es ergaben sich dabei Hinweise für einen Antagonismus dieser Schwermetalle bei der Bindung an bestimmte Proteine der Darmwand.

Auch eine Reduzierung des Eisengehaltes in der Rattenleber bei hohen Zinkzulagen (0,5 - 0,75 % Zn in der Diät) wurde in vielen Untersuchungen nachgewiesen (MAGEE und MATRONE, 1960; COX und HARRIS, 1960; MAGEE und SPAHR, 1964; MAGEE, 1963, 1965; KINNAMON, 1966; SETTLEMIRE, 1967; KETCHESON et al., 1969). Nach KINNAMON (1966) wird die Absorption von <sup>59</sup>Fe durch Zink nicht vermindert, sondern es liegt eine Störung im intermediären Stoffwechsel mit erhöhter Exkretion und veränderter Verteilung des Eisens im Körper vor. Damit dürfte die Verfügbarkeit dieses Spurenelementes gestört sein. Übereinstimmend mit KINNAMON (1966) konnten SETTLEMIRE und MATRONE (1967 a) ebenfalls keine Beeinflussung der Eisenabsorption durch Zinkzulagen feststellen.

Die Fraktionierung des Eisens in der Rattenleber ergab, daß durch alimentäre Zulagen von 0,4 - 0,75 % Zink der Eisenanteil im Ferritin um 90 % reduziert wird. Dabei scheinen die exzessiven Zinkzugaben zur Synthese eines Zinkporphyrins zu führen (SETTLEMIRE, 1967). Die Bildung eisenarmen Ferritins bei 0,75 % Zn in der Diät konnten neuerdings COLEMAN und MATRONE (1969) bestätigen. Die Ferritinsynthese selbst wird nach SETTLEMIRE und MATRONE (1967 a) durch hohe Diätzinkgehalte jedoch nicht beeinträchtigt. Die beiden Autoren vermuten deshalb, daß Zink sowohl den Einbau von Eisen in das Ferritin als auch dessen Freigabe stört. Darüberhinaus zeigte sich eine um 80 % reduzierte Lebensdauer der Erythrozyten, während der Einbau des Eisens in das Hämoglobin nicht beeinflusst wurde (SETTLEMIRE, 1967; SETTLEMIRE und MATRONE, 1967 b).

Ähnliche Schäden wie die oben für Kupfer und Eisen beschriebenen fanden STEWART und MAGEE (1964) im Calcium-, Phosphat- und Magnesiumstoffwechsel der Ratte. Nach einwöchiger Applikation von 0,75 % Zn in der Diät ergab sich eine hochsignifikante Abnahme der Ca-, P- und Mg-Retention. Gleichzeitig war die rektale Ausscheidung dieser drei Mengenelemente erhöht. Eine Abschwächung der Toxizität exzessiver Zinkzulagen erreichten VOHRA und KRATZER (1968) bei Putenküken durch die Zugabe von ÄDTA.

Die Höhe der toxischen Zinkdosis wird auch durch die Art des Nahrungsproteins beeinflusst. So konnten McCALL et al. (1961) zeigen, daß Sojaprotein wesentlich besser als Casein vor Zinkintoxikationen zu schützen vermag. Auf die bei Sojaprotein verschlechterte Zinkverwertung wurde bereits unter 2.3.1 (Zinkbedarf) hingewiesen.

#### 2.4 Zur Absorption und Retention von Zink

Der Mechanismus der Zinkabsorption ist noch weitgehend ungeklärt. Nach übereinstimmenden Ergebnissen von PEARSON et al. (1966) und SAHAGIAN et al. (1967) bei in-vitro-Studien am Dünndarm der Ratte bedarf die Zinkabsorption keiner Stoffwechselenergie und stellt mithin keinen aktiven Transport dar. Demnach wird der Transport weitgehend von den Diffusionseigenschaften des Ions bestimmt.

Untersuchungen von COTZIAS et al. (1962) an Mäusen hingegen ergaben, daß der Gastrointestinaltrakt bei der homöostatischen Aufrechterhaltung des Zinkstoffwechsels eine wichtige Rolle spielt. Wahrscheinlich werden dabei sowohl Absorption als auch Exkretion des Zinks über einen Rückkoppelungsmechanismus ("feedback mechanism") reguliert.

Den Hauptabsorptionsort für Zink stellt die Schleimhaut des Dünndarms dar (KOLB, 1967; FORBES, 1967). Dabei spielt das Duodenum trotz seiner geringen Ausdehnung eine besondere Rolle (BRUNE, 1969). Versuche mit  $^{65}\text{Zn}$  ergaben bei Ratten die weitest- aus höchste Absorptionsrate im Duodenum, während im Jejunum und Ileum nur wenig und im Magen nahezu kein Zink absorbiert wurde (VAN CAMPEN und MITCHELL, 1965). Unter in-vitro-Bedingungen zeigten dagegen die distalen Segmente des Rattendünndarms höhere Absorptionseffekte als die proximalen (PEARSON et al., 1966).

Etwas andere Verhältnisse liegen offenbar beim Wiederkäuer vor. Für das Rind fanden MILLER und CRAGLE (1965) bereits im Abomasum eine Absorptionsrate von 35 % der oral verabreichten Dosis. Im

Pansen des Lammes konnten ARORA et al. (1969) ebenfalls eine hohe Zinkabsorption nachweisen. Im Vergleich zu allen anderen Bereichen des Intestinaltraktes wurde dort pro kg Frischgewebe am meisten <sup>65</sup>Zn aufgenommen.

Die Höhe der Zinkabsorption in % des Angebots ist stark altersabhängig. Nach BALLOU und THOMPSON (1961) ist bei jungen Ratten mit zunehmendem Alter ein deutliches Absinken der Absorptionsrate zu verzeichnen. MILLER und CRAGLE (1965) fanden in Untersuchungen an Rindern eine Zinkabsorption von 55 % bei Kälbern, während Jungrinder nur 20 % und Kühe schließlich nur mehr 12 % der Gesamtzufuhr absorbierten. Ähnliche Beobachtungen liegen auch beim Schwein (KIRCHGESSNER und OELSCHLÄGER, 1961) und aus der Humanmedizin (VOROBEVA, 1967) vor.

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß die Zinkabsorption der Ratte mit steigender Dosis prozentual absinkt (BALLOU und THOMPSON, 1961; BECKER et al., 1964; HETH et al., 1966; BOHNE et al., 1967). Erst bei extrem hoher Zufuhr wird das Regulationsvermögen des Organismus überfordert und es treten die weiter oben beschriebenen toxischen Erscheinungen auf.

Darüberhinaus spielt die Zusammensetzung der Gesamtdiät eine entscheidende Rolle für das Ausmaß der Zinkabsorption. Eine große Zahl von antagonistischen und synergistischen Wechselwirkungen ist bereits bekannt, wenn auch häufig noch nicht endgültig geklärt (HOEKSTRA, 1964; FORBES, 1967).

Bei erhöhter Zufuhr an Vitamin D konnte bei Ratten (BECKER und HOEKSTRA, 1966) und Geflügel (WORKER und MIGICOVSKY, 1961; SCHISLER und KIENHOLZ, 1967) eine vermehrte Zinkretention festgestellt werden. Nach BECKER und HOEKSTRA (1966) liegt jedoch kein direkter Einfluß auf die Zinkabsorption vor, sondern das Vitamin D bewirkt über seinen fördernden Einfluß auf Knochenwachstum und Calcifizierung einen erhöhten Zinkbedarf, der auf Grund der homöostatischen Regulation zu erhöhter Absorption führt.

Durch Zulagen an Vitamin B<sub>6</sub> erhöhte sich der Zinkansatz beim wachsenden Schwein sehr wesentlich (KIRCHGESSNER, 1962 b), während bei Mangel an diesem Vitamin eine verminderte Retention von Zink festzustellen war (KIRCHGESSNER et al., 1962).

Eine erhöhte Zinkretention wurde beim Schwein auch durch Zulagen an Calciumcarbonat erreicht (KIRCHGESSNER et al., 1960 a; KIRCHGESSNER, 1965). Es liegen jedoch auch gegensätzliche Befunde aus Versuchen an Schweinen und Ratten vor (HOEKSTRA, 1964; FORBES, 1960; FORBES und YOHE, 1960; BECKER et al., 1964).

KIRCHGESSNER und WESER (1963) konnten zeigen, daß eine Zulage von 0,1 % Kupfersulfat beim Schwein zu erhöhter Zinkretention führt. Wie Dialysestudien in vitro ergaben, dürfte dabei das überschüssige Kupfer aufgrund seiner höheren Stabilitätskonstanten Zink aus der komplexen Bindung mit den Nahrungsproteinen verdrängen und somit verbesserte Absorptionsbedingungen für das Zinkion schaffen.

Der Zusatz von Chlortetracyclin in nutritiver Dosis erbrachte bei Schwein (KIRCHGESSNER et al., 1960 b; KIRCHGESSNER, 1961), Huhn (KIRCHGESSNER und FRIESECKE, 1965) und Ratte (KIRCHGESSNER und WESER, 1965 c) jeweils eine deutlich erhöhte Zinkretention. Die nach GROTH (1959) bei Antibiotikafütterung zu beobachtende funktionelle Hypertrophie der Darmschleimhaut könnte in diesem Zusammenhang über eine Verbesserung der Absorptionsbedingungen von entscheidender Bedeutung sein.

Versuche an Küken (POPPE, 1968) ergaben keine gravierenden Unterschiede bei der Retention von Zink, wenn dieses als Sulfat, Chlorid, Nitrat oder Acetat gereicht wurde. Allerdings lagen die Zinkgaben bereits erheblich über dem Optimalbedarf, so daß die Empfindlichkeit der Methode nicht besonders hoch gewesen sein dürfte. In einem einfachen Wachstumstest an Küken hatte EDWARDS (1959) bereits früher keinen wesentlichen Unterschied bei der Verwertung des Zinks aus Sulfat, Carbonat und Oxid festgestellt, während sich Zinksulfid als nahezu unverwertbar erwies. Beim Schwein wird zugelegtes Zinksulfat schlechter absorbiert und retiniert als das im Futter enthaltene Zink (KIRCHGESSNER und OELSCHLÄGER, 1961).

Unter Berücksichtigung der vielfältigen angeführten Einflüsse auf die Zinkabsorption ist es verständlich, daß die Absorptionsraten von Fall zu Fall extrem hohen Schwankungen unterliegen. So ermittelten FORBES und YOHE (1960) in Stoffwechselbilanzversuchen an Ratten eine scheinbare Zinkabsorption aus Casein von

84 %, während diese für zugesetztes Zinkcarbonat 51 % und aus isoliertem Sojaprotein nur 44 % betrug. Ratten, die auf eine gereinigte zinkarme Diät gesetzt wurden, absorbierten bei BECKER et al. (1964) geringe Gaben an  $^{65}\text{Zn}$  zu annähernd 100 %. Auch HETH et al. (1966) fanden bei Zinkmangeldiät (2,5 ppm Zn) auf Caseinbasis Absorptionsraten für  $^{65}\text{Zn}$  von 95 - 98 %, die bei ausreichender Grundversorgung aus der Diät (20 ppm Zn) auf 61 - 74 % absanken.

BOHNE et al. (1967) berichten von Absorptionsraten zwischen 10 und 20 %, wenn an 150 bis 200 g schwere Ratten etwas über dem Bedarf liegende Dosen an  $^{65}\text{Zn}$  oral appliziert wurden. Die geringste aus der verfügbaren Literatur zu entnehmende Absorption von Zink stellten mit rund 5 % FEASTER et al. (1955) bei adulten Ratten fest, die mit einer praktischen Diät gefüttert und zusätzlich mit radioaktivem Zink versorgt wurden.

Für eine vermutete Zinkaufnahme durch die Haut fehlen bisher noch exakte Beweise (HENNIG und ANKE, 1966). Dagegen konnten GUNN und GOULD (1958) zeigen, daß das im Ejakulat enthaltene Zink durch die weiblichen Genitalorgane absorbiert wird und zwei Stunden nach der Ejakulation in der Rattenleber nachzuweisen ist.

## 2.5 Exkretion von Zink

Wie die meisten Spurenelemente wird auch Zink zu mehr als 95 % über den Kot ausgeschieden (DRINKER et al., 1927; KIRCHGESSNER und FRIESECKE, 1966; BOHNE et al., 1967; KIRCHGESSNER, 1970). Selbst bei intravenöser Gabe von  $^{65}\text{Zn}$  laufen nach Untersuchungen von BRAHMANANDAM et al. (1965) an Ratten nur zwischen 10 - 15 % der Gesamtausscheidung des Isotops über den Harn.

Die Hauptexkretion des endogenen Zinks erfolgt über die Sekretion des Pankreas in den Darm, während der Zinkausscheidung via Gallensaft nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt (ORTEN, 1966). Geringe Zinkmengen werden mit dem Schweiß ausgeschieden (KOLB, 1967).

Bei Schweinen ermittelten KIRCHGESSNER und OELSCHLÄGER (1961) im Stoffwechselfersuch eine renale Zinkexkretion von rund 2 % der Gesamtausscheidung einschließlich des nicht absorbierten alimentären Anteils. Nur in Ausnahmefällen ändert sich dieser Betrag wesentlich. So führen erhöhte Calciumgaben (KIRCHGESSNER et al., 1960 a) und nutritive Zulagen von Chlortetracyclin (KIRCHGESSNER et al., 1960 b) zu einer Reduzierung der Zinkausscheidung im Harn. Hingegen verursacht die parenterale Applikation starker Komplexbildner, wie Äthylendiamintetraacetat (ÄDTA) oder Diäthylentriaminpentaacetat (DTPA), eine rasche Zunahme der renalen Zinkexkretion bei Ratten (BOHNE et al., 1967; HAVLICEK, 1967). Einen ähnlichen Effekt zeigen orale Gaben von ÄDTA an Kälber und Ziegen (POWELL, 1967; POWELL et al., 1967).

Durch die teilweise Mobilisierung endogener Zinkreserven mittels injizierter Chelatbildner, wie dies HAVLICEK (1967) an der Ratte zeigen konnte, erhöht sich im Normalfalle die enterale Absorption des Organismus. Daraus kann sich wiederum eine Verringerung der rektalen Zinkausscheidung ergeben.

## 2.6 Zur Ermittlung relativer Absorptionsraten in vivo

KIRCHGESSNER und Mitarbeiter konnten in einer Reihe von Arbeiten grundlegende Gesetzmäßigkeiten bei der Absorption des Kupfers aufzeigen (KIRCHGESSNER und WESER, 1963, 1965 a,b,c; WESER, 1964; WESER und KIRCHGESSNER, 1965 a,b,c; KIRCHGESSNER et al., 1967 a,b; GRASSMANN und KIRCHGESSNER, 1969; KIRCHGESSNER und GRASSMANN, 1970 a,b). Während Dialyseversuche in vitro zur Klärung von Teilfragen bei der Absorption beitrugen, konnte mit Hilfe von Leberspeichertests an Ratten die Kupferretention unter den verschiedensten Ernährungsbedingungen ermittelt werden.

Da die Leber zum einen gegenüber dem restlichen Körpergewebe die doppelte Kupferkonzentration je g Frischsubstanz aufweist und zum anderen immerhin rund 10 % des Gesamtkupfers enthält, erscheint sie als Indikator zur Untersuchung relativer Unterschie-

de bei der Cu-Absorption gut geeignet (KIRCHGESSNER und WESER, 1965 b). In einem Versuch mit Cu-Aminosäurenkomplexen konnten KIRCHGESSNER et al. (1967 a) weiterhin nachweisen, daß der Leberkupfergehalt wesentlich empfindlicher auf Änderungen bei den Absorptionsverhältnissen reagiert als der Kupferstatus im übrigen Rattenkörper oder in der Niere.

Nachdem Kupferzulagen im bedarfsdeckenden Bereich den Gehalt der Leber an diesem Spurenelement nur geringfügig und mit erheblicher Streuung erhöhen, können Änderungen der Absorptionsrate am besten nach vorausgegangener Cu-Depletion festgestellt werden. Entsprechende Versuche ergaben dabei eine gute Depletierbarkeit des Kupferspeichers in der Leber mit Hilfe einer halbsynthetischen gereinigten Mangeldiät. Bei jungen entwöhnten Ratten waren normalerweise Depletionszeiten zwischen 18 und 28 Tagen erforderlich, um ein einheitlich niedriges Kupferniveau der Leber zu erreichen. Für den anschließenden Zulageversuch erwiesen sich zwei Wochen als optimale Laufzeit (KIRCHGESSNER und WESER, 1965 b).

Grundsätzlich lassen die Ergebnisse von Leberspeichertests keine Aussagen über die absolute Höhe der Kupferabsorption zu. Sie erlauben jedoch die Ermittlung relativer Absorptionsraten, wenn unter sonst gleichen Bedingungen zum Beispiel verschiedene Spurenelementkomplexe der Nahrung getestet werden.

Über systematische Leberspeichertests bei Zink wurde bisher noch nicht berichtet. Die im obigen Literaturteil zitierten Arbeiten liefern meist nur am Rande Hinweise über die Eignung bestimmter Gewebe zur Charakterisierung des Zinkstatus im tierischen Organismus. Diese sporadischen Resultate lassen jedoch vermuten, daß sich Zink in mancher Hinsicht anders verhält als Kupfer. Für die Leber ergeben sich auf Grund der bisherigen Ergebnisse zusammenfassend folgende Abweichungen:

1. Der absolute Gehalt der Leber im Vergleich zum Ganzkörper beträgt bei Zink nur etwa 3 - 5 %, während er sich beim Kupfer auf 10 % beläuft.
2. Die Zinkkonzentration der Leber, bezogen auf Frischgewicht oder Trockensubstanz, liegt nur rund 40 % höher als im Restkörper. Während die Kupferkonzentration absolut zwar um eine

Zehnerpotenz niedrigere Werte aufweist, ist sie relativ zur Konzentration des Restkörpers in der Leber mehr als doppelt so hoch.

3. Eine Zinkdepletion in der Leber scheint nach bisherigen Teilergebnissen nicht oder nur in unzureichendem Maße möglich zu sein.

Es dürfte damit fraglich sein, ob sich der Zinkgehalt der Leber als Indikator zur Messung relativer Absorptionsraten eignet. KIRCHGESSNER und MÜLLER (1968) kommen auf Grund ihrer obengenannten Untersuchungen an Mastküken zu dem Ergebnis, daß bei Eisen und Zink im Gegensatz zu Kupfer und Kobalt die Gehalte der Leber als weniger gut geeignet für das Studium von Absorptions- und Retentionsfragen erscheinen.

Wie bereits ausgeführt (Kapitel 2.2) enthalten Skelett, Haut und Haare vergleichsweise hohe Konzentrationen und hohe absolute Anteile an Zink, so daß sie bei ausreichender Dynamik eventuell zur Repräsentation des Zinkstatus in der Gesamtrate herangezogen werden könnten.

### 3. EXPERIMENTELLER TEIL

#### 3.1 Problemstellung

Die Gesetzmäßigkeiten und Mechanismen der Zinkabsorption sind, wie anhand der Literatur aufgezeigt wurde, noch weitgehend ungeklärt. Die vorliegende Arbeit soll durch Depletions- und Repletionsstudien in erster Linie Grundlagen zur Methodik von indirekten Absorptionsmessungen für dieses essentielle Spurenelement liefern.

Neben der Leber sind dabei auch eine Reihe anderer Organe und Gewebe auf ihre Eignung zu prüfen, den Zinkstatus im Gesamtorganismus zu repräsentieren. Die spätere Auswahl richtet sich im wesentlichen nach folgenden Hauptkriterien:

1. Im Vergleich zum Gesamtkörper sind sowohl möglichst hohe Zinkkonzentrationen als auch insgesamt genügend hohe absolute Mengen erforderlich.
2. Die Dynamik des Zinks bei Depletion und Repletion soll etwa der des Gesamtkörpers entsprechen oder besser noch darüber liegen.
3. Eine exakt definierte Probenahme muß gewährleistet sein.

Wegen des großen analytischen Aufwandes und der geringeren Dynamik des Gesamtzinkgehaltes sollte die Ganzkörperanalyse für spätere Untersuchungen nur als Ultima ratio in Betracht gezogen werden.

Das Studium der Zinkdepletion bei der Ratte setzt zunächst die Herstellung und Prüfung einer halbsynthetischen Mangeldiät voraus. Bei den Depletions- und Repletionsversuchen dürften sich außerdem Hinweise für den minimalen und optimalen Zinkbedarf ergeben. Ebenso erscheint es angebracht, die bei fortschreitender Depletion eventuell auftretenden Mangelsymptome zu verfolgen sowie zu prüfen, bis zu welchem Grade sich diese Schäden bei nachfolgender Repletion als reversibel erweisen.

Die Fülle der erforderlichen Zinkuntersuchungen verlangt einen hohen analytischen Aufwand, so daß der Übergang zu neuen Untersuchungsmethoden eine wesentliche Beschleunigung bringen könnte.

## 3.2 Versuchsplanung und Methodik

### 3.2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere bieten sich aus technischen und analytischen Gründen Ratten an. Die ingezüchtete Albinoratte ist wie kein zweites Labortier Studienobjekt für die verschiedensten ernährungsphysiologischen Fragestellungen.

Bei sämtlichen Versuchen im Rahmen dieser Arbeit fanden weiße, männliche SPF-Sprague-Dawley-Ratten der Kolonie WIGA München Verwendung, die als entwöhnte Jungtiere mit einem Durchschnittsgewicht von 40 - 45 g im Alter von rund 20 Tagen bezogen wurden. Auch KIRCHGESSNER und WESER (1965 b) bedienten sich bei ihren Arbeiten über die Kupferabsorption dieses Rattenstammes.

### 3.2.2 Haltung der Laborratten

Um jegliche unkontrollierte Spurenelementaufnahme aus der Umgebung auszuschließen, war es notwendig, die Ratten in völlig metallfreien Käfigen zu halten. Kunststoffkäfige aus Makralon wurden dazu mit Bodeneinlagen und Abdeckungen aus Glas und Polymetacrylsäureester (Plexiglas) versehen.

Das im nächsten Kapitel beschriebene Trinkwasser wurde täglich erneuert und zur freien Aufnahme in Polyäthylenflaschen, die mit einem Saugrohr aus Glas versehen waren, gereicht.

In ein- bis zweitägigen Abständen wurden die Käfige gereinigt und gründlich mit aqua dest. und anschließend mit aqua bidest. gespült, um eine Zinkeinschleppung über das Waschwasser zu vermeiden.

Die Unterbringung der Käfige erfolgte in einem klimatisierten Raum bei rund 23°C und etwa 60 % relativer Luftfeuchte, wie es auch BRÜGGEMANN et al. (1964) als Optimalbereich für wachsende Ratten angeben.

Auf die verschiedentlich bei Spurenelementmangeluntersuchungen zusätzlich vorgenommene Filterung der Luft (MILLAR et al., 1958;

SMITH und SCHWARZ, 1967) konnte angesichts der Abgeschlossenheit und Staubarmut des gewählten Rattenraumes verzichtet werden.

### 3.2.3 Herstellung der gereinigten halbsynthetischen Diät

Nur bei synthetischen oder semisynthetischen Diäten sind die Nahrungskomponenten chemisch eindeutig definiert. Auf diese Weise sind exakt reproduzierbare Ergebnisse möglich. Für die vorliegende Arbeit mußte zunächst eine zur Depletion der Tiere geeignete Zinkmangelration entwickelt werden.

Um in der Grunddiät optimale Verwertungsverhältnisse für Zink zu gewährleisten, wurde Casein als Eiweißkomponente gewählt, obwohl mit Sojaprotein - wie im Literaturteil (Kapitel 2.3.1) ausgeführt - ein Zinkmangel leichter zu induzieren gewesen wäre.

Die von KIRCHGESSNER und WESER (1965 a) verwendete Rattendiät nach JÜRGENS (1951) wurde in einigen Punkten modifiziert. Zur Verbesserung der biologischen Eiweißwertigkeit diente ein Zusatz von 0,2 % DL-Methionin zur Gesamtdiät. Die in den Versuchen verwendete Ration ist in Übersicht 8 wiedergegeben.

Die für das Erreichen von Depletionseffekten notwendige Minimierung des Zinkspiegels in der Diät erforderte umfangreiche Untersuchungen bei den Einzelkomponenten. Die Ergebnisse dieser Zinkanalysen aus den verschiedensten Diätkomponenten, Provenienzen und Herstellungschargen sind in Tabelle 2 im Anhang aufgeführt.

Sämtliche anfangs untersuchten, im Handel befindlichen Caseine verschiedener Herkünfte und Reinheitsgrade erwiesen sich mit 40 - 60 mg Zn/kg TS als viel zu zinkreich. In einer Serie von stufenweisen Fällungsversuchen wurde deshalb das von WESER (1964) angegebene Verfahren zur Gewinnung von Casein aus Frischquark geprüft und etwas abgeändert. Neben wiederholtem Umfällen und Auswaschen waren insbesondere mehrere Ionenaustauscher beziehungsweise Komplexbildner in ihrer Wirkung auf den Schwermetallgehalt des Endproduktes zu erproben. Der Zusatz von ver-

Übersicht 8: Zusammensetzung der Rattendiät

Komponente	Anteil in %
Casein	25,0
Stärke	30,0
Saccharose	27,1
Kokosfett	8,7
Cellulose	3,0
Mineralstoffmischung	4,0*
Vitaminvormischung	2,0**
DL-Methionin	0,2
	100,0

\*) Mineralstoffmischung pro kg Diät:

NaCl p.a. 1,148 g; NaHCO<sub>3</sub> p.a. 1,224 g; Ca(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·5 H<sub>2</sub>O (Ca-Lactat) 14,0 g; Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> sicc. p.a. 6,0 g; FeCl<sub>3</sub>·6 H<sub>2</sub>O p.a. 1,284 g; MgSO<sub>4</sub>·7 H<sub>2</sub>O p.a. 2,20 g; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> p.a. 10,247 g; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O p.a. 3,840 g; KJ p.a. 36,0 mg; CuSO<sub>4</sub>·5 H<sub>2</sub>O p.a. 12,4 mg; MnCl<sub>2</sub>·4 H<sub>2</sub>O p.a. 8,0 mg; NaF p.a. 1,2 mg.

\*\*\*) Vitaminvormischung pro kg Diät:

Vitamin A 3000 I.E.; Vitamin D<sub>3</sub> 300 I.E.; α-Tocopherolacetat 100 mg; Menadion-Natriumbisulfit 5 mg; Thiamin-mononitrat 5 mg; Riboflavin 10 mg; Pyridoxin-hydrochlorid 5 mg; Ca-D-Pantothenat 50 mg; Nicotinsäure 20 mg; Cholinchlorid 1000 mg; Folsäure 0,2 mg; Vitamin B<sub>12</sub> 25 µg; Saccharose ad 20 g.

schiedenen Ionenaustauschern brachte dabei keine befriedigenden Resultate. Demgegenüber ergaben sich bei Anwendung von ÄDTA (MERCK Titriplex III p.a.), das vor der Trockenpräparation sorgfältig ausgewaschen wurde, deutliche Effekte. Die Ergebnisse (Anhang, Tabelle 2) zeigten insgesamt, daß bei zweimaligem Umfällen des Caseins unter Zusatz von 4 g ÄDTA je kg Frischquark gut reproduzierbar ein sehr reines Endprodukt mit rund 2 - 4 mg Zn/kg TS zu erhalten war. Für die ersten beiden Versuche wurde ausschließlich nach diesem im Anhang wiederge-

gebenen Verfahren aus Frischquark dargestelltes Casein verwendet. Nachdem sich im weiteren Verlauf der Arbeit ein aus den USA importiertes Casein (DIFCO-BACTO-Casein purified, 0336/17) mit nur durchschnittlich 3,3 mg Zn/kg TS als zinkarm erwies, kam dieses im dritten Versuch im Verhältnis 1:1 mit dem selbst gereinigten Casein zur Anwendung.

Bei allen anderen Diätbestandteilen, wie Stärke, Saccharose, Pflanzenfett und Cellulose, konnten ausreichend zinkarme Provenienzen ermittelt werden, so daß sich eine zusätzliche Reinigung erübrigte. Wie die Analysen (Tabelle 2, Anhang) ergaben, schwankte jedoch der Zinkgehalt häufig von Charge zu Charge, wodurch jeweils eine Vorauswahl erforderlich war. So konnten beispielsweise bei Saccharose sehr zinkarme Lieferungen ermittelt und für die Diät verwendet werden.

Die im Labormischer fertig gemischte Depletionsdiät wurde mit etwas bidestilliertem Wasser angeteigt, in Würfel mit rund 1 cm Kantenlänge geformt und im Umlufttrockenschrank bei 50°C schonend getrocknet. In Übersicht 9 sind die endgültigen Zinkgehalte der verwendeten Diäten angegeben. Die Mangeldiäten weisen mit rund 2 mg/kg TS nur mehr 3,4 % des Zinkgehaltes der vor Versuchsbeginn an die Ratten verfütterten Ration auf. Die Einzelanalysen hierzu befinden sich in Tabelle 3 im Anhang.

Übersicht 9: Zinkgehalte der kompletten Rattendiäten

Diät	Zahl der Analysen	mg Zink/kg TS
Depletionsdiäten:		
Versuch 1	3	1,9 <sub>+0,1</sub>
Versuch 2	3	1,8 <sub>+0,2</sub>
Versuch 3	4	2,2 <sub>+0,2</sub>
vor Versuchsbeginn:		
Fertigfutter der Zuchtanstalt WIGA	3	58,6 <sub>+3,0</sub>

Die <sub>±</sub>-Werte geben die Standardabweichung (s) der Einzelwerte an.

Die Untersuchung des Calciumgehaltes der Diät nach der bei OELSCHLÄGER (1956) angegebenen titrimetrischen Methode, erbrachte mit durchschnittlich 0,48 % Ca in der TS (Tabelle 4, Anhang) Werte, die dem von McCOY (1967) angegebenen Optimalbedarf entsprechen.

Analysen einer Reihe von Wasserproben ergaben hohe Zinkgehalte bei Leitungswasser und geringste Gehalte für Wasser, das in einer Quarzapparatur bidestilliert wurde (Übersicht 10). Die eigenen Ergebnisse stimmen dabei gut mit den von WÖHLBIER et al. (1957), KIRCHGESSNER et al. (1960 a), KIRCHGESSNER und OELSCHLÄGER (1961), SULLIVAN (1962) sowie WÖHLBIER und OELSCHLÄGER (1964) berichteten Werten überein.

Übersicht 10: Zinkgehalte verschiedener Wasserproben

Herkunft	mg Zink/l
Leitungswasser Weihestephan	
a) normal	1,8
b) Warmwasser	3,1
Ionenaustauscherwasser	<0,02
in Quarzapparatur bidest. Wasser	<0,005

Als Trinkwasser kam deshalb, ebenso wie zur Reinigung der Laborgeräte, Glaswaren und Käfige nur bidestilliertes H<sub>2</sub>O in Frage. Um die Gefahr physiologischer Schäden durch das stark hypotonische aqua bidest. auf jeden Fall zu vermeiden, wurden dem mineralstofffreien Wasser 0,014 % NaCl p.a. zugesetzt. Nach den zugrunde gelegten Angaben über den Mineralstoffgehalt von Leitungswasser (WÖHLBIER und OELSCHLÄGER, 1964) konnte damit wieder eine für Trinkwasser normale Osmolarität erreicht werden. Die geringe zusätzliche Natriumzufuhr über die Tränke dürfte den Alkalistoffwechsel keineswegs stören, zumal der Natriumgehalt in der fertigen Zinkmangeldiät mit 0,15 % (Tabelle 5, Anhang) im Vergleich zu den Bedarfsangaben von McCOY (1967) eher an der unteren Grenze des Optimalbedarfes liegt.

### 3.2.4 Zur Methodik der Zinkanalysen

#### 3.2.4.1 Methodenvergleich zwischen Kolorimetrie und Atomarer Absorptionsspektrophotometrie

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit wurden die Zinkanalysen nach der Vorschrift von OELSCHLÄGER (1956) vorgenommen. Das Zink wird dabei nach trockener Veraschung der Probe bei 450°C aus einer salzsauren Lösung mittels des Komplexbildners Diphenylthiocarbazon ("Dithizon") spektralphotometrisch bestimmt. Die Methode liefert in Bereichen zwischen 3 - 15 µg Zink pro Ansatz gut reproduzierbare Ergebnisse und ist auch bei unterschiedlicher Probenzusammensetzung relativ wenig störanfällig. Besonders nachteilig macht sich jedoch der hohe Arbeitsaufwand bemerkbar, der zur eigentlichen Zinkbestimmung aus der Lösung einschließlich der Abtrennung störender Elemente notwendig ist.

Die Suche nach einem Verfahren, das innerhalb kurzer Zeit größere Serien ermöglicht, führte zur Atomaren Absorptionsspektrophotometrie (AAS). Diese erstmals von WALSH (1955) für eine Vielzahl von Metallen vorgeschlagene Methode erlangte in den letzten Jahren große Bedeutung. Eine Reihe von Autoren befaßten sich bisher mit der Anwendbarkeit der AAS zur Zinkbestimmung in verschiedensten Materialien (z.B. GIDLEY und JONES, 1960; GERSTENFELDT, 1962; PRASAD et al., 1965; SPRAGUE und SLAVIN, 1965; WILLIS, 1965; STUPAR et al., 1967) und erzielten mit dieser Methode gute Ergebnisse.

Für die eigenen Untersuchungen stand ab dem zweiten Hauptversuch ein Atomabsorptions-Spektrophotometer der Firma PERKIN-ELMER, Modell 303, zur Verfügung. Nachdem Diätkomponenten und Diäten sowie die Proben von Rattenorganen aus den Vorversuchen und dem ersten Hauptversuch bereits nach der kolorimetrischen Dithizonmethode untersucht waren, sollte geprüft werden, ob es möglich ist, mit der neuen Methode identische Werte zu erhalten.

Nur unter der Voraussetzung, daß die Ergebnisse uneingeschränkt vergleichbar sind, erschien es vertretbar, auf ein anderes Ana-

lysenverfahren überzugehen. Dazu waren umfangreiche Tastversuche zur optimalen Vorbereitung von Eich- und Probelösungen notwendig. Es zeigte sich, daß das Zink direkt aus den in Anlehnung an das Verfahren nach OELSCHLÄGER (1956) hergestellten salzsauren Lösungen der Proben (Beschreibung hierzu unter 7.1.2 im Anhang) bestimmt werden kann. Für die Eichpunkte erwies es sich als notwendig, ebenfalls Lösungen in verdünnter HCl zu verwenden. Vergleiche von Eichlösungen mit variiertem Konzentration an Salzsäure ergaben leicht sinkende Extinktionswerte, wenn die Konzentration von 0,01 bis 0,5 N HCl anstieg. Zwischen Lösungen, deren Konzentrationen im Bereich von etwa 0,5 - 0,7 N HCl lagen, zeigten sich jedoch keine deutlichen Unterschiede, so daß innerhalb dieser Grenzen Normalitätsdifferenzen ohne Einfluß auf das Ergebnis der Zinkbestimmung blieben. Dadurch konnte auf die Korrektur kleiner Unterschiede in der HCl-Konzentration der Probenlösungen verzichtet werden, wie sie durch geringe Schwankungen der Normalität bei der in einer Quarzapparatur (WÖHLBIER und OELSCHLÄGER, 1964) selbst hergestellten HCl zwangsläufig auftraten.

Anhand synthetischer Lösungen ließ sich nachweisen, daß Begleitelemente in den Konzentrationen, wie sie im vorliegenden Probenmaterial zu finden waren, nur bei der Zinkbestimmung im Blutserum störten. In allen anderen Fällen war übereinstimmend mit Literaturangaben (GERSTENFELDT, 1962) kein Einfluß festzustellen.

In den Abbildungen 2 und 3 (S. 63) sind Beispiele für Eichkurven nach der anfangs verwendeten Dithizonmethode und der ab dem zweiten Hauptversuch angewandten Atomaren Absorptionsspektrophotometrie wiedergegeben.

Im Laufe der experimentellen Arbeiten wurde anhand von 176 Proben aus verschiedensten Lösungen ein Methodenvergleich vorgenommen (Tabelle 6 im Anhang). Es ergab sich eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Verfahren der Zinkanalyse. Die mathematisch-statistische Prüfung zeigte, daß kolorimetrische Dithizonmethode und Atomare Absorptionsspektrophotometrie zu statistisch gleichen Ergebnissen führen. Nur 0,6 % der Gesamtvarianz der Zinkgehalte sind nach dem Ergebnis der Korrelations-

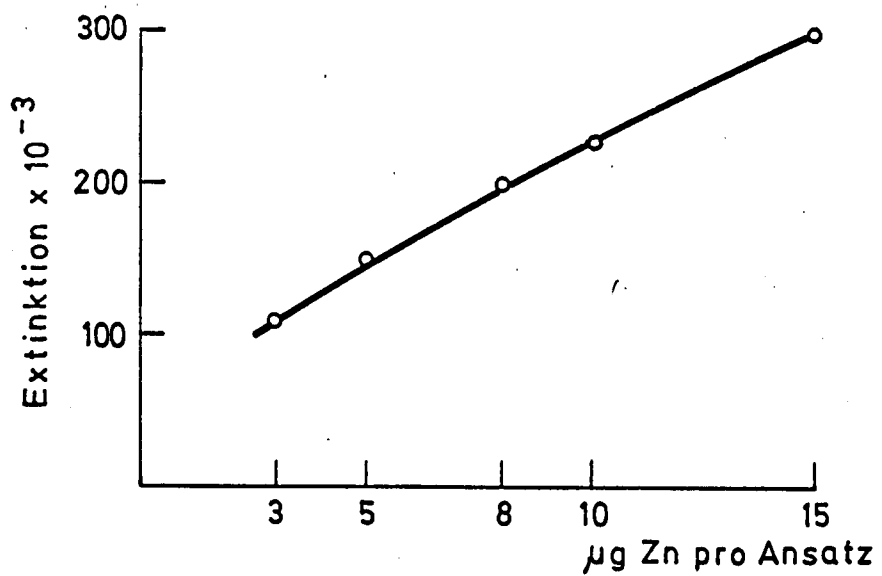


Abb.2 Eichkurve zur kolorimetrischen Zinkbestimmung mit Dithizon

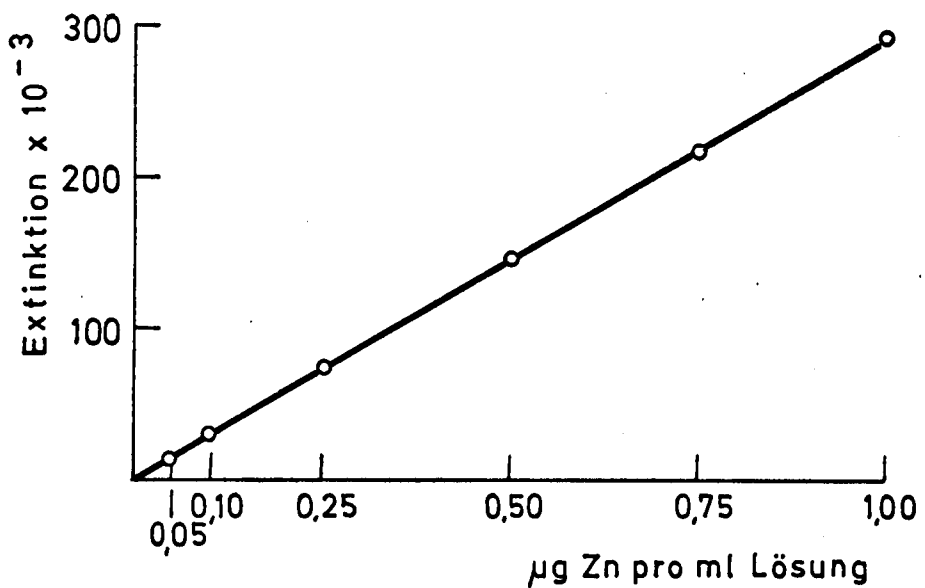


Abb.3 Eichkurve zur Zinkbestimmung mit der Atomaren Absorptionsspektrophotometrie

rechnung ( $r = 0,997$ ;  $B = 0,994$ ) auf Unterschiede durch die Analysenmethode zurückzuführen.

Mit einer mittleren Abweichung von 2,66 % (Dithizonwerte = 100 %) liegt die Streuung der AAS-Werte innerhalb der vertretbaren Fehlertoleranz. Im Durchschnitt ändern sich die mit der AAS-Methode erzielten Werte im Vergleich zu den Dithizonwerten bei einem Faktor von  $1,1 \times 10^{-3}$  erst weit unterhalb der Nachweisgrenze, wie die Regressionsanalyse zeigt. Somit war in Übereinstimmung mit den Ergebnissen ähnlicher methodischer Untersuchungen von PRASAD et al. (1965) an Humanurin und Blutbestandteilen der Übergang von der Dithizonmethode zur Atomaren Absorptionsspektrophotometrie nahtlos und die volle Vergleichbarkeit der Werte gegeben.

#### 3.2.4.2 Zinkbestimmung im Rattenserum

Das durch Dekapitieren der Ratten gewonnene Blut wurde direkt in gründlich gereinigten und durch Behandlung mit Chromschwefelsäure künstlich gealterten Zentrifugengläsern aufgefangen. Nach 30-minütiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur wurde 15 Minuten mit einer relativen Zentrifugalkraft von 1250 g (2500 UpM und 18 cm Rotorradius) zentrifugiert. Anschließend ließ sich das Serum durch Dekantieren vom Blutkuchen trennen. Trotz großer Sorgfalt konnte eine leichte Hämolyse nicht bei allen Proben völlig verhindert werden.

Für die Zinkbestimmung im Serum erwies sich wegen der geringen Mengen, die pro Tier zur Verfügung standen, ebenfalls die Atomare Absorptionsspektrophotometrie als vorteilhaft.

Vorversuche an Schweineserum ergaben, daß die direkte Zinkbestimmung aus dem mit bidest.  $H_2O$  im Verhältnis 1:1 bis 1:5 verdünnten Serum, wie sie SPRAGUE und SLAWIN (1965) angewendet hatten, hinsichtlich Genauigkeit und Reproduzierbarkeit nicht voll befriedigte. Zum größten Teil dürfte dies auf Viskositätsunterschiede zwischen Probe- und Eichlösungen, die die Ansauge- und Zerstäubebedingungen im Analysator verändern, zurückzuführen sein. Versuche, diesen Faktor durch die Anreiche-

rung der Eichlösungen mit löslichen Proteinen - wie etwa Albuminen - zu eliminieren, brachten keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Auch die Wiederauffindungsquote bekannter Zinkmengen, die dem natürlichen Serum zugesetzt wurden, zeigte erhebliche Schwankungen. Der Variationskoeffizient ( $s$  in % von  $\bar{x}$ ) bewegte sich bei 12 Wiederholungen pro Eichpunkt zwischen 7 und 18 %.

Die trockene Veraschung des Serums in kleinen Quarzschälchen mit anschließendem Lösen in bidest. HCl erbrachte bei der nachfolgenden Zinkbestimmung im Atomabsorptions-Spektrophotometer hingegen gute Ergebnisse. Die Genauigkeit der Zinkanalyse konnte durch die Verwendung einer synthetischen Matrix für die Eichlösungen weiter verbessert werden. Für diese Eichstandards waren dabei hinsichtlich der wichtigsten, eventuell störenden Begleitelemente identische Bedingungen wie in den Serumlösungen zu schaffen. Dazu wurden die nach Angaben von KOLB (1964, S.344) im Rattenserum vorliegenden Konzentrationen an Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium als Chloride in p.a. Qualität den Eichlösungen unter Beachtung des jeweiligen Verdünnungsgrades zugesetzt. Die relativ geringe analytische Varianz und die gute Wiederholbarkeit der mit dieser Methode erzielten Ergebnisse zeigt Übersicht 11 am Beispiel einiger Zinkbestimmungen in Schweineserum, das für die Vorversuche verwendet wurde. Für jede der vier bis fünf Parallelen wurde dabei der gesamte Analysengang einschließlich Veraschung getrennt vorgenommen. Die Einzelergebnisse hierzu finden sich in Tabelle 7 im Anhang.

Übersicht 11: Reproduzierbarkeit von Ergebnissen der Zinkbestimmung in Schweineseren

Statistische Größe	Zink im Frischserum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Zink in Serumasche ( $\mu\text{g/g}$ )	
	Serum I	Serum II	Serum I	Serum II
Mittelwert ( $\bar{x}$ )	0,92	1,03	95,1	110,2
Standardabweichung ( $s$ )	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 1,7$	$\pm 4,8$
Variationskoeffizient ( $s\%$ )	3,26	3,75	1,8	4,4

### 3.2.4.3 Reinigung der Rattenhaare

Von sämtlichen im Laufe der experimentellen Arbeiten analysierten Organen bzw. Gewebeproben bedurften nur Rattenschwänze und Haare einer gesonderten Reinigung. Während die Rattenschwänze mit bidest.  $H_2O$  und Filterpapier gesäubert wurden, war bei den Haarproben vor allem im Hinblick auf die Verschmutzung der Tiere durch die bei fortschreitender Depletion auftretende Diarrhoe ein gesondertes Reinigungsverfahren erforderlich. Das Rattenhaar wurde dabei nach dreimaligem Waschen mit heißem bidest.  $H_2O$  einer kurzen Behandlung mit Diäthyläther unterzogen (Beschreibung unter 7.1.3 im Anhang). ANKE (1965) konnte an Rinderhaar nachweisen, daß durch die Behandlung mit Diäthyläther und heißem Wasser exogene und endogene Verschmutzungen des Haares, wie die anhaftende Talg- und Schweißschicht, entfernt werden können, ohne dabei selbst bei Wiederholung des Reinigungsvorganges Haarmineralien herauszulösen. Da die Rattenhaarproben je nach Versuchsstadium unterschiedlich stark durch die Faeces verschmutzt waren, mußte die Reinigung mit heißem bidest.  $H_2O$  vorangestellt werden.

### 3.2.5 Statistische Auswertung

Die mathematisch-statistische Auswertung der Versuche erfolgte nach LINDER (1960), FÖRSTER und EGERMAYER (1966), HAIGER (1967), sowie SNEDECOR und COCHRAN (1968). Zur Berechnung der Standardabweichungen und für die varianzanalytische Bearbeitung des Zahlenmaterials (t-Test) stand ein Tischcomputer zur Verfügung.

Die einfachen und multiplen Regressionsanalysen wurden nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate mit Hilfe von Lochkarten an der elektronischen Datenverarbeitungsanlage (TR4-Rechner) des Leibniz-Rechenzentrums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften München vorgenommen.

Grundsätzlich wurden stets aus einer Vielzahl von linearen, quadratischen, kubischen, logarithmischen und hyperbolischen Einfachregressionen sowie deren Kombinationen jeweils die Schätz-

funktionen ausgewählt, die neben statistischer Signifikanz aller partiellen Regressionskoeffizienten unter Wahrung der sachlogischen Zusammenhänge die beste Approximation an das Datenmaterial ergaben.

Da Schätzfunktionen mit einem logarithmischen Term (z.B.  $\ln x$ ) oder einem reziproken Term (z.B.  $\frac{1}{x}$ ) für  $x = 0$  nicht erklärt sind, wurde zur Berechnung jener Funktionen der vorliegenden Arbeit, in denen sich  $x$  aus der Depletionsdauer ergibt, eine Translation vorgenommen;  $x$  errechnet sich dabei aus  $d + 1$ , wenn  $d$  die Depletionsdauer in Tagen ist. Die in den betreffenden Abbildungen für die Depletionsdauer eingezeichneten Abszissenwerte sind daher um  $+1$  zu erweitern, wenn daraus  $x$  erhalten werden soll (z.B. für  $d = 0$  ist  $x = 1$ , für  $d = 10$  ist  $x = 11$  usw.).

Bei den jeweils zu den Mittelwerten angegebenen  $\pm$ -Werten der Übersichten handelt es sich um die Standardabweichung der Einzelwerte ( $s$ ). Die Einzelergebnisse finden sich in den Tabellen des Anhangs.

### 3.2.6 Ergebnisse aus Vorversuchen

#### 3.2.6.1 Zinkgehalte in verschiedenen Rattenorganen

Zu Beginn der Untersuchungen lagen nur wenige Angaben über die Verteilung des Zinks im Organismus der Ratte vor. Ziel des nachfolgend beschriebenen Vorversuches war es deshalb, für eine größere Zahl von Organen und Gewebeproben den Gesamtzinkgehalt, die Zinkkonzentration bezogen auf Frischgewicht und Trockensubstanz sowie den Prozentanteil am Gesamtkörperzink zu bestimmen. Für die Auswahl der untersuchten Teile waren Hinweise aus der Literatur über den zu erwartenden Zinkgehalt sowie technische Gesichtspunkte bei der Probenahme maßgebend.

Insgesamt 9 Ratten, die vorher eine praktische Diät mit 58,6 mg Zn/kg TS erhalten hatten und Lebendgewichte zwischen 37 und 100 g aufwiesen, wurden in drei Gruppen mit gleichem Durch-

schnittsgewicht aufgeteilt. Nach Dekapitierung der Ratten unter Chloroformnarkose wurde das Blut in Quarzschälchen aufgefangen. Die seziierten Organe kamen - je Gruppe (3 Tiere) zu einer Sammelprobe vereinigt - ebenfalls in Quarzschälchen oder Platinschalen, um anschließend nach der im Anhang unter 7.1.2 beschriebenen Methode analysiert zu werden. Der Gastrointestinaltrakt wurde vor der Untersuchung des Rattenkörpers entleert, um Verfälschungen des Zinkstatus durch Nahrungsreste auszuschließen.

### .1 Zinkkonzentrationen

Die untersuchten Organe und deren mittlere Zinkgehalte sind in Übersicht 12 wiedergegeben. Die Einzelergebnisse dazu finden sich in Tabelle 8 des Anhangs. Für den Rattenganzkörper wurden die Zahlen dabei rechnerisch als Summe der Einzelproben und des Restkörpers ermittelt. Zur Ergänzung enthält Übersicht 12 noch die Ergebnisse eines Tastversuches über den Zinkgehalt von quer-gestreifter Muskulatur und Rattenfellen. In Abbildung 4 (S. 70) sind die Daten der einzelnen Organe, nach steigender Zinkkonzentration in der Frischsubstanz geordnet, graphisch dargestellt.

Es zeigt sich deutlich, daß viele innere Organe - bezogen auf Frischsubstanz - ähnliche Zinkgehalte aufweisen. So steigen die Zinkwerte ausgehend von der Lunge mit 33,5 µg Zn/g über Herz, Hoden, Thymus, Leber, Nieren bis zur Milz nur auf 43,6 µg Zn/g an. Der absolut niedrigste Zinkgehalt liegt im Blut mit 6,8 µg Zn/g vor. Eine ebenfalls geringe Zinkkonzentration im Frischgewicht (14,1 µg/g) weist die Skelettmuskulatur auf.

Rattenschwanz sowie -fell zeigen mittlere Zinkgehalte. Auf Grund ihrer vielseitigen Zusammensetzung aus verschiedensten Gewebarten (Epidermis, Haare, Knochen u.a.) waren auch keine Extremwerte zu erwarten.

Bezogen auf Trockensubstanz zählen neben Augen, Pankreas und Humeri auch die Hoden zu den besonders zinkreichen Organen. Bei entwöhnten Jungratten mit einem Anfangsgewicht von rund 40 g -

**Übersicht 12:** Ergebnisse der Zinkbestimmung in verschiedenen Rattenorganen

Organ bzw. Gewebe	Frischgewicht (g)	TS (%)	Zinkgehalte			Anteil am Zn-Gehalt des Gesamtkörpers (%)
			gesamt (µg)	in Frischsubstanz (µg/g)	in TS (µg/g)	
Blutprobe	5,974 ±0,551	18,3 ± 2,5	40,7 ± 2,5	6,8 ± 0,3	37 ± 1	(0,83 * ±0,04)
Lunge	1,865 ±0,363	19,7 ± 0,9	62,4 ±13,9	33,5 ± 3,6	163 ± 22	1,28 ±0,27
Herz	0,782 ±0,017	21,0 ± 0,3	27,5 ± 2,5	35,1 ± 2,5	166 ± 10	0,57 ±0,05
Schwanz	5,424 ±0,272	34,9 ± 0,6	194,0 ± 6,0	35,8 ± 0,7	103 ± 2	4,00 ±0,10
Hoden	1,636 ±0,079	14,2 ± 0,2	59,1 ± 8,5	36,2 ± 5,8	255 ± 37	1,21 ±0,17
Thymus	0,888 ±0,147	20,6 ± 0,3	33,9 ± 7,0	39,8 ±15,7	192 ± 72	0,69 ±0,14
Leber	8,249 ±0,225	28,1 ± 0,3	331,0 ±17,0	40,1 ± 1,1	143 ± 3	6,80 ±0,35
Nieren	1,875 ±0,075	23,1 ± 0,7	78,7 ±11,9	41,9 ± 4,6	182 ± 25	1,62 ±0,26
Milz	0,946 ±0,056	21,8 ± 0,1	41,2 ± 3,7	43,6 ± 1,6	200 ± 8	0,85 ±0,08
Femora	1,170 ±0,071	43,3 ± 1,2	57,1 ± 1,3	49,0 ± 3,9	113 ± 7	1,17 ±0,04
Augen	0,352 ±0,007	17,4 ± 0,3	31,4 ± 3,0	89,3 ±10,0	514 ± 53	0,64 ±0,05
Pankreas	0,294 ±0,037	33,3 ± 0,5	34,8 ± 2,5	120,0 ±16,0	359 ± 43	0,71 ±0,06
Humeri	0,771 ±0,053	43,1 ± 1,0	99,0 ±20,0	130,0 ±32,0	300 ± 67	2,03 ±0,42
Haarprobe	0,552 ±0,149	84,4 ± 0,9	116,0 ±24,0	199,0 ± 4,0	252 ± 26	(2,37 * ±0,46)
Ganzkörper	170,35 ±12,41	----- -----	4868 ± 68	27,5 ± 0,3	---- ----	100,00 -----
Skelettmuskelprobe (n=1)	4,782	24,0	68	14,1	59	---
Fellprobe	5,842 ±5,518	43,2 ± 2,0	188 ± 120	37,7 ± 8,7	86,2 ±16,5	--- ---

Die ±-Werte stellen die Standardabweichung der Einzelwerte dar.

\*) schwankende Anteile des Gesamtblutes bzw. Gesamthaares

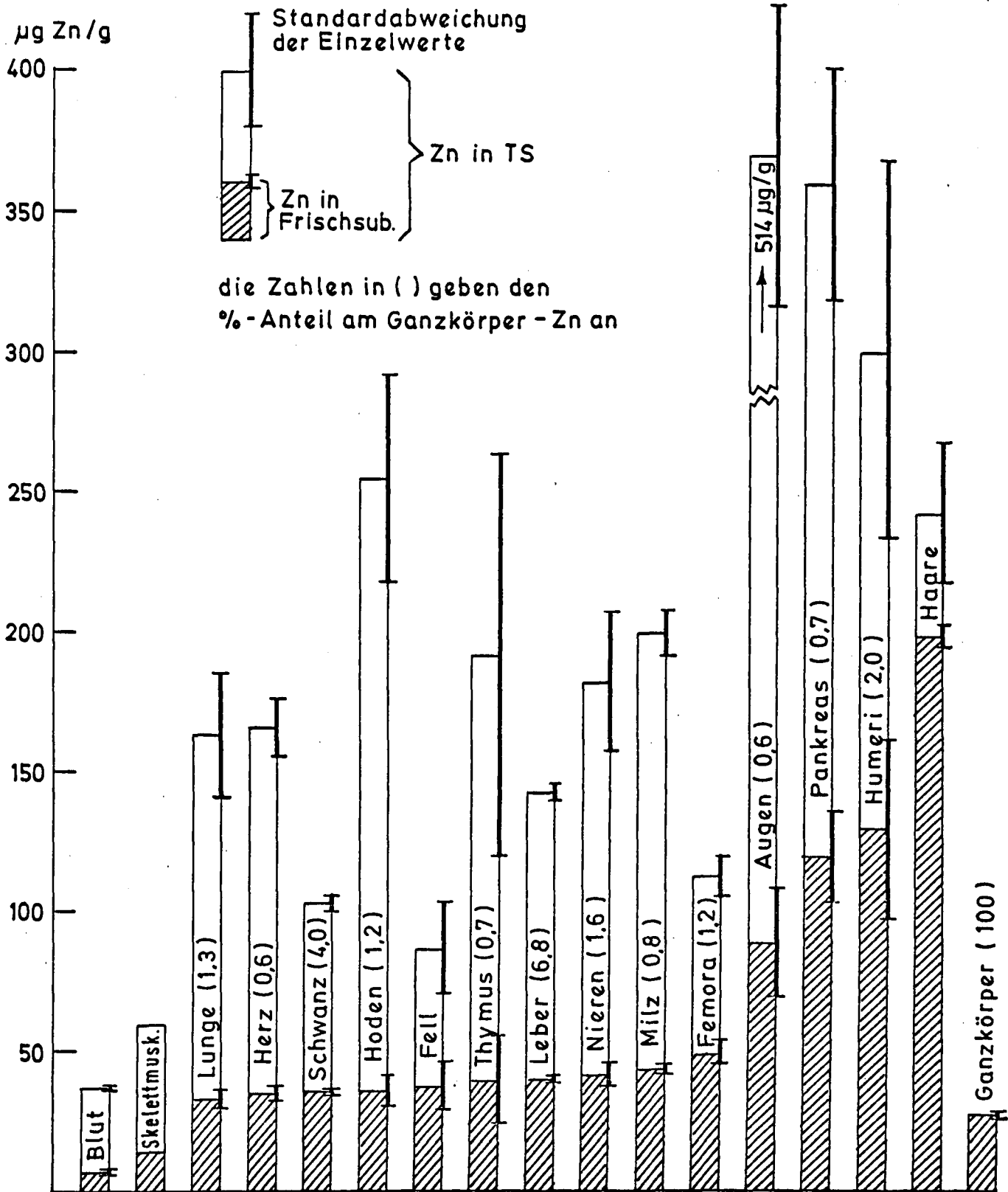


Abb. 4

Zinkgehalte in verschiedenen Geweben und Organen  
der Ratte

wie sie in den späteren Versuchen verwendet werden sollen - dürften die Testes jedoch auf Grund mangelnder Entwicklung kaum als Zinktestorgane geeignet sein.

Hohe Zinkgehalte finden sich in Knochen, Haaren, Augen und Pankreas. Dabei weisen bei den Knochen die Humeri - allerdings bei erheblicher Streuung - wesentlich höhere Zinkkonzentrationen auf als die Femora. Dieses zunächst überraschende Ergebnis dürfte zumindest teilweise auf den wegen der größeren Länge höheren Diaphysenanteil des Femur zurückzuführen sein. Im Femurschaft fanden nämlich ALEXANDER und NUSBAUM (1962) um rund 30 % geringere Zinkgehalte als an den Knochenenden. Dies deckt sich mit den histochemisch erzielten Ergebnissen von HAUMONT (1961), nach denen besonders hohe Zinkgehalte im Bereich der Knochenwachstumszonen - hauptsächlich den Epiphysenfugen - anzutreffen sind. Von signifikanten Unterschieden zwischen den Zinkgehalten verschiedener Skelettpartien bei Rindern berichten BLINCOE und BOHMAN (1966). TAYLOR (1961) stellte bei Ratten in der Tendenz im Humerus ebenfalls höhere Zinkkonzentrationen als im Femur fest; die Differenzen waren allerdings nicht statistisch zu sichern.

Auf Grund dieser Tatsachen erscheint es notwendig, für systematische Untersuchungen des Zinkstatus anhand von Knochenproben stets denselben, exakt definierten Skelettanteil zu erfassen. Um eine genügend breite und sichere Ausgangsbasis zu schaffen, wurden im Rahmen vorliegender Arbeiten für Knochenproben sowohl Humeri als auch Femora herangezogen und gemeinsam analysiert.

Die Ergebnisse (Übersicht 12) über den Zinkgehalt von Blut, Lebern und Ganzkörpern stimmen sehr gut mit den unter Kapitel 2.2.1 beschriebenen Literaturangaben überein. Auch die für Hoden, Nieren, Knochen, Haare, Muskulatur und Fell analysierten Zinkwerte decken sich gut mit den Befunden anderer Autoren.

Bei Lunge, Herz, Milz und Pankreas liegen die eigenen Ergebnisse etwas höher als die Durchschnittswerte aus dem Schrifttum (vergl. Übersicht 3, S. 20). Mit Ausnahme einer geringfügigen Abweichung beim Herzmuskel bleiben die Werte jedoch auch hier noch immer innerhalb des in der Literatur angegebenen Extrembereiches.

Wesentlich höhere Zinkgehalte als von COX et al. (1969 a, 1969 b) für dieses Organ berichtet, erbrachte die Analyse des Thymus mit durchschnittlich 192 µg Zn/g TS bei allerdings erheblicher Streuung. Die von COX und Mitarbeitern untersuchten Thymusdrüsen, die im Durchschnitt nur 20 - 35 µg Zn/g TS enthielten, stammten jedoch nicht von wachsenden männlichen, sondern ausschließlich von adulten weiblichen Ratten, die überdies trächtig waren. Unter Berücksichtigung der besonderen Bedeutung des Thymus für das wachsende Tier und seiner Rückbildung nach der Geschlechtsreife (KOLB, 1967) liegt die Vermutung nahe, daß der in den eigenen Untersuchungen gefundene höhere Zinkgehalt der jugendlichen Thymusdrüse funktionell bedingt ist.

Die geringen Streuungen der Zinkwerte von Leber, Milz, Schwanz, Haaren und Blut lassen bei diesem Material auf ein normalerweise relativ konstantes Zinkniveau schließen.

## .2 Prozentuale Anteile am Zinkgehalt des Gesamtkörpers

Für die Eignung einzelner Organe als Depletionsindikator ist neben der anzutreffenden Zinkkonzentration auch maßgebend, mit welchem Anteil das jeweilige Organ oder die Gewebeprobe am Ganzkörperzink beteiligt ist. So erscheinen beispielsweise Herz, Augen, Pankreas, Thymus oder Milz trotz teilweise sehr hoher Zinkkonzentration dafür weniger geeignet, da ihr Anteil am Gesamtzink des Organismus laut Übersicht 12 jeweils weit unter 1 % liegt. Demgegenüber weisen die Leber mit 6,8 %, der Schwanz mit 4,0 % oder Femora und Humeri mit zusammen 3,2 % wesentlich höhere Anteile auf und dürften damit hinsichtlich der absoluten Menge eher repräsentativ für den Zinkstatus des Gesamtkörpers sein. Unberührt davon besteht jedoch auch noch die Forderung nach einer genügend hohen Dynamik des Zinkstoffwechsels in dem für Depletions- und Repletionsstudien zu wählenden Organ.

Gegenüber den auf Grund der Angaben von GILBERT und TAYLOR (1956) im Literaturteil errechneten Anteilen der Zinkgehalte von Leber, Femora, Hoden, Nieren und Milz am Ganzkörper (Übersicht 7, S.26) zeigen die eigenen Ergebnisse größere Abweichungen. Zum einen

dürfte dies auf der schon früher erwähnten Unsicherheit dieser Literaturangaben beruhen, zum anderen führt die völlige Entleerung des Magendarmtraktes bei den eigenen Analysen zwangsläufig zu höheren Anteilen der einzelnen Organe am Gesamtkörperzink. Tatsächlich liegen nämlich die Prozentanteile von Leber, Nieren und Milz bei den eigenen Untersuchungen im Vergleich zu GILBERT und TAYLOR (1956) deutlich höher.

### 3.2.6.2 Knochenpräparierversuch

Nachdem sich die sorgfältige Trennung der Humeri und Femora vom Rattenkörper als sehr zeitaufwendig erwies, sollte in einem Vorversuch geprüft werden, ob diese vier Röhrenknochen nicht auf einfachere Weise für eine separate Zinkbestimmung zu gewinnen sind. Als Alternative bot sich dabei an, Humeri und Femora erst nach der trockenen Veraschung der Gesamtratte im Muffelofen bei 450°C, wenn das Skelett offenliegt, zu entnehmen und getrennt vom Ganzkörper zu analysieren. Da die Skelettstruktur bei der Veraschung erhalten bleibt, bereitet dies keinerlei Schwierigkeiten.

Um zu prüfen, wie sich die beiden Verfahren der Knochenpräparierung auf Wiederholbarkeit und Vergleichbarkeit der späteren Zinkwerte auswirken, wurden 12 Ratten mit durchschnittlich 50 g und 12 Ratten mit durchschnittlich 120 g Lebendgewicht in je 2 Gruppen (4 x 6 Tiere) nach gleichem Durchschnittsgewicht aufgeteilt. Die Femora und Humeri wurden dabei in Gruppe I vor dem Veraschen aus dem Gesamtkörper herausgelöst und in Gruppe II nach trockener Veraschung der Gesamtratte entnommen. Die Bestimmung der Zinkgehalte erfolgte einheitlich nach dem bereits weiter oben beschriebenen Verfahren. In Übersicht 13 sind die Ergebnisse und deren Streuung aufgeführt. Tabelle 9 im Anhang gibt die Einzelwerte wieder. Die statistische Prüfung mittels t-Test ergibt beim Gesamtzinkgehalt der Knochen von Tieren mit durchschnittlich 50 g Lebendgewicht signifikante Unterschiede ( $P < 0,05$ ) zwischen beiden Präparierverfahren.

**Übersicht 13:** Einfluß unterschiedlicher Präparierverfahren auf Aschegehalt und Zinkkonzentration von Rattenknochen (je 2 Femora und 2 Humeri)

Lebendgewicht der Gruppen (n=6) (g)	I aus Gesamtkörper herauspräparierte Knochen			II aus Gesamtkörperasche entnommene Knochen		
	Knochenasche (mg)	Gesamtzink (mg)	Zn in Asche (µg/g)	Knochenasche (mg)	Gesamtzink (mg)	Zn in Asche (µg/g)
50 <sub>+2</sub>	82,8 <sub>+ 5,3</sub>	40,4 <sub>+1,2</sub>	490 <sub>+31</sub>	89,8 <sub>+ 6,9</sub>	44,4 <sub>+3,5</sub>	496 <sub>+31</sub>
120 <sub>+8</sub>	348,1 <sub>+26,1</sub>	136 <sub>+ 9</sub>	392 <sub>+12</sub>	337,7 <sub>+29,1</sub>	144 <sub>+ 8</sub>	422 <sub>+19</sub>

Bei den älteren Tieren (120 g Lebendgewicht) weichen die Mittelwerte des Gesamtzinkgehaltes nur zufällig voneinander ab, jedoch ist in der Zinkkonzentration bezogen auf Asche ein hochsignifikanter Anstieg ( $P < 0,01$ ) bei Gruppe II festzustellen. In der Tendenz ergeben sich insgesamt etwas höhere Zinkgehalte, wenn die Knochen aus der Asche des Rattengesamtkörpers entnommen werden. Dies dürfte auf den Röhrenknochen anhaftende, relativ zinkreiche Ascheanteile zurückzuführen sein, die aus dem umgebenden Weichgewebe stammen und selbst bei vorsichtigem Abpinseln nicht restlos zu entfernen sind. Auch die in Gruppe II leicht erhöhte Streuung der Einzelwerte deutet auf mögliche Fehlerquellen dieser Art hin.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieses Vorversuches, daß beide Verfahren der Knochengewinnung brauchbare Daten liefern. Die aufwendigere Methode des Präparierens aus dem Gesamtkörper vor der Veraschung bietet jedoch hinsichtlich der Genauigkeit und Wiederholbarkeit der Ergebnisse Vorteile. Zudem ist nur auf diesem Wege eine Bestimmung des Knochenfrischgewichtes sowie der TS und damit ein Bezug des Zinkgehaltes auf diese Größen möglich. Für die weiteren Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb das bei Gruppe I angewendete Verfahren gewählt.

### 3.3 Depletions- und Repletionsversuch 1

#### 3.3.1 Fragestellung

Ziel des ersten Hauptversuches war es, mit Hilfe einer Zinkmangeldiät Verlauf und Dauer der Zinkdepletion im Rattengesamtkörper und in einzelnen Organen zu prüfen. Auf Grund des Literaturstudiums sowie der eigenen Vorversuche wurden neben dem Ganzkörper noch Blut, Leber, Knochen (Humeri plus Femora), Haare und Schwanz für die Untersuchungen des Zinkspiegels ausgewählt. Außer der Ermittlung eines geeigneten Indikatororganes für Zinkstatusstudien im Organismus sollte dabei auch der im physiologischen Bereich mögliche Wendepunkt für spätere Zulageversuche ermittelt werden. Die besten Voraussetzungen dafür sind durch die Erfassung desjenigen Grenzwertes der Zinkdepletion gegeben, bei dem einerseits die mobilisierbaren Reserven weitgehend erschöpft sind, aber andererseits noch keine pathologischen Veränderungen auftreten.

Durch die kontinuierliche Fortführung dieses Versuches bis zur letalen Depletionsgrenze unter gleichzeitiger Beobachtung der auftretenden Zinkmangelsymptome sind weitere Erkenntnisse über die Dynamik des Zinks im Stoffwechsel zu erwarten.

#### 3.3.2 Versuchsdurchführung

Insgesamt 100 entwöhnte männliche Ratten mit einem mittleren Lebendgewicht von  $40,0 \pm 4,1$  g wurden zu Versuchsbeginn nach gleichem Durchschnittsgewicht in 16 Gruppen zu je sechs Tieren aufgeteilt. Die 4 restlichen Ratten dienten als Reservetiere. Nach zwölfstündiger Nüchternung wurden anschließend die Tiere von Gruppe I (Nullgruppe) unter Chloroformnarkose dekapitiert, das Blut in Quarzschälchen aufgefangen und Leber, Humeri sowie Femora - im weiteren als Knochen bezeichnet -, Schwanz und eine Haarprobe zur separaten Analyse entnommen. Die Haare wurden stets von einem definierten Bereich des Rattenrückens mittels einer Edelstahlchere in möglichst gleichmäßiger Tiefe geschnit-

ten, um störende Einflüsse durch unterschiedliche Probenahme weitgehend auszuschließen. Nach Bestimmung des Frischgewichtes sowie des Trockensubstanz- und Aschegehaltes erfolgte die Zinkanalyse. Die Werte für den Ganzkörper ergeben sich jeweils rechnerisch aus den Teilanalysen und dem Restkörper. Bei letzterem wurde auf die im Vergleich zu den anderen Proben wesentlich aufwendigere und mit größeren Fehlern behaftete TS-Bestimmung verzichtet, die hier eine Trocknung auf Gewichtskonstanz erfordert hätte, zumal die TS beim Ganzkörper neben Frischgewicht und Asche als weitere Bezugsgröße entbehrlich erscheint.

Von den gruppenweise gehaltenen Mangelratten wurden bis zum 35. Versuchstag in fünftägigen Abständen jeweils weitere sechs Tiere nach zwölfstündiger Nüchterung auf den Zinkstatus untersucht. Nach 5 Wochen hatte das Allgemeinbefinden der Depletionsratten auf Grund des fortgeschrittenen Zinkmangelsyndroms so stark gelitten, daß es zu sehr hohen Tierverlusten kam und der Versuch beendet werden mußte.

Um exakt zu beweisen, daß die auftretenden Mangelsymptome primär ausschließlich auf Zinkmangel beruhen, wurden ab 15. Versuchstag drei Gruppen zum Zwecke der Repletion abgezweigt und über die Tränke zusätzlich mit Zink versorgt. Die erste Gruppe erhielt dabei Leitungswasser ohne Zusatz, die zweite Leitungswasser mit einer Supplementierung von  $10 \mu\text{g Zn pro ml}$  (als  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O p.a.}$ ) und die dritte bidestilliertes Wasser mit  $10 \mu\text{g Zinkzusatz pro ml}$ . Es sollte damit zum einen geprüft werden welchen Effekt normales Leitungswasser auf Grund seines Zinkgehaltes von rund  $1,8 \mu\text{g/ml}$  (Übersicht 10) zeigt, zum anderen läßt ein Vergleich zwischen der Wirksamkeit einer Zinkergänzung in bidest.  $\text{H}_2\text{O}$  und in Leitungswasser Rückschlüsse zu, ob beide Verfahren physiologisch ebenbürtig sind.

### 3.3.3 Versuchsergebnisse

#### 3.3.3.1 Futteraufnahme und Lebendgewichtsentwicklung

Die Zinkmangeldiät mit  $1,9 \text{ mg Zn pro kg TS}$  wurde sämtlichen Tieren über den gesamten Versuchszeitraum ad libitum gereicht. Die

angebotenen Diätmengen, die den tatsächlich verzehrten Anteil einschließlich der Futterverluste beinhalten, lagen in den Depletionsgruppen im Durchschnitt zwischen 4,5 - 5,5 g je Tier und Tag. Dabei stiegen die Futterverluste von anfangs rund 10 % gegen Ende des Versuches auf bis zu 60 % an. Einzeldaten über die zugeteilten Diätmengen sowie den Trinkwasserverbrauch finden sich in Tabelle 10 des Anhanges.

Ein stärkeres Nachlassen der Freßlust zeigte sich erstmals am vierten Versuchstag. Die im weiteren Verlauf der Depletion sehr ausgeprägte Anorexie unterlag dabei von Tag zu Tag auffälligen Schwankungen, so daß sich bei konstant über der Höchstaufnahme liegendem täglichem Diätangebot die Futterverluste zwischen 20 - 60 % bewegten. Insgesamt stieg somit die Futteraufnahme der Mangeltiere im Versuchszeitraum nicht an, wie es auf Grund des zunehmenden physiologischen Alters zu erwarten gewesen wäre, sondern zeigte sogar fallende Tendenz.

Der ebenfalls ermittelte Wasserverbrauch hingegen erhöhte sich von anfänglich rund 5 ml pro Tier und Tag in der dritten Woche auf 6,6 ml und lag gegen Versuchsende bei etwa 9 ml. Ein enger Zusammenhang besteht dabei offensichtlich zu den fortschreitenden Durchfallerscheinungen der Mangelratten. Am 10. Versuchstag waren erstmals vereinzelt Anzeichen von Diarrhoe festzustellen, die in der dritten Woche nahezu alle Tiere erfaßt hatte und sich bis Versuchsende noch erheblich steigerte.

Eine auffallend rasche und einheitliche Erhöhung der Futteraufnahme zeigte sich bei den zwei Repletionsgruppen bereits wenige Stunden nach der Zinkergänzung des Trinkwassers, so daß der Diätverbrauch dieser Tiere zunächst sprunghaft, später dem Wachstum entsprechend gleichmäßig, auf über 10 g pro Tier und Tag anstieg. Die Leitungswassergruppe hingegen zeigte auf Grund ihrer immer noch mangelhaften Zinkversorgung nur einen geringen Mehrverbrauch gegenüber den Depletionstieren.

In Abbildung 5 ist die Lebendgewichtsentwicklung der Ratten während der verschiedenen Depletions- und Repletionsphasen im Gruppenmittel aufgetragen. Die Zahlen hierzu sind in Tabelle 11 des Anhanges zusammengestellt. Die Zinkmangeltiere weisen bereits in der ersten Versuchswoche ungenügendes Wachstum auf. Schon nach

4 Versuchstagen macht sich allmählich eine Stagnation bemerkbar, die im weiteren Verlauf vorübergehend sogar von einer sinkenden Tendenz der Lebendgewichte abgelöst wird.

Zwischen 15. und 35. Versuchstag verendeten insgesamt 24 Depletionstiere, deren Durchschnittsgewicht infolge extremen Zinkmangels nur bei 30,2 g lag. Bedingt durch dieses fortlaufende Ausscheiden der leichtesten Ratten sank das Durchschnittsgewicht der verbliebenen Depletionstiere nie unter 40 g, obwohl je Einzeltier deutliche Abnahmen zu verzeichnen waren. Dabei scheint unter den vorliegenden Versuchsbedingungen bei rund 30 - 35 g Lebendgewicht die letale Grenze erreicht zu sein.

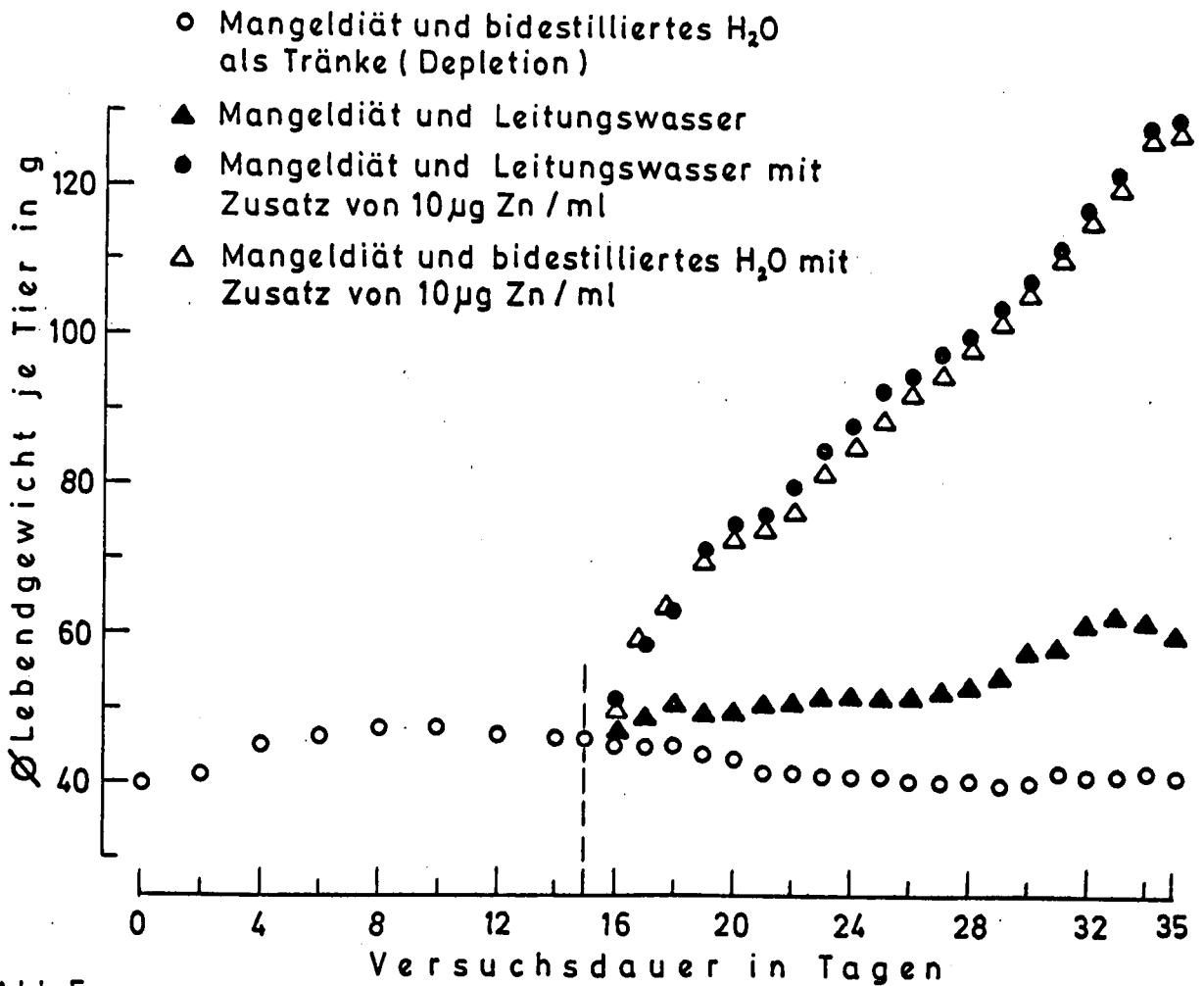


Abb.5

Einfluß der Zinkdepletion und -repletion auf die Lebendgewichtsentwicklung der Ratten in Versuch 1

Der sofort bei Repletionsbeginn einsetzende und nahezu lineare Lebendgewichtsanstieg der beiden mit 10 µg Zn im Trinkwasser versorgten Gruppen führt dazu, daß diese Repletionstiere bei Versuchsende ihr Lebendgewicht mit nahezu 130 g gegenüber den Depletionstieren mit 41 g mehr als verdreifacht haben. Mit durchschnittlichen Gesamtzunahmen der repletierten Ratten von 73 g während 20 Tagen - entsprechend 3,65 g je Tag - dürfte gleichzeitig als bewiesen gelten, daß die verwendete halbsynthetische Diät bei entsprechender Zinksupplementierung eine normale Nähr- und Wirkstoffversorgung wachsender Ratten gewährleistet.

Zwischen Tieren mit Zinkergänzung im Leitungswasser und jenen mit Zinkergänzung in bidest. H<sub>2</sub>O bestehen sowohl im Wachstumsverlauf als auch im Endgewicht nur zufällige Unterschiede. Das mit 0,014 % NaCl p.a. versetzte bidest. H<sub>2</sub>O dürfte somit dem Leitungswasser als Tränke völlig ebenbürtig sein.

Die Endgewichte der Ratten, die Leitungswasser ohne Zinkergänzung erhielten, liegen mit durchschnittlich 60 g hochsignifikant ( $P < 0,01$ ) über denen der Depletionstiere, jedoch noch höchst gesichert ( $P < 0,001$ ) unter denen der beiden Zinkzulagegruppen, die ein mehr als doppelt so hohes Lebendgewicht aufweisen.

### 3.3.3.2 Zinkmangelsymptome und Verlustquoten

Die Beobachtung von Reihenfolge, Häufigkeit und Schwere der auftretenden Zinkmangelsymptome sollte dazu dienen, etwaige Zusammenhänge zum Depletionsverlauf, der sich aus den Zinkanalysen ergibt, zu klären.

Die frühesten Zinkmangelsymptome, nachlassende Freßlust und im Gefolge damit reduzierte Gewichtszunahmen, wurden bereits im vorausgehenden Kapitel beschrieben. Im Verhalten und Aussehen der Ratten ließen sich jedoch eine Reihe von weiteren Änderungen beobachten.

Nach rund siebentägiger Depletion war der Großteil der Tiere besonders aufgeregt und unterlag offensichtlich einem gesteigerten Drang zum Ausbrechen aus dem Käfig sowie zur Aufnahme fremder Stoffe. Weitere 3 - 4 Tage später breitete sich jedoch all-

mählich Apathie aus. Nach und nach griffen die zunächst vereinzelt auftretenden Durchfälle auf alle Tiere der Depletionsgruppen über. Im ausgeprägten Endstadium der Diarrhoe zeigte der schleimige, zähflüssige Kot hellbraune bis schmutzig graue Färbung.

Noch innerhalb der ersten Versuchswoche verlor das Haarkleid der Ratten seinen Glanz und wurde struppig. Deutlicher Ausfall der wollig degenerierten Haare an den verschiedensten Körperstellen - bevorzugt an Schultern, Rücken und Ventralseite - war gegen Depletionsende festzustellen. Vereinzelt rissen sich die Tiere auch gegenseitig die nur mehr locker sitzenden Haare aus und versuchten sie aufzunehmen.

Insgesamt ergab sich eine krasse Abmagerung aller Depletionsratten. Im fortgeschrittenen Stadium des Zinkmangelsyndroms traten besonders um die Augen sowie an den Extremitäten charakteristische Epidermalläsionen auf. Im Endstadium waren die Mangeltiere durch extreme Abmagerung und Entkräftung, starke Diarrhoe, lückenhaftes wolliges Haarkleid, schorfige Hautoberfläche, stelzenden Gang und apathisches Verhalten gekennzeichnet. Dabei verfielen leichtere Tiere den verschiedenen Stufen des Zinkmangelsyndroms stets einige Tage früher als schwerere, die einer Depletion offensichtlich länger standhielten.

Desgleichen war die Letalität bei den Ratten mit niedrigeren Ausgangsgewichten am höchsten. Da die Mangelratten einen starken Drang zum Kannibalismus zeigten, wurden die moribunden Tiere in Einzelkäfige gebracht. In zwei Fällen gelang dies nicht mehr rechtzeitig und die verbleibenden Tiere dieser beiden Gruppen fraßen ihre verendeten Artgenossen bis auf einzelne Skeletteile auf. Wegen dieser zusätzlichen Zinkversorgung, die auch sofort zu auffallenden Repletionserscheinungen - wie Lebhaftigkeit und gesteigerte Futteraufnahme - führte, mußten diese zwei Gruppen ausgeschieden werden. Während von den Depletionsgruppen - vorwiegend in den letzten 12 Versuchstagen - 24 Ratten unter extremer Ausprägung eines Zinkmangelsyndroms verendeten, blieben sämtliche Repletionsgruppen ohne Verluste.

Die bis zum 15. Versuchstag aufgetretenen Mangelsymptome verschwanden bei den zwei Zinkzulagegruppen innerhalb weniger Tage vollständig. Nur die fortan mit Leitungswasser ohne Zinkzusatz versorgten Ratten zeigten weiterhin deutliche Anzeichen einer Unterversorgung an Zink, wie z.B. struppiges und schütteres Haarkleid. Im Gegensatz zu den Depletionstieren trat jedoch bei dieser Gruppe keine Verschärfung der Mangelsymptome mehr ein.

Die photographischen Aufnahmen (Abb. 6 - 9) einiger Ratten bei Versuchsende sollen einen Eindruck von den sichtbaren Effekten der Zinkdepletion und der Zinkrepletion vermitteln.

Die Abbildungen 6 – 9 auf den Seiten 81 – 82 fehlen

Aus den Abbildungen 6 bis 8 ist der große Unterschied zwischen den nur vorübergehend (15 Tage) depletierten und anschließend repletierten Ratten einerseits und den über 5 Wochen extrem depletierten Tieren gleichen Alters andererseits ersichtlich. Neben zwergenhaftem Wuchs zeigen sich bei den Mangeltieren ausgeprägte Alopezie und Borkigkeit der Haut. Auffällig treten epidermale Veränderungen vor allem an den Gliedmaßen zutage. Außerdem ist eine Waagrechtstellung des Schwanzes sowie ein charakteristisches Aufrichten der Extremitäten zu beobachten (siehe Abb. 8 und 9). Besonders deutlich wird dies an den Hintergliedmaßen, wobei die Tiere offensichtlich dazu neigen, die Zehenspitzen stärker zu belasten.

### 3.3.3.3 Zinkanalysen der Depletionstiere aus Versuch 1

Im Rahmen der Depletions- und Repletionsstudien wurden Leber, Knochen, Schwänze, Blut, Haare und Ganzkörper von jeweils 6 Ratten auf ihren Zinkgehalt untersucht. Neben den Gesamtzinkgehalten dienen im folgenden auch die Konzentrationen in der Frisch- und Trockensubstanz sowie in der Asche als Kriterien zur Beurteilung des Zinkstatus. Die Analysenbelege zu den einzelnen Übersichten sind in den Tabellen 12 - 18 des Anhangs zusammengestellt.

#### .1 Lebern

Die Abnahme des Gesamtzinkgehaltes in der Rattenleber von 59,4 auf 38 µg (Übersicht 14) während der 35-tägigen Mangelernährung ist laut t-Test höchst gesichert ( $P < 0,001$ ). Dabei liegt die Depletionsrate innerhalb der ersten 5 Tage mit 21 % des Ausgangswertes ( $P < 0,001$ ) am höchsten. Der leichte Anstieg des mittleren Leberzinkgehaltes vom 5. bis 10. Versuchstag erweist sich als zufällig.

Eine höchst signifikante Abnahme - wiederum am stärksten während der ersten 5 Versuchstage ( $P < 0,001$ ) - zeigt auch der relative Anteil des Leberzinks am Zinkgehalt des Ganzkörpers ( $P < 0,001$ ). Während die Leber zu Versuchsbeginn - ähnlich dem Ergebnis der

Voruntersuchungen (Übersicht 12) - 6,3 % des Gesamtzinks der Ratte enthält, liegt ihr Anteil am Ende der Depletion nur mehr bei 4,7 %. Der Leberzinkpool depletiert folglich wesentlich rascher und weitgehender als der übrige Rattenkörper.

Übersicht 14: Einfluß der Depletionsdauer auf den Zinkgehalt der Rattenleber

Gruppe	Depl.- Dauer (Tage)	Gesamtzinkgehalt			Zinkkonzentration in		
		abs. (µg)	rel. zu Gr.I (%)	rel. zu Ganz- körper (%)	Frisch- subst. (µg/g)	TS (µg/g)	Asche (µg/g)
I	0	59,4 ±5,8	100	6,29 ±0,46	42,7 ± 6,4	147,5 ± 25,7	2830 ±343
II	5	47,0 ±3,9	79	5,01 ±0,41	32,3 ± 2,2	106,2 ± 6,6	2050 ±175
III	10	50,3 ±4,2	85	5,43 ±0,23	31,7 ± 2,8	99,9 ± 9,0	1580 ±191
IV	15	48,4 ±1,8	81	5,34 ±0,28	29,4 ± 2,1	93,6 ± 4,5	1370 ±174
V	20	48,0 ±5,1	81	5,26 ±0,62	31,2 ± 3,5	100,2 ± 16,0	1920 ±214
VI	25	41,5 ±5,2	70	4,92 ±0,73	30,8 ± 5,2	95,3 ± 19,0	1770 ±287
VII	30	40,5 ±9,9	68	4,83 ±0,73	27,9 ± 5,3	85,7 ± 17,3	1490 ±274
VIII	35	38,0 ±3,9	64	4,70 ±0,44	28,2 ± 4,8	94,6 ± 19,9	1630 ±312

Das Leberfrischgewicht (Tabelle 12 im Anhang) steigt zunächst bis zur Gruppe IV infolge noch fortschreitenden Wachstums leicht an und zeigt dann bis Versuchsende sinkende Tendenz. Bezogen auf Frischsubstanz fällt der Leberzinkspiegel innerhalb der ersten 5 Tage rapide von 42,7 auf 32,3 µg Zn/g ( $P < 0,001$ ) ab. Die wei-

teren Reserven werden jedoch nur mehr schrittweise und mit erheblicher Streuung abgegeben, so daß die Differenz der Mittelwerte zwischen Gruppe II und VIII (Übersicht 14) mit  $0,1 < P < 0,2$  unterhalb der Signifikanzschwelle bleibt. Ein ähnliches Bild ergibt sich für den Verlauf der Depletion in der Lebertrockensubstanz (TS) und in der Asche. Die Reduzierung der Zinkkonzentrationen innerhalb des ersten Untersuchungsabschnittes (Gruppe I mit II) sowie über die gesamte Versuchsdauer (Gruppe I mit VIII) ist jeweils höchst signifikant ( $P < 0,001$ ), während sich zwischen den Gruppen II bis VIII varianzanalytisch betrachtet nur Tendenzen ergeben.

Die Regressions- und Korrelationsanalysen ergaben stets höchst gesicherte ( $P < 0,001$ ) nichtlineare Depletionen des Leberzinks, bezogen auf Gesamtleber, Frisch-, TS- oder Aschegewicht. Die Besprechung der Depletionskurven anhand dieser Schätzfunktionen findet bei der Diskussion der Ergebnisse statt (siehe Abb. 20 - 22 unter 4.2).

## .2 Knochen

Der Gesamtzinkgehalt in den untersuchten Rattenknochen (Übersicht 15) sinkt innerhalb von 5 Tagen von 27,9 auf 24,9  $\mu\text{g}$  ( $P < 0,05$ ) und innerhalb von 10 Tagen auf 21,5  $\mu\text{g}$  ( $P < 0,001$ ), obwohl das Knochengewicht (Tabelle 13 im Anhang) auf Grund des Wachstumseffekts stetig ansteigt. Zwischen 10. Depletionstag und Versuchsende ergibt sich nur mehr eine leichte Abnahme des Gesamtzinks von 21,5 auf 19,0  $\mu\text{g}$ , die sich mit  $0,05 < P < 0,1$  knapp der statistischen Sicherung entzieht. Über den gesamten Untersuchungszeitraum bleibt der Depletionseffekt jedoch höchst signifikant ( $P < 0,001$ ).

Bei Betrachtung der Relativzahlen wird deutlich, daß die Knochen im Vergleich zur Leber bedeutend langsamer depletieren. Erst nach 10 - 20 Tagen Mangeldiät haben diese 20 - 25 % ihres Gesamtzinks abgegeben, während die Leber in den vorliegenden Untersuchungen, bei allerdings kaum ansteigenden Organgewichten, innerhalb von 5 Tagen bereits 21 % des Ausgangsgehaltes verlor.

Übersicht 15: Einfluß der Depletionsdauer auf den Zinkgehalt von Femora und Humeri

Gruppe	Depl.- Dauer (Tage)	Gesamtzinkgehalt			Zinkkonzentration in		
		abs. (µg)	rel. zu Gr.I (%)	rel. zu Ganz- körper (%)	Frisch- subst., (µg/g)	TS (µg/g)	Asche (µg/g)
I	0	27,9 ± 3,2	100	2,95 ±0,14	109,7 ± 3,2	235 ± 10	448 ± 26
II	5	24,9 ± 3,6	89	2,64 ±0,18	79,6 ± 5,1	174 ± 10	340 ± 20
III	10	21,5 ± 1,4	77	2,32 ±0,09	57,0 ± 1,8	120 ± 5	229 ± 16
IV	15	21,9 ± 1,8	78	2,41 ±0,20	53,7 ± 5,4	106 ± 11	197 ± 23
V	20	20,8 ± 2,0	75	2,29 ±0,35	51,0 ± 8,6	97,0 ±20,2	179 ± 30
VI	25	19,3 ± 2,6	69	2,28 ±0,16	47,2 ± 4,0	90,8 ±10,6	158 ± 15
VII	30	20,9 ± 2,6	75	2,52 ±0,10	55,0 ± 5,8	93,7 ±10,9	166 ± 21
VIII	35	19,0 ± 1,9	68	2,35 ±0,14	47,2 ± 2,8	87,1 ± 7,0	144 ± 11

Der Anteil des Knochenzinks am Ganzkörperzink nimmt innerhalb der ersten 10 Tage von 2,95 auf 2,32 % höchst gesichert ab ( $P < 0,001$ ), pendelt sich aber dann - ohne weiter zu fallen - bis Versuchsende auf diesem Niveau ein. Der abweichend hohe Anteil von 2,52 % in Gruppe VII dürfte dabei trotz statistisch gesicherter Differenz zur niedriger liegenden Gruppe VI ( $P < 0,05$ ) insgesamt als zufällig zu betrachten sein. Durch den im Laufe des Versuches absinkenden Anteil des Knochenzinks am Ganzkörperzink wird ähnlich wie bei der Leber wiederum deutlich, daß Femora und Humeri absolut gesehen stärker depletieren als der Gesamtkörper.

Sehr klare, höchst signifikante ( $P < 0,001$ ) und weitgehend einheitliche Depletionseffekte spiegelt die Zinkkonzentration in Frischsubstanz, TS und Asche wieder. So nimmt der Zinkgehalt pro g Frischsubstanz bis 15. Versuchstag (Gruppe IV) steil, anschließend flach auslaufend bis zur Gruppe VIII auf 43 %, pro g TS auf 37 % und pro g Asche infolge ansteigender Gesamtaschegehalte der Knochen schließlich auf 32 % gegenüber den Ausgangswerten ab. Damit weist Knochenasche von den untersuchten Bezugsgrößen die stärkste Verarmung an Zink auf.

Der Einfluß der Depletionszeit auf die Knochenzinkgehalte (siehe Abb. 24 und 25 unter 4.2) folgt in allen Fällen einer modifizierten logarithmischen Funktion mit annähernd asymptotischem Verlauf, die jeweils statistisch höchst gesichert ( $P < 0,001$ ) ist.

### .3 Schwänze

Der Gesamtzinkgehalt des Schwanzes (Übersicht 16) verändert sich nur sehr langsam. Erst ab 25. Versuchstag ergeben sich erniedrigte Gehalte ( $P < 0,01$ ). Der prozentuale Anteil des Gesamtzinkgehaltes am Ganzkörperzink zeigt jedoch keinerlei signifikante Reduzierung, das heißt, beide Depots nehmen während der Depletion gleichmäßig ab.

Wird der Zinkgehalt auf das Schwanzgewicht bezogen, das sich im Laufe des Versuches erhöht (Tabelle 14 im Anhang;  $P < 0,01$ ), tritt eine sehr deutliche Depletion zutage. Ein zusätzlicher Effekt stellt sich durch den mit fortschreitendem physiologischen Alter eintretenden, höchst signifikanten Anstieg ( $P < 0,001$ ) der TS- und Aschegehalte ein. In der Frischsubstanz sinkt der Zinkspiegel innerhalb von 5 Tagen sehr steil, später flach auslaufend, bis zum Versuchsende auf 60 % des Ausgangswertes ( $P < 0,001$ ). Bezogen auf TS und Asche finden sich zum selben Zeitpunkt jedoch nur mehr 51 % beziehungsweise 23 % der zu Versuchsbeginn vorliegenden Zinkkonzentration ( $P < 0,001$ ).

Die Regressionsanalysen ergaben für den Gesamtzinkgehalt des Schwanzes eine Gleichung zweiten Grades, während die Abnahme der auf Frischgewicht, TS (siehe Abb. 26) und Asche bezogenen Konzentrationen einer gemischt-logarithmischen Funktion folgt.

**Übersicht 16:** Einfluß der Depletionsdauer auf den Zinkgehalt des Rattenschwanzes

Gruppe	Depl.- Dauer (Tage)	Gesamtzinkgehalt			Zinkkonzentration in		
		abs. (µg)	rel. zu Gr.I (%)	rel. zu Ganz- körper (%)	Frisch- subst. (µg/g)	TS (µg/g)	Asche (µg/g)
I	0	27,3 ± 4,1	100	2,89 ± 0,24	31,5 ± 2,8	109,6 ± 13,0	1056 ± 168
II	5	25,0 ± 1,5	92	2,66 ± 0,15	24,4 ± 1,2	82,7 ± 4,5	754 ± 55
III	10	27,7 ± 3,7	101	2,98 ± 0,32	24,0 ± 1,6	74,6 ± 6,2	626 ± 68
IV	15	27,5 ± 3,0	101	3,04 ± 0,35	21,9 ± 3,7	63,9 ± 12,8	472 ± 89
V	20	25,3 ± 3,0	93	2,78 ± 0,41	19,7 ± 1,3	59,4 ± 6,4	333 ± 22
VI	25	22,7 ± 3,0	83	2,67 ± 0,18	19,6 ± 0,8	59,5 ± 3,3	314 ± 20
VII	30	23,4 ± 2,5	86	2,83 ± 0,27	20,1 ± 2,8	59,7 ± 8,4	290 ± 34
VIII	35	22,1 ± 1,5	81	2,75 ± 0,34	18,9 ± 1,0	56,4 ± 3,7	245 ± 23

#### .4 Blut

In Übersicht 17 werden die Ergebnisse der Blutanalysen wiedergegeben. Der angeführte Gesamtzinkgehalt bezieht sich dabei auf die analysierte Blutmenge, deren Anteil am Gesamtblut von Tier zu Tier unterschiedlich war. Die Veränderungen der Zinkgehalte können deshalb nur anhand der auf Frischsubstanz, TS und Asche bezogenen Konzentrationen verfolgt werden.

Innerhalb der ersten 5 Depletionstage ergibt sich lediglich eine Tendenz zu sinkenden Zinkgehalten im Frischblut ( $0,1 < P < 0,2$ ).

Nach weiteren 5 Tagen ist der Abfall jedoch höchst gesichert ( $P < 0,001$ ). Anschließend steigt das Zinkniveau bis zum 20. Depletionstag (Gruppe V) wieder signifikant ( $P < 0,05$ ) an, um dann bis Versuchsende (Gruppe VIII) erneut auf rund 9,6 µg/g Frischblut zu sinken ( $P < 0,05$ ).

Übersicht 17: Veränderungen des Blutzinkgehaltes bei fortschreitender Depletion

Gruppe	Depl.- Dauer (Tage)	Gesamt- zink (µg)	Zinkkonzentration in		
			Frisch- subst. (µg/g)	TS (µg/g)	Asche (µg/g)
I	0	28,0 ± 2,5	22,36 ± 2,40	134,8 ± 18,6	2108 ± 252
II	5	26,7 ± 5,4	19,24 ± 4,06	101,6 ± 23,3	2125 ± 414
III	10	15,0 ± 2,5	9,63 ± 2,06	47,7 ± 9,8	988 ± 197
IV	15	18,1 ± 4,1	11,94 ± 3,73	55,4 ± 16,8	1312 ± 400
V	20	18,3 ± 2,2	15,46 ± 1,65	68,1 ± 9,9	1813 ± 271
VI	25	14,4 ± 1,8	13,27 ± 4,54	57,4 ± 20,1	1596 ± 556
VII	30	14,0 ± 1,6	11,21 ± 3,84	47,6 ± 15,9	1111 ± 380
VIII	35	12,7 ± 2,8	9,57 ± 2,38	42,4 ± 9,4	957 ± 250

Durch den im Laufe des Versuches mit zunehmendem Alter der Ratten höchst signifikant ( $P < 0,001$ ) ansteigenden Trockensubstanzgehalt des Blutes (Tabelle 15 im Anhang) tritt der Depletionseffekt bei der TS noch deutlicher als im Frischblut auf. Der Abfall des Zinkniveaus ist dabei nach 5 Tagen statistisch hoch und nach 10 Tagen höchst gesichert ( $P < 0,01$  bzw.  $< 0,001$ ). Vorüber-

gehend steigen die Werte dann in der Tendenz ( $0,05 < P < 0,1$ ) etwas an, fallen jedoch innerhalb der letzten 15 Tage bis Versuchsende wiederum signifikant ( $P < 0,05$ ) ab. Bezogen auf die Blutasche sinkt der Zinkgehalt zwischen 5. und 10. Tag sehr schnell ( $P < 0,001$ ), steigt bis zum 20. Tag wieder kräftig an ( $P < 0,001$ ) und nimmt anschließend erneut höchst gesichert ( $P < 0,001$ ) ab.

Regressionsanalysen ergaben die höchste Varianzerklärung für den Zinkgehalt des Frischblutes und der Asche bei einer Gleichung dritten Grades. Beim Zinkspiegel der Trockensubstanz führte eine Gleichung vierten Grades, kombiniert mit einem reziproken Term (Abb. 18, Kapitel 4.2) zur optimalen Approximation an die Analysenwerte.

Die Prüfung des Zinkgehaltes in der TS mit Hilfe einer multiplen Regressionsanalyse (Abb. 19) zeigte, daß neben der Depletionsdauer auch das Körpergewicht der Ratten statistisch gesicherten Einfluß auf die Blutzinkkonzentration nimmt. So führen steigende Gewichte ebenfalls zu erniedrigten Zinkwerten pro g Frischblut.

#### .5 Haare

Bei den Zinkgehalten der Haarproben (Übersicht 18) dient die Konzentration in der Trockensubstanz als Bezugsbasis. Der angegebene Totalzinkgehalt bezieht sich nur auf einen von Tier zu Tier schwankenden Anteil der Probe am Gesamthaarkleid. Die vor dem Reinigen festgestellte Frischsubstanz scheidet wegen sehr unterschiedlicher Schmutzanteile als Vergleichsmaßstab aus. Die Ermittlung des Ascheanteiles der Haare führte auf Grund sehr geringer absoluter Werte bei der Wägung zu größeren Abweichungen, weshalb auf die Wiedergabe der Zinkgehalte in der Asche verzichtet wird.

In der Trockensubstanz fällt der Zinkspiegel bis zum 15. Depletionstag hoch gesichert ( $P < 0,01$ ) ab und steigt anschließend bis Versuchsende wieder an ( $P < 0,01$ ). Zwischen Gruppe I und VIII ergibt sich somit keine signifikante Differenz. Das Rattenhaar

zeigt folglich unter den vorliegenden Bedingungen nur einen vorübergehenden Depletionseffekt.

Übersicht 18: Einfluß der Depletionsdauer auf den Zinkgehalt in der Trockensubstanz von Rattenhaar

Gruppe	Depl.- Dauer (Tage)	Gesamt- zink (µg)	Zn in der TS (µg/g)
I	0	48,7 ± 6,9	219 ± 21
II	5	52,5 ± 6,9	202 ± 8
III	10	51,0 ± 12,2	201 ± 10
IV	15	43,6 ± 5,1	192 ± 21
V	20	47,7 ± 12,4	208 ± 16
VI	25	50,8 ± 11,1	200 ± 10
VII	30	48,8 ± 16,6	222 ± 29
VIII	35	50,1 ± 9,1	212 ± 9

### .6 Ganzkörper

Der Rattenganzkörper (Übersicht 19) weist erstmals nach 25 Depletionstagen eine statistisch gesicherte Abnahme des Zinkgehaltes auf ( $P < 0,05$ ). Diese Gesamtdepletion verschärft sich bis Versuchsende zusehends, so daß die Tiere in Gruppe VIII mit durchschnittlich 811 µg nur mehr 86 % des Ausgangsgehaltes an Zink enthalten ( $P < 0,01$ ). Berücksichtigt man, daß viele der extrem depletierten Ratten vorzeitig verendeten, so muß für das gesamte Versuchsmaterial eine noch wesentlich höhere Unterversorgung zugrunde gelegt werden.

Übersicht 19: Einfluß der Depletionsdauer auf den Zinkgehalt im Rattenganzkörper

Gruppe	Depl.- Dauer (Tage)	Gesamtzinkgehalt		Zinkkonzentration in	
		abs. (µg)	rel. zu Gr. I (%)	Frisch- subst. (µg/g)	Asche (µg/g)
I	0	945 ± 82	100	25,3 ± 1,2	778 ± 40
II	5	941 ± 77	100	23,0 ± 0,5	682 ± 25
III	10	927 ± 77	98	21,2 ± 1,2	560 ± 26
IV	15	910 ± 82	96	20,2 ± 0,8	488 ± 12
V	20	917 ± 99	97	22,7 ± 1,6	465 ± 29
VI	25	849 ± 98	90	23,3 ± 1,0	444 ± 10
VII	30	829 ± 96	88	23,2 ± 1,5	411 ± 24
VIII	35	811 ± 82	86	22,4 ± 1,1	386 ± 16

In der Frischsubstanz sinkt die Zinkkonzentration bereits nach 5 Tagen hoch signifikant ( $P < 0,01$ ). Nach weiterem deutlichen Abfall bis zum 15. Versuchstag ( $P < 0,001$ ) steigt der Zinkspiegel - verursacht durch die während dieser Zeit sinkenden Lebendgewichte der Ratten - wiederum hoch gesichert ( $P < 0,01$ ) an. Trotzdem bleibt auch bei Versuchsende ein gegenüber dem Ausgangswert höchst signifikanter ( $P < 0,001$ ) Depletionseffekt erhalten.

Der prozentuale Aschegehalt des Rattenkörpers steigt während des Versuchszeitraumes von 3,3 % auf 5,8 % ( $P < 0,001$ ) an (Anhangstabelle 18). Die Zinkkonzentration in der Körperasche fällt

am stärksten innerhalb der ersten 15 Versuchstage ( $P < 0,001$ ). Anschließend verringern sich die Depletionsraten zusehends. Insgesamt fällt der Zinkspiegel bis Versuchsende auf  $386 \mu\text{g/g}$  Asche und sinkt damit um rund 50 % des Ausgangswertes von  $778 \mu\text{g/g}$ .

Die Korrelations- und Regressionsanalyse ergab höchst signifikante, nicht lineare Zusammenhänge zwischen Depletionsdauer und Zinkgehalt pro Tier und pro g Asche (siehe Abb. 27 und 28, Kapitel 4.2). Mit Ausnahme der Zinkkonzentration in der Frischsubstanz, für die wegen zweier Wendepunkte eine kubische Gleichung erforderlich war, ist der Depletionsverlauf durch quadratische Funktionen charakterisiert.

#### 3.3.3.4 Zinkanalysen der Repletionstiere

Zu Versuchsende wurden analog der letzten Depletionsgruppe (VIII) auch zwei Gruppen repletierter Ratten auf ihren Zinkstatus untersucht. Die Analyse der ab 15. Tag mit Leitungswasser versorgten Tiere (Gruppe IX) sowie der ab 15. Tag mit bidest.  $\text{H}_2\text{O}$  und  $10 \mu\text{g Zn/ml}$  getränkten Tiere (Gruppe X) sollte dabei Aufschluß über das Repletionsgeschehen geben.

In Übersicht 20 wird den Repletionstieren zum einen die Depletionsgruppe IV - die die Zinkgehalte zu Repletionsbeginn (15. Versuchstag) repräsentiert - und zum anderen die Enddepletionsgruppe (VIII) gegenübergestellt.

Die Varianzanalyse ergibt, daß bei den Zinkkonzentrationen mit Ausnahme von Blut und Haaren durchwegs statistisch gesicherte Repletionseffekte zu verzeichnen sind. In der Leber trifft dies allerdings nur für die Bezugsbasis Asche zu, während sich der Zinkspiegel in Frischsubstanz und TS nicht signifikant verändert (siehe Tabelle 12, Anhang).

Die durch Leitungswasser ohne Zinkzusatz nur sehr schwach repletierete Gruppe IX zeigt - außer in der Ganzkörperasche - keine gesichert höheren Zinkkonzentrationen als die durchgehend depletierete Gruppe VIII. Auch im Vergleich zu Gruppe IV (Reple-

tionsbeginn) weist Gruppe IX nur in der Leberasche erhöhte Zinkgehalte auf, während sich im übrigen die Zinkkonzentration meist verringert.

Übersicht 20: Vergleich der Zinkkonzentration von Depletions- und Repletionsratten

Gruppe	µg Zn/g Asche		µg Zn/g Trockensubstanz			
	Ganzkörper	Leber	Knochen	Schwanz	Blut	Haare
IV Depl.	488 ±12	1370 ±174	106,0 ±11,0	63,9 ±12,8	55,4 ±16,8	192 ±21
VIII Depl.	386 ±16	1630 ±311	87,1 ± 7,0	56,4 ± 3,7	42,4 ± 9,4	212 ± 9
IX Repl.	422 ±18	1690 ±175	89,8 ±15,2	59,8 ± 6,8	42,4 ± 4,8	153 ±37
X Repl.	661 ±42	2110 ±106	193,0 ±25,0	74,9 ± 4,6	26,3 ± 4,4	185 ±14
Signifikante Differenzen						
IV:IX P <	0,001	0,01	(0,10)	--	(0,10)	0,05
IV: X P <	0,001	0,001	0,001	(0,10)	0,01	--
VIII:IX P <	0,01	--	--	--	--	0,01
VIII: X P <	0,001	0,01	0,001	0,001	0,01	0,001
IX : X P <	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	(0,10)

Die Ratten von Gruppe X hingegen zeichnen sich nicht nur gegenüber Gruppe VIII und IX durch einen deutlich erhöhten Zinkspiegel aus, sondern zeigen im Vergleich mit Gruppe IV bei Ganzkörper, Leber, Knochen und in der Tendenz auch beim Schwanz echte Repletionseffekte im Sinne einer Wiederauffüllung entleerter Depots. Besonders auffallend tritt dies in den Knochen und bei der Gesamtratte zutage. Allerdings wird auch hier die Zinkkon-

zentration der Ratten zu Versuchsbeginn (Gruppe I) nicht mehr völlig erreicht (vergl. Übersichten 14 - 19).

Durch die wesentlich höheren Lebendgewichte der Repletionstiere ergeben sich für die Gesamtzinkgehalte der untersuchten Organe und des Ganzkörpers extreme Repletionseffekte. So weisen Leber, Knochen, Schwanz und Ganzkörper von Gruppe X das 3,3-, 4,0-, 4,2- bzw. 3,2-fache an Gesamtzink der Gruppe IV auf und liegen damit auch um ein Vielfaches über Gruppe I zu Versuchsbeginn. Die Differenzen sind durchwegs höchst gesichert ( $P < 0,001$ ).

Die Zinkkonzentration in der Blut-TS ist zwischen Gruppe VIII und IX mit jeweils 42,4 µg/g völlig identisch und sinkt in der Zinkzulagegruppe deutlich ab. Dieses zunächst überraschende Ergebnis hängt damit zusammen, daß der Repletionseffekt von dem Einfluß steigender Lebendgewichte - die zu verringerter Blutzinkkonzentration führen - überlagert wird, wie in der Diskussion noch eingehender darzulegen ist.

Auch im Zinkgehalt des Rattenhaares liegen die Repletionsgruppen niedriger als die Depletionsgruppen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich bei den Depletionstieren infolge fehlenden Haarwuchses ausschließlich um altes Haar handelte, das laut Übersicht 18 keinen klaren Depletionseffekt zeigt. Die Repletionstiere hingegen wiesen in Gruppe IX spärlichen und in Gruppe X üppigen Haarwuchs auf, so daß neu gewachsenes Haar zur Analyse kam. Möglicherweise ist auch eine Repletionszeit von 20 Tagen für die Ablagerung größerer Zinkmengen im Haar zu kurz. Immerhin ergibt sich beim Vergleich der Gruppen IX und X eine klare Tendenz ( $0,05 < P < 0,10$ ) zu steigenden Zinkgehalten bei erhöhter Repletionsintensität.

### 3.3.3.5 Zinkanalysen verendeter Depletionstiere

Um zu untersuchen, welche Zinkkonzentrationen bei Ratten vorliegen, die unter ausgeprägten Anzeichen von Zinkmangel verendeten, wurden 6 Tiere, bei denen zwischen 19. und 23. Versuchstag der Exitus letalis eingetreten war (Gruppe XI) und 6 Tiere,

die wenige Tage vor dem 35. Versuchstag (Depletionsende) den Mangelercheinungen erlegen waren (Gruppe XII) zur Analyse ausgewählt (Tabellen 12 - 18 im Anhang). Die Rattenkörper wurden analog den Depletionstieren zerlegt.

Übersicht 21 bringt den Vergleich einiger Gesamtzinkgehalte und Zinkkonzentrationen von Gruppe VIII und Gruppe XII.

Übersicht 21: Zinkgehalte verendeter Zinkmangelratten im Vergleich zu getöteten Depletionstieren

Gruppe	Leber		Knochen		Schwanz		Ganzkörper	
	Zn (µg)	Zn/TS (µg/g)	Zn (µg)	Zn/TS (µg/g)	Zn (µg)	Zn/TS (µg/g)	Zn (µg)	Zn/Asche (µg/g)
VIII (getötet)	38,0 ±3,9	96,4 ±19,9	19,0 ±1,9	87,1 ±7,0	22,1 ±1,5	56,4 ±3,7	811 ±82	386 ±16
XII (verendet)	33,5 ±5,4	122,0 ±44,2	18,1 ±1,5	95,5 ±16,7	20,0 ±1,9	59,2 ±4,6	697 ±56	393 ±31

Der Gesamtzinkgehalt liegt in der Tendenz bei Gruppe XII stets niedriger als bei Gruppe VIII. Statistisch gesichert ist die Differenz allerdings nur beim Ganzkörper ( $P < 0,05$ ). Bezüglich Zinkkonzentration weisen die verendeten Tiere gering erhöhte Werte auf; die Differenzen überschreiten jedoch den Bereich des Zufälligen nicht. Eine extrem hohe Streuung ergibt der Zinkgehalt in der Leber-TS von Gruppe XII. Zumindest teilweise dürfte dies auf stark schwankende Blutanteile dieser nicht entbluteten Rattenlebern zurückzuführen sein.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, daß die verendeten Ratten unter den vorliegenden Versuchsbedingungen keine verringerten Zinkkonzentrationen und nur wenig reduzierte Gesamtzinkwerte aufweisen. Dies deutet darauf hin, daß sich die zuletzt analysierte Mangelgruppe bereits im subletalen Depletionsstadium befand.

### 3.4 Depletions- und Repletionsversuch 2

#### 3.4.1 Fragestellung

Nachdem in Versuch 1 schwerpunktmäßig Depletionsverlauf und Repletionseffekt von Ganzkörper, Leber, Knochen, Schwanz, Haaren und Gesamtblut geprüft wurden, war die Zielsetzung dieses Versuches folgende:

1. Untersuchung der Zinkdepletion im Blutserum
2. Ermittlung der Hämoglobingehalte von Normal- und Depletionsblut
3. Vergleich und Überprüfung der im vorausgehenden Versuch festgestellten Auswirkungen einer Zinkdepletionsdiät auf Wachstum und Gesamtentwicklung junger männlicher Ratten
4. Untersuchung des Effektes einer nach Zeitpunkt und Intensität variierten Repletion auf die vorgenannten Kriterien.

Punkt 1 war deshalb von besonderem Interesse, weil das Serum auf Grund von Literaturergebnissen eine extrem hohe Dynamik des Zinkstoffwechsels aufweist. Mit Punkt 2 sollten widersprüchliche Ergebnisse aus dem Schrifttum über die Auswirkungen eines Zinkmangels auf den Hämoglobinspiegel des Blutes geklärt werden. Punkt 3 diente zur Überprüfung der in Versuch 1 beobachteten Mangelsymptome und sollte damit auch Aussagen über die Vergleichbarkeit des Depletionsverlaufes in beiden Versuchen ermöglichen. Mit Punkt 4 schließlich war geplant, methodische Bedingungen für spätere Zulageversuche zu erarbeiten.

#### 3.4.2 Versuchsdurchführung

Insgesamt 146 junge männliche Ratten mit einem mittleren Lebendgewicht von  $44,5 \pm 4,6$  g wurden zu Versuchsbeginn nach gleichem Durchschnittsgewicht in drei Gruppen zu 10, 28 und 108 Tieren

aufgeteilt. Anschließend wurden die ersten 10 Ratten, die als Ausgangsgruppe dienten, unter Chloroformnarkose dekapitiert, der Hämoglobingehalt des Blutes bestimmt und aus dem in Zentrifugengläsern aufgefangenen Blut - wie bereits beschrieben (siehe Kapitel 3.2.4.2) - Serum zur Zinkanalyse gewonnen.

Zur Bestimmung des Hämoglobingehaltes wurden mittels Pipetten nach SAHLI 2 x 0,02 ml Blut als Parallelproben entnommen und das Hämoglobin mit 5 ml eines fertigen Reagenziensatzes (MERCK, Nr. 3317) quantitativ in Hämiglobincyanid überführt. Der gebildete Farbstoff wurde bei 540 nm spektralphotometrisch gemessen und die Extinktionswerte gegen eine definierte Hämiglobincyanid-Lösung (MERCK, Nr. 3298) standardisiert, so daß die Hämoglobingehalte aus einer Eichkurve in g Hb/100 ml Blut abgelesen werden konnten. Bei der Blutprobennahme war sehr zügiges Arbeiten erforderlich, da das Rattenblut eine extrem kurze Gerinnungszeit aufweist.

Die Haltung der Ratten erfolgte wiederum gruppenweise zu 4 - 6 Tieren je Käfig. Zinkmangeldiät (1,8 mg Zn/kg TS) sowie Trinkwasser aus bidest. H<sub>2</sub>O mit 0,014 % NaCl-Zusatz (siehe 3.2.3) wurden sämtlichen Ratten ad libitum gereicht. 28 Ratten (Teil A) dienten als Kontrolltiere und erhielten über die Tränke eine Zinksupplementierung von 10 µg pro ml. Wie in den Repletionsfällen des ersten Versuches wurde das Zink in Form von ZnSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O p.a. zugesetzt.

Die restlichen 108 Ratten (Teil B) wurden einer Zinkdepletion unterzogen. Die Feststellung der Lebendgewichte erfolgte alle 1 - 2 Tage.

Während der siebenwöchigen Depletionsphase wurde in zunächst zweitägigen, später drei- bis siebentägigen Abständen jeweils eine Gruppe von 6 - 10 Mangeltieren dekapitiert und der Zinkgehalt im Serum sowie der Hb-Wert des Blutes untersucht. In etwas größeren Abständen, am 11., 14., 17., 21., 28., 35. und 42. Versuchstag, kamen zusätzlich Kontrolltiere zur Untersuchung.

Erstmals nach 30 Tagen wurden von den Depletionsratten 6 Tiere zur Repletion mit 10 µg Zn/ml Trinkwasser abgezweigt (Repl.-Gruppe I). Am 42. Versuchstag wurden nach Untersuchung einer

letzten Depletionsgruppe 18 verbleibende Zinkmangeltiere in 3 Gruppen zu je 6 Tieren aufgeteilt und mit unterschiedlichen Zinkgehalten im Trinkwasser repletiert. Insgesamt ergibt sich somit die in Übersicht 22 aufgeführte Gliederung der Repletionstiere.

Übersicht 22: Aufteilung der Repletionsgruppen in Versuch 2

Reple- tions- gruppe	Zahl der Tiere	Versuchsdauer			Zinkzulage bei Repletion (µg Zn/ml)
		Depletion (Tage)	Repletion (Tage)	insges. (Tage)	
I	6	30	40	70	10,0
II	6	42	28	70	2,5
III	6	42	28	70	5,0
IV	6	42	28	70	10,0

Die Staffelung der Zinkdosierung zwischen den Repletionsgruppen II - IV sollte dabei Hinweise für eine genauere Abgrenzung des Optimalbedarfes ergeben.

### 3.4.3 Futterverzehr und Lebendgewichtsentwicklung während der Depletions- und Repletionsphase

Wie in Versuch 1 zeigten die Depletionstiere nach wenigen Tagen nachlassende Freßlust. Die Futterzuteilung mit 5,0 g pro Tier und Tag reichte deshalb in allen Fällen aus; meist wurden nur zwischen 40 - 80 % der täglich gereichten Menge verzehrt. Demgegenüber stieg der Diätverbrauch bei den Kontrolltieren rasch an und lag in der dritten Versuchswoche bereits bei über 10 g pro Ratte und Tag. Auch die Futteraufnahme der Repletionstiere zeigte nach der Umstellung einen sehr steilen Anstieg. Sie verdoppelte sich bereits innerhalb der ersten Repletionswoche. Ähnliche Relationen ergaben sich bei der Wasseraufnahme. Die Einzeldaten zur Diätzuteilung und Trinkwasseraufnahme finden sich in Tabelle 19 des Anhangs.

Auch die übrigen Mangelsymptome der Depletionstiere, wie Alopecie, sonstige Epidermalschäden, Apathie, Abmagerung und Diarrhoe, stimmen sehr gut mit den Beobachtungen aus Versuch 1 überein; sie werden deshalb hier nicht mehr eingehender behandelt. Ebenso konnten die bei der Repletion bereits beschriebenen Erscheinungen in vollem Umfang bestätigt werden.

Die gegenüber Versuch 1 um durchschnittlich 4,5 g schwereren Ausgangsgewichte der Ratten bedingten jedoch etwas größere Zinkreserven, so daß die Symptome im Mittel etwa eine Woche später auftraten. Aus diesem Grunde betrug auch die Depletionszeit nicht 35 Tage, wie im Versuch 1, sondern 42 Tage. Zu diesem Zeitpunkt mußte infolge der zahlreicher werdenden Tierverluste die Mangelperiode beendet werden, um noch genügend Tiere für das Repletionsprogramm zu erhalten.

In Abbildung 10 (S. 101) ist die Entwicklung der Lebendgewichte bei Depletions-, Kontroll- und Repletionsgruppen graphisch dargestellt. Die entsprechenden Zahlen sind in Anhangstabelle 20 ausgewiesen.

Am 42. Versuchstag weisen die Kontrolltiere mit durchschnittlich 198 g nahezu das vierfache Lebendgewicht der Depletionstiere auf, die nach leichten Zunahmen in der ersten Versuchswoche über 5 Wochen bei rund 57 g Lebendgewicht verbleiben.

Die Gewichtskurve verläuft bei den mit genügend hohen Zinkmengen (5 und 10 µg/ml) repletierten Ratten steiler als bei den Kontrolltieren (Abb. 10). Dadurch wird das während der Depletion stagnierende Wachstum zum Teil ausgeglichen, und der Gewichtsvorsprung der Kontrollratten verringert sich etwas.

Bei Repletion nach 30-tägiger oder 42-tägiger Depletion ergeben sich keine merklichen Unterschiede in den Zunahmen; die Wachstumskurven sind nur parallel verschoben. Identische Zunahmen zeigen Repletionsgruppe III und IV mit 5 bzw. 10 µg Zn pro ml Trinkwasser. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen decken somit auch noch 5 µg Zn pro ml den Bedarf für optimales Wachstum. Bei 2,5 µg Zn pro ml (Gruppe II) hingegen ergeben sich deutliche Hinweise für eine suboptimale Versorgung. Die mittleren Lebendgewichte liegen zu Versuchsende mit 153 g hoch signifikant niedriger als in Gruppe III und IV mit 180 bzw. 181 g ( $P < 0,01$ ).

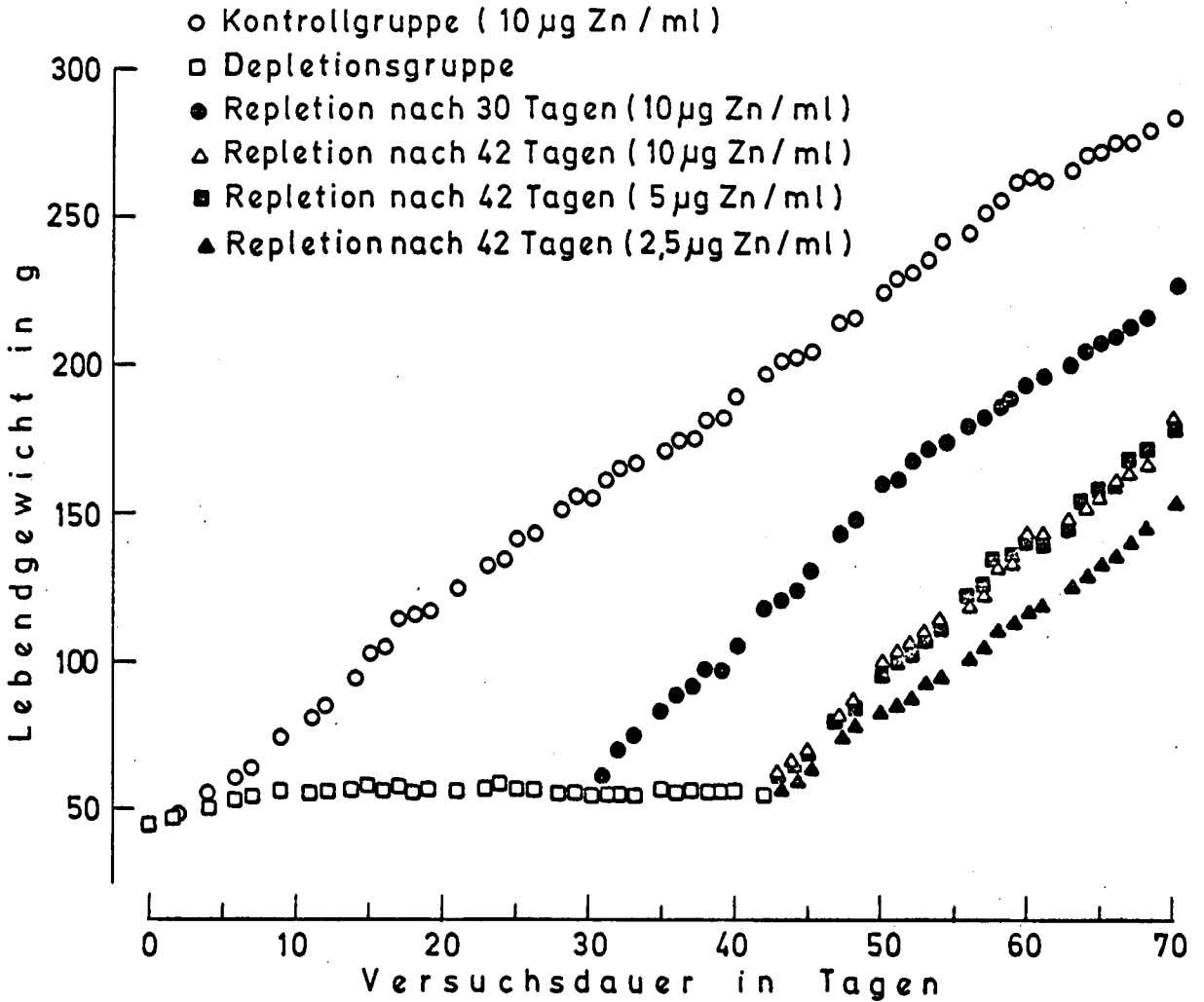


Abb.10

Mittlere Lebendgewichte der Kontroll-, Depletions- und Repletionstiere in Versuch 2

Die Unterschiede zwischen den Endgewichten der Kontrollgruppe (284 g) und denen der Repletionsgruppen sowie die Differenzen zwischen den einzelnen Repletionsgruppen sind mit Ausnahme der statistisch identischen Mittelwerte von Gruppe III und IV jeweils höchst gesichert ( $P < 0,001$ ).

## 2.4.4 Analysenergebnisse aus Versuch 2

### 2.4.4.1 Zinkgehalte im Blutserum

Die Ergebnisse der Zinkanalyse sind in Übersicht 23, die Einzeldaten hierzu in Anhangstabelle 21 zusammengestellt. Wegen der pro Ratte häufig zu geringen Serumengen mußten zur Zinkbestimmung, insbesondere bei den Depletionsgruppen, meist Mischproben herangezogen werden. Nur bei den schwereren Kontroll- und Repletionsratten waren Einzelbestimmungen möglich.

Da sich der prozentuale Aschegehalt des Serums während der Depletionsperiode nicht wesentlich veränderte, ergeben sich für die Zinkkonzentration der Serumasche im Vergleich zum Frischserum keine nennenswerten Abweichungen (Tabelle 21).

Übersicht 23: Serumzinkgehalte von Depletions-, Kontroll- und Repletionsratten in Versuch 2

Depletionstiere		Kontrolltiere		Repletionstiere		
Versuchsdauer (Tage)	Zink im Serum (µg/ml)	Versuchsdauer (Tage)	Zink im Serum (µg/ml)	Gruppe	Versuchsdauer (Tage)	Zink im Serum (µg/ml)
0	2,33	0	2,33	I	70	1,73
2	1,63	11	1,97			±0,14
4	1,25	14	2,04	II	70	1,44
8	1,54	17	2,25			±0,14
17	0,90	21	2,32	III	70	1,69
25	1,42	28	2,36			±0,26
30	1,35	35	1,75	IV	70	1,94
35	0,88	42	2,30			±0,06
42	1,18	70	1,87			

### .1 Depletionstiere

Der Zinkgehalt pro ml Serum fällt bei einem Ausgangsgehalt von 2,3 µg innerhalb von 4 Tagen nach Depletionsbeginn steil auf 1,2 µg ab und pendelt sich mit Extremwerten zwischen 0,9 und 1,4 µg bis Depletionsende auf diesem Niveau ein (Übersicht 23). Damit sinkt die Zinkkonzentration im Serum insgesamt auf rund 50 % des Anfangswertes.

Die Korrelations- und Regressionsanalyse anhand einer hyperbolischen Funktion, wie sie in Abbildung 11 eingetragen ist, erbrachte eine hoch gesicherte negative Beziehung ( $P < 0,01$ ) zwischen Serumzinkgehalt und Depletionsdauer. Die Varianzerklärung von y aus x beträgt 76 %.

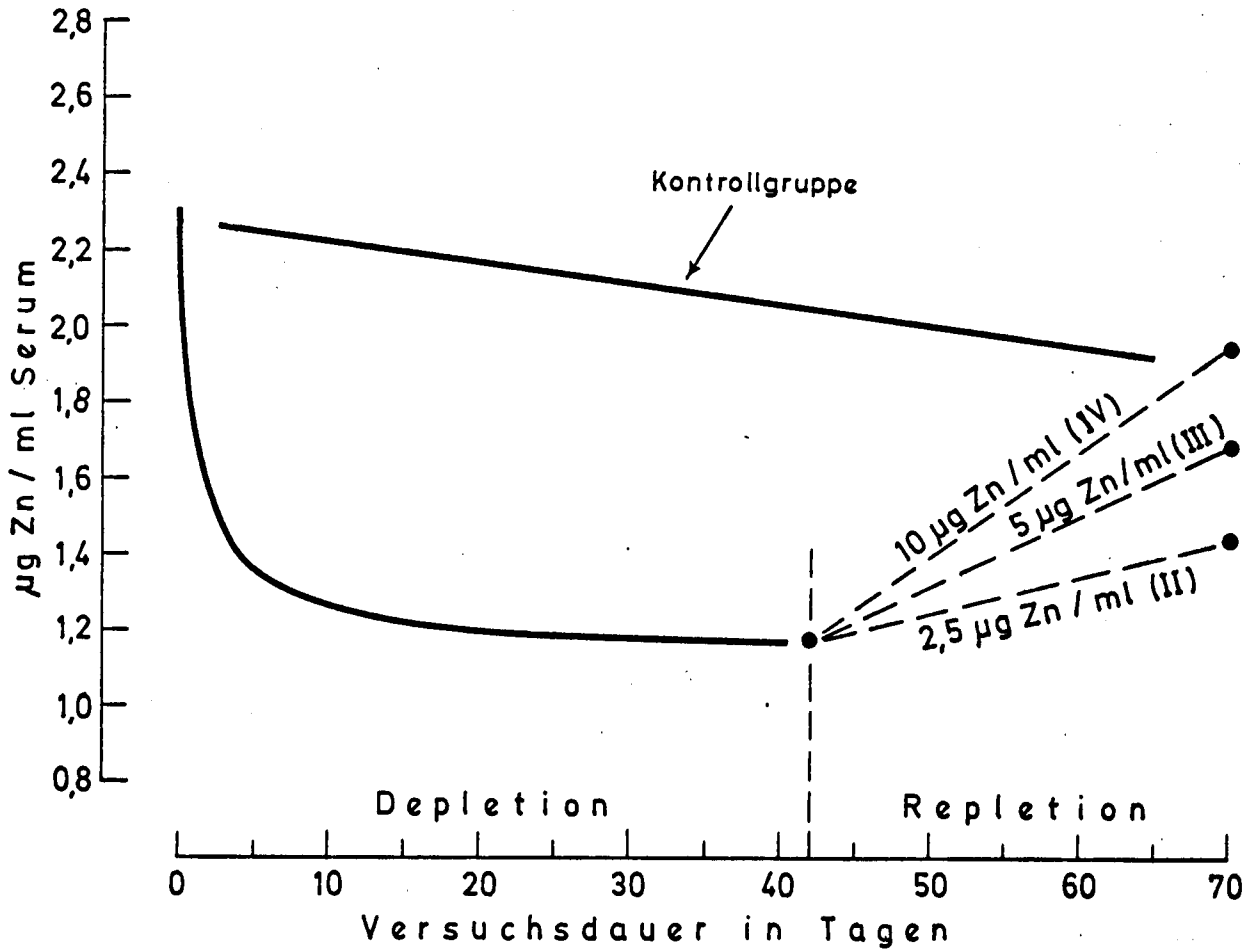
### .2 Kontrolltiere

Die Kontrollratten zeigen - ähnlich wie die Depletionstiere - eine erhebliche Streuung der Einzelwerte. In der Tendenz zeichnet sich mit fortschreitender Versuchsdauer, das heißt mit zunehmendem Lebendgewicht der Ratten, eine geringe Depression des Zinkgehaltes pro ml Serum ab, die jedoch in keinem Vergleich zum rapiden, nicht linearen Abfall bei den Depletionsratten steht.

Die in Abbildung 11 eingetragene lineare Regression bleibt mit  $P < 0,10$  knapp unterhalb der Signifikanzschwelle, dürfte jedoch die beste Approximation an das Datenmaterial ergeben. Am 42. Versuchstag liegt der Schätzwert für die Kontrollgruppe bei 2,0 µg Zn/ml, während jener für die Depletionsratten nur mehr 1,2 µg/ml Serum beträgt.

### .3 Repletionstiere

Die Repletionsratten, deren Zinkstatus im Serum nur zu Beginn und Ende der 28-tägigen Repletion untersucht wurde, weisen bei Versuchsende eine von der Höhe der Zinkzulage abhängige Staffelung des Zinkgehaltes auf. Die unterste Repletionsstufe



(x ergibt sich aus Versuchsdauer in Tagen [d] + 1)

Depletionsgruppen:

$$\hat{y} = a + b \cdot \frac{1}{x}$$

a = 1,142

b = 1,208

r = -0,88

B = 0,76

P < 0,01

Kontrollgruppen:

$$\hat{y} = a + bx$$

a = 2,281

b = -0,0053

r = -0,42

B = 0,18

P < 0,10

Repletionsgruppen:

● Analysenwerte

Abb.11

Verlauf der Zinkgehalte des Serums von Depletions-,  
Repletions- und Kontrollratten in Versuch 2

(2,5 µg Zn/ml Tränke, Gruppe II) ergibt, wie zu erwarten, mit 1,44 µg/ml den niedrigsten Zinkspiegel ( $P < 0,01$ ). Es folgt Repletionsgruppe III (5 µg Zn/ml Tränke) auf einem Niveau von durchschnittlich 1,7 µg Zn/ml Serum, die sich statistisch nur in der Tendenz ( $P < 0,15$ ) von den benachbarten Gruppen II und IV unterscheidet.

Die höchste Zinkkonzentration weisen die Ratten aus Gruppe IV (10 µg Zn/ml Tränke) mit durchschnittlich 1,9 µg/ml Serum auf ( $P < 0,05$ ). Für Gruppe I, die bereits am 30. Depletionstag mit der höchsten Dosis repletiert wurde, ergeben sich mittlere Gehalte von 1,7 µg Zn/ml Serum. Die infolge der längeren Repletion erhöhten Lebendgewichte dürften dabei, wie die anhand der Kontrolltiere gezeigte negative Beziehung zwischen Lebensalter und Zinkkonzentration im Serum (Abb. 11) vermuten läßt, im Vergleich zu Gruppe IV zu etwas niedrigeren Zinkwerten geführt haben.

Im Vergleich zu den Kontrolltieren besteht in der Zinkkonzentration des Serums zu Versuchsende bei den Repletionsgruppen I, III und IV kein signifikanter Unterschied, während Gruppe II gesichert tiefer liegt ( $P < 0,05$ ).

Insgesamt lassen sich anhand des Serumzinkspiegels deutliche Reaktionen der Ratte auf eine unterschiedliche Zinkversorgung erkennen, obwohl die Zahl der Einzelanalysen auf Grund methodischer Schwierigkeiten beschränkt war. Bei ausreichender Zinkzufuhr (Kontrolltiere) sinkt die Zinkkonzentration pro ml Serum mit fortschreitendem Wachstum langsam ab. Die verwendete Mangel-diät hingegen führt zu einem rapiden Abfall des Serumzinks, der innerhalb der ersten 2 Tage am größten ist. Die Repletion mit gestaffelten Zinkdosierungen schließlich ergibt im untersuchten Bereich eine ausgeprägte Fächerung der Zinkwerte des Serums.

#### 3.4.4.2 Hämoglobingehalte

Abbildung 12 zeigt den Verlauf der Hämoglobingehalte des Rattenblutes. Der aufgetragene Streubereich stellt jeweils die Standardabweichung der Einzelwerte dar. In Tabelle 22 des Anhangs sind die Einzelergebnisse zusammengefaßt.

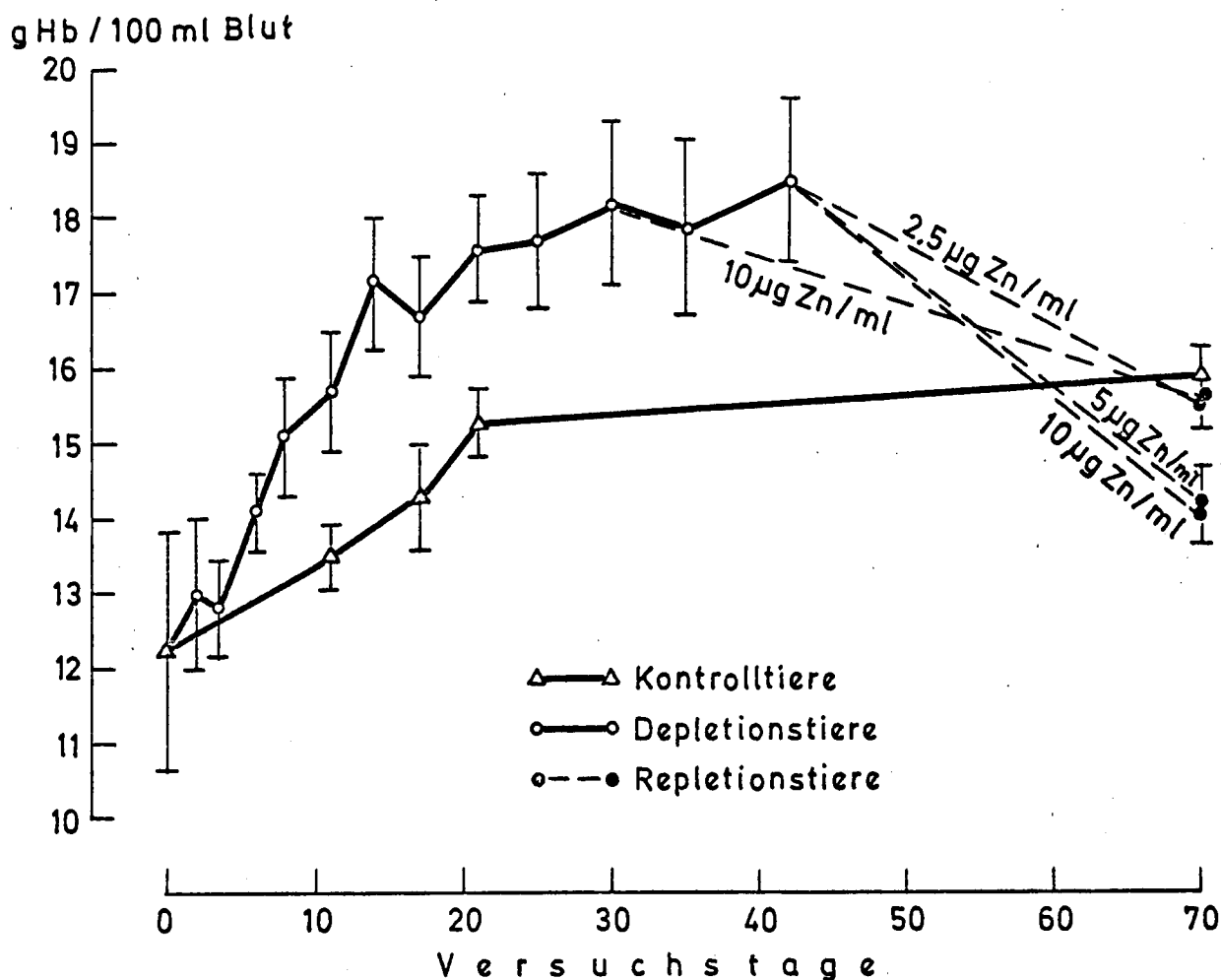


Abb. 12 Verlauf der Hämoglobingehalte von Depletions-, Repletions- und Kontrollratten in Versuch 2

Gegenüber den Ausgangsgehalten von 12,3 g Hb/100 ml Blut steigt die Hb-Konzentration innerhalb der ersten 21 Tage sowohl in der Depletions- als auch in der Kontrollgruppe deutlich an ( $P < 0,001$  bzw.  $< 0,01$ ). Die Steigungswinkel weisen jedoch klare Unterschiede auf. Bereits nach 11 Versuchstagen liegen die Zinkmangeltiere mit durchschnittlich 15,7 g Hb/100 ml Blut höchst signifikant über den normal ernährten Kontrollratten ( $P < 0,001$ ). Nach 21 Versuchstagen zeigt die Depletionsgruppe nur mehr einen leichten Trend zu ansteigenden Hb-Werten. Ähnliches gilt - auf wesentlich tieferem Niveau - für die Kontrollgruppe.

Die 28- bis 40-tägige Zinkrepletion bringt bei allen Gruppen eine höchst signifikante Abnahme der Hämoglobinkonzentration ( $P < 0,001$ ). Im Vergleich zum Endgehalt der Kontrolltiere liegen die Repletionsgruppen III und IV tiefer ( $P < 0,001$ ), während Gruppe I und II nur zufällige Unterschiede zur Kontrollgruppe aufweisen. Innerhalb der Repletionsgruppen weisen somit Gruppe III und IV zu Versuchsende wesentlich niedrigere Hb-Werte auf als Gruppe I und II ( $P < 0,001$ ).

Das geringere Endniveau in Gruppe I dürfte dabei auf den Lebendgewichtseinfluß zurückzuführen sein. Wie aus Abbildung 10 zu entnehmen war, liegt diese Gruppe im Endgewicht erheblich über allen anderen Repletionsgruppen. Aus Abbildung 12 geht weiterhin hervor, daß bei normal ernährten Ratten die Hb-Gehalte mit zunehmendem Lebendgewicht deutlich ansteigen. Somit ist bei dieser Gruppe anzunehmen, daß eine Überlagerung von Repletions- und Wachstumseffekt vorliegt. Für die Gruppen II, III und IV hingegen, bei denen keine größeren Gewichtsunterschiede bestehen (Abb. 10), ergeben sich in der repletionsbedingten Normalisierung der Hämoglobinkonzentration graduelle Abstufungen. Wie zu erwarten, bewirkt die suboptimale Zufuhr von  $2,5 \mu\text{g Zn/ml}$  Tränke deshalb auch erheblich höhere Hb-Werte als die bedarfsdeckenden Dosierungen in Gruppe III und IV.

Insgesamt bemerkenswert sind die in der Depletionsgruppe mit fortschreitender Versuchsdauer ansteigenden Streuungen der Einzelwerte, während die Kontroll- und Repletionstiere nur relativ geringe Abweichungen der Einzelwerte vom jeweiligen Mittel aufweisen.

### 3.5 Zink-Zulageversuch

Ziel des dritten Versuches war es, den Einfluß sehr unterschiedlicher Zinkversorgungsstufen auf Wachstum sowie Zinkspiegel in Blutserum und Leber zu prüfen. Gleichzeitig sollten damit auch minimaler und optimaler Zinkbedarf der Ratte untersucht werden.

### 3.5.1 Zur Methodik der Zinkbedarfsermittlung

Im vorausgegangenen Versuch zeigte sich, daß unter den vorliegenden Bedingungen der Optimalbedarf über eine Ergänzung des Trinkwassers mit 5 µg Zn pro ml zu decken ist, während 2,5 µg Zn pro ml nur eine suboptimale Versorgung ergeben.

Die Übertragung dieser Werte auf notwendige Zinkgehalte in der Diät ist sicherlich nur mit Einschränkungen möglich. Die Zahlen über den Wasserverbrauch in Versuch 1 und 2 (Anhangstabellen 10 und 19) lassen im großen Durchschnitt auf ein Verhältnis zwischen Diät- und Trinkwasserverbrauch in g von 1:1,5 - 2,0 schließen. Umgerechnet auf die Diät entsprechen die obengenannten Zahlen einer Optimalzulage von 7,5 - 10 mg Zn pro kg TS beziehungsweise einer suboptimalen Zulage von 3,8 - 5 mg, wenn in etwa gleiche Verwertung des Zusatzes von Zinksulfat in Trinkwasser und Diät unterstellt wird. Unter Einbeziehung des ursprünglichen Gehaltes der Mangeldiät von rund 2 mg Zn/kg ergibt sich somit ein suboptimaler Bereich für 5,8 - 7 mg, während 9,5 - 12 mg Zn eine optimale Versorgung ermöglichen.

Als Indikatoren für die Abgrenzung des Optimalbedarfes sollten im folgenden Versuch einerseits die Zunahmen der Lebendgewichte und andererseits die Zinkgehalte von Leber und Blutserum herangezogen werden. Inzwischen konnten HAMPEL (1969) sowie HAMPEL et al. (1970) in Arbeiten über den optimalen Kupferbedarf bei Mastküken bestätigen, daß das Wachstum ein sehr empfindliches Kriterium für die Ermittlung optimaler Spurenelementgehalte darstellen kann. In diesen Untersuchungen reagierten Lebendgewichtszunahmen und Kupfergehalte der Leber deutlich auf eine suboptimale Kupferversorgung, während beispielsweise Hämoglobingehalte, Erythrozytenzahl oder Coeruloplasminaktivität innerhalb relativ großer Bereiche noch keine Veränderungen zeigten.

### 3.5.2 Versuchsplanung und -durchführung

Eine der Zinkzulage vorgeschaltete Depletionsphase - wie sie von KIRCHGESSNER und WESER (1965 b) beim Kupferspeichertest in der Rattenleber gefordert wird - bringt den Vorteil, daß unterschied-

liche Zinkdepots normal ernährter Ratten erschöpft werden und damit die methodische Genauigkeit im Zulageversuch ansteigt.

Wie die Ergebnisse aus Versuch 1 zeigen, führt eine zehntägige Depletion zum weitgehenden Abbau und zu einer gewissen Vereinheitlichung der Zinkreserven im Organismus (vgl. Übersichten 12 - 18). Die in diesem Versuch bis zum genannten Zeitpunkt beobachteten Mangelsymptome, wie Appetitverlust, verändertes Gesamtverhalten, struppiges Haarkleid und erste Anzeichen von Diarrhoe, erwiesen sich jedoch als reversibel. Innerhalb dieser Periode waren somit keine bleibenden pathologischen Veränderungen zu erwarten, die Störeffekte befürchten ließen. Der in Versuch 3 gegenüber Versuch 1 leicht erhöhte Zinkgehalt der Depletionsdiät (2,2 ppm anstatt 1,9 ppm) könnte überdies eine Abschwächung der Mangelsymptome ergeben. Aus diesen Gründen wurde dem Zulageversuch eine zehntägige Depletion vorgeschaltet. Für die anschließende Zinkzulage war eine Dauer von 21 Tagen vorgesehen, um deutliche Lebendgewichtsdifferenzen zwischen den Gruppen zu erreichen.

Zu Versuchsbeginn wurden von insgesamt 141 entwöhnten männlichen Ratten, deren Lebendgewicht im Durchschnitt  $41,2 \pm 4,8$  g betrug, 12 Tiere unter Chloroformnarkose dekapitiert und die Zinkgehalte des Blutserums und der Leber bestimmt.

Die Aufteilung der restlichen 129 Ratten erfolgte in 15 Gruppen zu 7 bis 8 Tieren nach gleichem Durchschnittsgewicht. Wie in den vorausgegangenen Versuchen wurden Diät und zinkfreies Trinkwasser ad libitum gereicht.

Sämtliche Ratten erhielten bis zum 10. Versuchstag die Depletionsdiät mit 2,2 mg Zn pro kg TS (= 2,2 ppm Zink). Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Entnahme von weiteren 10 Tieren zur Zinkanalyse. Gleichzeitig wurden die restlichen 119 Ratten erneut nach gleichem Durchschnittsgewicht - das bei rund 52 g lag - in 15 Gruppen zu je 7 Tieren und in eine Gruppe zu 14 Tieren aufgeteilt. Die Neuverteilung war notwendig, um die bis dahin trotz gleicher Diät zwischen den Gruppen aufgetretenen Gewichts-differenzen zu eliminieren und einheitliche Ausgangsbedingungen für den anschließenden Wachstumstest zu schaffen.

Die Staffelung der verwendeten Zinkversorgungsstufen in der Diät wurde wie folgt gewählt:

2,2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 15;  
20; 50; 100 und 500 mg Zn/kg TS.

Dabei sollte die enge Abstufung im suboptimalen und optimalen Bereich eine hinreichend genaue Abgrenzung des Bedarfes ermöglichen, während von den letzten drei Gruppen Hinweise über den Effekt hoher und extrem hoher Zinkzulagen auf Wachstum und Zinkspiegel in Serum und Leber erwartet wurden. Wie im Literaturteil ausgeführt, liegt auch die höchste Dosis von 500 ppm Zn in der TS noch um rund eine Zehnerpotenz unter der toxischen Grenze. Die weiterhin mit 2,2 ppm Zn depletierte Gruppe bestand aus 14 Tieren, alle übrigen Gruppen setzten sich aus je 7 Ratten zusammen.

Die Zinkergänzungen wurden der Depletionsdiät in Form von  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  p.a. zugesetzt. Um eine gleichmäßige Verteilung der größtenteils sehr geringen Zinkmengen zu gewährleisten, erfolgte die Beimischung in Form einer Maßlösung beim Anteigen der anschließend wieder getrockneten Diät (siehe Kapitel 3.2.3). Kontrollanalysen ergaben dabei für die fertige Diät nur geringe Abweichungen von maximal 4 % des Sollwertes.

Die Feststellung der Lebendgewichte je Gruppe wurde in Abständen von ein bis zwei Tagen vorgenommen. Einzelwiegungen der Tiere erfolgten nach zweiwöchiger Zulage (24. Versuchstag) und zu Versuchsende. Am Ende der Zulageperiode wurden sämtliche Ratten unter Chloroformnarkose dekapitiert und Blutserum sowie Leber auf Zink analysiert.

### 3.5.3 Versuchsergebnisse

#### 3.5.3.1 Futtermittelverbrauch und Lebendgewichtszunahmen

In Anhangstabelle 23 sind die Diätzuteilung sowie der mittlere Wasserverbrauch pro Ratte und Tag aufgeführt. Wiederum können die Daten über die Diätzuteilung nur Anhaltspunkte für die tat-

sächliche Aufnahme geben, da die unterschiedlich hohen Futterverluste nicht exakt erfaßbar waren. Immerhin läßt sich erkennen, daß die Futteraufnahme in den mit Zink unterversorgten Gruppen erheblich reduziert war und innerhalb eines Bereiches von 2 - 8 ppm Zink mit steigendem Versorgungsniveau allmählich auf etwa das Dreifache anstieg.

In Abbildung 13 ist die Entwicklung der Lebendgewichte graphisch dargestellt. Die Daten hierzu finden sich in Anhangstabelle 24.

Für die zehntägige Depletionsphase ergibt sich mit durchschnittlichen Tageszunahmen von rund 1,1 g pro Tier ein im Vergleich zu Versuch 1 mit im Durchschnitt nur 0,7 g täglicher Zunahme weniger stark retardiertes Wachstum. Da die Ausgangsgewichte der Ratten in Versuch 3 nur um etwa 1 g höher lagen, dürften die leicht verbesserten Zunahmen der Lebendgewichte in erster Linie auf die mit 2,2 ppm Zn gegenüber 1,8 ppm Zn in Versuch 1 etwas zinkreichere Mangeldiät zurückzuführen sein. In Versuch 2 erhielten die Tiere mit 1,9 ppm Zn eine ähnliche Diät wie in Versuch 1; hier bewirkten jedoch offensichtlich die höheren Ausgangsgewichte und die damit vergrößerten Zinkreserven verbesserte Zunahmen.

Im weiteren Verlauf des Versuches stagnierte das Wachstum der durchgehend depletierten Ratten. Das Zinkmangelsyndrom war nicht so extrem ausgeprägt wie in Versuch 1. Es traten auch keinerlei Verluste in dieser Gruppe auf.

Die Zinkzulagegruppen hingegen zeigen - wie aus Abbildung 13 ersichtlich - bei der Entwicklung der Lebendgewichte, entsprechend ihrem jeweiligen Versorgungsniveau, eine ausgeprägte Fächerung. Besonders deutliche Abstufungen ergeben sich im Minimal- und Suboptimalbereich. Klinische Zinkmangelsymptome, wie struppiges Haarkleid, Epidermalschäden und partielle Alopezie, traten besonders auffällig in den Gruppen mit 4 und 5 ppm Zn in der Diät zutage. Ab 6 ppm konnten keine äußerlichen Mangelercheinungen mehr beobachtet werden.

Während der Zulageperiode verendeten insgesamt 6 Ratten unter Anzeichen von Blähungen. Es ergaben sich Anhaltspunkte für bakterielle Störungen im Intestinaltrakt, deren Ursachen im Rahmen vorliegender Arbeit jedoch nicht näher geklärt werden konnten.

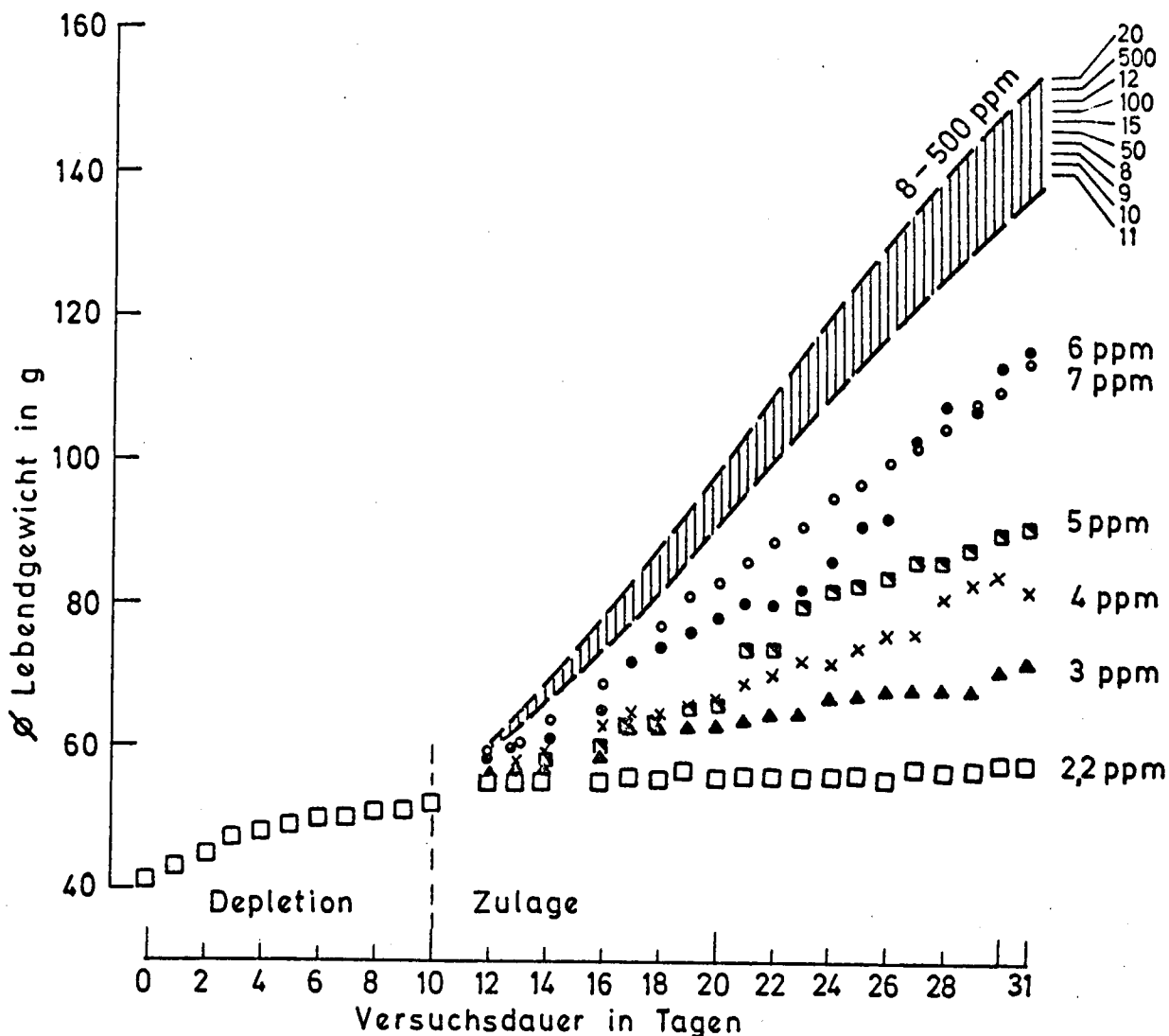


Abb.13

Mittlere Lebendgewichtsentwicklung wachsender Ratten bei gestaffelten Zinkzulagen

Auffallend erscheint das gehäufte Auftreten der Verluste in den Gruppen mit 5 und 6 ppm Zn, in denen jeweils 2 von 7 Tieren ausfielen. Möglicherweise spielte hier die Höhe der Zinkversorgung eine entscheidende Rolle. In beiden vorgenannten Gruppen trat in diesem Zusammenhang Kannibalismus auf, so daß die Endergebnisse dieser zwei Gruppen bezüglich Gewichtsentwicklung und Zinkgehalten nur mit Einschränkungen zu interpretieren sind.

In der Gruppe mit 6 ppm Zn führte das nahezu vollständige Auf-fressen eines Tierkadavers in der Nacht vom 26. auf den 27. Versuchstag zum sprunghaften Anstieg der Gewichte bei den überlebenden Tieren, wie aus Abbildung 13 deutlich hervorgeht.

Die Differenzierung der Lebendgewichte läßt sich in der Tendenz schon nach wenigen Tagen erkennen. Nach 14 Tagen Zulage (Anhangstabelle 25a) weist die Gruppe mit 3 ppm Zink signifikant höhere Gewichte als die Gruppe mit 2,2 ppm auf ( $P < 0,05$ ). Des weiteren unterscheidet sich die Zulage von insgesamt 3 ppm Zn gegenüber 5 ppm und allen höheren Dosierungen ( $P < 0,05$  bis  $< 0,001$ ). Generell sind zwischen 2,2 - 8 ppm alle Unterschiede zur nächsten oder spätestens zur übernächsten Gruppe gesichert ( $P < 0,05$  bis  $< 0,001$ ). Zwischen 8 ppm und den folgenden Dosierungen einschließlich 500 ppm, ergeben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr.

Dieser Tatbestand liegt - noch etwas ausgeprägter - auch zu Versuchsende vor (Einzelwerte siehe Anhangstabelle 25b). Wiederum ergeben sich zwischen 2,2 und 8 ppm Zn in der Regel deutliche Abstufungen ( $P < 0,05$  bis  $< 0,001$ ), während der Bereich von 8 - 500 ppm nur mehr zufällige Abweichungen aufweist und, wie in Abbildung 13 dargestellt, einer Grundgesamtheit angehört. Zulagen von mehr als 8 ppm Zn erbrachten demnach im vorliegenden Versuch keine erhöhten Lebendgewichte. Dies deutet darauf hin, daß der Optimalbedarf - hinsichtlich des Wachstums - mit 8 ppm erreicht war. Insgesamt gesehen weisen alle Gruppen ab 8 ppm Zn mit durchschnittlichen Tageszunahmen während der Zulageperiode von über 4 g pro Tier sehr gute Ergebnisse auf.

Die Berechnung und Prüfung einer linearen Korrelation zwischen den Gewichten der Einzeltiere am 24. und 31. Versuchstag ergab mit  $r = 0,98$  ( $P < 0,001$ ) einen sehr engen Zusammenhang und bestätigt, daß der vom Zinkniveau abhängige Wachstumsverlauf schon nach 14 Tagen Zulage eindeutig festliegt.

Abbildung 14 gibt den engen korrelativen Zusammenhang zwischen dem Diätzinkgehalt in einem Bereich von 2,2 bis 20 ppm und den erzielten Lebendgewichten zu Versuchsende wieder. Die eingetragene logarithmische Funktion erbrachte zwar eine hohe Varianz-erklärung ( $R^2 = 0,83$ ), dürfte allerdings das Optimum mit 15 ppm

entgegen den Beobachtungswerten zu spät angeben. Eine Aufteilung des Kurvenverlaufes in zwei annähernd lineare Regressionen mit einem Schnittpunkt bei 8 ppm, wie sie durch gestrichelte Linien in der Abbildung angedeutet sind und von FORBES und YOHE (1960) bei ähnlichen Untersuchungen angewendet wurden, erscheint jedoch nicht vertretbar. Bei der Gesamtbetrachtung des Datenmaterials könnte dadurch diese Gruppe eine Überbewertung erfahren.

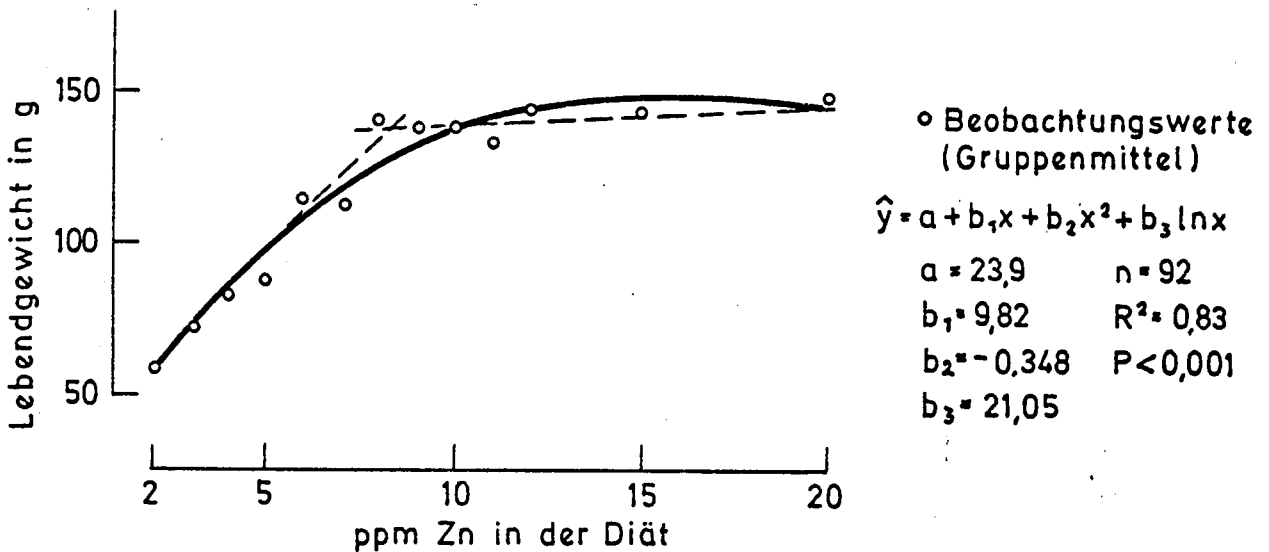


Abb.14

Einfluß der Zinkkonzentration in der Diät auf das Lebendgewicht zu Versuchsende

Zusammenfassend läßt sich auf Grund der vorliegenden Ergebnisse feststellen, daß das Wachstum der Ratte bei zwischen 2,2 und 8 ppm variierten Zinkgehalten in der Diät mit stufenweise verbesserter Versorgung sukzessive ansteigt. Zwischen 8 ppm und 500 ppm Zn läßt sich hingegen kein gesicherter Unterschied mehr feststellen, obwohl die Regressionsanalyse ein etwas verspätetes Optimum im Bereich von 10 - 15 ppm ergibt. Wie zu erwarten, zeigten sich bei der höchsten Dosierung mit 500 ppm noch keine negativen Einflüsse auf das Lebendgewicht.

### 3.5.3.2 Serumzinkgehalte

In Übersicht 24 sind die Zinkgehalte des Rattenserums aus Versuch 3 zusammengestellt. Die Einzelanalysen dazu finden sich in Anhangstabelle 26.

Übersicht 24: Zinkgehalte des Rattenserums bei unterschiedlicher Zinkversorgung

Gruppen	Zn-Gehalt der Diät (mg/kg)	Zn im Frischserum (µg/ml)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
A Versuchsbeginn	(58,6)	1,46±0,14	22,2±2,3	154±19
B Depletion	2,2	0,84±0,04	12,0±1,4	90± 6
C Zulage	3	0,86±0,14	11,9±1,8	92±18
	4	0,75±0,02	10,4±0,5	79± 2
	5	0,71±0,19	9,5±2,2	70±15
	6	1,02±0,15	14,5±2,4	102±17
	7	0,84±0,10	11,7±1,2	90±13
	8	1,27±0,14	17,8±2,0	125±12
	9	1,09±0,08	15,4±1,7	115±11
	10	1,40±0,26	20,0±3,6	150±26
	11	1,58±0,10	21,7±1,4	160±11
	12	1,73±0,12	24,4±1,4	174±10
	15	1,57±0,11	22,5±1,3	160± 7
	20	1,64±0,08	24,2±1,3	168±12
	50	1,62±0,18	24,2±2,8	168±18
	100	1,93±0,23	28,4±3,0	204±23
	500	3,90±0,53	55,3±8,9	399±76

Da Trockensubstanz- und Aschegehalte in Prozent des Frischserums keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, verändert sich die Zinkkonzentration in TS und Asche gleichsinnig mit jener im Frischserum.

Der Zinkspiegel im Serum fällt während der Depletion von rund 1,5 auf 0,8  $\mu\text{g/ml}$  ab ( $P < 0,001$ ). Innerhalb der Zulagegruppen unterscheidet sich die Serumzinkkonzentration zwischen Ratten mit 3, 4, 5, 6 und 7 ppm Diätzink nicht signifikant. Bei den Gruppen mit 4 und 5 ppm zeigen sich im Vergleich zu Depletion und 3 ppm sogar Tendenzen zu nochmals reduzierten Zinkgehalten. Wie im vorausgegangenen Kapitel erwähnt, fielen diese beiden Gruppen auch durch ausgeprägtere Mangelsymptome auf, so daß sich hier ein deutlicher Zusammenhang zwischen Serumzinkspiegel und sichtbaren Mangelercheinungen abzeichnet.

Statistisch gesicherte Unterschiede im Serumzink bewirkt ein Diätzinkgehalt von 8 ppm gegenüber allen niedrigeren Dosierungen ( $P < 0,05$  bis  $< 0,001$ ). Anders als beim Lebendgewicht bringen jedoch auch höhere Dosierungen - mit Ausnahme von 9 und 10 ppm - noch signifikante Steigerungen ( $P < 0,01$  bis  $< 0,001$ ).

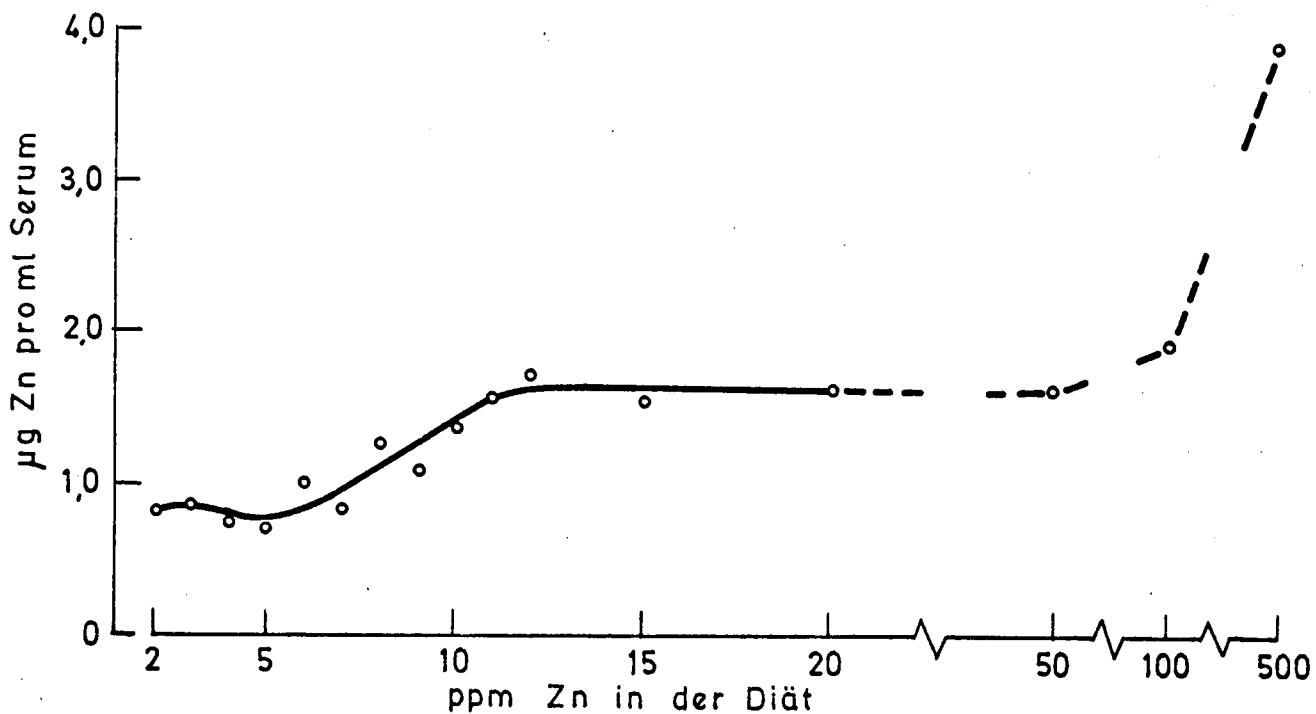
Innerhalb des Bereiches von 8 - 50 ppm Diätzink ergeben 12 ppm mit durchschnittlich 1,7  $\mu\text{g Zn pro ml Serum}$  den höchsten Wert. Diese Gruppe unterscheidet sich damit von 9 ppm und allen tieferen Versorgungsstufen höchst gesichert ( $P < 0,001$ ) und wird insgesamt nur mehr von der Gruppe mit 500 ppm Zn übertroffen ( $P < 0,001$ ).

Deutlich heben sich 100 ppm Diätzink von 11 ppm ( $P < 0,05$ ) und allen darunter liegenden Dosierungen ab ( $P < 0,001$ ). Zu einem extrem hohen Zinkspiegel im Serum von 3,9  $\mu\text{g/ml}$  führen schließlich 500 ppm Zink in der Diät ( $P < 0,001$ ).

Offenbar ist bei 100 ppm und insbesondere bei 500 ppm das Regulationsvermögen des Organismus überfordert, so daß sich ein wesentlich über dem "Normalplateau" liegendes Zinkniveau im Serum einstellt.

Die graphische Darstellung der Serumzinkgehalte in Abhängigkeit vom Zinkniveau in der Diät gibt Abbildung 15 wieder. Für den Bereich von 2 - 20 ppm Diätzink konnte eine gemischtlogarithmische Funktion mit optimaler Approximation an die Analysenwerte unter Wahrung der sachlogischen Zusammenhänge errechnet werden. Anhand der Regression zeigt sich innerhalb von 2 - 5 ppm keine gravierende Veränderung des Serumzinks, während ab 5 ppm

Diätzink ein nahezu linearer Anstieg zu verzeichnen ist, der bei 12 ppm den Höhepunkt erreicht und annähernd in eine Gerade ausläuft.



o Analysenwerte (Gruppenmittel)

$$\hat{y} = a + b_1x + b_2x^2 + b_3x^3 + b_4x^4 + b_5 \ln x$$

$$a = 2,78$$

$$n = 62$$

$$b_1 = -2,939$$

$$R^2 = 0,81$$

$$b_2 = 3,364 \cdot 10^{-1}$$

$$P < 0,001$$

$$b_3 = -1,824 \cdot 10^{-2}$$

$$b_4 = 3,57 \cdot 10^{-4}$$

$$b_5 = 3,945$$

Abb.15

Zinkgehalt des Rattenserums in Abhängigkeit vom Diätzink-  
niveau - Die berechnete Funktion gilt für den Bereich von  
2 - 20 ppm Diätzink-

Abschließend betrachtet ergibt sich eine ausgeprägte Reaktion des Serumzinks auf den Zinkspiegel in der Diät, wobei allerdings innerhalb bestimmter Bereiche die Einstellung von Plateaus deutlich wird. So liegen einerseits die Gruppen von 2,2 - 5 ppm

Diätzink (Minimalbereich) und andererseits die Gruppen von 12 - 50 ppm jeweils auf sehr einheitlichem Serumzinkniveau. Anders als beim Lebendgewicht, bei dem bereits 8 ppm Zn zu höchsten Zunahmen führten, sind für die Erzielung optimaler Zinkgehalte im Serum nach den Ergebnissen des vorliegenden Versuches mindestens 12 ppm Zn in der Diät erforderlich.

### 3.5.3.3 Zinkgehalte der Leber

Übersicht 25 enthält die mittleren Zinkgehalte der Rattenlebern. Die Einzeldaten sind in Anhangstabelle 27 zusammengestellt.

#### .1 Depletionsgruppen

Das Gesamtzink der Leber zeigt innerhalb von 10 Tagen Depletion eine signifikante Abnahme auf 83 % des Ausgangswertes ( $P < 0,05$ ). Dieses Ergebnis stimmt sehr gut mit den in Versuch 1 gewonnenen Daten überein. Die durchgehend über 31 Tage depletierten Ratten liegen jedoch nicht mehr tiefer als die Vergleichstiere nach zehntägiger Depletion.

Die Zinkkonzentration im Frischgewicht fällt innerhalb der ersten 10 Depletionstage von 37,0 auf 30,9  $\mu\text{g Zn/g}$  ( $P < 0,001$ ) und sinkt bei durchgehender Depletion bis zu Versuchsende auf 24,4  $\mu\text{g Zn/g}$  ( $P < 0,001$ ). Bedingt durch die mit fortschreitendem Lebensalter der Ratten ansteigenden TS- und Aschegehalte der Leber (Anhangstabelle 27) tritt der Depletionseffekt bei diesen Bezugsgrößen besonders deutlich zutage. So sinkt die Zinkkonzentration in der TS bis Versuchsende auf 52 % und in der Asche auf 55 % des Ausgangswertes. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen aus Versuch 1 (vgl. Übersicht 14) überein.

#### .2 Zulagegruppen

Bei den zu Versuchsende untersuchten Zulagegruppen ergeben sich im Gesamtzinkgehalt pro Leber sehr ausgeprägte Abstufungen. Bereits 3 ppm Zink in der Diät bewirken gegenüber der durchgehend

Übersicht 25: Einfluß der Zinkversorgung auf den Leberzinkgehalt

Gruppen	Zn-Gehalt der Diät  (mg/kg)	Gesamt- zink pro Leber  (µg)	Zinkkonzentration		
			in Frisch- substanz (µg/g)	in TS (µg/g)	in Asche (µg/g)
A Versuchs- beginn	(58,6)	65,8 ±11,5	37,0 ±11,8	157 ±61	3120 ±900
B Depletion a)10 Tage	2,2	54,7 ±11,1	30,9 ± 1,3	107 ± 8	2160 ±145
b)31 Tage	2,2	59,2 ±10,5	24,4 ± 2,2	81,3 ± 7,3	1710 ±131
C Zulage (nach 10 Tagen Depl. 21 Tage Zu- lage)	3	75,4 ±13,3	24,5 ± 3,8	82,2 ±12,4	1650 ±184
	4	84,0 ±11,1	24,2 ± 1,0	79,7 ± 3,3	1590 ± 73
	5	85,1 ±14,6	25,7 ± 3,1	85,8 ± 9,8	1860 ±328
	6	125 ±14	26,1 ± 1,6	88,6 ± 6,7	2460 ±244
	7	118 ±20	25,9 ± 2,1	86,4 ± 8,4	2460 ±583
	8	151 ± 7	23,5 ± 1,1	81,2 ± 3,0	1980 ±104
	9	145 ±27	24,5 ± 1,4	85,1 ± 5,4	1970 ±414
	10	146 ±22	25,4 ± 1,2	87,5 ± 4,1	1630 ± 78
	11	141 ±13	26,7 ± 1,5	92,0 ± 4,7	1690 ± 97
	12	157 ± 5	26,8 ± 2,1	91,0 ± 5,8	1700 ±120
	15	162 ±12	28,3 ± 1,7	95,0 ± 5,1	1810 ±101
	20	168 ± 5	28,0 ± 1,2	94,3 ± 4,1	1770 ± 74
	50	161 ±18	28,3 ± 1,0	94,8 ± 5,6	1830 ±102
	100	171 ± 9	29,5 ± 0,6	101 ± 3	1890 ± 30
	500	332 ±33	60,0 ± 9,7	203 ±30	3950 ±576

depletierten Gruppe (2,2 ppm) erhöhte Zinkmengen in der Leber ( $P < 0,05$ ). Die nächsthöheren Dosierungen bis 8 ppm Diätzink bringen - bei leichten Abweichungen der einzelnen Gruppen - einen nahezu linearen Anstieg des Zinkdepots in der Leber ( $P < 0,001$ ).

Gesichert höhere Zinkmengen pro Leber als bei der Gruppe mit 8 ppm Diätzink erbringen nur noch extreme Zulagen von 100 ppm ( $P < 0,05$ ) und 500 ppm ( $P < 0,001$ ). Dabei scheint bei 500 ppm Zink in der Diät - ähnlich wie beim Blutserum - das Regulationsvermögen des Organismus deutlich überfordert zu sein, da die Zinkkonzentration der Leber gegenüber dem über einen relativ großen Bereich konstanten Plateau bei optimaler Versorgung auf mehr als das Doppelte anwächst.

Für den Bereich zwischen 2,2 - 20 ppm Diätzink gibt Abbildung 16 den Verlauf der Zinkgehalte pro Gesamtleber graphisch wieder. Die aus einer Gleichung dritten Grades und einem logarithmischen Term berechnete Funktion erreicht mit  $R^2 = B = 0,86$  eine hohe Varianzerklärung. Deutlich geht aus dem Regressionsverlauf der vorläufig nahezu lineare Anstieg des Leberzinks hervor. Ab 8 - 10 ppm flacht die Kurve sehr rasch ab, so daß sich bei 12 ppm Diätzink zunächst die Einstellung eines Sättigungsplateaus abzeichnet.

Die Zinkkonzentration in der Frischsubstanz bleibt in den unteren Zulagestufen mit rund  $25 \mu\text{g Zn/g}$  Frischgewicht weitgehend konstant. Im Vergleich zur durchgehend depletierten Gruppe zeichnet sich erst ab 11 ppm Diätzink eine Tendenz ( $P < 0,10$ ) zu erhöhten Zinkgehalten in der Frischsubstanz ab. Signifikante Steigerungen gegenüber 2,2, 3 und 4 ppm bewirken 15, 20 und 50 ppm Diätzink ( $P < 0,05 - < 0,01$ ). Mit  $29,5 \mu\text{g Zn/g}$  Leberfrischgewicht heben sich 100 ppm Diätzink gesichert von 10 ppm und allen niedrigeren Dosierungen ab ( $P < 0,05 - < 0,001$ ), während eine Zinkzufuhr von 500 ppm mit durchschnittlich  $60,0 \mu\text{g Zn/g}$  Frischleber zu extrem hohen Konzentrationen führt ( $P < 0,001$ ).

Die Varianzanalyse des Zinkgehaltes bezogen auf Lebertrockensubstanz und Leberasche ergibt ein ähnliches Bild wie bei der Frischleber. Bei der Asche zeichnen sich dabei analytisch be-

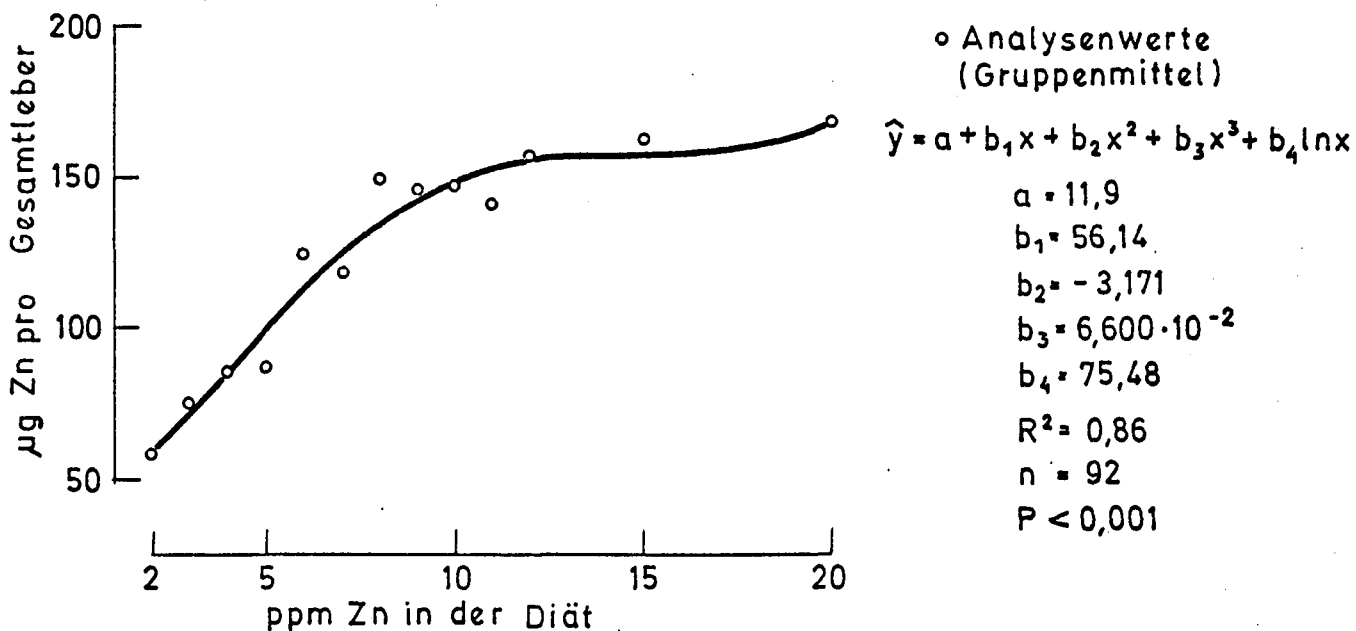
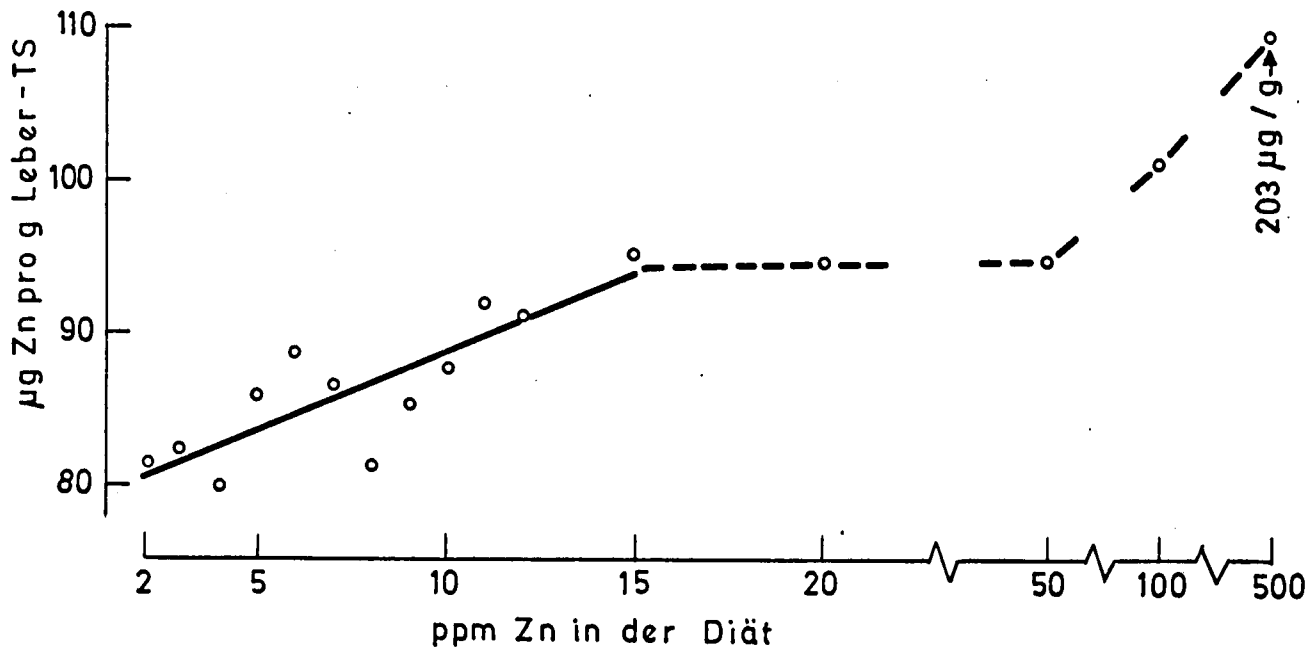


Abb. 16

Zinkgehalt der Rattenleber in Abhängigkeit vom  
Zinkgehalt der Diät

dingte Schwankungen ab (siehe Übersicht 24 und Anhangstabelle 27). Trotzdem unterscheidet sich der Gesamttrend des Datenmaterials nicht wesentlich von den für die Zinkkonzentration in der Leberfrischsubstanz getroffenen Feststellungen.

Abbildung 17 gibt die Abhängigkeit zwischen Zinkkonzentration, bezogen auf Lebertrockensubstanz und Diätzinkgehalt graphisch wieder. Für den Bereich zwischen 2 und 15 ppm Diätzink ergab sich dabei mit  $r = 0,52$  eine positive lineare Korrelation ( $P < 0,001$ ). Der Regressionskoeffizient von  $b = 1,0$  gibt an, daß im untersuchten Bereich die Erhöhung des Zinkversorgungs-



o Analysenwerte (Gruppenmittel)

$$\hat{y} = a + bx$$

$a = 78,5$	$n = 85$
$b = 1,02$	$r = 0,52$
	$r^2 = 0,27$
	$P < 0,001$

Abb. 17

Zinkkonzentration in der Trockensubstanz der Leber in Abhängigkeit vom Diätzinkgehalt - Die lineare Regression gilt für den Bereich von 2 - 15 ppm Diätzink -

niveaus um 1 ppm den Zinkgehalt der Leber um 1 µg/g TS steigert. Wie die Abbildung wiederum zeigt, stellt sich zwischen 15 - 50 ppm ein Plateau ein. Erst mit 100 ppm Diätzink nimmt die Zinkakkumulation in der Leber erneut zu und steigt bei 500 ppm auf über das Doppelte der "Normalwerte" an.

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

##### 4.1 Zur Frage von Mangelschäden bei Zinkdepletion

Im Laufe der Depletion waren in allen Versuchen Symptome des Zinkmangels festzustellen. Soweit diese im Rahmen vorliegender Arbeit für die Beurteilung des Depletions- und Repletionsgeschehens von besonderer Bedeutung sind, werden sie nachfolgend diskutiert.

Als erstes Mangelsymptom trat in allen drei Versuchen nachlassende Freßlust der Ratten auf, die sich regelmäßig bereits nach 2 - 4 Tagen zeigte. Im Gefolge damit flachte die Wachstumskurve sehr rasch ab, und nach 6 - 10 Tagen waren keine Zunahmen der Lebendgewichte mehr zu verzeichnen. Anhand von Repletionsgruppen (Versuch 1, 2 und 3) sowie Kontrollgruppen (Versuch 2) konnte bewiesen werden, daß diese Symptome eindeutig auf Zinkmangel beruhen, da bei entsprechender Zinkergänzung der verwendeten Diät vor allem auch normale Zunahmen erreicht wurden. Auffallend waren die erheblichen periodischen Schwankungen der Futteraufnahme bei den Depletionstieren.

Ähnliche Beobachtungen wurden inzwischen auch von MILLS et al. (1969) und QUARTERMAN et al. (1970) berichtet. Allerdings verfütterten sie eine Zinkmangeldiät auf Ovalbuminbasis, fanden aber ebenfalls bereits nach 3 - 5 Tagen einen deutlichen Appetitabfall, der im weiteren Verlauf cyclischen Schwankungen unterlag. Wie in den eigenen Versuchen zeigte sich auch hier innerhalb weniger Stunden eine sprunghafte Verbesserung der Freßlust, wenn die Ratten oral mit Zink versorgt wurden.

Die biochemischen Zusammenhänge zwischen unzureichender Zinkversorgung und periodisch schwankender Anorexie einerseits sowie den abrupten Repletionseffekten andererseits konnten bisher nicht geklärt werden. Die Untersuchungen von MILLS et al. (1969) erbrachten keine Beweise für einen direkten Einfluß des Zinks auf das Appetitzentrum. Nach den beiden alternativen Hypothesen dieser Autoren liegt im Stadium des Zinkmangels entweder ein zinkspezifischer Stoffwechseldefekt vor, der die normale Assimilation eines oder mehrerer Metaboliten der Diät verhindert,

oder die Hungerperioden bewirken eine teilweise Mobilisierung des im Organismus festgelegten Zinks, womit eine spürbare Depletion verbunden wäre. Das dabei freigesetzte Zink würde wiederum eine begrenzte Stoffwechselaktivität ermöglichen. Letztere Hypothese wird dadurch gestützt, daß hungernde Ratten sowohl in der Leber (HARRISON, 1953) als auch im Blut (QUARTERMAN, 1970) gesteigerte Zinkkonzentrationen aufweisen und damit vorübergehend die Menge an intermediär verfügbarem Zink erhöht sein könnte.

Die in den Versuchen aufgetretenen Wachstumsdepressionen stimmen mit den aus der Literatur bekannten Ergebnissen (Kapitel 2.3.2) überein. Ein Vergleich läßt allerdings bei den eigenen Werten auf ein extrem tiefes Niveau der Zinkversorgung durch die verwendete Mangeldiät schließen.

Auch die von MILLAR et al. (1958), MACAPINLAC et al. (1966) sowie PRASAD et al. (1967) berichteten Wachstumseffekte bei der Zinkrepletion konnten bestätigt werden. Dabei ergab sich keine unterschiedliche Reaktion zwischen den 60 - 100 g schweren, etwas älteren Ratten dieser Autoren und den eigenen, im Mittel 45 - 50 g schweren Depletionstieren.

Die im weiteren beobachteten Symptome des Zinkmangels, nämlich zunächst aufgeregtes und später apathisches Verhalten, struppiges Haarkleid, Diarrhoe, Epidermalschäden und Haarausfall, weichen ebenfalls nicht wesentlich von den früheren Angaben aus der Literatur (Kapitel 2.3.2) ab und konnten neuerdings auch von SWENERTON und HURLEY (1968) sowie HURLEY (1969) bestätigt werden.

Anhand der bei entsprechenden Zinkzulagen gefundenen Reversibilität des gesamten Krankheitsbildes der Depletionsratten konnte gezeigt werden, daß alle Symptome eng mit dem Zinkmangel zusammenhängen. Die Unterversorgung an Zink dürfte dabei neben den primären Schäden nach und nach auch durch sekundäre Stoffwechseldefekte den Allgemeinzustand der Versuchstiere zunehmend verschlechtern. Eine strikte Trennung beider Effekte ist jedoch äußerst schwierig. Lediglich für die durch Zinkmangel reduzierte Futteraufnahme konnten verschiedene Autoren mit Hilfe von pair-fed Kontrollgruppen (siehe 2.2.4.2) zeigen, daß neben

vergleichsweise leicht reduziertem Wachstum keine weiteren Schäden evident wurden (SWENERTON und HURLEY, 1968; MILLS et al., 1969; SOMERS und UNDERWOOD, 1969). Insbesondere deutet die rasche Erholung der Tiere bei einer Zinkrepletion darauf hin, daß zinkabhängige Regulationszentren beziehungsweise Reaktionsmechanismen enzymatischer oder hormoneller Natur eine entscheidende Rolle spielen dürften. Dies lassen vor allem auch die bisher bekannten vielfältigen biochemischen Funktionen des Zinks (Kapitel 2.1) vermuten. Ebenso deutet die geringe Spezifität mancher fortgeschrittener Zinkmangelsymptome und deren Ähnlichkeit mit den Erscheinungen eines Vitaminmangels, wie dies auch bei Geflügel festgestellt wurde (SCOTT et al., 1969), enge Zusammenhänge zwischen unzureichender Zinkversorgung und der Schädigung von Enzymsystemen an. So konnten beispielsweise in den Untersuchungen am ROWETT RESEARCH INSTITUTE (QUARTERMAN, 1970) Hautschäden von Zinkmangelratten durch erhöhte Zulagen an Biotin und Folsäure zum Teil gemildert werden.

Die bei der Zinkdepletion festgestellte eindeutige Erhöhung der Hämoglobingehalte des Rattenblutes steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von MOSES und PARKER (1964), stimmt jedoch mit den Befunden von MACAPINLAC (1967) an Ratten sowie mit bereits früher von RAHMAN et al. (1961) an Küken gewonnenen Ergebnissen überein. Dabei dürfte die Ursache für die erhöhten Hämoglobingehalte nicht in einer absoluten Vermehrung des Hämoglobins liegen. Vielmehr scheint der extreme Zinkmangel die Blutflüssigkeit pathologisch zu reduzieren, wodurch die Erythrozyten relativ angereichert werden.

Im Vergleich zu den Depletionsratten steigen die mit den Angaben von GRAB und MÜNKER (1964) übereinstimmenden Hämoglobingehalte der Kontrolltiere während des Versuchszeitraumes nur langsam an, wie dies für normal ernährte wachsende Ratten auch von CONSTABLE (1963) sowie CRESKOFF et al. (1967) berichtet wird. Eine maßgebliche Rolle dürfte dabei die während der Säugezeit suboptimale Eisenversorgung durch die Milch spielen, da die Hämoglobinkonzentration innerhalb der ersten 3 Versuchswochen (siehe Abb. 12), also unmittelbar nach der Entwöhnung, am stärksten zunimmt.

Anhand der vorgefundenen Reversibilität aller äußerlich erkennbaren Mangelsymptome ergibt sich für die vorliegende Arbeit die Schlußfolgerung, daß zumindest bei einer nur ein- bis zweiwöchigen Depletionsdauer, wie sie die Grundlage späterer Absorptions- und Retentionsstudien sein soll, keine bleibenden organischen Schäden zu erwarten sind.

#### 4.2 Zur Dynamik des Spurenelementes Zink im tierischen Organismus

##### Blutserum

Die größte Dynamik des Zinkstoffwechsels zeigte sich erwartungsgemäß im Blutserum. Der stärkste Abfall des Serumzinkspiegels der Depletions-tiere ist dabei mit rund 30 % des Ausgangswertes innerhalb der ersten 2 Tage nach Umstellung auf die Mangeldiät zu verzeichnen.

Weitgehende Übereinstimmung der gefundenen Werte besteht bei Depletions- und Kontrolltieren mit den Resultaten von BARNEY et al. (1968) sowie REINHOLD et al. (1970), während DREOSTI et al. (1968), COX et al. (1969 a) und LUECKE et al. (1970) über noch etwas geringere Zinkgehalte im Serum von Zinkmangelratten berichten. Es ist nicht auszuschließen, daß dieser Unterschied auf einer vor allem in Versuch 2 oftmals nicht gänzlich zu vermeidenden leichten Hämolyse des Blutes vor der Serumabtrennung beruht. RUBINIETZ (1953) fand nämlich bei Humanblut eine strenge Parallelität zwischen Hämolyse und dem Austritt des vollständig wasserlöslichen Erythrozytenzinks in das Serum. Dieser Einfluß dürfte auch für die Niveauunterschiede der Zinkgehalte des Serums zwischen Versuch 2 und 3 ausschlaggebend sein.

Eine deutliche Reaktion des Zinkspiegels im Serum auf eine Repletion mit unterschiedlichen Versorgungsstufen lassen die Ergebnisse aus Versuch 2 und insbesondere aus Versuch 3 erkennen. Sowohl im Minimal- als auch im Optimalbereich bilden sich Plateaus aus, während im dazwischenliegenden suboptimalen Abschnitt der Bedarfsdeckung die Zinkkonzentration im Serum nahezu linear mit der stufenweise erhöhten Zinkzulage ansteigt (siehe Abb. 15).

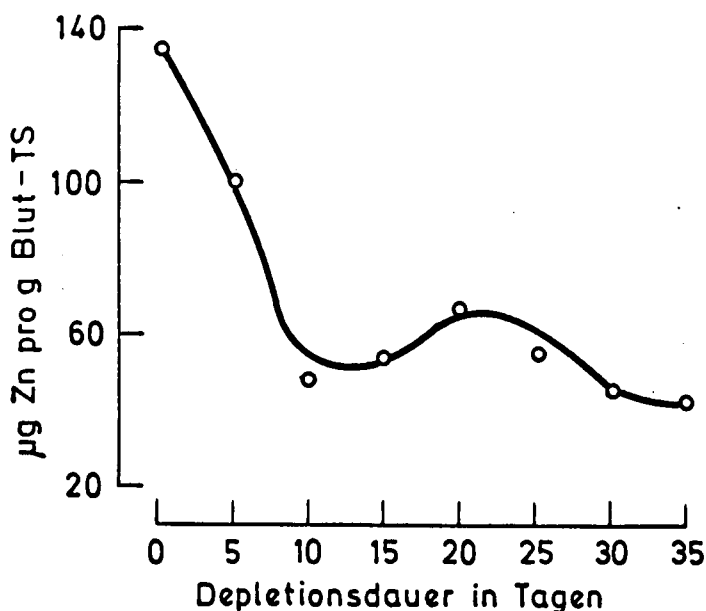
Ähnliche Tendenzen bei gestaffelten Zulagen, denen allerdings keine Depletion vorausging, ergeben die Daten aus der kürzlich erschienenen Arbeit von LUECKE et al. (1970).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das Blutserum einen sehr empfindlichen Indikator für den Zinkstatus im Organismus darstellt. Die enorm hohe Mobilität des Serumzinks kann bei der Untersuchung spezieller Fragestellungen große Vorteile bieten. Für vergleichende Absorptions- und Retentionsstudien dürfte diese außerordentlich hohe Dynamik jedoch bereits wieder von Nachteil sein, da extreme Schwankungen zu erwarten sind. Darüberhinaus liegen die normalerweise im gesamten Serum vorhandenen Zinkmengen im Vergleich zum Zinkgehalt des Ganzkörpers unter 0,5 % und sind damit sehr gering. Dies ergibt sich aus einem durchschnittlichen Serumgehalt der Ratte von 5 - 6 % des Lebendgewichtes (CONSTABLE, 1963) und der im Serum gefundenen Zinkkonzentration von rund 1,0 - 2,0 µg Zn pro g, womit diese in der Regel weniger als 10 % der Zinkkonzentration des Ganzkörpers beträgt, der im Mittel 20 - 25 µg Zn pro g Frischgewicht enthält.

Für Zinkversorgungstests an landwirtschaftlichen Nutztieren wird die Serumanalyse hingegen von großem Wert sein, zumal sie die Probenahme am lebenden Tier gestattet.

### Blut

Im Gesamtblut (Versuch 1) verläuft die Depletion entschieden langsamer als im Serum. Die in Abbildung 18 dargestellte Schätzfunktion zeigt, daß der Zinkspiegel des Blutes innerhalb der ersten 10 Depletionstage kontinuierlich abfällt. Der nachfolgende erneute Anstieg mit einem Wendepunkt um den 20. Depletionstag dürfte nur teilweise auf die Mobilisierung endogener Zinkreserven aus dem Zinkpool des Weichgewebes und dem Skelett zurückzuführen sein. Wie in Versuch 2 anhand der Hb-Werte nachgewiesen werden konnte, tritt mit fortschreitender Depletion eine Anreicherung des Hämoglobins und damit wahrscheinlich auch der sehr zinkreichen Erythrozyten des Blutes (siehe 2.2.1.1) ein, wodurch die Zinkkonzentration vermutlich wiederum erhöht wird.



o = Analysenwerte (Gruppenmittel)

$$\hat{y} = a + b_1x + b_2x^2 + b_3x^3 + b_4x^4 + b_5x^5$$

$$a = 422,9$$

$$b_1 = -75,5$$

$$n = 48$$

$$b_2 = 56,2 \cdot 10^{-1}$$

$$R^2 = 0,80$$

$$b_3 = -17,3 \cdot 10^{-3}$$

$$P < 0,001$$

$$b_4 = 18,7 \cdot 10^{-4}$$

$$b_5 = -218,1$$

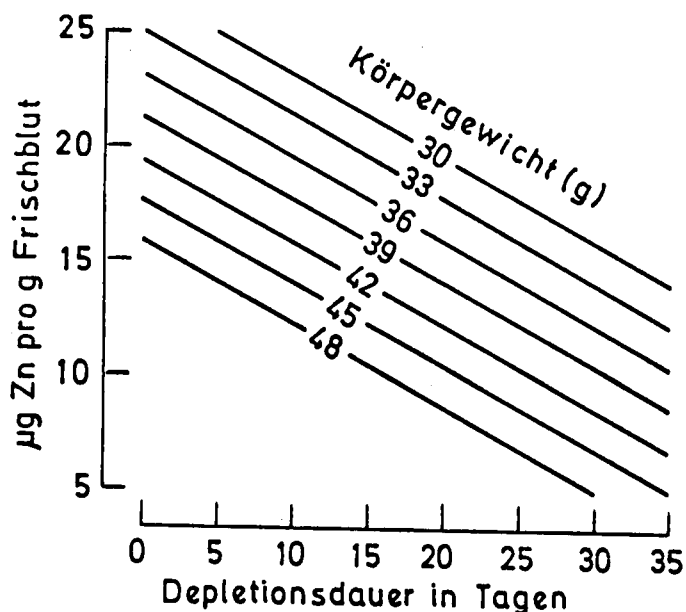
(x ergibt sich aus Depletionsdauer in Tagen [d] + 1)

Abb. 18

Zinkgehalt der TS des Rattenblutes in Abhängigkeit von der Depletionsdauer

Einen entscheidenden Einfluß auf den Zinkspiegel des Blutes übt darüberhinaus das im Laufe des Versuches zunächst leicht ansteigende und zwischen 10. und 20. Depletionstag abfallende Körpergewicht der Tiere aus. Wie mit Hilfe der multiplen linearen Regression in Abbildung 19 bewiesen wird, fällt der Zinkspiegel des Blutes nämlich nicht nur mit der Depletionsdauer, sondern nimmt auch mit steigendem Körpergewicht ab. Der partielle Regressionskoeffizient ergibt dabei je Depletionstag einen Abfall des Zinkgehaltes von 0,36 µg Zn pro g Frischblut, während je g Körpergewicht die Zinkkonzentration innerhalb des untersuchten Bereiches durchschnittlich um 0,61 µg Zn pro g Frischblut sinkt.

Somit liegt beim Blut eine deutliche Überlagerung von Depletions- und Wachstumseffekt vor. Bis zum 10. Versuchstag wirken sich beide Faktoren gleichsinnig aus. Zwischen 10. und 20. Versuchstag



$$\hat{y} = a + b_1x + b_2z$$

$$a = 44,9 \quad n = 48$$

$$b_1 = -0,36 \quad R^2 = 0,67$$

$$b_2 = -0,61 \quad P < 0,001$$

x = Depletionstage + 1

z = Körpergewicht (g)

Abb. 19

Zinkgehalt des Rattenblutes in Abhängigkeit von Depletionsdauer und Körpergewicht

hingegen dürfte der Einfluß leicht sinkender Lebendgewichte, durch den die Zinkkonzentration erhöht wird, den Depletions-effekt teilweise ausgleichen. Es ist außerdem anzunehmen, daß wie bereits erwähnt - in diesen Zeitraum eine begrenzte Erholungsphase fällt, die durch die Mobilisierung endogener Zinkdepots verursacht ist.

Auf Grund des gravierenden Einflusses des Lebendgewichtes auf den Zinkspiegel im Blut wird auch verständlich, daß die Zinkkonzentration im Blut der wesentlich schwereren Repletionstiere (Übersicht 20) im Vergleich zu den Depletionstieren deutlich niedriger liegt.

UNDERWOOD (1962) erwähnt zwar eine Altersabhängigkeit des Blut-zinkspiegels, genauere Angaben über die Veränderungen des Zinkniveaus im Blut liegen jedoch in der zur Verfügung stehenden

Literatur nicht vor. Zur weiteren Klärung dieser Frage erfolgte deshalb die Berechnung der Gesamtzinkmenge des Rattenblutes in den verschiedenen Depletionsstadien und den beiden Repletionsgruppen (Übersicht 26). Dabei mußte allerdings unterstellt werden, daß das Blutvolumen für den untersuchten Bereich mit 7,8 ml pro 100 g Lebendgewicht (CONSTABLE, 1963) ebenso wie das spezifische Gewicht mit 1,06 g pro ml Blut (CRESKOFF et al., 1967) konstant bleibt. Tabelle 11a im Anhang gibt die Lebendgewichte der Einzeltiere wieder.

**Übersicht 26:** Gesamtzinkmenge des Rattenblutes bei Depletion und Repletion

Gruppe	Depl.- Dauer (Tage)	Leb.- Gewicht (g)	Gesamt- blut (g)	Ges.-Zn im Blut	
				absolut (µg)	relativ zu Gr.I (%)
I Depl.	0	38,7±4,1	3,19±0,33	70,4±2,8	(100)
II Depl.	5	42,0±3,5	3,47±0,29	66,7±13,9	95
III Depl.	10	45,0±2,8	3,71±0,23	35,4±5,5	50
IV Depl.	15	46,3±3,8	3,83±0,32	45,1±11,4	64
V Depl.	20	42,2±6,4	3,48±0,52	53,4±5,6	76
VI Depl.	25	37,5±5,7	3,10±0,48	39,6±8,1	56
VII Depl.	30	37,0±4,1	3,06±0,34	33,3±7,8	47
VIII Depl.	35	37,1±2,9	3,07±0,24	29,0±5,6	41
IX Repl.		58,5±15,2	4,83±1,25	45,6±7,5	65
X Repl.		126,5±21,0	10,46±1,73	64,6±8,0	92

Wie Übersicht 26 zeigt, sinkt der Gesamtzinkgehalt des Blutes während der 35-tägigen Depletion auf rund 40 % des Ausgangswertes ( $P < 0,001$ ). Die nur sehr schwach mit Leitungswasser repletierte Gruppe IX weist zu Versuchsende dieselbe Zinkmenge im Blut auf wie zu Repletionsbeginn am 15. Versuchstag (Gruppe IV). Demgegenüber steigt der Gesamtzinkgehalt des Blutes bei den mit ausreichenden Zinkgaben repletierten Tieren (Gruppe X) nach

Repletionsbeginn von durchschnittlich 45,1 auf 64,4  $\mu\text{g}$  an ( $P < 0,001$ ) und erreicht damit wieder annähernd das Ausgangsniveau.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß der Gesamtzinkgehalt im Blut des wachsenden Tieres im Laufe der Entwicklung bei Normalernährung nicht zunimmt, sondern durch die mit steigendem Blutvolumen parallel einhergehende Verringerung der Zinkkonzentration weitgehend konstant gehalten wird.

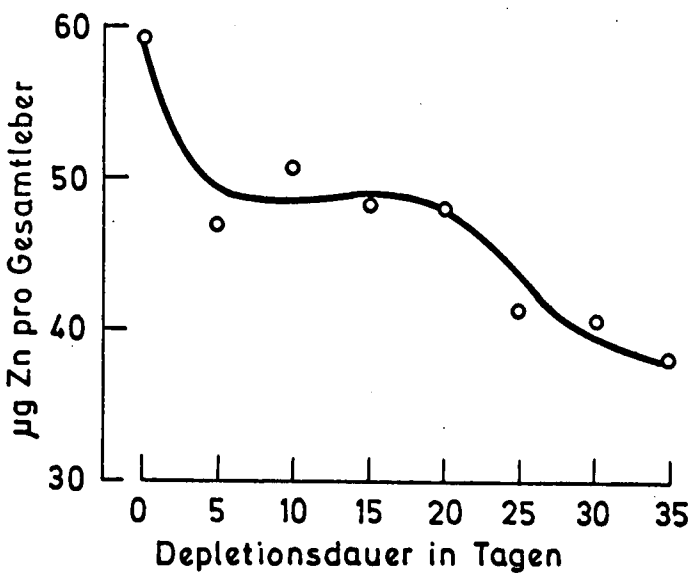
Insgesamt zeigte sich, daß auch im Blut - trotz der wesentlich geringeren Mobilität des Erythrozytenzinks gegenüber dem Zink des Serums - noch eine hohe Dynamik des Zinkstoffwechsels vorliegt. Die vergleichsweise langsamere Reaktion des Blutzinkspiegels geht auch aus Untersuchungen an Blut (MILLER und MILLER, 1962) und Plasma (MILLS et al., 1967) von Kälbern hervor.

Hinsichtlich der Tauglichkeit des Zinkspiegels im Blut als Indikator für die Zinkversorgung gelten ähnliche Gesichtspunkte wie beim Serum. Nachdem sich das Blutzinkniveau jedoch als extrem abhängig von Alter und Lebendgewicht erwies, scheint ein exakter Vergleich nur jeweils auf derselben Entwicklungsstufe möglich zu sein.

### Leber

Der Leber als zentralem Stoffwechselorgan kommt im Zusammenhang mit der Depletion und Repletion von Zink besondere Bedeutung zu. Sie enthält nach den Ergebnissen aus Versuch 1 zwischen 4,7 % und 6,3 % des Gesamtzinkgehaltes wachsender Ratten und zeichnet sich durch eine relativ hohe Dynamik aus. Wie aus der Schätzfunktion vierten Grades in Abbildung 20 hervorgeht, nimmt der Leberzinkpool innerhalb der ersten 5 Depletionstage bereits sehr stark ab, pendelt sich vorübergehend auf einem reduzierten Niveau ein und fällt schließlich erneut bis Versuchsende.

Der Einfluß des unterschiedlichen Lebendgewichtes und damit auch des Gewichtes der Leber wurde mit Hilfe einer multiplen linearen Regression quantifiziert (Abb. 21). Es zeigt sich, daß die in der Leber gespeicherte Zinkmenge im Mittel um 0,29  $\mu\text{g}$  pro g Le-



o = Analysenwerte (Gruppenmittel)

$$\hat{y} = a + b_1x + b_2x^2 + b_3x^3 + b_4x^4$$

$$a = 62,6$$

$$b_1 = -4,23$$

$$n = 48$$

$$b_2 = 4,18 \cdot 10^{-1}$$

$$R^2 = 0,58$$

$$b_3 = -1,62 \cdot 10^{-2}$$

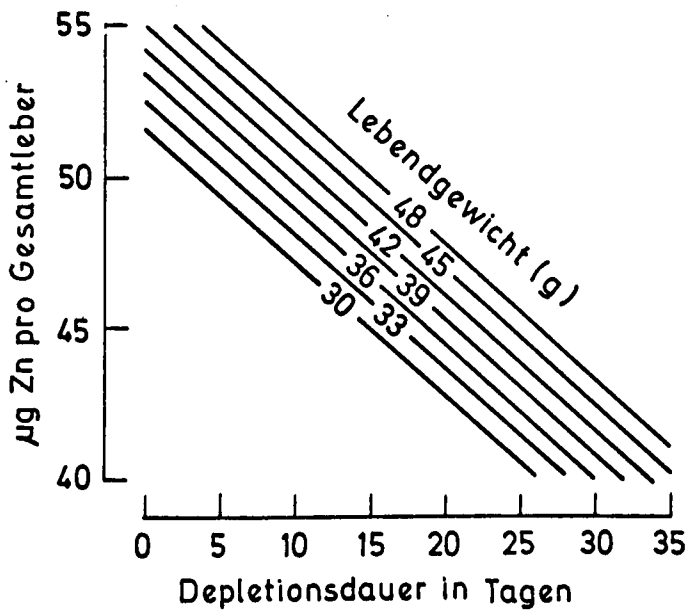
$$P < 0,001$$

$$b_4 = 2,05 \cdot 10^{-4}$$

(x ergibt sich aus Depletionstagen [d]+1)

Abb.20

Einfluß der Depletionsdauer auf den Zinkgehalt d. Gesamtleber



$$\hat{y} = a + b_1x + b_2z$$

$$a = 43,1$$

$$n = 48$$

$$b_1 = -0,45$$

$$R^2 = 0,54$$

$$b_2 = 0,29$$

$$P < 0,001$$

x = Depletionstage + 1

z = Lebendgewicht (g)

Abb.21

Multiple Abhängigkeit des Zinkgehaltes der Gesamtleber von Depletionsdauer u. Lebendgewicht

bendgewicht ansteigt. Da sich die durchschnittlichen Lebendgewichte zwischen den Depletionsgruppen nur um maximal 9 g unterscheiden (Anhangstabelle 11a), beträgt die höchste dadurch verursachte Abweichung der Gruppenmittel nur  $0,29 \times 9 = 2,6 \mu\text{g}$ . Bei einem mittleren Gesamtzinkgehalt pro Leber von  $59,4 \mu\text{g}$  zu Beginn und von  $38,0 \mu\text{g}$  am Ende der Depletion spielt der Lebendgewichtseinfluß innerhalb des untersuchten Bereiches folglich nur eine untergeordnete Rolle.

Die Abnahme der Zinkkonzentration in der Leber-TS folgt einer logarithmischen Funktion (Abb. 22). Ein nicht wesentlich davon

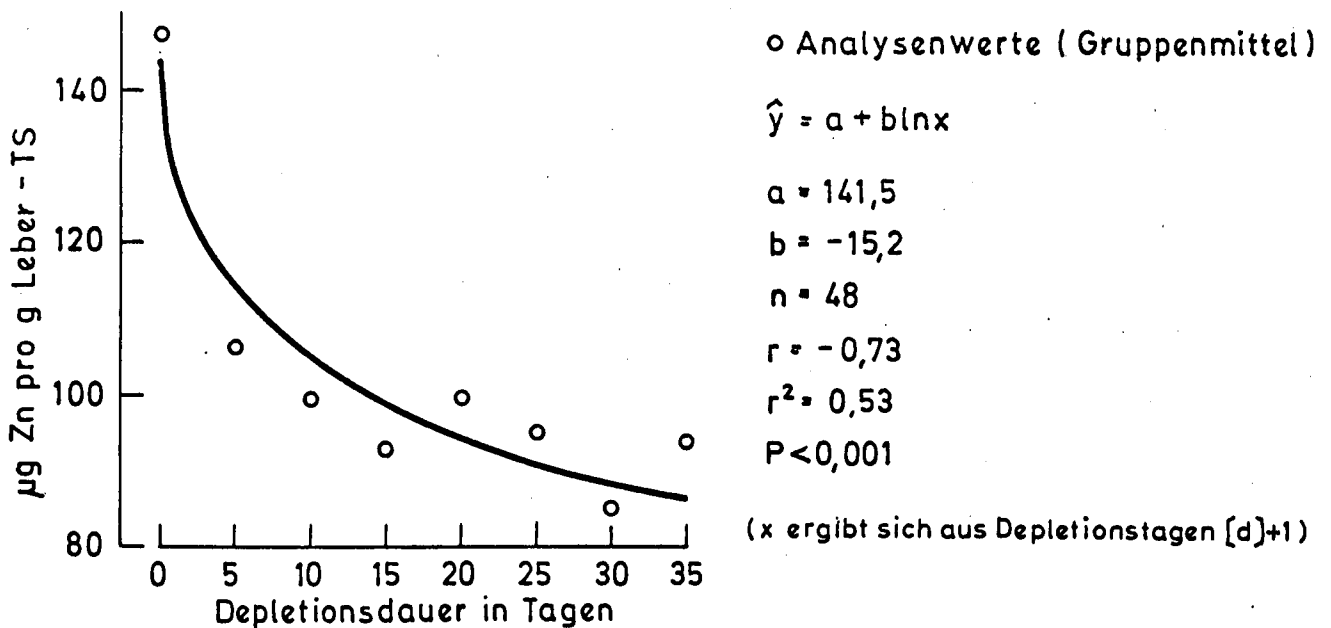


Abb. 22

Zinkkonzentration in der Leber-TS in Abhängigkeit von der Depletionsdauer

abweichender Kurvenverlauf ergab sich auch für den Zinkgehalt bezogen auf Frischgewicht und Asche, weshalb auf die Wiedergabe dieser Regressionen verzichtet werden kann.

Die Prüfung der Abhängigkeit der Zinkkonzentration von Depletionsdauer und Lebendgewicht mittels einer multiplen Regression zeigt einen gesicherten Einfluß des Lebendgewichtes. Wie die Funktion mit  $y = 207,2 - 1,4x - 1,9z$  zum Ausdruck bringt, fällt der Zinkgehalt in der Rattenleber im Durchschnitt je Depletions-tag um  $1,4 \mu\text{g Zn pro g TS}$  und je  $\text{g Lebendgewicht}$  um  $1,9 \mu\text{g Zn pro g TS}$ . Wegen der geringen Gewichtsunterschiede während der Depletion hält sich der Lebendgewichtseinfluß auch hier in engen Grenzen. Gleichzeitig ist damit aber erklärlich, warum die Repletionstiere sowohl in Versuch 1 als auch in Versuch 3 zwar einen signifikanten Repletionseffekt aufweisen, jedoch trotz ausreichender Zinkversorgung die hohe Konzentration, die vor Depletionsbeginn festgestellt wurde, nicht mehr völlig erreichen. Die repletionsbedingte Erhöhung der Zinkkonzentration wird nämlich durch die mit der Repletion verbundenen beträchtlichen Gewichtszunahmen zum Teil wieder abgeschwächt.

Mit Hilfe einer weiteren multiplen Regression wird in Abbildung 23 anhand der Ergebnisse aus Versuch 3 dargelegt, daß die Zinkrepletion der Leber über den Einfluß des Körpergewichtes hinaus bei steigenden Versorgungsstufen in der Diät zunimmt.

Bei konstantem Körpergewicht steigt nämlich der Zinkgehalt der Leber, wie der partielle Regressionskoeffizient ( $b_1$ ) zeigt, im untersuchten Bereich um  $1,18 \mu\text{g}$ , wenn sich die Zinkkonzentration der Diät um  $1 \text{ mg pro kg}$  erhöht.

Damit ist bewiesen, daß die Leber auch unabhängig vom Körpergewicht deutlich auf die Höhe der Zinkversorgung anspricht. Insgesamt können im vorliegenden Beispiel 98 % der Gesamtvarianz der Leberzinkgehalte auf die beiden unabhängigen Variablen Diätzinkgehalt und Körpergewicht zurückgeführt werden.

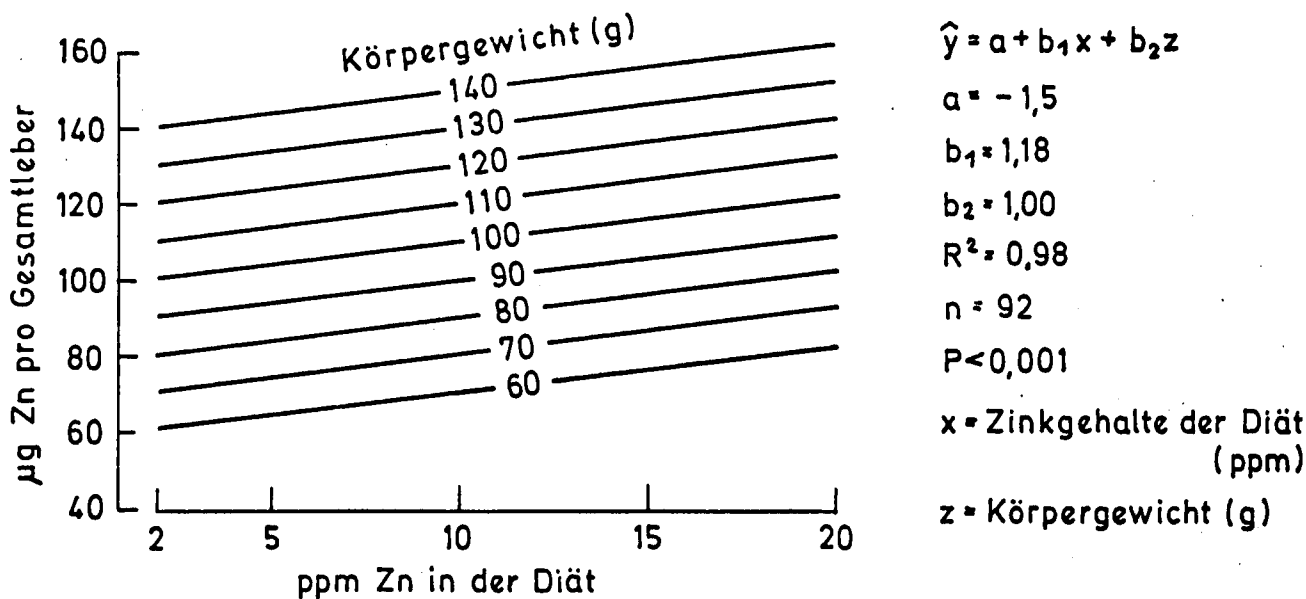


Abb. 23

Abhängigkeit des Zinkgehaltes pro Gesamtleber vom Zinkgehalt der Diät und dem Körpergewicht der Ratten

Aus der Literatur wird von einem Abfall der Zinkkonzentration in der Leber normal ernährter Ratten nach der Entwöhnung berichtet (SPRAY und WIDDOWSON, 1950; FORBES und YOHE, 1960). Dies kann damit erklärt werden, daß - wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen - mit steigendem Lebendgewicht die Zinkkonzentration der Leber abnimmt.

Bei der durch Mangelernährung induzierten Zinkdepletion der Leber, zu der bisher umfangreichere systematische Untersuchungen fehlten, zeigen die eigenen Ergebnisse eine rasche und signifikante Mobilisierung bestimmter Reserven. Demgegenüber fanden FORBES und YOHE (1960), REINHOLD et al. (1967, 1970) und PRASAD et al. (1967) lediglich deutliche Tendenzen zu reduzierten Zinkgehalten bei Zinkmangel, während die Arbeiten von SIMON et al. (1963), MOSES und PARKER (1964), MACAPINLAC et al. (1966) sowie HUBER und GERSHOFF (1970) keine Depletion in der Rattenleber erkennen lassen. Die Widersprüchlichkeit dieser Befunde

dürfte zum großen Teil auf Unterschiede in der verwendeten Diät und im Alter der Tiere zurückzuführen sein. Weiterhin blieb in diesen Untersuchungen der Einfluß des Lebendgewichtes unberücksichtigt.

Trotz der signifikanten Abnahme des Leberzinks in den eigenen Versuchen zeigt sich dabei, daß die Depletierbarkeit der Leber nur begrenzt ist und periodischen Schwankungen unterliegt. So scheint unter den vorgelegenen Bedingungen bei einer Depletionsdauer von 5 Wochen und einer Leberzinkmenge von etwa 60 % des Ausgangsgehaltes die letale Grenze erreicht.

GREGORIADIS und SOURKES (1968) vermuten, daß die Mobilisierung von Kupfer aus der Rattenleber einer Proteinsynthese bedarf. Auf Grund komplexchemischer Verwandtschaft zwischen Zink und Kupfer ist dies auch für die Zinkdepletion nicht auszuschließen.

Berichte über Repletionseffekte in der Leber, wie sie in den eigenen Untersuchungen deutlich nachgewiesen werden konnten, liegen andeutungsweise von MILLAR et al. (1958) vor. REINHOLD et al. (1967) hingegen fanden keine Repletion des Leberzinkdepots. Ein ähnliches Ergebnis berichten LUECKE et al. (1970), wobei in diesen Versuchen die Ratten jedoch vorher nicht depletiert wurden.

Da depletierte Rattenlebern bei nachfolgender Zufuhr wesentlich mehr Zink aufnehmen als normal versorgte (HETH et al., 1966) und auch bei Kupfer zur Erzielung hoher Retentionsraten eine vorherige Depletion Voraussetzung ist (KIRCHGESSNER und WESER, 1965 b), könnte in diesen Fällen eine fehlende oder unzureichende Depletion die nachfolgende Repletion verhindert oder verschleiert haben. Die Bindungsart des Leberzinks scheint durch vorausgehende Mangelerkrankung jedoch nicht beeinflusst zu sein (BECKER und HOEKSTRA, 1968).

Zusammenfassend zeigt sich, daß zumindest ein Teil des Leberzinks, das am Ganzkörperzink mit rund 5 - 6 % beteiligt ist, eine sehr hohe Dynamik aufweist. So konnten echte, über den Einfluß unterschiedlicher Lebendgewichte hinausgehende Depletions- und Repletionseffekte nachgewiesen werden. Für beide Fragestellungen ergibt sich somit eine deutliche Reaktion sowohl des Gesamtzinkgehaltes als auch der Zinkkonzentration in der Leber

auf unterschiedliche Versorgungsstufen der Diät. Die deutlichsten Ausschläge sind hierbei im suboptimalen Bedarfsbereich zu erwarten. Damit könnte die Leber als Indikatororgan zur Messung der Zinkverwertung aus der Nahrung geeignet sein. Eine vorausgehende Depletion von etwa zehn Tagen zum Abbau und Ausgleich störender Reserven hat sich dabei als vorteilhaft erwiesen. Die optimale Dauer der Zulagephase läßt sich aus den Versuchsergebnissen nicht völlig exakt ableiten, dürfte jedoch - abhängig von der Höhe der Zulage - zwischen 10 - 14 Tagen liegen.

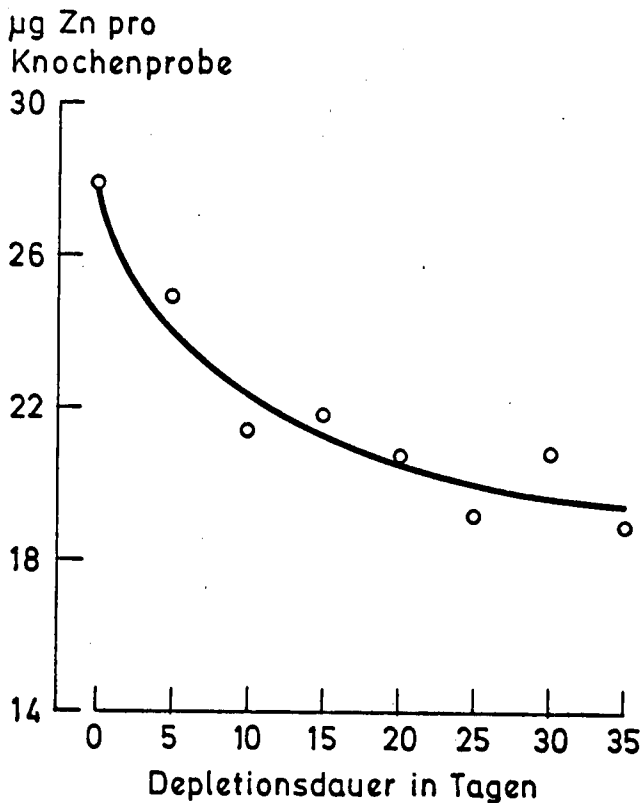
### Knochen

Femora und Humeri der Ratte enthalten nach den Ergebnissen aus Vorversuch und Versuch 1 zwischen 2,2 - 3,2 % des Ganzkörperzinks. Bezüglich der Zinkkonzentration in Frisch- oder Trockensubstanz werden diese repräsentativ für das Skelett verwendeten Knochen nur noch von Pankreas, Augen und Haaren übertroffen.

In Abbildung 24 wird gezeigt, daß die in Femora und Humeri gespeicherte Zinkmenge in Abhängigkeit von den Depletionstagen einer logarithmischen Funktion folgend abnimmt. Zu Versuchsende enthält die Knochenprobe mit durchschnittlich 19 µg Zn nur noch 68 % des Ausgangswertes und depletiert damit zwar langsamer und nicht so weitgehend wie Serum, Blut und Leber, jedoch immer noch wesentlich stärker als der Ganzkörper.

Es darf folglich als bewiesen gelten, daß die Knochen im vorliegenden Fall zu einer Mobilisierung von rund einem Drittel ihrer Zinkreserven fähig waren. Bisher konnte nämlich nicht eindeutig geklärt werden, ob die Reduzierung des Zinkgehaltes im Skelett bei Mangelernährung nur aus einer verminderten Einlagerung resultiert oder ob ein echter Abbau des vorhandenen Depots möglich ist (HUBER und GERSHOFF, 1970).

Den Funktionsverlauf für die Abnahme der Zinkkonzentration in der TS gibt Abbildung 25 wieder. Für die Bezugsbasis Frischsubstanz sowie Asche erbrachte die Regressionsanalyse ähnliche Ergebnisse.



o Analysenmittelwerte

$$\hat{y} = a + b \ln x$$

$$a = 28,2$$

$$n = 48$$

$$b = -2,43$$

$$r = -0,76$$

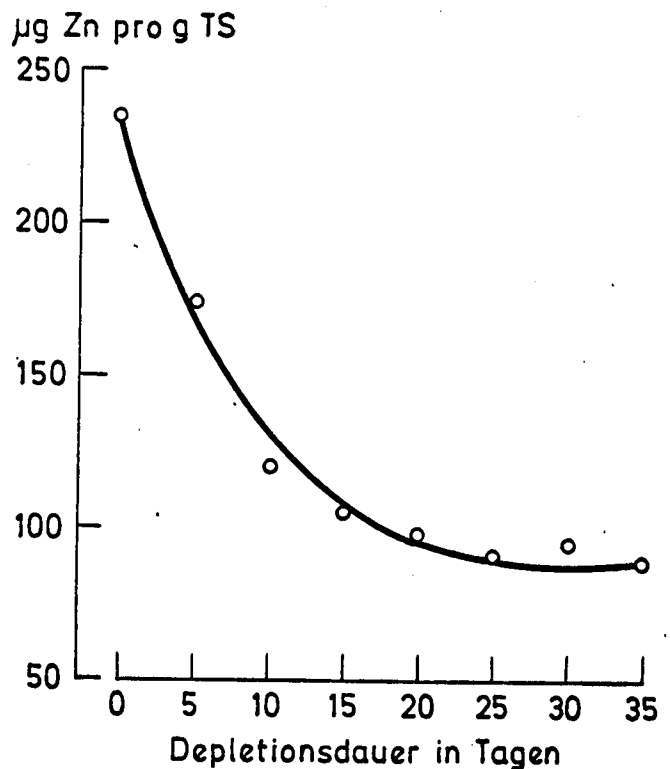
$$r^2 = 0,57$$

$$P < 0,001$$

(x ergibt sich aus Depletionstagen [d]+1)

Abb. 24

Einfluß der Depletionsdauer auf den Gesamtzinkgehalt von Femora und Humeri



o Analysenmittelwerte

$$\hat{y} = a + b_1 x + b_2 x^2 + b_3 \ln x$$

$$a = 241,2$$

$$n = 48$$

$$b_1 = -5,02$$

$$R^2 = 0,94$$

$$b_2 = 10,26 \cdot 10^{-2}$$

$$P < 0,001$$

$$b_3 = -28,22$$

(x ergibt sich aus Depletionstagen [d]+1)

Abb. 25

Einfluß der Depletionsdauer auf die Zinkkonzentration in der TS von Femora und Humeri

Im Vergleich zur Leber, deren Depletion in den ersten 5 Tagen am höchsten war, zeigt sich deutlich, daß die Knochen wesentlich langsamer depletieren. Während der ersten 10 Versuchstage liegt eine nahezu lineare Senkung der Zinkkonzentration vor.

Nachdem der Zinkspiegel in der TS am 25. Depletionstag unter 40 % des Ausgangswertes gesunken ist, ergeben sich bis Versuchsende keine Änderungen mehr.

Im Gegensatz zu Blut und Leber überlagert der Einfluß des Körpergewichtes den Depletionseffekt bei den Knochen weit weniger stark. Dies hängt eindeutig damit zusammen, daß das Skelettwachstum relativ konstant bleibt und auch die Dynamik des Zinkstoffwechsels in den Knochen geringer ist.

Die Varianz der Zinkkonzentration in der TS kann zu 94 % aus der Depletionsdauer erklärt werden (siehe Abb. 25).

Die gefundenen Ergebnisse zeigen keine grundsätzlichen Abweichungen gegenüber den bisher aus der Literatur vorliegenden Hinweisen. Je nach Intensität und Dauer der Mangelernährung konnten HOVE et al. (1938), MILLAR et al. (1958), FORBES (1961, 1964), MOSES (1964), MOSES und PARKER (1964), HURLEY et al. (1964), LIKUSKI und FORBES (1965), MACAPINLAC et al. (1966), PRASAD et al. (1967), SWENERTON und HURLEY (1968) sowie LUECKE et al. (1970) im Vergleich zu Kontrolltieren unterschiedlich stark reduzierte Zinkkonzentrationen in den Knochen feststellen. Am häufigsten wurde dabei der Femurknochen untersucht. Da diese Autoren jedoch in der Regel nur zu einem einzigen Zeitpunkt untersuchten, ergeben sich daraus keine genaueren Angaben über den Verlauf der Depletion.

Wie aus Versuch 1 weiterhin hervorgeht (Übersicht 20), sprechen die Knochen sehr deutlich auf eine Zinkrepletion an. Bei ausreichender Zinksupplementierung (Gruppe X) wird neben einer Verdreifachung des Gesamtzinkgehaltes nicht nur die Konzentration sämtlicher Depletionsgruppen überschritten, sondern auch - im Gegensatz zur Leber - der Zinkspiegel vor Depletionsbeginn wieder annähernd erreicht. Übereinstimmend zu diesem Ergebnis berichten LUECKE et al. (1970) von einer deutlichen Reaktion der Zinkkonzentration im Femur auf unterschiedliche Versorgungsstufen in der Diät. Entgegen ihren Beobachtungen beim Serumzink konnten die Autoren bei Zinkgehalten bis zu 20 mg pro kg Diät noch keine Anzeichen eines Sättigungsplateaus feststellen. Dies deutet ebenfalls darauf hin, daß das Skelett in der Lage ist, über weite Bereiche deutlich auf Versorgungsunterschiede mit wechselnder Zinkkonzentration zu reagieren.

Zusammenfassend ergibt sich für die untersuchten Knochen eine im Vergleich zu Blut und Leber wesentlich verzögerte Reaktion des Zinkspiegels bei der Depletion. Dies dürfte sehr wahrscheinlich auch für die Repletion zutreffen. Dabei zeigt das Depletionsvermögen der Knochen insgesamt keine engeren Grenzen als beim Weichgewebe. Die Ergebnisse der Repletionsstudien lassen vermuten, daß das Skelett auch über den optimalen Versorgungsbereich hinaus auf eine variierte Zinkzufuhr noch mit unterschiedlichen Repletionsraten reagiert.

In diesem Punkt könnten somit Femur und Humerus der Leber als Indikatororgan zur Untersuchung des Zinkstoffwechsels überlegen sein.

### Schwanz

Der Gesamtzinkgehalt des Schwanzes sinkt unter dem Einfluß der Depletion nur sehr langsam und nimmt insgesamt um nicht mehr als 19 % ab. Demgegenüber weist die Zinkkonzentration in der Trockensubstanz zunächst einen steilen, später asymptotisch auslaufenden Abfall auf. Ähnlich wie bei den Knochen folgt der Verlauf dabei wiederum einer logarithmischen Funktion (Abb. 26).

Insgesamt beträgt die Abnahme der Zinkkonzentration, bezogen auf TS, während der 35-tägigen Depletion rund 50 %. Damit liegt der Schwanz sowohl im Ausmaß als auch in der Geschwindigkeit der Depletion zwischen Knochen und Leber. Ein ähnlicher Kurvenverlauf ergibt sich für den Zinkspiegel in der Frischsubstanz, während die Depletion in der Asche leicht verzögert ist.

Der Anteil des Gesamtzinkgehaltes pro Schwanz am Gesamtkörperzink bleibt in den Depletionsgruppen mit rund 2,7 - 3,0 % weitgehend konstant. Erst bei den Repletionstieren (Gruppe X) steigt er auf nahezu 4 % an. Dies erklärt sich größtenteils daraus, daß das Gewicht des Rattenschwanzes mit fortschreitendem Wachstum im Vergleich zum Gesamtkörper überproportional zunimmt. So steigt der Gewichtsanteil des Schwanzes am Rattenganzkörper von  $2,3 \pm 0,3$  % in Gruppe I signifikant auf  $2,9 \pm 0,4$  % in Gruppe X (siehe Anhangstabelle 14 und 18).

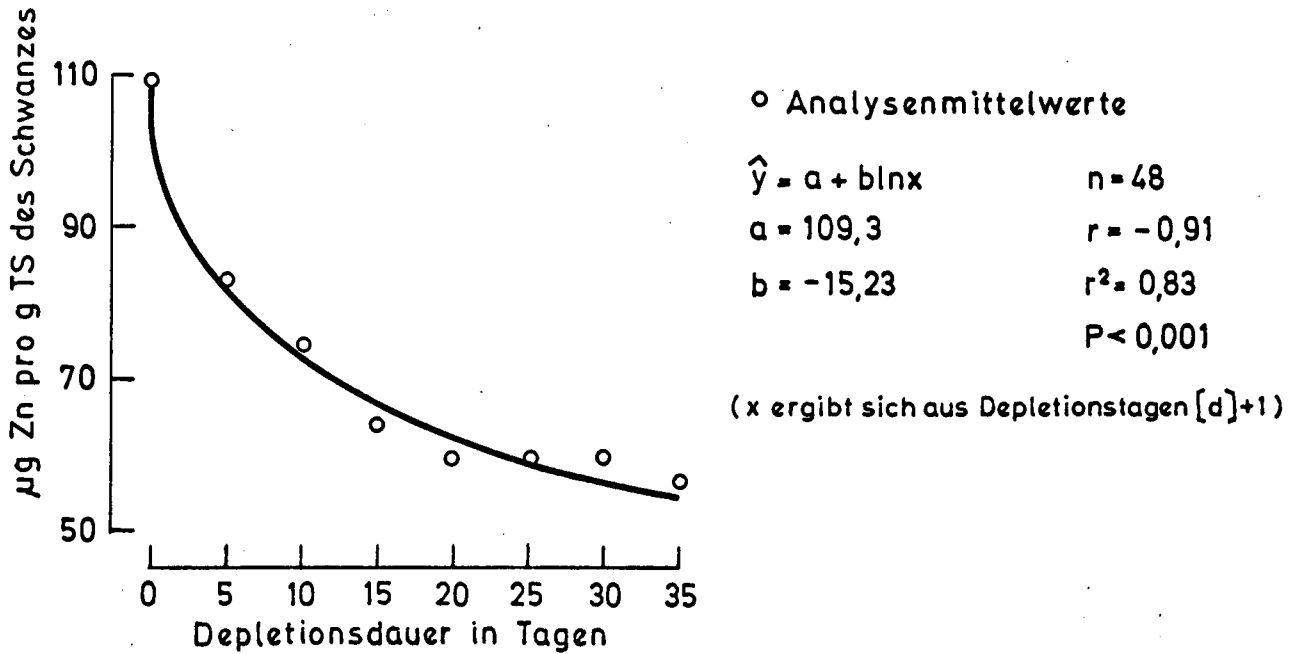


Abb. 26

Zinkgehalt der TS des Rattenschwanzes in Abhängigkeit von der Depletionsdauer

Hinsichtlich der Zinkkonzentration erreichen die Repletionsratten (Gruppe X) den zu Versuchsbeginn vorliegenden Zinkspiegel nur, wenn auf Frischsubstanz bezogen wird. Bei der Bezugsbasis TS und Asche sind zwar in der Tendenz Repletionseffekte zu verzeichnen, diese werden jedoch vom Einfluß der mit zunehmendem physiologischem Alter stark ansteigenden prozentualen TS- und Aschegehalte überlagert.

Aus der Literatur liegen bislang keine Angaben über den Zinkgehalt des Rattenschwanzes vor. Durch den hohen Epidermisanteil reagiert der Schwanz bei der Depletion erwartungsgemäß anders als die isolierten Knochen. Die Ergebnisse lassen zwar auf einen relativ hohen Zinkgehalt der Haut schließen, geben jedoch keine Hinweise für eine hervorragende Dynamik des Epidermalzinks. Dies deckt sich mit der im Literaturteil (2.2.3) ausgesproche-

nen Vermutung, daß die Zinkeinlagerung in das Keratin weitgehend irreversibel sein dürfte.

Zusammenfassend ergibt sich für den Schwanz auf Grund seiner heterogenen Zusammensetzung bei mittleren bis hohen Zinkgehalten eine etwas über dem Ganzkörper liegende Dynamik des Zinkstoffwechsels, die jedoch deutlich hinter der raschen Depletion von Blut und Leber zurückbleibt. Besonders vorteilhaft für Serienuntersuchungen wäre dabei die einfache Probenahme. Als alleiniges Indikatororgan für den Zinkhaushalt des Organismus dürfte der Schwanz der Ratte jedoch weniger gut geeignet sein.

### Haare

Die vorliegenden Untersuchungen erbrachten keinen einheitlichen Einfluß der Mangelernährung auf den Zinkspiegel im Rattenhaar. Nur vorübergehend läßt sich eine leichte Depletion erkennen (siehe Übersicht 18). Dies erklärt sich daraus, daß im vorliegenden Falle die Neubildung von Haar sehr bald nach Versuchsbeginn infolge der durch den extremen Zinkmangel verursachten Hautschäden unterbunden wurde, während sich das im fertigen Haar bereits fixierte Zink nicht mehr mobilisieren ließ. Von einem Stillstand des Haarwachstums bei Ratten unter Zinkmangel berichtete kürzlich auch HOEKSTRA (1970).

Im Versuchszeitraum neu gewachsenes Haar konnte lediglich bei den Repletionstieren analysiert werden. Hier ergeben sich zwischen Gruppe IX und X (Übersicht 20) Anzeichen für eine mit der Zinkversorgung ansteigende Zinkkonzentration des Haares. Dies deutet darauf hin, daß das Haar innerhalb des suboptimalen Bedarfsbereiches durchaus Unterschiede im Zinkversorgungsstatus widerspiegeln kann.

Je nach Ernährungsniveau sind auch die Ergebnisse aus der Literatur unterschiedlich, aber nur scheinbar widersprüchlich. So konnten MACAPINLAC et al. (1966) keine Zinkdepletion im Rattenhaar unter extremer Mangelernährung ( $< 2$  ppm Zn in der Diät) erzielen, während REINHOLD et al. (1970) bei Zinkgehalten in der Diät von 2,0 - 4,5 ppm einen signifikanten Abfall des Zinkspie-

gels im - in diesem Fall vermutlich neugewachsenen - Haar ihrer Versuchsratten feststellten. Hinweise für reduzierte Zinkgehalte im Haar landwirtschaftlicher Nutztiere, die unzureichend mit Zink versorgt wurden, finden sich bei HENNIG (1966 a) und ANKE (1967).

Insgesamt gesehen dürfte das Haar für die exakte Ermittlung von Zinkabsorptionsraten kaum geeignet sein. Bei der Untersuchung leichter Mangel-situationen von landwirtschaftlichen Nutztieren hingegen kann die Haaranalyse wertvolle Hinweise liefern, zumal sie die fortlaufende Probenahme am lebenden Organismus gestattet.

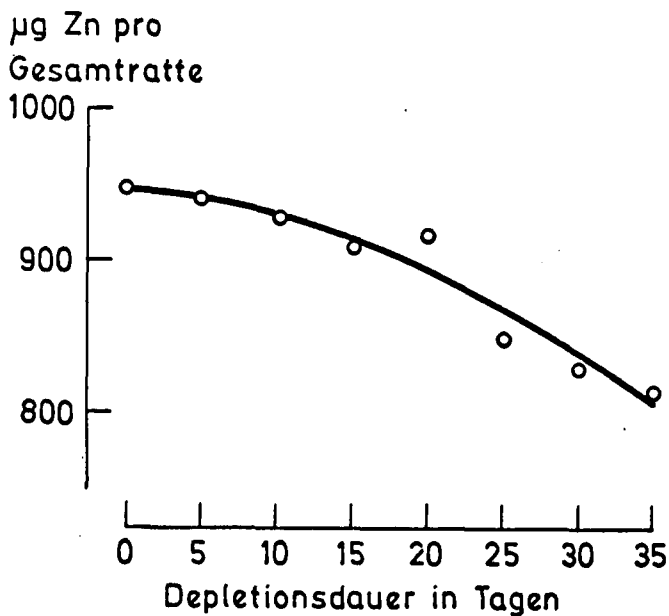
### Ganzkörper

Der Verlauf der Zinkdepletion im Rattenganzkörper ist in den Abbildungen 27 und 28 wiedergegeben. Pro Gesamtratte nimmt der Zinkgehalt zunächst nur langsam ab und fällt erst gegen Versuchsende bis auf 86 % des Ausgangswertes. Das umgekehrte Bild ergibt sich für die Zinkkonzentration in der Asche. Hier zeichnet sich die deutlichste Verringerung mit 37 % bis zum 15. Depletionstag ab, während im Anschluß daran nur mehr geringfügige Depletionseffekte von weiteren 13 % auftreten.

Da einerseits der Gesamtzinkgehalt stetig abnimmt und andererseits die Lebendgewichte der Versuchstiere vorübergehend ansteigen, um später wieder abzufallen (Abb. 5), ergibt sich für die Zinkkonzentration in der Frischsubstanz zwangsläufig ein durch Wendepunkte charakterisierter Verlauf (siehe Übersicht 19). Dieses Beispiel zeigt deutlich, wie wichtig es ist, Depletions- und Repletionsstudien unter standardisierten Bedingungen durchzuführen und störende Wachstumseffekte unter Kontrolle zu halten. Aus diesem Grunde dürften sich auch Trockensubstanz und Asche für Konzentrationsangaben vielfach besser eignen als die stärker wechselnde Frischsubstanz.

Nach Repletion mit ausreichenden Zinkgaben (Gruppe X) zeigt nicht nur das Ganzkörperzink, sondern auch die Zinkkonzentration im Frischgewicht und in der Asche einen erheblichen Anstieg. Das bei Depletionsbeginn vorgelegene Zinkniveau wird allerdings nicht

mehr völlig erreicht. Ähnlich wie bei den untersuchten Einzelorganen dürfte dies darin begründet liegen, daß bei der Ratte nach der Entwöhnung insgesamt ein leichter Trend zu sinkenden Zinkkonzentrationen vorliegt. Die Angaben von SPRAY und WIDDOWSON (1950) schließen dies jedenfalls nicht aus.



o Analysenmittelwerte

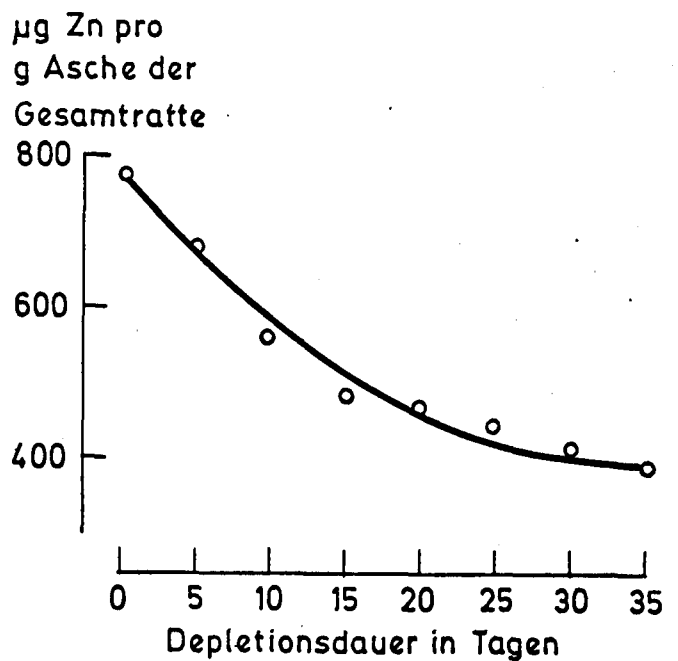
$$\hat{y} = a + b_1x + b_2x^2$$

$$\begin{aligned} a &= 946,9 & n &= 48 \\ b_1 &= -0,58 & R^2 &= 0,27 \\ b_2 &= -0,10 & P &< 0,001 \end{aligned}$$

(x ergibt sich aus Depletionstagen [d]+1)

Abb. 27

Abhängigkeit des Zinkgehaltes pro Ratte von der Depletionsdauer



o Analysenmittelwerte

$$\hat{y} = a + b_1x + b_2x^2$$

$$\begin{aligned} a &= 797,4 & n &= 48 \\ b_1 &= -23,6 & R^2 &= 0,96 \\ b_2 &= 0,35 & P &< 0,001 \end{aligned}$$

(x ergibt sich aus Depletionstagen [d]+1)

Abb. 28

Abhängigkeit der Zinkkonzentration in der Asche des Rattenganzkörpers von der Depletionsdauer

Insgesamt ergibt ein Vergleich zwischen den einzelnen untersuchten Organen und dem Ganzkörper, daß die Dynamik in Serum, Blut, Leber und sogar noch in Knochen und Schwanz wesentlich höher liegt als in der Gesamtrate.

Der Ganzkörper erscheint somit nicht nur wegen des ungleich höheren analytischen Aufwandes, sondern auch auf Grund seiner langsameren Reaktion für Absorptions- und Verwertungsstudien weniger geeignet als einzelne Organe. Weiterhin ist dabei keine Aussage über eventuelle, intermediär bedingte Verschiebungen der Zinkverteilung innerhalb des Organismus möglich, was bei Studien über die Verfügbarkeit von Zink sehr nachteilig sein könnte.

#### 4.3 Zur Abgrenzung des Zinkbedarfes wachsender Ratten bei einer halbsynthetischen Caseindiät

In den Versuchen 1 und 2 konnten vorläufige Ergebnisse über den ungefähren Zinkbedarf bei der verwendeten Diät gewonnen werden. Die Entwicklung der Repletionstiere zeigte, daß sowohl normales Leitungswasser als auch eine Zinkergänzung von 2,5 µg pro ml Trinkwasser neben der extrem zinkarmen Caseindiät kein optimales Wachstum ergaben. Hingegen bestand zwischen den Zunahmen der Repletionsgruppen, die 5,0 oder 10,0 µg Zn pro ml Trinkwasser erhielten, keinerlei Unterschied mehr.

Die Übertragung dieser Werte auf notwendige Zinkgehalte im Trockenfutter läßt - wie in Kapitel 3.5.1 bereits ausgeführt - auf einen Optimalbedarf zwischen 9,5 und 12 mg Zn pro kg Diät schließen.

Eine genauere Abgrenzung des Bedarfes ermöglichen jedoch erst die Ergebnisse aus Versuch 3. Hier zeigte sich deutlich, daß mit weniger als 8 ppm Diätzink unter den vorliegenden Bedingungen nur eine suboptimale Versorgung gewährleistet war. Damit erweisen sich die bereits im Literaturteil (2.3.1) in Frage gestellten Bedarfsangaben von HOVE et al. (1937), CUTHBERTSON (1957), HAGEMANN (1960), JUNG (1962), BRÜGGEMANN et al. (1964) und McCOY (1967), die einheitlich bei 40 µg Tageszinkbedarf beziehungsweise 4 ppm in der Diät liegen, als viel zu niedrig.

Da Diätzinkgehalte von über 8 ppm zwar einerseits keine signifikanten Wachstumseffekte mehr bewirkten, andererseits Serum- und Leberzinkspiegel erst bei etwa 12 ppm Diätzink das Sättigungsplateau erreichten, dürfte eine optimale Versorgung unter Zugrundelegung aller drei verwendeten Bedarfskriterien 12 mg Zn pro kg Diät erfordern.

Dieses Ergebnis stimmt mit den ebenfalls bei Verfütterung von Casein- oder Ovalbumindiäten an wachsende Ratten ermittelten Angaben von FORBES und YOHE (1960), MOSES und PARKER (1964), QUARTERMAN (1970) sowie LUECKE et al. (1970) gut überein.

#### 4.4 Zur Methodik der Bestimmung relativer Absorptionsraten des Zinks bei Ratten

Wie die Diskussion der Depletions- und Repletionsvorgänge ergab, sind deutliche Unterschiede bei den Absorptionsraten nur dann zu erwarten, wenn der Organismus vorher depletiert wird. Die Untersuchung der Wirksamkeit gestaffelter Zinkzulagen in Versuch 3 zeigt darüberhinaus, daß unter den vorgelegenen Bedingungen im suboptimalen Bereich ein sehr enger und weitgehend linearer Zusammenhang zwischen Versorgungsniveau und Zinkstatus in Serum (Abb. 15) und Leber (Abb. 16) vorliegt. Oberhalb des Optimalbedarfes von etwa 12 ppm hingegen ist jeweils die Einstellung von Sättigungsplateaus zu beobachten.

Nach diesen Ergebnissen ist es zweckmäßig, die Zinkdosierungen bei Verwertungsversuchen im suboptimalen Bereich zu halten. Dabei scheinen Zulagen bis zu 10 ppm Zn in der Gesamtdiät am besten geeignet. Auch die Prüfung von Wechselwirkungen zwischen Zink und anderen anorganischen oder organischen Nahrungsbestandteilen sowie alimentären Liganden dürfte in diesem Bereich am vorteilhaftesten möglich sein.

Bezüglich der speziell für die Messung von Absorptionsraten geeigneten Organe kommen nach den im vorausgegangenen Kapitel der Diskussion (4.2) getroffenen Feststellungen Leber und Knochen in die engere Wahl.

Entgegen der in der Literatur früher vielfach geäußerten Ansicht (SCHARRER, 1955; UNDERWOOD, 1962; WIDDOWSON und DICKERSON, 1964 u.a.) konnten in der Rattenleber deutliche Depletions- und Repletionseffekte bei variiertem Zinkversorgungsgrad nachgewiesen werden. Der besondere Vorteil dieses zentralen Stoffwechselorgans dürfte dabei in der festgestellten hohen Dynamik liegen.

Femora und Humeri reagieren wesentlich langsamer auf einschneidende Veränderungen der Zinkzufuhr als die Leber, übertreffen diese jedoch in der absoluten Höhe des Repletionseffektes. Da es sich bei den Depletionsuntersuchungen um sehr junge Ratten mit Lebendgewichten von etwa 40 g handelte, bleibt die Frage offen, ob die beobachtete Mobilisierung von 32 % des Knochenzinks auch noch bei älteren Tieren möglich ist.

So ist beispielsweise bekannt, daß bei Magnesium die Mobilisierbarkeit aus dem Skelett mit zunehmendem Wachstum des tierischen Organismus von zunächst rund 50 % auf 2 % beim adulten Tier absinkt (siehe BREIREM und HVIDSTEN, 1966). Es ist nicht auszuschließen, daß auch das Zinkdepot im Skelett mit fortschreitendem Alter der Tiere einer zunehmenden Fixierung unterliegt und damit die Stoffwechseldynamik dieses Spurenelementes in den Knochen noch weiter abnimmt.

Die optimale Depletionsdauer dürfte bei entwöhnten Ratten und Mangeldiäten mit rund 2 ppm Zn - wie bereits ausgeführt - für die Leber etwa 10 Tage betragen. Zur ausreichenden Depletion der Knochen hingegen scheinen 10 - 15 Tage notwendig zu sein. Eine Verlängerung dieser Zeitspanne kann erforderlich werden, wenn ältere Tiere zu depletieren sind.

Die Dauer der Repletionsphase erwies sich nach den Ergebnissen aus Versuch 1 und 3 mit rund 20 Tagen völlig ausreichend. Hierbei dürfte zumindest in der Leber das "Sättigungsplateau", dessen Einstellung von Höhe und Dauer der Zinkzulage sowie deren Verwertbarkeit abhängt, bereits erreicht sein. Für vergleichende Studien über relative Absorptionsraten ist jedoch der Untersuchungszeitpunkt so zu wählen, daß die Endkonzentration noch nicht erreicht ist, das heißt, es muß im ansteigenden Ast der Repletionskurve analysiert werden. Die hohe Dynamik des Zinkstoffwechsels in der Leber läßt darauf schließen, daß der opti-

male Untersuchungszeitpunkt für dieses Organ nach einer Zulagedauer von 10 - 14 Tagen vorliegen dürfte. Im Leberspeichertest für Kupfer ermittelten KIRCHGESSNER und WESER (1965 b) die optimale Dauer der Zulage mit 14 Tagen.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Leber für die Messung relativer Absorptionsraten des Zinks am besten geeignet sein dürfte. Besonders bei sehr jungen Tieren lassen jedoch auch Knochenproben brauchbare Ergebnisse erwarten. Für bestimmte Fragestellungen zur Untersuchung von Absorption, Verteilung und intermediärer Verfügbarkeit des Zinks kann deshalb die Kombination von Leber- und Knochenanalysen zusätzlich wertvolle Hinweise liefern.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand von Depletions- und Repletionsstudien im tierischen Organismus methodische Grundlagen zur Messung relativer Absorptionsraten des Spurenelementes Zink zu schaffen. Im Literaturteil konnten auf Grund der bisherigen Arbeiten folgende Feststellungen getroffen werden:

1. Zink ist seit rund 100 Jahren als essentielles Spurenelement für bestimmte Mikroorganismen bekannt. 1934 wurde erstmals ein Zinkbedarf bei Ratten nachgewiesen. Die 1955 gewonnene Erkenntnis, daß die Parakeratose des Schweines auf einer Störung der Zinkversorgung beruht, leitete eine Reihe von Arbeiten an landwirtschaftlichen Nutztieren ein.
2. Ausgehend vom chemischen Verhalten und den biochemischen Funktionen des Zinks wird aufgezeigt, daß dieses Schwermetall in einer Reihe von Metalloenzymen, wie Proteasen, Carboxypeptidasen, Dehydrogenasen, Aldolasen und alkalischer Phosphatase als essentieller Bestandteil wirkt. Daneben sind noch etwa 15 durch Zink aktivierte Enzyme bekannt. Auch bei verschiedenen Hormonen ergeben sich Anhaltspunkte für enge Zusammenhänge zum Zinkstoffwechsel. Schließlich erbrachten neuere Arbeiten Hinweise für eine Beteiligung des Zinks beim Stoffwechsel von DNS und RNS sowie bei der Proteinsynthese.
3. Beim Vergleich der normalen Zinkkonzentrationen im tierischen Organismus gehen aus den Literaturangaben große organspezifische Unterschiede hervor, während sich zwischen Labor- und landwirtschaftlichen Nutztieren kaum wesentliche Abweichungen ergeben. Damit können derartige, an der Ratte gewonnene Ergebnisse ohne allzu große Einschränkungen auf Schwein, Rind, Schaf und Geflügel übertragen werden.
4. Untersuchungen mit dem radioaktiven  $^{65}\text{Zn}$  an Ratten sowie Nutztieren weisen auf eine hohe Dynamik des Zinkstoffwechsels in Blut, Leber, Pankreas, Milz und Nieren hin. Wesentlich langsamer, aber auch nachhaltiger, scheinen sich Haut und Haar sowie insbesondere Skeletteile mit Zink anzureichern.

5. Es fehlen bisher systematische Studien über den Verlauf der Zinkdepletion und -repletion im Ganzkörper sowie in den verschiedenen Organen.
6. Der Mechanismus der Zinkabsorption ist ebenfalls noch weitgehend ungeklärt. Die bisher im tierischen Organismus festgestellten Absorptionsraten liegen - abhängig von der verabreichten Verbindung, dem Versorgungsniveau und dem Alter der Tiere - zwischen 5 und nahezu 100 % und zeigen damit extreme Schwankungen.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurden Verteilung sowie Depletion und Repletion von Zink im tierischen Organismus untersucht. Als Versuchstiere dienten entwöhnte männliche SPF-Sprague-Dawley-Ratten mit einem Lebendgewicht von rund 40 - 45 g.

Die Haltung der Tiere erfolgte gruppenweise in Glas-Makralon-Käfigen. Durch zusätzliche Reinigung des als Proteinträgers verwendeten Caseins und sorgfältige Auswahl zinkarmer Provenienzen und Chargen bei den übrigen Diätkomponenten konnte eine halb-synthetische Mangeldiät mit nur etwa 2 mg Zn pro kg TS hergestellt werden, die sich zur Depletion der Ratten als sehr gut geeignet erwies.

Die Zinkbestimmung erfolgte zu Beginn der Untersuchungen photokolorimetrisch. Nach Klärung einiger methodischer Fragen konnten jedoch mit der Atomaren Absorptionsspektrophotometrie identische Werte gewonnen werden, so daß im weiteren dieses weniger arbeitsaufwendige Analysenverfahren zur Anwendung kam.

Im Rahmen von zwei Vorversuchen und drei Hauptversuchen an insgesamt 420 Ratten wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Die auf Frischgewicht bezogene Zinkkonzentration normal ernährter Ratten ist am geringsten im Blut (6,8 µg/g) und im Skelettmuskel (14,1 µg/g). Auf wesentlich höherem Niveau liegen - in ansteigender Reihenfolge - Lunge, Herz, Schwanz, Hoden, Fell, Thymus, Leber, Nieren und Milz mit Gehalten zwischen 34 - 44 µg Zn pro g Frischsubstanz. Sehr hohe Zinkkonzentrationen weisen Augen (89 µg/g), Knochen (90 µg/g), Pankreas (120 µg/g) und Haare (150-200 µg/g) auf. Für die

Gesamtrate ergibt sich eine Zinkkonzentration von 25-28  $\mu\text{g}$  pro g Frischgewicht. Je g Trockensubstanz treten die höchsten Zinkgehalte in Knochen, Haaren, Hoden, Pankreas und Augen auf.

2. Die Gesamtzinkgehalte einzelner Organe ergeben, bezogen auf den Zinkgehalt des Ganzkörpers, deutliche Differenzierungen. So enthält die Leber mit durchschnittlich 6,8 % von allen untersuchten Organen den höchsten Anteil am Gesamtzink des Ganzkörpers. Es folgen der Schwanz mit 4,0 % sowie Femora und Humeri mit zusammen 3,2 %, während die Anteile von Milz, Herz, Thymus, Pankreas und Augen jeweils weit unter 1 % bleiben und diese Organe damit als Indikatoren zur Untersuchung des Zinkstatus im Gesamtkörper weniger geeignet erscheinen.
3. Ein Vergleich verschiedener Verfahren der Knochengewinnung ergab, daß Femora und Humeri zur separaten Analyse grundsätzlich auch erst nach dem Veraschen des Ganzkörpers entnommen werden können. Die aufwendigere Methode des Präparierens aus dem Schlachtkörper zeigte sich jedoch weniger störanfällig und wurde deshalb für die nachfolgenden Depletions- und Repletionsstudien gewählt.
4. Wenige Tage nachdem die Ratten auf Zinkmangeldiät gesetzt wurden, verringerte sich in allen Versuchen die Freßlust der Tiere rapide. Im weiteren Verlauf waren Durchfall, stagnierendes Wachstum, apathisches Verhalten, struppiges Haarkleid und Haarausfall zu beobachten. Im Endstadium nach etwa 30 - 35 Tagen war das Zinkmangelsyndrom durch deutliche Abmagerung und Entkräftung, starke Diarrhoe, lückenhaftes, wolliges Haarkleid, auffallende Epidermalläsionen und stelzenden Gang der Tiere bei hoher Letalität charakterisiert.
5. Die in Hauptversuch 1 in Abständen von 5 Tagen vorgenommene Dekapitierung von jeweils 6 Ratten mit Zinkanalyse von Blut, Leber, Knochen, Schwanz, Haaren und Ganzkörper zeigte organspezifisch ausgeprägte Depletionseffekte. Am raschesten verringerte sich der Zinkspiegel in Blut und Leber, während Schwanz und Knochen langsamer und gleichförmiger depletierten. Die geringste Dynamik des Zinkstoffwechsels ergab sich erwartungsgemäß für den Ganzkörper.

Die Haare zeigten keine Depletion. Dies konnte damit erklärt werden, daß einerseits infolge des extremen Zinkmangels der Haarwuchs völlig zum Erliegen kam und sich andererseits das Zink im vorhandenen Haar nicht mehr mobilisieren ließ.

Nach 35-tägiger Depletion betrug die Endgehalte pro Organ bei Leber 64, Knochen 68, Schwanz 81 und Ganzkörper 86 % des Gesamtzinkgehaltes zu Versuchsbeginn. Die Zinkkonzentrationen waren bei Blut, Leber, Knochen, Schwanz und Ganzkörper sowohl in Frisch- und Trockensubstanz, als auch in der Asche nach Zinkmangelernährung signifikant reduziert. Mit Ausnahme des Blutes war der Depletionseffekt in der Asche stets am höchsten und in der Frischsubstanz am niedrigsten.

Der Depletionsverlauf folgte dabei in der Regel logarithmischen, quadratischen oder kubischen Funktionen beziehungsweise deren Kombinationen, wobei sich gegen Versuchsende meist eine asymptotische Näherung an einen Grenzwert erkennen ließ. Mit Hilfe multipler Regressionen konnte aufgezeigt werden, daß bei Blut und Leber neben steigenden Lebendgewichten in erster Linie die Depletionsdauer die Zinkkonzentration signifikant verringerte.

6. Die in Hauptversuch 1 nach 15-tägiger Depletion über das Trinkwasser repletierten Ratten zeichneten sich bereits wenige Stunden nach der Umstellung durch einen deutlichen Anstieg der Futteraufnahme aus. Bei rascher Besserung des Allgemeinzustandes ergaben sich bei diesen Tieren schon nach 2 - 3 Tagen normale Zunahmen der Lebendgewichte. Die äußerlich festgestellten Mangelsymptome erwiesen sich als völlig reversibel. Sowohl die Gesamtzinkgehalte als auch die Zinkkonzentrationen stiegen bei der Repletion deutlich an. Bei letzteren wurde jedoch der Repletionseffekt - vor allem bei Blut und Leber - durch den Einfluß steigender Lebendgewichte wieder abgeschwächt, so daß die zu Depletionsbeginn vorliegenden Zinkkonzentrationen nicht mehr völlig erreicht wurden. Im Rattenhaar ergab sich bei erhöhter Repletionsintensität eine Tendenz zu steigenden Zinkgehalten.
7. Die Analyse der Zinkgehalte verendeter Depletionstiere erbrachte im Vergleich zu der bei Depletionsende dekapitierten

Gruppe keine verringerten Zinkkonzentrationen und nur wenig reduzierte Gesamtzinkwerte. Dies deutet ebenso wie die hohe Verlustrate darauf hin, daß sich die Mangelgruppe zu Versuchsende im subletalen Depletionsstadium befand.

8. In Hauptversuch 2 wurde die Entwicklung der Serumzinkgehalte und der Hämoglobinwerte von Kontroll-, Depletions- und Repletionstieren verfolgt.

Der Zinkspiegel des Serums sank bei den Depletionstieren innerhalb von 4 Tagen von 2,3  $\mu\text{g}$  auf 1,2  $\mu\text{g}$  pro ml ab und pendelte sich bis Versuchsende auf diesem Niveau ein. Der Verlauf der Regression ist durch eine hyperbolische Funktion charakterisiert. Die Repletion mit unterschiedlich hohen Zinkdosierungen im Trinkwasser (2,5 - 10  $\mu\text{g}$  Zn/ml) ergab einen deutlich gefächerten Anstieg der Serumzinkwerte.

Die Zinkdepletion führte - vermutlich über eine relative Anreicherung der Erythrozyten - zu einem steilen Anstieg der Hämoglobingehalte des Blutes, die sich im Verlaufe der Repletion wieder normalisierten.

9. Nach einer Depletion von 10 Tagen wurde in Hauptversuch 3 die Wirkung gestaffelter Zinkzulagen auf Wachstum sowie Serum- und Leberzinkgehalte geprüft. Die Zinkgehalte der Diäten lagen dabei zwischen 2 - 500 mg Zn pro kg Diät. Die Dauer der Zulage betrug 21 Tage. Hinsichtlich des Wachstums war der Optimalbedarf bei der verwendeten Caseindiät mit 8 - 10 mg Zn/kg erreicht, während für optimale Zinkgehalte im Serum und in der Leber mindestens 12 mg Zn/kg erforderlich waren. Bei 500 mg Zn/kg traten außer einem sprunghaften Anstieg der Zinkkonzentration in Serum und Leber noch keine toxischen Erscheinungen auf.

Unterhalb des Optimalbedarfes ergab sich mit steigendem Niveau der Zinkversorgung ein nahezu linearer Anstieg sowohl für den Gesamtzinkgehalt der Leber als auch für deren Zinkkonzentration in der TS.

Für die Methodik zur Bestimmung relativer Absorptionsraten des Zinks bei Ratten erscheint nach den vorliegenden Ergebnissen die Leber am besten geeignet. Auf Grund ihres hohen Anteils am Ganz-

körperzink, der überdurchschnittlichen Zinkkonzentration und der hervorragenden Dynamik des Zinkstoffwechsels stellt sie einen empfindlichen Indikator für den Zinkstatus des tierischen Organismus dar.

Die optimale Dauer der Depletion vor Zulagebeginn liegt mit der verwendeten Diät (2 mg Zn/kg) bei rund 10 Tagen. Für die Zulageperiode empfehlen sich Zinkdosierungen bis zu 10 mg/kg Diät. Der günstigste Untersuchungszeitpunkt zur Ermittlung von Unterschieden bei der Absorption und Retention des Zinks anhand des Leberspeichertests ergibt sich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nach einer Zulagedauer von etwa 10 - 14 Tagen.

Skelettproben erscheinen für Absorptionsmessungen weniger gut geeignet. In Kombination mit dem Leberspeichertest sind aus der Analyse von Knochen allerdings wertvolle zusätzliche Informationen über den Zinkstoffwechsel zu erwarten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ALEXANDER, G.V. und NUSBAUM, R.E. (1962): Nature 195, 903
- ANKE, M. (1965): Arch.Tierernährung 15, 461
- ANKE, M. (1966): Arch.Tierernährung 16, 57
- ANKE, M. (1967): Arch.Tierernährung 17, 1
- ARORA, S.P., HATFIELD, E.E., GARRIGUS, U.S., LOHMAN, T.G. und  
DOANE, B.B. (1969): J.Nutrition 97, 25
- BALLOU, J.E. und THOMPSON, R.C. (1961): Health Physics 6, 6
- BARNEY, G.H., ORGEBIN-CHRIST, M.C. und MACAPINLAC, M.P. (1968):  
J.Nutrition 95, 526
- BECKER, W.M. (1968): Dissertation Abstracts Biochemistry (Michi-  
gan) 28, 3154 B
- BECKER, W.M., HETH, D.A. und HOEKSTRA, W.G. (1964): Federation  
Proc. 23, 188
- BECKER, W.M. und HOEKSTRA, W.G. (1966): J.Nutrition 90, 301
- BECKER, W.M. und HOEKSTRA, W.G. (1968): J.Nutrition 94, 455
- BERFENSTAM, R. (1952): Acta paediat. (Uppsala) 41, Suppl. 87, 5
- BERGMAN, B. und SÖREMARK, R. (1968): J.Nutrition 94, 6
- BERSIN, T. (1963): Biochemie der Mineral- und Spurenelemente,  
Frankfurt/Main 1963
- BERTRAND, G. und BENZON, B. (1922): Comptes rendus Acad.Sci. 175, 289
- BERTRAND, G. und VLADESCO, R. (1921): Comptes rendus Acad.Sci.  
173, 176
- BLINCOE, C. und BOHMAN, V.R. (1966): J.Agric.Food Chem. 14, 645
- BOHNE, F., NIGROVIC, V. und HARMUTH-HOENE, A.E. (1967): Strahlen-  
therapie 134, 293

- BRAHMANANDAM, S., NAGARAJAN, B. und SIVARAMAKRISHNAN, V.M. (1965):  
J.Exptl.Biol. 3, 88
- BRATFISCH, G. und GIBIAN, H. (1966): Kohlendensäureanhydratase in:  
HOPPE-SEYLER/THIERFELDER: Handbuch der physiologisch- und chemisch-pathologischen Analyse,  
10. Auflage, Bd.VI Teil C, S. 632, Berlin,  
Heidelberg, New York 1966
- BRÄNDEN, C.I. (1969): Angew.Chemie 81; Nachr.Chem.Techn. 17, 446
- BREIREM, K. und HVIDSTEN, H. (1966): Ztschr.Tierphys.Tierernährung Futtermittelk. 21, 290
- BRUNE, H. (1969): in: LENKEIT, W., BREIREM, K. und CRASEMANN, E. (Hrsg.): Handbuch der Tierernährung, Bd.I, Allgemeine Grundlagen, S. 538, Hamburg und Berlin 1969
- BRÜGGEMANN, J., DREPPER, K. und ZUCKER, H. (1964): in RAUEN, H.M. (Hrsg.): Biochemisches Taschenbuch, S. 272, Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York, 2. Auflage 1964
- BUFE, J. (1965): Ein Beitrag zur Kenntnis des Zinkstoffwechsels sowie zur Zink-Bestimmung in den Erythrozyten des Schweines, Vet.Diss. Leipzig 1965
- BUNN, C.R. und MATRONE, G. (1966): J.Nutrition 90, 395
- BURSTEIN, A.I. (1929): Biochem. Ztschr. 216, 449
- CABELL, C.A. und EARLE, J.P. (1965): J.Animal Sci. 24, 800
- CALHOUN, N.R. und SMITH, J.C. (1968): Lancet 2, 682  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 39, 506 (1969)
- CAMPEN VAN, D.R. (1969): J.Nutrition 97, 104
- CAMPEN VAN, D.R. und MITCHELL, E.A. (1965): J.Nutrition 86, 120
- CAMPEN VAN, D.R. und SCAIFE, P.U. (1967): J.Nutrition 91, 473

- CHANG, M.L.W., FORBES, R.M., SCOTT, H.M. und JOHNSON, B.C. (1961):  
Federation Proc. 20, 296
- COATES, M.E., O'DONOGHUE, P.N., PAYNE, P.R. und WARD, R.J. (1969):  
Dietary Standards for Laboratory Rats and Mice,  
in: Laboratory Animal Handbooks 2, Laboratory  
Animals LTD London 1969
- COLEMAN, C.B. und MATRONE, G. (1969): Biochim.Biophys.Acta 177,  
106, ref. Nutrition Abstr.Rev. 39, 1213 (1969)
- CONSTABLE, B.J. (1963): J.Physiol. 167, 229
- COTZIAS, G.C., BORG, D.C. und SELLECK, B. (1962): Amer.J.Physiol.  
202, 359
- COX, D.H., CHU, R.C. und SCHLICKER, S.A. (1969a): J.Nutrition  
98, 449
- COX, D.H., CHU, R.C. und SCHLICKER, S.A. (1969b): J.Nutrition  
98, 459
- COX, D.H. und HARRIS, D.L. (1960): J.Nutrition 70, 514
- CRESKOFF, A.J., FITZ-HUGH, T. und FARRIS, E.J. (1967):  
in: FARRIS, E.J. und GRIFFITH, J.Q. (Hrsg.):  
The Rat in Laboratory Investigation, Nachdruck  
der 2. Auflage, New York und London 1967
- CUNNINGHAM, L., FISCHER, R. und VESTLING, C. (1955): J.Amer.Chem.  
Soc. 77, 5703
- CUTHBERTSON, W.F.J. (1957): Proc. Nutrition Soc. 16, 70
- CZERNIAK, P., NAHARIN, A. und ALEXANDER, N. (1962): Intern.J.Appl.  
Radiation 13, 547
- DEVUYST, A., VANBELLE, M., ARNOULD, R., VERWACK, W. und MORELLS, A.  
(1960): Agricultura 8, 609
- DIAMOND, I. und HURLEY, L.S. (1970): J.Nutrition 100, 325
- DIXON, M. und WEBB, E.C. (1966): Enzymes, 2. Auflage, 5.Nachdruck,  
London 1966

- DREOSTI, I.E., TAO, S. und HURLEY, L.S. (1968): Proc.Soc.Exptl. Biol.Med. 128, 169
- DRINKER, K.E., FEHNEL, J.E. und MARCH, M. (1926): J.biol.Chem. 72, 325
- DRINKER, K.H., THOMPSON, P.K. und MARSH, M. (1927): Amer.J. Physiol. 81, 284
- DRUM, D.H., HARRISON, J.H., LI, T.K., BETHUNE, J.L. und VALLEE, B.L. (1967): Proc.Natl.Acad. Sci. 57, 1434  
ref. Landw.Zentralblatt Abt.III, 13, 679 (1968)
- EDWARDS, H.M. (1959): J.Nutrition 69, 306
- EISENBRAND, J. und SIENZ, M. (1941): Ztschr. physiol.Chemie 268, 1
- EISENBRAND, J. und WEGEL, F. (1941): Ztschr. physiol.Chemie 268, 26
- ELCOATE, P.V., FISCHER, M.I., MAWSON, C.A. und MILLER, M.J. (1955): J.Physiol. 129, 53
- FEASTER, P., HANSARD, L., McCALL, J.F., SKIPPER, H. und DAVIS, G.K. (1954): J.Animal Sci. 13, 781
- FEASTER, P., HANSARD, L., McCALL, J.F. und DAVIS, G.K. (1955): Amer.J.Physiol. 181, 287
- FOLK, J.E., PIEZ, K.A., CARROLL, W.R. und GLADNER, J.A. (1960): J.Biol.Chem. 235, 2272
- FOLLIS, R.H. (1966): The pathology of zinc deficiency, in: PRASAD, A.S. (Hrsg.): Zinc Metabolism, S. 129, Springfield Illinois 1966
- FOLLIS, R.H., DAY, H.G. und McCOLLUM, E.V. (1941): J.Nutrition 22, 233
- FORBES, R.M. (1960): Federation Proc. 19, 643
- FORBES, R.M. (1961): J.Nutrition 74, 194
- FORBES, R.M. (1964): J.Nutrition 83, 225

- FORBES, R.M. (1967): *Newer Methods Nutr. Biochemistry* 3, 339
- FORBES, R.M. und YOHE, M. (1960): *J.Nutrition* 70, 53
- FOX, M.R.S. und HARRISON, B.N. (1964): *Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.* 116, 256, ref. *Nutrition Abstr. Rev.* 35, 556 (1965)
- FÖRSTER, E. und EGERMAYER, F. (1966): *Korrelations- und Regressionsanalyse*, Berlin 1966
- FUJIOKA, M. und LIEBERMANN, J. (1964): *J.Biol.Chem.* 239, 1164
- GARCIA-AMO, C., IRANZO, E., CHUEGA, A. und SANTOS-RUIZ, A. (1970): *Proceedings Intern. Symposium, Trace Element Metabolism in Animals*, S.256, (Hrsg. MILLS, C.F.), Edinburgh und London 1970
- GAREN, A. und LEVINHAL, C. (1960): *Biochim.Biophys.Acta* 38, 470
- GERSHOFF, S.N. (1968): *Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.* 127, 1207
- GERSTENFELDT, H. (1962): *Landwirtsch. Forschung* 15, 64
- GIDLEY, J.A.F. und JONES, J.T. (1960): *Analyst* 85, 249
- GILBERT, I.G. und TAYLOR, D.M. (1956): *Biochim.Biophys. Acta* 21, 545
- GRAB, W. und MÜNKER, W. (1964): in: RAUEN, H.M. (Hrsg.): *Biochemisches Taschenbuch Band II*, S. 234, Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York 2. Auflage 1964
- GRANT-FROST, D.R. und UNDERWOOD, E.J. (1958): *Austr.J.Exptl.Biol. Med.Sci.* 36, 339
- GRASSMANN, E. und KIRCHGESSNER, M. (1969): *Ztschr.Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk.* 25, 125
- GREGOLIN, C. und SINGER, J.P. (1963): *Biochim.Biophys.Acta* 67, 201
- GREGORIADIS, G. und SOURKES, T.L. (1968): *Nature* 218, 290

- GROTH, W. (1959): Histologisch-physiologische Untersuchungen an endokrinen Drüsen und am Magen-Darm-Kanal im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus der Antibiotikafütterung beim Tier. Habilitationsschrift Univ. Bonn 1959  
Arch.Exp.Vet.Med. 15, 30 (1961)
- GRÜNBERG, W. (1961): Arch.Exp.Vet.Med. 15, 828
- GUGGENHEIM, K. (1964): BLOOD J. Hematol. 23, 786
- GUNN, S.A. und GOULD, T.C. (1958): Amer.J.Physiol. 193, 505
- HAGEMANN, E. (1960): Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung, Berlin 1960
- HAIGER, A. (1967): Biometrische Methoden in der Tierproduktion, Bayerischer Landwirtschaftsverlag München, Basel, Wien 1967
- HAMPEL, G. (1969): Untersuchungen zur Kupferverwertung bei wachsenden Küken, Dissertation TH München-Weihenstephan 1969
- HAMPEL, G., GRASSMANN, E. und KIRCHGESSNER, M. (1970): Arch. Tierernährung 20, 329
- HANRAHAN, T.J. und O'GRADY, F.J. (1968): Animal Prod. 10, 423
- HANSARD, S.L. und ITOH, H. (1968): J.Nutrition 95, 23
- HARRISON, J.H. (1963): Federation Proc. 22, 493
- HARRISON, M.F. (1953): Biochem. J. 55, 204
- HAUMONT, S. (1961): J. Histochem. Cytochem. 9, 141
- HAVLICEK, F. (1967): Strahlentherapie 134, 296
- HENNIG, A. (1965a): Arch.Tierernährung 15, 331
- HENNIG, A. (1965b): Arch.Tierernährung 15, 345
- HENNIG, A. (1965c): Arch.Tierernährung 15, 363

- HENNIG, A. (1965d): Arch.Tierernährung 15, 377
- HENNIG, A. (1966a): Bedeutung des Zinks in der Tierernährung und speziell bei der Fütterung des Geflügels, der Schweine und der Wiederkäuer. Fortschrittsberichte für die Landwirtschaft 10/11, 1966 Deutsche Akad.Landwirtsch.-Wiss., Berlin 1966
- HENNIG, A. (1966b): Deutsche Akad.Landwirtsch.-Wiss. Berlin, Tag.-Ber. Nr. 85, 345  
ref. Landw.Zentralblatt Abt. III, 12, 2011 (1967)
- HENNIG, A. und ANKE, M. (1964): Arch.Tierernährung 14, 55
- HENNIG, A. und ANKE, M. (1966): Der Mineralstoffwechsel, in HOCK, A.: Vergleichende Ernährungslehre des Menschen und seiner Haustiere, S. 518, Stuttgart 1966
- HETH, D.A., SUNDE, M.L. und HOEKSTRA, W.G. (1966): Poultry Sci. 45, 75
- HOEKSTRA, W.G. (1964): Federation Proc. 23, 1068
- HOEKSTRA, W.G. (1970): Proceedings Intern. Symposium, Trace Element Metabolism in Animals, S. 347, (Hrsg. MILLS, C.F.), Edinburgh und London 1970
- HOEKSTRA, W.G., FALTIN, E.C., LIN, C.W., ROBERTS, H.F. und GRUMMER, R.H. (1967): J.Animal Sci. 26, 1348
- HOEKSTRA, W.G., LEWIS, P.K., PHILLIPS, P.H. und GRUMMER, R.H. (1956): J.Animal Sci. 15, 752  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 27, 273 (1957)
- HOLTERMAN, H. und HEIER, A. (1952): Lancet 262, 1308  
zit. bei VALLEE (1962)
- HOPPE, R. (1970): Angew. Chemie 82, 7
- HOVE, E., ELVEHJEM, C.A. und HART, E.B. (1937): Amer.J.Physiol. 119, 768

- HOVE, E., ELVEHJEM, C.A. und HART, E.B. (1938): Amer.J.Physiol.  
124, 750
- HOVE, E., ELVEHJEM, C.A. und HART, E.B. (1940): J.Biol.Chem.  
136, 425
- HSU, J.M. (1963): Federation Proc. 22, 378, Abstr. 1301
- HSU, J.M. (1965): Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 119, 177
- HSU, J.M. und ANTHONY, W.L. (1969): Federation Proc. 28, 762
- HSU, J.M., ANTHONY, W.L. und BUCHANAN, P.J. (1968): Proc.Soc.  
Exptl. Biol.Med. 127, 1048
- HSU, J.M., ANTHONY, W.L. und BUCHANAN, P.J. (1969a): J.Nutrition  
97, 279
- HSU, J.M., ANTHONY, W.L. und BUCHANAN, P.J. (1969b): J.Nutrition  
99, 425
- HSU, J.M., ANTHONY, W.L. und BUCHANAN, P.J. (1970): Proceedings  
Intern. Symposium, Trace Element Metabolism in  
Animals, S. 151, (Hrsg. MILLS, C.F.), Edinburgh  
und London 1970
- HUBER, A.M. und GERSHOFF, S.N. (1970): J.Nutrition 100, 949
- HURLEY, L.S. (1969): Amer.J.Clin.Nutrition 22, 1332  
ref. Nutrition Abstr. Rev. 40, 919 (1970)
- HURLEY, L.S., SWENERTON, H. und EICHNER, J.T. (1964): Federation  
Proc. 23, 91, Abstr. 1149
- HURLEY, L.S. und SWENERTON, H. (1966): Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.  
123, 692
- IRANZO, E., CHUECA, A., JUNQUERA, S., GARCIA-AMO, C. und SANTOS-  
RUIZ, A. (1965): Rev. espanola Fisiol. 21, 165  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 36, 1059 (1966)
- IRANZO, E., CUECA, A., GARCIA-AMO, C. und SANTOS-RUIZ, A. (1968):  
Rev. espanola Fisiol. 24, 109  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 39, 504 (1969)

- JOHNSON, D., MEHRING, A.L., SAVINO, F.X. und TITUS, H.W. (1962):  
Poultry Sci. 41, 311
- JUNG, S. (1962): Grundlagen für Zucht und Haltung der wichtigsten  
Versuchstiere, S. 191, Stuttgart 1962
- JÜRGENS, R. (1951): Arzneimittelforschung 1, 119
- KARLSON, P. (1966): Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner  
und Naturwissenschaftler, 5. Auflage, Stuttgart  
1966
- KAWECKI, A. (1964): Zeszyty nauk. Szczecin 15, 88  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 35, 820 (1965)
- KAYE, M.A.G. (1955): Biochim. Biophys. Acta 18, 456
- KEILIN, D. und MANN, T. (1939): Nature 144, 442
- KEILIN, D. und MANN, T. (1940): Biochem. J. 34, 1163
- KETCHESON, M.R., BARRON, G.P. und DENNIS, H.C. (1969): J.Nutrition  
98, 303
- KFOURY, G.A., REINHOLD, J.G. und SIMONIAN, S.J. (1968): J.Nutrition  
95, 102
- KIENHOLZ, E.W., SUNDE, M.L. und HOEKSTRA, W.G. (1962): Poultry  
Sci. 41, 1655
- KIENHOLZ, E.W., SUNDE, M.L. und HOEKSTRA, W.G. (1964): Poultry  
Sci. 43, 667
- KINNAMON, K.E. (1963): J.Nutrition 81, 312
- KINNAMON, K.E. (1966): J.Nutrition 89, 365
- KIRCHGESSNER, M. (1956): Schriftenreihe über Mangelkrankheiten  
6, 49, Stuttgart-Hohenheim 1956
- KIRCHGESSNER, M. (1957): Ztschr.Tierernährung Futtermittelk. 12,  
156
- KIRCHGESSNER, M. (1959): Ztschr.Tierphysiol. Tierernährung Futter-  
mittelk. 14, 217

- KIRCHGESSNER, M. (1961): VIII. Tierzuchtkongreß Hamburg 1961  
Schlußbericht, Verlag Ulmer, Stuttgart 3, 95,  
(1962)
- KIRCHGESSNER, M. (1962a): Ztschr. Tierphysiol. Tierernährung  
Futtermittelk. 17, 272
- KIRCHGESSNER, M. (1962b): Intern. Ztschr. Vitaminforsch. 32, 415
- KIRCHGESSNER, M. (1965): Proc. Nutrition Soc. 24, 89
- KIRCHGESSNER, M. (1970): Tierernährung, Frankfurt/Main 1970
- KIRCHGESSNER, M. und FRIESECKE, H. (1966): Wirkstoffe in der prak-  
tischen Tierernährung, München, Basel, Wien 1966
- KIRCHGESSNER, M. und FRIESECKE, H. (1965): Arch. Geflügelkunde  
29, 67
- KIRCHGESSNER, M., FRIESECKE, H. und OELSCHLÄGER, W. (1962): Ztschr.  
Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk. 17, 235
- KIRCHGESSNER, M. und GRASSMANN, E. (1970a): Ztschr. Tierphysiol.  
Tierernährung Futtermittelk. 26, 3
- KIRCHGESSNER, M. und GRASSMANN, E. (1970b): Proceedings Intern.  
Symposium, Trace Element Metabolism in Animals  
S. 277, (Hrsg. MILLS, C.F.),  
Edinburgh und London 1970
- KIRCHGESSNER, M. MUNZ, W. und OELSCHLÄGER, W. (1960a): Arch. Tier-  
ernährung 10, 1
- KIRCHGESSNER, M. und MÜLLER, H.L. (1968): Arch. Tierernährung  
18, 527
- KIRCHGESSNER, M. und OELSCHLÄGER, W. (1961): Arch. Tierernährung  
11, 310
- KIRCHGESSNER, M., OELSCHLÄGER, W. und MUNZ, W. (1960b): Ztschr.  
Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk. 15, 321
- KIRCHGESSNER, M. und WESER, U. (1963): Ztschr. Tierphysiol. Tier-  
ernährung Futtermittelk. 18, 181

- KIRCHGESSNER, M. und WESER, U. (1965a): Ztschr. Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk. 20, 44
- KIRCHGESSNER, M. und WESER, U. (1965b): Ztschr. Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk. 20, 261
- KIRCHGESSNER, M. und WESER, U. (1965c): Ztschr. Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk. 20, 317
- KIRCHGESSNER, M., WESER, U. und MÜLLER, H.L. (1967a): Ztschr. Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk. 22, 76
- KIRCHGESSNER, M., WESER, U. und MÜLLER, H.L. (1967b): Ztschr. Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk. 23, 28
- KLAUS, W., MICHNA, A. und NEUMANN, H.J. (1958): Futter und Fütterung 9, 97
- KMENT, A., LEIBETSEDER, J., SKALICKY, M., NIEDERMÜLLER, H. und HOFHECKER, G. (1969): Ztschr. Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk. 25, 373
- KOLB, E. (1964): in RAUEN, H.M. (Hrsg): Biochemisches Taschenbuch Band II, S. 565, Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York 1964
- KOCSIS, J.J., WALASZEK, E.J., GRAHAM, C.E. und GEILING, E.M.K. (1953): Federation Proc. 12, 336
- KOETSVELD VAN, E. (1966): Die Probleme des Zinks in der Rinderernährung, Intern. Symposium über Mineralstoffversorgung von Pflanze und Tier, Jena 1966 Tagungsbericht Nr. 85, 319
- KOLB, E. (1967): Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. 2. Auflage, Jena 1967
- KRATZER, F.H., VOHRA, P., ALLRED, J.B. und DAVIS, P.N. (1958): Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 98, 205
- KRÖLLING, O. und GRAU, H. (1960): Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere, 10. Auflage, S. 440, Berlin und Hamburg 1960

- LEGG, S.P. und SEARS, L. (1960): Nature 186, 1061
- LEINER, M. und LEINER, G. (1941): Naturwissenschaften 29, 763
- LEUTHARDT, F. (1961): Lehrbuch der physiologischen Chemie, 14. Auflage, Berlin 1961
- LI, T.K. (1966): in PRASAD, A.S. (Hrsg.): Zinc Metabolism, S. 48, Springfield Illinois 1966
- LIKUSKI, H.J.A. und FORBES, R.M. (1964): J.Nutrition 84, 145
- LIKUSKI, H.J.A. und FORBES, R.M. (1965): J.Nutrition 85, 230
- LINDER, A. (1960): Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure, 3. Auflage, Basel und Stuttgart 1960
- LONG, G. (1961): Biochemists' Handbook, Princeton, Van Nostrand 1961, zit. bei PRASAD (1966)
- LUECKE, R.W., OLMAN, M.E. und BALTZER, B.V. (1968): J.Nutrition 94, 344
- LUECKE, R.W., RUKSAN, B.E. und BALTZER, B.V. (1970): Proceedings Intern. Symposium, Trace Element Metabolism in Animals, S. 471, (Hrsg. MILLS, C.F.), Edinburgh und London 1970
- LUTZ, R.E. (1962): J. Industrial Hygiene 8, 177
- MACAPINLAC, M.P. (1967): Dissertation Abstracts Biochemistry (Michigan) 27, 4240 B
- MACAPINLAC, M.P., PEARSON, W.N. und DARBY, W. (1966): in PRASAD, A.S. (Hrsg.): Zinc Metabolism, S. 142, Springfield Illinois 1966
- MACAPINLAC, M.P., PEARSON, W.N., BARNEY, G.H. und DARBY, W.J. (1968): J.Nutrition 95, 569
- MAGEE, A.C. (1963): Federation Proc. 22, 437
- MAGEE, A.C. (1965): Federation Proc. 24, 170

- MAGEE, A.C. und MATRONE, G. (1960): *J.Nutrition* 72, 233
- MAGEE, A.C. und SPAHR, S. (1964): *J.Nutrition* 82, 209
- MAHLER, H.R. (1961): *Interrelationships with Enzymes*, in COMAR, C.L. und BRONNER, F. (Hrsg.): *Mineral Metabolism*, Bd.IB, S. 743, New York und London 1961
- MANNERS, M.J. und McCREA, R.M. (1963): *Brit. J.Nutrition* 17, 495
- MANSON, J. (1964): *Acta vet. scand.* 5, 305
- MASKE, H. (1955): *Experientia* 11, 122
- MATHIES, J.C. (1958): *J. Biol. Chem.* 233, 1121
- MAWSON, C.A. und FISCHER, M.I. (1951): *Nature* 167, 859
- MAWSON, C.A. und FISCHER, M.I. (1952a): *Arch. Biochem. Biophys.* 36, 485
- MAWSON, C.A. und FISCHER, M.I. (1952b): *Can. J. Med. Sci.* 30, 336
- MAWSON, C.A. und FISCHER, M.I. (1953): *Biochem. J.* 55, 696
- McCALL, J.T. und DAVIS, G.K. (1961): *J.Nutrition* 74, 45
- McCALL, J.T., MASON, J.V. und DAVIS, G.K. (1961): *J.Nutrition* 74, 51
- McCONN, J.D., TSURU, D. und YASONOBU, K.T. (1964): *J. Biol. Chem.* 239, 3706
- McCOY, R.H. (1967): in FARRIS, E.J. und GRIFFITH, J.Q. (Hrsg.): *The Rat in Laboratory Investigation*  
Nachdruck der 2. Auflage, New York und London 1967
- McHARGUE, J.S. (1926): *Amer. J. Physiol.* 77, 245
- MELDRUM, N.U. und ROUGHTON, F.J.W. (1934): *J. Physiol.* 80, 113
- MILLAR, M.J., ELCOATE, P.V., FISCHER, M.I. und MAWSON, C.A. (1960): *Canad. J. Biochem. Physiol.* 38, 1457

- MILLAR, J.M., ELCOATE, I.V. und MAWSON, C.A. (1957): *Canad. J. Biochem. Physiol.* 35, 865
- MILLAR, J.M., FISCHER, M.I., ELCOATE, P.V. und MAWSON, C.A. (1958): *Canad. J. Biochem. Physiol.* 36, 557
- MILLER, W.J., BLACKMON, D.M., GENTRY, R.P., POWELL, G.W. und PERKINS, H.F. (1966a): *J. Dairy Sci.* 49, 1446
- MILLER, W.J., BLACKMON, D.M., GENTRY, R.P., PITTS, W.J. und POWELL, G.W. (1967a): *J.Nutrition* 92, 71
- MILLER, W.J., BLACKMON, D.M., GENTRY, R.P. und POWELL, G.W. (1967b): *Proceedings 7<sup>th</sup> Intern. Congress Nutrition, Hamburg 1966, Druck Braunschweig (1967)* 5, 749
- MILLER, W.J., BLACKMON, D.M., HIERS, J.M., FOWLER, P.R., CLIFTON, C.M. und GENTRY, R.P. (1967c): *J. Dairy Sci.* 50, 715
- MILLER, W.J., BLACKMON, D.M. und PATE, F.M. (1970): *Proceedings Intern. Symposium, Trace Element Metabolism in Animals, S. 231, (Hrsg. MILLS, C.F.), Edinburgh und London 1970*
- MILLER, J.K. und CRAGLE, R.G. (1965): *J. Dairy Sci.* 48, 370
- MILLER, J.K. und MILLER, W.J. (1962): *J.Nutrition* 76, 467
- MILLER, W.J., MORTON, J.D., PITTS, W.J. und CLIFTON, C.M. (1965): *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 118, 427
- MILLER, W.J., PITTS, W.J., CLIFTON, C.M. und SCHMITTLE, S.C. (1964): *J. Dairy Sci.* 47, 556
- MILLER, E.R., LUECKE, R.W., ULLREY, D.E., BALTZER, B.V., BRADLEY, B.L. und HOEFER, J.A. (1968a): *J.Nutrition* 95, 278
- MILLER, W.J., POWELL, G.W., BLACKMON, D.M. und GENTRY, R.P. (1968b): *J. Dairy Sci.* 51, 82
- MILLS, C.F. und DALGARNO, A.C. (1967): *Proc.Nutrition Soc.* 26, XIX

- MILLS, C.F., QUARTERMAN, J., WILLIAMS, R.B. und DALGARNO, A.C.  
(1965): Proc. Nutrition Soc. 24, XXI
- MILLS, C.F., QUARTERMAN, J., WILLIAMS, R.B., DALGARNO, A.C. und  
PANIC, B. (1967a): Biochem. J. 102, 712
- MILLS, C.F., DALGARNO, A.C., WILLISAMS, R.B. und QUARTERMAN, J.  
(1967b): Brit. J. Nutrition 21, 751
- MILLS, C.F., QUARTERMAN, J., CHESTERS, J.K., WILLIAMS, R.B. und  
DALGARNO, A., (1969): Amer.J.Clin.Nutrition  
22, 1240
- MOSES, H.A. (1964): Studies on Zink Metabolism, Thesis Purdue  
Univ. Lafayette Ind.  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 36, 1059 (1966)
- MOSES, H.A. und PARKER, H.E. (1964): Federation Proc. 23, 192
- MÜLLER, H. (1967): Untersuchungen zur Spurenelementversorgung  
von Küken, Dissertation TH München-Weihenstephan  
1967
- MÜLLER, H.L. und KIRCHGESSNER, M. (1967): Arch. Geflügelkunde  
31, 289
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (1962): COMMITTEE on ANIMAL NUTRITION  
Publ.Nr. 10, Nutrient Requirements of Laboratory  
Animals, S. 51, Washington D.C. 1962
- NESENI, R. und STEGER, H. (1969): Arch. Tierzucht 12, 77
- NEWELL, J.M. und McCOLLUM, E.V. (1933): J. Nutrition 6, 289
- NIELSEN, F.H., HOEKSTRA, W.G. und SUNDE, M.L. (1964): Federation  
Proc. 23, 190
- NUTRITION SOCIETY (1960): Nature 186, 939
- O'DELL, B.L. und SAVAGE, J.E. (1957): Federation Proc. 16, 394
- O'DELL, B.L. und SAVAGE, J.E. (1960): Proc. Soc. Exptl. Biol.  
Med. 103, 304

- OELSCHLÄGER, W. (1956): Schriftenreihe über Mangelkrankheiten, Stuttgart-Hohenheim 5, 103
- OKAMOTO, K. (1942): Trans. Japan. Pathol. Soc. 32, 99
- ORTEN, J.M. (1966): Biochemical Aspects of Zinc Metabolism, in PRASAD, A.S. (Hrsg.): Zinc Metabolism, S. 38, Springfield Illinois 1966
- OTT, E.A., SMITH, W.H., STOB, M. und BEESON, W.M. (1964): J.Nutrition 82, 41
- OTT, E.A., SMITH, W.H., STOB, M., PARKER, E.H. und BEESON, W.M. (1965a): J. Animal Sci. 24, 735
- OTT, E.A., SMITH, W.H., STOB, M., PARKER, E.H., HARRINGTON, R.B. und BEESON, W.M. (1965b): J. Nutrition 87, 459
- OTT, E.A., SMITH, W.H., HARRINGTON, R.B., PARKER, H.E. und BEESON, W.M. (1966a): J. Animal Sci. 25, 424
- OTT, E.A., SMITH, W.H., HARRINGTON, R.B., PARKER, H.E. und BEESON, W.M. (1966b): J. Animal Sci. 25, 432
- PEARSON, W.N., SCHWINK, T. und REICH, M. (1966): In Vitro Studies of Zinc Absorption in the Rat, in PRASAD, A.S. (Hrsg.): Zinc Metabolism, S. 239, Springfield Illinois 1966
- PERRAULT, M. und CHAIN, F. (1958): Presse medicale 66, 1394
- PITTS, W.J., MILLER, W.J., FOSGATE, O.T., MORTON, J.D. und CLIFTON, C.M. (1966): J. Dairy Sci. 49, 995
- PLOCKE, D.J., LEVINHAL, C. und VALLEE, B.L. (1962): Biochemistry (Wash.) 1, 373
- POPPE, S. (1968): Arch. Geflügelzucht Kleintierk. 17, 43
- PORIES, W.J. und STRAIN, W.H. (1966): Zinc and Wound Healing, in PRASAD, A.S. (Hrsg.): Zinc Metabolism, S. 378, Springfield Illinois 1966

- POWELL, G.W. (1967): Dissertation Abstracts Biochemistry (Michigan) 28, 2203 B, ref. Nutrition Abstr.Rev. 38, 1224 (1968)
- POWELL, G.W. und MILLER, W.J. (1964): J. Dairy Sci. 47, 346
- POWELL, G.W., MILLER, W.J. und BLACKMON, D.M. (1967): J.Nutrition 93, 203
- POWELL, G.W., MILLER, W.J., MORTON, J.D. und CLIFTON, C.M. (1964): J.Nutrition 84, 205
- PRASAD, A.S. (1966): Zinc Metabolism, Springfield Illinois 1966
- PRASAD, A.S., OBERLEAS, D. und HALSTED, J.A. (1965): J.Lab.Clin. Med. 66, 508, ref. Nutrition Abstr.Rev. 36, 681 (1966)
- PRASAD, A.S., OBERLEAS, D., WOLF, P. und HORWITZ, J.P. (1967): J.Clin.Invest. 46, 549
- PSCHYREMBEL, W. (1969): Klinisches Wörterbuch, 185.-250. Auflage, S. 672, Springer Verlag, Berlin 1969
- QUARTERMAN, J. (1967a): Biochem. J. 102, 41
- QUARTERMAN, J. (1967b): The Importance of Trace Elements in the Nutrition of Laboratory Animals, in CONALTY, M.L. (Hrsg.): Husbandry of Laboratory Animals, S. 115, London und New York 1967
- QUARTERMAN, J. (1970): persönliche Mitteilung
- QUARTERMAN, J., HUMPHRIES, W.R. und FLORENCE, E. (1970): Proceedings Intern. Symposium, Trace Element Metabolism in Animals, S. 167, (Hrsg. MILLS, C.F.), Edinburgh und London 1970
- QUARTERMAN, J., MILLS, C.F. und HUMPHRIES, W.R. (1966): Biochem. Biophys. Res. Commun. 25, 354
- RAHMAN, M.M., DAVIES, R.E., DEYOE, C.W., REID, B.L. und COUCH, J.R. (1961): Poultry Sci. 40, 195

- RAULIN, J. (1869): Ann. Sci. Nat. botan. (Paris) 11, 93
- REINHOLD, J.G., KFOURY, G.A., GHALAMBOR, M.A. und BENNETT, J.C.  
(1966): Amer. J. Clin. Nutrition 18, 294  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 37, 136 (1967)
- REINHOLD, J.G., KFOURY, G.A. und THOMAS, A. (1967): J.Nutrition  
92, 173
- REINHOLD, J.G., KFOURY, G.A. und ARSLANIAN, M. (1968): J.Nutrition  
96, 519
- REINHOLD, J.G., PASCOE, E., ARSLANIAN, M. und BITAR, K. (1970):  
Proceedings Internat. Symposium, Trace Element  
Metabolism in Animals, S. 143 (Hrsg. MILLS, C.F.),  
Edinburgh und London 1970
- RITCHIE, H.D., LUECKE, R.W., BALTZER, B.V., MILLER, E.R. ULLREY,  
D.E. und HOEFER, J.A. (1963): J.Nutrition 79, 117
- ROST, E. und WEITZEL, A. (1919): Arbeiten aus dem Reichsgesund-  
heitsamt 51, 494, zit. bei BUFE (1965)
- RUBINIETZ, H. (1953): Über die hämolysierende Wirkung einiger  
diabetogener Substanzen und das Erythrozytenzink,  
Med. Diss. München 1953
- SADASIVAN, V. (1951a): Biochem. J. 48, 527
- SADASIVAN, V. (1951b): Biochem. J. 49, 186  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 21, 697 (1951/52)
- SAHAGIAN, B.M., HARDING-BARLOW, I. und PERRY, H. (1967): J.Nutri-  
tion 93, 291
- SANDSTEAD, H.H. und RINALDI, R.A. (1969): J. Cell. Physiol. 73, 81  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 39, 1217 (1969)
- SANDSTEAD, H.H. und SHEPARD, G.H. (1968): Proc. Soc. Exptl. Biol.  
Med. 128, 687, ref. Nutrition Abstr.Rev. 39, 506  
(1969)
- SAVAGE, J.E., BIRD, D.W. und O'DELL, B.L. (1963): Poultry Sci.  
42, 1304

- SCHARRER, K. (1955): Biochemie der Spurenelemente, 3. Auflage, S. 372, Berlin und Hamburg 1955
- SCHISLER, D.K. und KIENHOLZ, E.W. (1967): Poultry Sci. 46, 918
- SCHLICKER, S.A. und COX, D.H. (1968): J. Nutrition 95, 287
- SCHROEDER, H.A., NASON, A.P. und BALASSA, J.J. (1967a): J. Nutrition 93, 331
- SCHROEDER, H.A., NASON, A.P., TIPTON, I.H. und BALASSA, J.J. (1967b): J. Chronic. Diseases 20, 179
- SCOTT, D.A. (1934): Biochem. J. 28, 1592
- SCOTT, D.A. und FISCHER, A.M. (1935): Biochem. J. 29, 1048
- SCOTT, M.L., NESHEIM, M.C. und YOUNG, R.J. (1969): Nutrition of the Chicken, New York 1969
- SETTLEMIRE, C.T. (1967): Dissertation Abstracts Biochemistry (Michigan) 28, 1788 B  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 38, 1223 (1968)
- SETTLEMIRE, C.T. und MATRONE, G. (1967a): J. Nutrition 92, 153
- SETTLEMIRE, C.T. und MATRONE, G. (1967b): J. Nutrition 92, 159
- SHANKLIN, S.H., MILLER, E.R., ULLREY, D.E., HOEFER, J.A. und LUECKE, R.W. (1968): J. Nutrition 96, 101
- SHELINE, G.E., CHAIKOFF, J.L., JONES, H.B. und MONTGOMERY, M.L. (1943): J. Biol. Chem. 149, 139
- SHIN, Y.A. und EICHHORN, G.L. (1968): Biochemistry (Wash.) 7, 1026
- SIMON, K.J., SWENSON, M.J. und JONES, L.M. (1963): Kerala Veterinary 2, 1
- SMIRNOV, A.A. (1948): Biokhimiya 13, 79; Chem. Abstr. 42, 8302
- SMITH, S.E. und LARSON, E.J. (1946): J. Biol. Chem. 163, 29

- SMITH, W.H., PERRY, T.W., HARRINGTON, R.B., PARKER, H.E., MOHLER, M.T. und BEESON, W.M. (1964): Purdue Agric. Exp.Stat.Res.Progr.Rep. No. 109 und 112, March 1964, ref. Nutrition Abstr.Rev. 35, 820 (1965)
- SMITH, J.C. und SCHWARZ, K. (1967): J.Nutrition 93, 182
- SNEDECOR, G.W. und COCHRAN, W.G. (1968): Statistical Methods, 6. Auflage, Ames, Iowa, 1968
- SOMERS, M. und UNDERWOOD, E.J. (1969): Austral. J. Biol. Sci. 22, 1277, ref. Nutrition Abstr.Rev. 40, 920 (1970)
- SPRAGUE, S. und SLAVIN, W. (1965): Atomic Absorption Newsletter, Perkin-Elmer Corp. Norwalk, 4, 228  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 36, 681 (1966)
- SPRAY, C.M. und WIDDOWSON, E.M. (1950): Brit. J.Nutrition 4, 332
- SPRY, C.J.F. und PIPER, K.G. (1969): Brit. J. Nutrition 23, 91
- STARCHER, B.C. (1969): J.Nutrition 97, 321
- STAUB, A., SINN, L. und BEHRENS, O.K. (1955): J.Biol.Chem. 214, 619
- STEWART, A.K. und MAGEE, A.C. (1964): J.Nutrition 82, 287
- STIRN, F.E., ELVEHJEM, C.A. und HART, E.B. (1935): J.Biol.Chem. 109, 347
- STRAIN, W.H. und PORIES, W.J. (1970): Proceedings Intern. Symposium, Trace Element Metabolism in Animals, S. 77, (Hrsg. MILLS, C.F.), Edinburgh und London 1970
- STRAIN, W.H., STEADMAN, L.T., LANKAU, C.A., BERLINER, W.P. und PORIES, W.J. (1966): J.Lab.Clin.Med. 68, 244
- STUPAR, J., FURLAN, J. und GLAZER, I. (1967): Landwirtsch. Forschung 20, 12
- SULLIVAN, T.W. (1962): Poultry Sci. 41, 339
- SUSO, F.A. und EDWARDS, H.M. (1968): Poultry Sci. 47, 991

- SUTTLE, N.F. und MILLS, C.F. (1964): Proc. Nutrition Soc. 23, IX
- SUTTLE, N.F. und MILLS, C.F. (1966): Brit.J.Nutrition 20, 135
- SUTTON, W.R. und NELSON, V.E. (1937): Proc. Iowa Acad. Sci. 44,  
117
- SWENERTON, H. und HURLEY, L.S. (1968): J.Nutrition 95, 8
- TAYLOR, F.M. (1961): Nature 189, 932
- THEUER, R.C. und HOEKSTRA, W.G. (1966): J.Nutrition 89, 448
- THIERS, R.E. (1967): Separation, Concentration and Contamination  
of Trace Elements, in YOE, J.H.und KOCH, H.J.  
(Hrsg.): Trace Analysis, S. 637, Wiley, New  
York 1957
- THIERS, R.E. und VALLEE, B.L. (1957): J.Biol.Chem. 226, 911
- THOMPSON, P.K., MARSH, M. und DRINKER, K.R. (1927): Amer.J.Physiol.  
80, 65
- TODD, W.R., ELVEHJEM, C.A. und HART, E.B. (1934): Amer.J.Physiol.  
107, 146
- TSURU, D., McCONN, J.D. und YASUNOBU, K.T. (1964): Biochem.Biophys.  
Res. Commun. 15, 367, zit. bei LI (1966)
- TUCKER, H.F. und SALMON, W.D. (1955): Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.  
88, 613
- TURK, D.E. (1964): Poultry Sci. 43, 1472
- TURK, D.E. (1965a): Federation Proc. 24, 170
- TURK, D.E. (1965b): Poultry Sci. 44, 122
- TURK, D.E. (1966): Poultry Sci. 45, 608
- TURK, D.E. und LEASE, J.G. (1963): Federation Proc. 22, 378
- ULLREY, D.E., MILLER, E.R., BRENT, B.E., BRADLEY, B.L. und HOFER,  
J.A. (1967): J. Animal Sci. 26, 1024

- UNDERWOOD, E.J. (1962): Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 2. Auflage, S. 157 ff., New York und London 1962
- VALLEE, B.L. (1956): J. Amer. Med. Ass. 162, 1053
- VALLEE, B.L. (1959): Physiol. Rev. 39, 443
- VALLEE, B.L. (1962): Zinc, In COMAR, C.L. und BRONNER, F. (Hrsg.): Mineral Metabolism, Bd. II B, S. 443, New York und London 1962
- VALLEE, B.L., ALDESTEIN, S.J. und OLSON, J.A. (1955): J.Amer. Chem. Soc. 77, 5196
- VALLEE, B.L. und ALTSCHULE, M.D. (1949): Physiol. Rev. 29, 370
- VALLEE, B.L. und GIBSON, J.G. (1948): J.Biol.Chem. 176, 445
- VALLEE, B.L. und HOCH, F.L. (1955): J.Amer.Chem.Soc. 77, 821
- VALLEE, B.L. und HOCH, F.L. (1956): Federation Proc. 15, 619
- VALLEE, B.L. und HOCH, F.L. (1957): J.Biol.Chem. 225, 185
- VALLEE, B.L. und NEURATH, H. (1954): J.Amer.Chem.Soc. 76, 5006
- VALLEE, B.L. und WACKER, W.E.C. (1956): J.Amer.Chem.Soc. 78, 1771
- VIKBLADH, J. (1950): Scand. J. Clin. Lab. 2, 143
- VOHRA, P. und KRATZER, F.H. (1968): Poultry Sci. 47, 699
- VOROBÉVA, A.I. (1967): Voprosy Pitaniija 26, Nr. 4, 28  
ref. Nutrition Abstr.Rev. 38, 869 (1968)
- WALSH, A. (1955): Spectrochim. Acta 7, 108
- WAKELEY, J.C.N., MOFFAT, B., CROOK, A. und MALLARD, J.R. (1960): Intern. J.Appl.Radiation 7, 225
- WALLENFELS, K. und SUND, H. (1957): Biochem. Ztschr. 329, 41
- WEITZEL, G. (1956): Angew. Chemie 68, 566

- WEITZEL, G., STRECKER, F.J., ROESTER, U., BUDDECKE, E. und  
FRETZDORFF, A.M. (1954): Ztschr. Physiol. Chem.  
Hoppe-Seyler 296, 19
- WEITZEL, G., BUDDECKE, E., FRETZDORFF, A.M., STRECKER, F.J. und  
ROESTER, U. (1955): Ztschr. Physiol. Chem.  
Hoppe-Seyler 299, 193
- WEITZEL, G., BUDDECKE, E. und KRAFT, D. (1956): Ztschr. Physiol.  
Chem. Hoppe-Seyler 305, 132
- WEITZEL, G. und FRETZDORFF, A.M. (1956): Ztschr. Physiol. Chem.  
Hoppe-Seyler 305, 1
- WEITZEL, G., KÖNIG, H., BENWITZ, G. und WAHL, P. (1959): Ztschr.  
Physiol. Chem. Hoppe-Seyler 316, 267
- WEITZEL, G. und SCHAEG, W. (1959): Ztschr. Physiol. Chem. Hoppe-  
Seyler 316, 250
- WEITZEL, G., SCHNEIDER, F., FRETZDORFF, A.M. und HEYKE, H.E. (1957):  
Ztschr. Physiol. Chem. Hoppe-Seyler 307, 14
- WEITZEL, G., STRECKER, F.J., ROESTER, U., FRETZDORFF, A.M. und  
BUDDECKE, E. (1953): Ztschr. Physiol. Chem.  
Hoppe-Seyler 295, 83
- WESER, U. (1964): Untersuchungen zur Kupferabsorption im tieri-  
schen Organismus, Dissertation TH München-Weihen-  
stephan 1964
- WESER, U. und BISCHOFF, E. (1970): Europ. J. Biochem. 12, 571
- WESER, U. und KIRCHGESSNER, M. (1965a): Ztschr. Tierphysiol. Tier-  
ernährung Futtermittelk. 20, 34
- WESER, U. und KIRCHGESSNER, M. (1965b): Ztschr. Tierphysiol. Tier-  
ernährung Futtermittelk. 20, 37
- WESER, U. und KIRCHGESSNER, M. (1965c): Ztschr. Tierphysiol. Tier-  
ernährung Futtermittelk. 20, 41
- WIDDOWSON, E.M. (1950): Nature 116, 626

- WIDDOWSON, E.M. und DICKERSON, J.W.T. (1964): Chemical Composition of the Body, in COMAR, C.L. und BRONNER, F. (Hrsg.): Mineral Metabolism, Bd. II A, S. 1, New York und London 1964
- WILLIAMS, R.B. und CHESTERS, J.K. (1970): Proceedings Intern. Symposium, Trace Element Metabolism in Animals, S. 164, (Hrsg. MILLS, C.F.), Edinburgh und London 1970
- WILLIS, J.B. (1965): Clin.Chem. 11, 251
- WOLFF, H.P., (1950): Biochem. Ztschr. 320, 291
- WOLFF, H.P. (1956): Klin. Wochenschrift 34, 409
- WOLFF, H.P., SCHMIDT, J.G.H., ALTHAUS, G. und KNEDEL, M. (1956): Ztschr. Exper. Med. 127, 362
- WORKER, N.A. und MIGICOVSKY, B.B. (1961): J.Nutrition 75, 222
- WÖHLBIER, W. und OELSCHLÄGER, W. (1964): Landwirtsch. Forschung 17, 128
- WÖHLBIER, W., OELSCHLÄGER, W. und KIRCHGESSNER, M. (1957): Landwirtsch. Forschung 10, 187
- ZACHERL, M.K. und WEISER, M. (1963): Wien. tierärztl. Monatschrift 50, 62
- ZEIGLER, T.R., LEACH, R.M., SCOTT, M.L., HUEGIN, F., McEVOY, R.K. und STRAIN, W.H. (1964): J.Nutrition 82, 489

## 7. ANHANG

<u>Anhangsverzeichnis:</u>	<u>Seite</u>
7.1 Präparier- und Analysenverfahren	180
.1 Darstellung von Casein	180
.2 TS-Bestimmung, trockene Veraschung und Lösen der Proben zur Zinkanalyse	181
.3 Reinigung der Rattenhaare	182
7.2 Anhangstabellen	
.1 Tabelle 1: Zinkgehalte verschiedener Ratten- organe nach Literaturangaben	183
.2 Tabelle 2: Zinkgehalte der untersuchten Diät- komponenten	192
.3 Tabellen 3-5: Zn-, Ca- und Na-Gehalte der ver- wendeten Diäten	195
.4 Tabelle 6: Zinkanalysen zum Methodenvergleich mit statistischen Ergebnissen	196
.5 Tabelle 7: Ergebnisse aus Vorversuchen an Schweineserum	199
.6 Tabelle 8: Zinkgehalte von Rattenorganen aus Vorversuchen	200
.7 Tabelle 9: Ergebnisse aus Knochenvorversuch	203
.8 Tabellen 10-18: Ergebnisse aus Versuch 1	204
.9 Tabellen 19-22: Ergebnisse aus Versuch 2	227
.10 Tabellen 23-27: Ergebnisse aus Versuch 3	232

## 7.1 Präparier- und Analysenverfahren

### 7.1.1 Darstellung zinkarmen Caseins aus Frischquark

10 kg frischer Magerquark werden in einer Reibschale mit wenig 0,2 N NaOH p.A. zu einem homogenen Brei verrieben und in ein etwa 40 l fassendes Glasgefäß gebracht. Unter kräftigem mechanischen Rühren (Glasrührer!) gibt man nach und nach weitere 8-10 l 0,2 N NaOH zu, bis der pH-Wert der Lösung bei 8,8-9,1 liegt.

Nach Zugabe von etwa 10 l bidestilliertem Wasser erfolgt die allmähliche Fällung des Caseins mit 0,5-molarer Essigsäure p.A.. Zwischen pH 4,6-4,3 (Kontrolle mit Indikatorpapier) ist die Fällung quantitativ. Nach dem Absetzen des Caseins kann die klare Molke vorsichtig dekantiert beziehungsweise abgesaugt werden. Anschließend erfolgt dreimaliges Waschen des Caseins mit schwach essigsau-rem Wasser (pH 4,6) und erneutes Lösen mit 0,2 N NaOH nach der oben angeführten Methode. Je kg Quark werden nunmehr unter kräftigem Rühren 4,0 g ÄDTA (Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure, MERCK Titriplex III p.A.) zugesetzt.

Nach zehnminütigem Rühren erfolgt eine erneute Fällung. Dreimaliges Waschen mit bidestilliertem, essigsau-rem Wasser dient wiederum zur Nachreinigung und zur vollständigen Entfernung des wasserlöslichen ÄDTA-Komplexes. Daran schließt sich das Absaugen des Waschwassers durch eine große Porzellannutsche an. Um das restliche Wasser zu entfernen, wird das Casein in der Reibschale nacheinander jeweils gründlich mit Methanol p.A. und Aceton p.A. verrieben und die Flüssigkeit durch eine Nutsche scharf abgesaugt.

Zum Schluß wird zweimal mit Diäthyläther p.A. verrührt, durch eine Nutsche abfiltriert und das Casein einige Stunden zum Nachtrocknen auf Filterpapier ausgebreitet. Das Endprodukt ist ein trockenes, staubfeines, weißes Pulver mit einem Zinkgehalt von 2-4 mg Zn/kg TS.

Ausbeute: pro 10 kg Frischquark etwa 1,5 kg Casein

Zusatz: je kg Quark vor der zweiten Fällung 4 g ÄDTA

7.1.2 TS-Bestimmung, trockene Veraschung und Lösen von Diätproben, Rattenorganen und Rattenrestkörpern

1. Zur Bestimmung der Trockensubstanz kommen die Proben 5 Stunden bei 105°C in den Trockenschrank.
2. Verascht wird im Muffelofen bei 450°C über 24 Stunden. Bei 450°C treten nach der umfassenden Arbeit von THIERS (1957) noch keine Zinkverluste auf. Als Gefäße dienen Platinschalen oder sorgfältig gereinigte Quarzschalen, deren Oberfläche nicht korrodiert sein darf. Bei schäumendem Material, wie Casein, Saccharose, Lebern und Blutproben, ist kontrolliertes langsames Hochheizen erforderlich, um jegliche Verluste zu vermeiden. Erweist sich die Veraschung nach 24 Stunden noch nicht als quantitativ, werden einige Tropfen Perhydrol p.A. (30%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) zugegeben und die Probe erneut verascht.
3. Nach abgeschlossenem Veraschen wird die Probe in den Veraschungsgefäßen mit einigen ml bidest. HCl aufgenommen und über dem siedenden Wasserbad so lange abgedampft, bis kein HCl-Geruch mehr feststellbar ist.
4. Anschließend erfolgt die Zugabe von ca 7,0 N bidest. HCl entsprechend 1/10 Inhalt des Kolbens, in den die Probe filtriert werden soll (z.B. bei 100 ml Kölbchen 10 ml bidest. HCl). Nach fünfminütiger Erhitzung (bei Restkörpern 10 Minuten) gibt man das Doppelte der Säuremenge an bidest. H<sub>2</sub>O (z.B. 20 ml) zu, erhitzt wiederum auf dem siedenden Wasserbad und filtriert die Probe durch ein "aschefreies" Hartfilter (z.B. Schleicher und Schüll Nr. 1507) in einen Schliffmeßkolben entsprechender Größe. Das Filter wird zum Schluß dreimal mit heißem bidest. H<sub>2</sub>O nachgewaschen.
5. Mit Ausnahme von Serumproben, bei denen einmaliges Veraschen genügt, werden Filtrierrückstand und Filter aller übrigen Proben erneut bei 450°C bis zur grauweißen Färbung von Filter und Rückstand verascht.
6. Das Produkt der zweiten Veraschung wird wiederum zunächst mit bidest. HCl aufgenommen und eingedampft, erneut in wenig bidest. HCl gelöst, mit bidest. H<sub>2</sub>O verdünnt und ein letztes Mal filtriert.
7. Nach dem Erkalten des Filtrates wird das Glaskölbchen bis zur Marke mit bidest. H<sub>2</sub>O aufgefüllt, kräftig geschüttelt und die Lösung so-

fort zur Aufbewahrung in Fläschchen aus Polyäthylen umgefüllt. Bei Lagerung der etwa 0,5 - 0,7 N salzsauren Probelösungen in Glaskolben können nach eigenen Erfahrungen und Hinweisen von WOLFF (1950) sowie OELSCHLÄGER (1956) Spuren von Zink aus dem Glas in Lösung gehen. Bei Verwendung von Polyäthylenflaschen, die nach THIERS (1957) kein Zink enthalten, konnten dagegen keinerlei Störungen beobachtet werden.

### 7.1.3 Reinigung der Rattenhaare

1. Die pro Ratte zur Zinkbestimmung gewonnenen Haare werden unter Zugabe von einigen Glasperlen und 25 ml 70°C heißem bidest. H<sub>2</sub>O in eine 50 ml-Schüttelmensur gebracht und bis zur Lösung sämtlicher erkennbaren Schmutzteile rund 5 Minuten lang geschüttelt.
2. Nach dem Überspülen der Haarprobe in ein 250 ml Becherglas kommen weitere 100 ml heißes bidest. H<sub>2</sub>O hinzu. Anschließend wird mit der Wasserstrahlpumpe durch ein Porzellan-sieb filtriert und mit ca 50 ml heißem bidest. H<sub>2</sub>O nachgespült.
3. Je nach Verschmutzungsgrad der Haare bedarf der unter 2. beschriebene Vorgang einer ein- bis dreimaligen Wiederholung.
4. Anschließend wird die Probe auf einer nicht zu feinporigen Glasfilternutsche (z.B. G 4) mit 50 ml Diäthyläther p.A. versetzt und die Haare mit einem Glasstab gleichmäßig verteilt.
5. Nach einer Einwirkungszeit von rund zwei Minuten wird der Diäthyläther mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Mit dem Nachspülen durch weitere 50 ml Diäthyläther ist der Reinigungsvorgang abgeschlossen.
6. Zur Bestimmung der TS kommen die Haarproben in tarierte Quarzschälchen und werden 5 Stunden bei 105°C im Trockenschrank getrocknet.

## 7.2 Anhangstabellen

### 7.2.1 Tabelle 1: Zinkgehalte verschiedener Rattenorgane nach Literaturangaben

#### 1. Blut

Zinkgehalte in Frischsubstanz ( $\mu\text{g/g}$ )	Zahl der Anal.	Zn Versorgung *	Autoren und Jahr
6,7			LUTZ 1926
7,0	7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
6,7		$\pm$	BURSTEIN 1929
6,0 ; 7,2		$\pm$	HOVE et al. 1938
2,5 ; 2,0		-	" " " "
5,0	2		LEINER u. LEINER 1941
3,88 $\pm$ 0,22	8	$\pm$	GILBERT u. TAYLOR 1956
6,36-6,64			LONG 1961
7,11-9,51	16	$\pm$	SPRY u. PIPER 1969

#### 2. Serum

1,67 $\pm$ 0,10	8	$\pm$	GILBERT u. TAYLOR 1956
0,80-1,40		$\pm$	HSU 1963
1,0-3,7		$\pm$	MOSES 1964
1,37-2,49			HSU 1965
1,77-4,18		$\pm$	GERSHOFF 1968
0,975	5	-	BARNEY et al. 1968
1,63	5	$\pm$	" " " "
1,23	3	p.f.	" " " "
1,92	3	p.f.	" " " "
0,6 $\pm$ 0,1	6	$\pm$	COX et al. 1969a
0,3 $\pm$ 0,1	6	-	" " " "
1,84	8	$\pm$	VAN CAMPEN 1969
1,03 $\pm$ 0,24	3	$\pm$	SPRY u. PIPER 1969

#### 3. Erythrozyten ( $\mu\text{g Zn/cm}^3$ )

10,7-15,5	19	-	HOVE et al. 1940
13,0-16,5	10	$\pm$	" " " "
10,0			SMIRNOV 1948
6,9		$\pm$	GILBERT u. TAYLOR 1956
9,3(ppm)			MOSES 1964
5,9(ppm)			" " " "
1,51	8	$\pm$	VAN CAMPEN 1969
14,4 $\pm$ 1,7**	4	$\pm$	SPRY u. PIPER 1969
16,8 $\pm$ 2,5**	6	$\pm$	" " " "
18,8 $\pm$ 2,0**	7	$\pm$	" " " "

\*) Soweit Angaben zur Zinkversorgung vorliegen, werden diese durch folgende Zeichen charakterisiert:

Normalversorgung  $\pm$   
 Mangelversorgung -  
 erhöhte Zulage +  
 pair-fed-Tiere p.f.

\*\* ) Blutkorpuskeln insgesamt

Tabelle 1: Fortsetzung

4. Uterus

Zinkgehalte Frischsubst. ( $\mu\text{g/g}$ )	in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zahl der Anal.	Zn Versor- gung	Autoren und Jahr
14,4 $\pm$ 3,23	1470 $\pm$ 330*	6	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951
	176 $\pm$ 12	6	p.f.	PRASAD et al. 1967
	132 $\pm$ 16	6	-	" " " "

5. Ovarien

90		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
20,3 $\pm$ 1,49	1510 $\pm$ 230*	5	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951

6. Nebenhoden

46,2 $\pm$ 4,16	216	8	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951
15,9 $\pm$ 0,66**		18	-	MILLAR et al. 1958
39,1 $\pm$ 1,79**		15	+	" " " "
28,1-45,8		10	$\pm$	" " " "
17,8-40,5		9	-	" " " "

7. Hoden

21	142	20	$\pm$	BERTRAND u. VLADESCO 1921
14,9				LUTZ 1926
82		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
35,8		2		LEINER u. LEINER 1941
28,9 $\pm$ 1,84	2680 $\pm$ 230*	7	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951
21,6 $\pm$ 4,2		10	$\pm$	GILBERT u. TAYLOR 1956
13,6 $\pm$ 0,73**		22	-	MILLAR et al. 1958
23,2-26,0		29	$\pm$	" " " "
15,9-25,22		9	-	" " " "
19-23		20	-	MOSES 1964
28 $\pm$ 13		7	-	MACAPINLAC et al. 1966
50 $\pm$ 19		7	p.f.	" " " "
53-75		9	$\pm$	" " " "
22,1 $\pm$ 1,02		6	$\pm$	HSU et al. 1969c
21,9 $\pm$ 1,77		7	-	" " " "
	212			MAWSON u. FISCHER 1953
	200			PRASAD 1966
	180,0 $\pm$ 6,0	12	$\pm$	SETTLEMIRE u. MATRONE 1967a
	219,8 $\pm$ 13,4	12	+	" " " "

8. Prostata

a) dorsolateral

180,0 $\pm$ 45,5	15200 $\pm$ 3620*	11	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951
	874 $\pm$ 68			MAWSON u. FISCHER 1952b
	891			MAWSON u. FISCHER 1953
36,6 $\pm$ 2,39**		22	-	MILLAR et al. 1958

\*)  $\mu\text{g Zn/g Asche}$

\*\*) Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

Tabelle 1: Fortsetzung

Fortsetzung Prostata

Zinkgehalte Frischsubst. (µg/g)	in TS (µg/g)	Zahl der Anal.	Zn Versor- gung	Autoren und Jahr
110,8±9,2**		19	±	MILLAR et al. 1958
34,0±5,42**			-	" " " "
63,1±2,25**			p.f.	" " " "
116,1±5,6**			±	" " " "
168,6±17,1**		5	±	" " " "
133,4		5	-	" " " "
	1296±81			MAWSON u. Fischer 1952b

b) ventral

13,7±3,24	1490±430*	9	±	MAWSON u. FISCHER 1951
-----------	-----------	---	---	------------------------

9. Leber

20,7			±	LUTZ 1926
26,0		2		LEINER u. LEINER 1941
47		7	±	DRINKER et al. 1927
30,3±1,75	22,3±1,2*		±	MAWSON u. FISCHER 1951
19-43		6	±	FORBES u. YOHE 1960
16			-	" " " "
15,0				LONG 1961
29,7±2,8		11	±	GILBERT u. TAYLOR 1956
25-40		10	±	SPRAY u. WIDDOWSON 1950
15±1,3**		5	±	THIERS u. VALLEE 1957
12,6±7,7		10	±	SIMON et al. 1963
13,9±3,2		10	+	" " " "
49±21		7	-	MACAPINLAC et al. 1966
43±16		7	p.f.	" " " "
34-35		9	±	" " " "
23,90±5,84		43	±	REINHOLD et al. 1967
21,56±5,48		45	-	" " " "
44,2±8,4**		9	±	SCHROEDER et al. 1967a
39,4±8,3**		9	±	SCHROEDER et al. 1967a
25,4±0,12**				HSU 1965
34,6±1,56**			±	" " " "
27±4			±	GERSHOFF 1968
43±3			±	" " " "
45±9			±	" " " "
47±6			±	" " " "
37,1±5,58		7	±	HSU et al. 1969c
32,2±6,17		6	-	" " " "
30,91		10	±(+)	SCHROEDER et al. 1967b
47,95		10	±	" " " "
	72,8-79,1	3	+	HOVE et al. 1938
	55,9-70,0	9	-	" " " "
	107			MAWSON u. FISCHER 1953

\*) µg Zn/g Asche

\*\*) Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

Tabelle 1: Fortsetzung

Fortsetzung Leber

Zinkgehalte Frischsubst. ( $\mu\text{g/g}$ )	in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zahl der Anal.	Zn Versor- gung	Autoren und Jahr
96,0				PRASAD 1966
85,3-92,1		16	±	BUNN u. MATRONE 1966
57,7±2,6		12	±	SETTLEMIRE u. MATRONE 1967a
513±49,4		12	+	" " " "
146±9			±	McCALL u. DAVIS 1961
181±26			±	" " " "
225±6			+	" " " "
200±24			+	" " " "
101±13		6	p.f.	PRASAD et al. 1967
89±12		6	-	" " " "
36,2±5,3**			±	SCHLICKER u. COX 1968
33,3±5,6**			±	" " " "
40,1±2,3**			±	" " " "
31,4±2,8**			±	" " " "
37,8±4,0**			±	" " " "
144,4±24,5**			+	" " " "
162,4±8,9**			+	" " " "
187,1±8,6**			+	" " " "
211,8±20,5**			+	" " " "
165,8±35,8**			+	" " " "
212,0±38,1**			+	" " " "
85,8±4,2**			+	" " " "
59,0±2,9		6	±	COX et al. 1969a
57,8±7,3		6	-	" " " "
67,8±3,3		6	±	" " " "
34,6±9,9		6	-	" " " "
62,5±3,3		6	±	COX et al. 1969b
431,6±36,5		6	+	" " " "
142,1		8	±	VAN CAMPEN 1969

10. fötale Leber

109,5-164,7			±	SCHLICKER u. COX 1968
257-349			+	" " " "
61,2±1,3		6	±	COX et al. 1969a
155,7±76,7		6	-	" " " "
54,5±5,9		6	±	COX et al. 1969b
277,1±34,1		6	-	" " " "

11. Nieren

14,4				LUTZ 1926
50		7	±	DRINKER et al. 1927
22,1		2		LEINER u. LEINER 1941
23,4±3,9		10	±	GILBERT u. TAYLOR 1956
28		10	±	MOSES 1964
22		10	-	" " " "

\*\* ) Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

Tabelle 1: Fortsetzung

Fortsetzung Nieren

Zinkgehalte Frischsubst. ( $\mu\text{g/g}$ )	in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zahl der Anal.	Zn Versor- gung	Autoren und Jahr
22,2 $\pm$ 0,32*				HSU 1965
23,1 $\pm$ 0,58*				" "
41 $\pm$ 15		7	-	MACAPINLAC et al. 1966
40 $\pm$ 1 <sup>z</sup>		7	p.f.	" " " "
37 $\pm$ 15		3	$\pm$	" " " "
41 $\pm$ 9		6	$\pm$	" " " "
46,8-48,2		18	$\pm$	SCHROEDER et al. 1967a
19,39 $\pm$ 4,2		16	$\pm$	REINHOLD et al. 1967
19,35 $\pm$ 3,32		17	-	" " " "
49,98		8	$\pm$	SCHROEDER et al. 1967b
46,43		8	$\pm$	" " " "
20 $\pm$ 0,8			$\pm$	GERSHOFF 1968
23-33			$\pm$	" "
28,2 $\pm$ 1,38		7	$\pm$	HSU et al. 1969c
21,6 $\pm$ 2,05		6	-	" " " "
	106			MAWSON u. FISCHER 1953
	116,8	8	$\pm$	VAN CAMPEN 1969
	91 $\pm$ 3	6	p.f.	PRASAD et al. 1967
	80 $\pm$ 3	6	-	" " " "
	38,6 $\pm$ 6,2	6	$\pm$	COX et al. 1969a
	42,4 $\pm$ 4,1	6	-	" " " "
	61,2 $\pm$ 2,9	6	$\pm$	" " " "
	146,7 $\pm$ 3,2	6	+	" " " "
	94,0 $\pm$ 4,8	12	$\pm$	SETTLEMIRE u. MATRONE 1967a
	389,2 $\pm$ 41,6	12	+	" " " "

12. Nebenniere

180		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
	10,2 $\pm$ 6,0	6	$\pm$	COX et al. 1969a
	7,3 $\pm$ 5,6	6	-	" " " "
	29,8 $\pm$ 4,0	6	$\pm$	COX et al. 1969b
	40,1 $\pm$ 5,2	6	+	" " " "
	66 $\pm$ 15	6	p.f.	PRASAD et al. 1967
	66 $\pm$ 20	6	-	" " " "

13. Milz

36,3				LUTZ 1926
228		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
24,1		2		LEINER u. LEINER 1941
24,0 $\pm$ 3,4		6	$\pm$	GILBERT u. TAYLOR 1956
20,4 $\pm$ 6,7*		9	$\pm$	SCHROEDER et al. 1967a
25,5 $\pm$ 3,9*		9	$\pm$	" " " "
20,7-21,5			$\pm$	HSU 1965
22,67		8	$\pm$	SCHROEDER et al. 1967b
27,75		10	$\pm$	" " " "
16,15 $\pm$ 2,2		30	$\pm$	REINHOLD et al. 1967
16,23 $\pm$ 4,48		31	-	" " " "

\*) Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

Tabelle 1: Fortsetzung

Fortsetzung Milz

Zinkgehalte Frischsubst. ( $\mu\text{g/g}$ )	in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zahl der Anal.	Zn Versor- gung	Autoren und Jahr
	86			MAWSON u. FISCHER 1953
	95,3 $\pm$ 3,9	12	$\pm$	SETTLEMIRE u. MATRONE 1967a
	226,7 $\pm$ 24,8	12	+	" " " "
	92 $\pm$ 5	6	-	PRASAD et al. 1967
	105 $\pm$ 13	6	p.f.	" " " "
	68,3 $\pm$ 17,7	6	$\pm$	COX et al. 1969a
	46,0 $\pm$ 9,6	6	-	" " " "
	53,6 $\pm$ 2,5	6	$\pm$	COX et al. 1969b
	63,6 $\pm$ 8,5	6	+	" " " "
<hr/>				
14. <u>Lunge</u>				
				LUTZ 1926
		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
18,7 $\pm$ 1,6	1590 $\pm$ 160*	8	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951
29,92		10	$\pm$	SCHROEDER et al. 1967b
27,85		10	$\pm$	" " " "
10		10	-	MOSES 1964
13		10	$\pm(-)$	" " " "
24,8 $\pm$ 3,9**		9	$\pm$	SCHROEDER et al. 1967a
29,2 $\pm$ 7,6**		9	$\pm$	" " " "
	87			MAWSON u. FISCHER 1953
	81 $\pm$ 3	6	p.f.	PRASAD et al. 1967
	77 $\pm$ 9	6	-	" " " "
<hr/>				
15. <u>Herz</u>				
13,8 $\pm$ 0,63**				HSU 1965
16,6 $\pm$ 0,39**				" " " "
18,8 $\pm$ 3,0**			$\pm$	SCHROEDER et al. 1967a
22,7 $\pm$ 6,1**			$\pm$	" " " "
17,34		8	$\pm$	SCHROEDER et al. 1967b
29,93		6	$\pm$	" " " "
	83			MAWSON u. FISCHER 1953
	73 $\pm$ 16	6	p.f.	PRASAD et al. 1967
	67 $\pm$ 9	6	-	" " " "
	88,4 $\pm$ 3,5	12	$\pm$	SETTLEMIRE u. MATRONE 1967a
	133,9 $\pm$ 10,4	12	+	" " " "
	83,0	8	$\pm$	VAN CAMPEN 1969
	246,2 $\pm$ 19,7	6	$\pm$	COX et al. 1969a
	115,2 $\pm$ 19,5	6	-	" " " "
	47,0 $\pm$ 5,7	6	$\pm$	" " " "
	32,3 $\pm$ 2,4	6	-	" " " "
	53,1 $\pm$ 7,7	6	$\pm$	COX et al. 1969b
	50,0 $\pm$ 5,2	6	+	" " " "

\*)  $\mu\text{g Zn/g Asche}$

\*\*\*) Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

Tabelle 1: Fortsetzung

16. Pankreas

Zinkgehalte Frischsubst. ( $\mu\text{g/g}$ )	in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zahl der Anal.	Zn Versor- gung	Autoren und Jahr
173		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
23,3 $\pm$ 1,01	1280 $\pm$ 0,16*	6	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951
19,1-32,5				HSU 1965
17,45 $\pm$ 5,40		29	$\pm$	REINHOLD et al. 1967
17,45 $\pm$ 6,02		33	-	" " " "
29 $\pm$ 4			$\pm$	GERSHOFF 1968
47-70			$\pm$	" " " "
38,3 $\pm$ 7,84		7	$\pm$	HSU et al. 1969c
22,2 $\pm$ 5,68		6	-	" " " "
	101			MAWSON u. FISCHER 1953

17. Thymus

38,4 $\pm$ 15,6		6	$\pm$	COX et al. 1969a
17,5 $\pm$ 3,3		6	-	" " " "
20,2 $\pm$ 3,1		6	$\pm$	COX et al. 1969b
34,7 $\pm$ 2,6		6	+	" " " "

18. Quergestreifte Muskulatur

38		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
	50			MAWSON u. FISCHER 1953
13,6				LUTZ 1926
19,8		2		LEINER u. LEINER 1941
12,9 $\pm$ 1,0		11	$\pm$	GILBERT u. TAYLOR 1956
10,9 $\pm$ 5,2		10	$\pm$	SIMON et al. 1963
9,8 $\pm$ 6,1		10	+	" " " "
	44,7-47,7	4	$\pm$	HOVE et al. 1938
	45 $\pm$ 5	6	p.f.	PRASAD et al. 1967
	31 $\pm$ 6	6	-	" " " "
14 $\pm$ 4		7	-	MACAPINLAC et al. 1966
11 $\pm$ 3		7	p.f.	" " " "
9 $\pm$ 0,7		3	$\pm$	" " " "
10 $\pm$ 3		6	$\pm$	" " " "
	28-36			PRASAD 1966

19. Gehirn und Rückenmark

13,4				LUTZ 1926
53		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
	70			MAWSON u. FISCHER 1953
19,3 $\pm$ 0,49**				HSU 1965
13,3 $\pm$ 0,45**				" " " "
	21,5 $\pm$ 8,6	6	$\pm$	COX et al. 1969a
	12,2 $\pm$ 1,2	6	-	" " " "
	34,1 $\pm$ 1,0	6	$\pm$	COX et al. 1969b
	39,8 $\pm$ 1,6	6	+	" " " "
14,8 $\pm$ 1,32	1060 $\pm$ 80*	5	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951

\*)  $\mu\text{g Zn/g Asche}$

\*\* ) Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

Tabelle 1: Fortsetzung

20. Duodenum

Zinkgehalte Frischsubst. ( $\mu\text{g/g}$ )	in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zahl der Anal.	Zn Versor- gung	Autoren und Jahr
23,9 $\pm$ 1,10	1930 $\pm$ 280*	5	$\pm$	MAWSON u. FISCHER 1951
22,3 $\pm$ 6,79		41	$\pm$	REINHOLD et al. 1967
19,6 $\pm$ 5,20		42	-	" " " "

21. Jejunum

22,44 $\pm$ 5,82		36	$\pm$	REINHOLD et al. 1967
18,83 $\pm$ 4,48		38	-	" " " "

22. Knochen allg.

178,4				LUTZ 1926
25		10	-	MOSES 1964
91		10	-	" " "
	371-386*		$\pm$	FORBES 1964b
	312-313*		-	" " "
	147			PRASAD 1966
	168 $\pm$ 8	6	p.f.	PRASAD et al. 1967
	69 $\pm$ 6	6	-	" " " "
	65,4 $\pm$ 5,5	6	$\pm$	COX et al. 1969a
	59,8 $\pm$ 6,8	6	-	" " " "

23. Femur

	380 $\pm$ 24*	11	$\pm$	ALEXANDER u. NUSBAUM 1962
	401 $\pm$ 26*		$\pm$	LIKUSKI u. FORBES 1965
	458 $\pm$ 40*		$\pm$	" " " "
	405 $\pm$ 38*		$\pm$	" " " "
	396 $\pm$ 38*			" " " "
	232 $\pm$ 22*			" " " "
	261 $\pm$ 13*			" " " "
	318 $\pm$ 16*			" " " "
35 $\pm$ 4		7	-	MACAPINLAC et al. 1966
109 $\pm$ 11		7	p.f.	" " " "
141 $\pm$ 40		3	$\pm$	" " " "
161 $\pm$ 7		6	$\pm$	" " " "
	153,6 $\pm$ 12,3	12	$\pm$	SETTLEMIRE u. MATRONE 1967a
	3378 $\pm$ 148	12	+	" " " "
	424 $\pm$ 10*	5	$\pm$	SWENERTON u. HURLEY 1968
	102 $\pm$ 5*	9	-	" " " "
	108 $\pm$ 7*	6	-	" " " "

\*)  $\mu\text{g Zn/g Asche}$

\*\*) Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

Tabelle 1: Fortsetzung

24. Fibula

Zinkgehalte Frischsubst. ( $\mu\text{g/g}$ )	in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zahl der Anal.	Zn Versor- gung	Autoren und Jahr
79,0 $\pm$ 7,48**		18	-	MILLAR et al. 1958
134 $\pm$ 9,12**		15	$\pm$	" " " "
120 $\pm$ 11,2**		5	$\pm$	" " " "
89,2		5	-	" " " "

25. Fell

33,8				LUTZ 1926
36		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
46,5			$\pm$	SPRAY u. WIDDOWSON 1950
	53,6-64,9	4		HOVE et al. 1938

26. Haare

260 $\pm$ 26		3	$\pm$	GILBERT u. TAYLOR 1956
139 $\pm$ 47		7	-	MACAPINLAC et al. 1966
117-202		18	$\pm$	" " " "
165-219		>50	$\pm$	REINHOLD et al. 1967
121-145		>50	-	" " " "
134-197		>50	$\pm$	REINHOLD et al. 1968
100-140		>50	-	" " " "

27. Ganzkörper

29,4				LUTZ 1926
18-52	113-293	>8	$\pm$	McHARGUE 1926
40		7	$\pm$	DRINKER et al. 1927
25-40		8	$\pm$	SPRAY u. WIDDOWSON 1950
24,4			$\pm$	WIDDOWSON 1950
29,5 $\pm$ 3,6		5	$\pm$	GILBERT u. TAYLOR 1956
24-26			$\pm$	FORBES u. YOHE 1960
18			-	" " " "
	65,3;77,3	2	+	HOVE et al. 1938
	51,0;57,2	2	-	" " " "

28. Föten

	64,1 $\pm$ 1,9	6	$\pm$	COX et al. 1969a
	32,6 $\pm$ 3,5	6	-	" " " "
	41,6 $\pm$ 1,3	6	$\pm$	COX et al. 1969b
	48,6 $\pm$ 1,6	6	+	" " " "
	33,5-51,7		$\pm$	SCHLICKER u. COX 1968
	66,5-131,1		+	" " " "
	68,0 $\pm$ 11,1**		+	" " " "

\*\* ) Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ )

7.2.2 Tabelle 2: Zinkgehalte der untersuchten Komponenten und Reagenzien zur Herstellung einer gereinigten halbsynthetischen Zn-Mangeldiät

Komponente und Herkunft	Zahl der unter-suchten Chargen	Zinkgehalt (mg/kg TS)		
		Mittelwert	Tiefstwert	Höchstwert
<b>1. CASEIN</b>				
<b>a) zugekaufte Präparate</b>				
Säurecasein 90, techn. MEGGLE Wasserburg	1	64,2	--	--
Casein alkalilöslich Nr.2241 MERCK Darmstadt	1	47,0	--	--
Casein nach Hammarsten, Nr.2242 MERCK Darmstadt	1	42,6	--	--
Bacto-Casein, technical, 0337/17 DIFCO-Labs.Detroit	1	16,7	--	--
Bacto-Casein, isoelectric, 0145/15 DIFCO-Labs. Detroit	2	2,3	2,2	2,4
Bacto-Casein, high nitrogen, purified DIFCO-Labs.Detroit	1	59,0	--	--
Bacto-Casein, purified, 0336/17 DIFCO-Labs. Detroit	13	3,3 ±1,8*	2,4	8,2
<b>b) eigene Präparate</b>				
<u>Umgefälltes MEGGLE-Säurecasein</u>				
1x umgefällt	1	18,1	--	--
2x umgefällt	1	10,8	--	--
3x umgefällt	2	4,4	4,2	4,6
4x umgefällt	2	6,4	5,7	7,0
<u>Casein aus Magerquark</u>				
Casein unbearbeitet	1	37,3	--	--
Casein gewaschen	1	31,6	--	--
Casein 1x umgefällt, ohne Zusatz	2	12,9	12,4	13,4
" 2x umgefällt, " "	3	10,1	7,1	14,2
" 3x umgefällt, " "	1	13,2	--	--
Casein 1x umgefällt, mit Zusatz von 50 g Amberlite-Ionenaustauscher (SERVA Nr. 40570) pro kg Quark	1	8,4	--	--

\*) Standardabweichung der Einzelwerte

Tabelle 2: Fortsetzung

Komponente und Herkunft	Zahl der unter-suchten Chargen	Zinkgehalt (mg/kg TS)		
		Mittelwert	Tiefstwert	Höchstwert
Casein 1x umgefällt, mit Zusatz von 50g MERCK-Ionenaustauscher Nr. 4765 pro kg Quark	1	10,8	--	--
Casein 2x umgefällt, mit Zusatz von 50g MERCK-Ionenaustauscher Nr. 4835 pro kg Quark	1	6,6	--	--
Mit ÄDTA (MERCK-Titriplex III p.A. Nr. 8418) gereinigte Caseine:				
Casein 1x umgefällt				
mit 4g ÄDTA/kg Quark	1	5,1	--	--
mit 6g ÄDTA/kg Quark	1	2,9	--	--
mit 7g ÄDTA/kg Quark	3	4,6	3,9	5,2
mit 10g ÄDTA/kg Quark	1	8,5	--	--
Casein 2x umgefällt				
mit 4g ÄDTA/kg Quark	23	2,9 ±1,1*	1,7	6,5
<b>2. SONSTIGE PROTEINE</b>				
Ovalbumin, MERCK Darmstadt Nr. 967, gepulvert	1	40,0	--	--
Ovalbumin, MERCK Darmstadt Nr. 968, nicht gepulvert	1	14,9	--	--
Lactalbumin, 0693/15 DIFCO-Labs. Detroit	1	8,0	--	--
Bacto-Gelatine, 0143/01 DIFCO-Labs. Detroit	2	2,1	1,6	2,6
Sojaprotein isoliert SOYBEAN COUNCIL OF AMERICA	2	42,5	42,4	42,6
<b>3. STÄRKE UND ZUCKER</b>				
Reisstärke techn. BENDER und HOBEIN München	1	2,7	--	--
Stärke p.A. Nr. 35360 SERVA Heidelberg	1	3,6	--	--
Stärke p.A. Nr. 1252 MERCK Darmstadt	1	2,2	--	--

\*) Standardabweichung der Einzelwerte

Tabelle 2: Fortsetzung

Komponente und Herkunft	Zahl der unter-suchten Chargen	Zinkgehalt (mg/kg TS)		
		Mittelwert	Tiefstwert	Höchstwert
Stärke Erg. B 6 Nr.1253 MERCK Darmstadt	5	1,4 ±0,6*	1,0	2,4
Saccharose, Puderzucker SÜDZUCKER AG	1	0,8	--	--
Saccharose, Kristallzucker SÜDZUCKER AG	7	0,6 ±0,5*	0,2	1,6
Glucose für Bakteriologie Nr.8342 MERCK Darmstadt	2	2,2	1,6	2,7
<b>4. SONSTIGES</b>				
Cellulose techn. SCHLEICHER und SCHÜLL Dassel	1	10,4	--	--
Cellulose für Chromatographie	2	10,1	9,8	10,4
Cellulose TCL reinst, Nr. 45440 SERVA Heidelberg	1	1,4	--	--
Kokosfett "Palmin"	3	1,3	0,6	2,1
Cholinchlorid mit 50 % Weizennachmehl, HOFFMANN LA ROCHE Basel	1	23,4	--	--
Mineralstoffmischung für Rattendiät, Eigenmischung normal (mit Zn-Zusatz)	3	123,0	109,1	133,8
Mineralstoffmischung für Zinkmangeldiät, Eigenmischung	2	3,8	1,7	6,0
Hartfilterpapiere Nr. 1507 SCHLEICHER und SCHÜLL Dassel	1	0,9	--	--
Essigsäure p.A. (Eisessig) MERCK Darmstadt	1	0,6**	--	--
Essigsäure p.A. (Eisessig) RIEDEL DE HAEN Hannover	1	0,3**	--	--

\*) Standardabweichung der Einzelwerte

\*\* ) mg Zn/l

Tabelle 3: Zn-Analysen der kompletten Diäten

Diät	Zn-Gehalt in der TS (mg/kg)				$\bar{x}^*$	s**
	Einzelwerte					
Vor Versuchsbeginn: Fertigfutter der Zuchtanstalt WIGA	58,6	55,6	61,5	---	58,6	3,0
Depletionsdiäten:						
Versuch 1	1,8	1,9	2,0	---	1,9	0,1
Versuch 2	2,0	1,7	1,8	---	1,8	0,2
Versuch 3	2,1	2,2	2,4	2,0	2,2	0,2

Tabelle 4: Ca-Analysen der Diäten (titrimetrisch nach OELSCHLAGER 1956)

Diät	Zahl der Proben	Ca-Gehalt in der TS (%)		
		Mittelwert	Minimalwert	Maximalwert
Versuch 1 - 3	8	0,48 $\pm 0,02^{**}$	0,46	0,51

Tabelle 5: Na-Analysen der Diäten (Emissions-Spektralphotometrie)

Diät	Zahl der Proben	Na-Gehalt in der TS (%)		
		Mittelwert	Minimalwert	Maximalwert
Versuch 1 - 3	3	0,15 $\pm 0,006^{**}$	0,15	0,16

\*) Mittelwert

\*\*\*) Standardabweichung der Einzelwerte

**Tabelle 6:** Ergebnisse der Zinkanalysen aus salzsauren Lösungen verschiedener Rattenorgane zum Methodenvergleich

- a) Werte der photometrischen Dithizonmethode (pDM)  
 b) Werte der Atomaren Absorptionsspektrophotometrie (AAS)

1. Knochen					2. Schwänze				
lfd. Nr.	Zinkgehalte (µg/ml)		Differenz b-a		lfd. Nr.	Zinkgehalte (µg/ml)		Differenz b-a	
	a) pDM	b) AAS	abs. (µg/ml)	rel. (%)		a) pDM	b) AAS	abs. (µg/ml)	rel. (%)
1	0,79	0,83	0,04	5,1	26	1,75	1,63	-0,12	-6,9
2	0,84	0,87	0,03	4,2	27	0,57	0,57	0,00	0,0
3	0,84	0,86	0,02	3,0	28	0,41	0,39	-0,02	-3,7
4	0,80	0,80	0,00	0,0	29	0,49	0,48	-0,01	-1,0
5	0,79	0,79	0,00	0,0	30	0,48	0,48	0,00	0,0
6	0,80	0,82	0,02	3,1	31	0,48	0,50	0,02	3,6
7	0,89	0,92	0,03	3,4	32	0,50	0,58	0,08	14,9
8	0,77	0,79	0,02	2,6	33	1,42	1,41	-0,01	-0,6
9	0,89	0,90	0,01	1,7	34	1,42	1,47	0,05	3,8
10	0,96	0,98	0,02	2,1	35	1,46	1,47	0,01	0,7
11	0,96	0,95	-0,01	-1,0	36	1,86	1,85	-0,01	-0,5
12	0,85	0,89	0,04	5,3	37	1,97	1,96	-0,01	-0,3
13	1,31	1,30	-0,01	-0,8	38	2,36	2,40	0,04	1,7
14	1,30	1,34	0,04	3,1	39	0,40	0,39	-0,01	-3,0
15	1,35	1,34	-0,01	-0,7	40	0,34	0,34	0,00	0,0
16	1,41	1,44	0,03	2,1	41	0,38	0,36	-0,02	-4,8
17	1,22	1,24	0,02	1,6	42	0,36	0,36	0,00	0,0
18	1,46	1,44	-0,02	-1,4	43	0,32	0,30	-0,02	-6,3
19	1,43	1,44	0,01	0,7	44	0,34	0,34	0,00	0,0
20	1,31	1,28	-0,03	-2,3	45	0,56	0,53	-0,03	-5,0
21	1,54	1,44	-0,10	-0,6	46	0,42	0,40	-0,02	-2,9
22	1,45	1,44	-0,01	-0,7	47	0,34	0,34	0,00	0,0
23	1,38	1,28	-0,10	-7,2	48	0,36	0,37	0,01	1,7
24	1,45	1,34	-0,11	-7,6	49	0,34	0,36	0,02	6,3
25	1,51	1,42	-0,09	-5,9	50	0,36	0,36	0,00	0,0
1	0,49	0,50	0,01	1,0	16	0,60	0,55	-0,05	-1,3
2	0,46	0,49	0,03	6,8	17	0,48	0,47	-0,01	-3,5
3	0,52	0,48	-0,04	-6,6	18	0,54	0,54	0,00	0,0
4	0,47	0,46	-0,01	-1,7	19	0,46	0,45	-0,01	-2,6
5	0,53	0,54	0,01	1,3	20	0,45	0,45	0,00	0,0
6	0,52	0,52	0,00	0,0	21	0,40	0,38	-0,02	-6,3
7	0,60	0,59	-0,01	-0,8	22	0,41	0,41	0,00	0,0
8	0,59	0,60	0,01	1,7	23	0,46	0,45	-0,01	-3,5
9	0,52	0,54	0,02	3,9	24	0,47	0,46	-0,01	-1,9
10	0,48	0,48	0,00	0,0	25	0,58	0,58	0,00	0,0
11	0,49	0,49	0,00	0,0	26	0,51	0,50	-0,01	-1,6
12	0,62	0,64	0,02	2,7	27	0,63	0,63	0,00	0,0
13	0,43	0,43	0,00	0,0	28	0,56	0,55	-0,01	-3,5
14	0,50	0,45	-0,05	-0,8	29	0,70	0,68	-0,02	-2,9
15	0,48	0,47	-0,01	-1,2	30	0,73	0,75	0,02	3,1

Tabelle 6: Fortsetzung

lfd. Nr.	Zinkgehalte ( $\mu\text{g/ml}$ )		Differenz b-a		lfd. Nr.	Zinkgehalte ( $\mu\text{g/ml}$ )		Differenz b-a	
	a) pDM	b) AAS	abs. ( $\mu\text{g/ml}$ )	rel. (%)		a) pDM	b) AAS	abs. ( $\mu\text{g/ml}$ )	rel. (%)
31	1,90	1,87	-0,03	-1,6	37	0,36	0,36	0,00	0,0
32	1,97	1,89	-0,08	-3,9	38	0,40	0,40	0,00	0,0
33	2,12	2,12	0,00	0,0	39	0,36	0,36	0,00	0,0
34	2,39	2,28	-0,11	-4,7	40	0,44	0,43	-0,01	-1,4
35	2,43	2,31	-0,12	-4,8	41	0,39	0,39	0,00	0,0
36	3,08	3,01	-0,07	-2,4	42	0,45	0,47	0,02	4,0

3. Haarproben

1	0,94	0,97	0,03	3,7	19	0,91	0,92	0,01	2,1
2	0,86	0,86	0,00	0,0	20	0,82	0,80	-0,02	-2,4
3	0,90	0,90	0,00	0,0	21	1,12	1,12	0,00	0,0
4	0,57	0,60	0,03	4,9	22	0,80	0,80	0,00	0,0
5	1,28	1,26	-0,02	-1,3	23	1,15	1,12	-0,03	-2,6
6	1,17	1,20	0,03	2,2	24	1,22	1,25	0,03	2,5
7	0,79	0,80	0,01	1,1	25	0,97	0,91	-0,06	-6,2
8	0,72	0,74	0,02	2,8	26	0,63	0,62	-0,01	-1,6
9	1,06	1,06	0,00	0,0	27	0,72	0,72	0,00	0,0
10	1,04	1,05	0,01	0,6	28	0,71	0,71	0,00	0,0
11	1,28	1,26	-0,02	-1,6	29	0,43	0,43	0,00	0,0
12	1,00	1,10	0,10	9,6	30	0,85	0,87	0,02	2,9
13	0,95	0,95	0,00	0,0	31	0,76	0,76	0,00	0,0
14	0,76	0,77	0,01	2,2	32	0,88	0,90	0,02	2,3
15	0,58	0,58	0,00	0,0	33	0,48	0,48	0,00	0,0
16	1,51	1,52	0,01	0,9	34	1,06	1,05	-0,01	-0,9
17	0,91	0,92	0,01	2,1	35	0,97	0,98	0,01	1,0
18	1,18	1,18	0,00	0,0	36	1,15	1,15	0,00	0,0

4. Leberproben

1	0,94	0,95	0,01	1,1	13	0,68	0,65	-0,03	-4,8
2	0,90	0,95	0,05	6,0	14	0,75	0,77	0,02	3,3
3	1,10	1,16	0,06	4,7	15	0,65	0,63	-0,02	-4,6
4	1,02	1,07	0,05	5,4	16	0,81	0,80	-0,01	-1,8
5	1,10	1,03	-0,07	-6,5	17	0,84	0,87	0,03	3,8
6	0,98	1,00	0,02	1,6	18	0,81	0,80	-0,01	-1,8
7	0,93	0,93	0,00	0,0	19	0,70	0,68	-0,02	-4,3
8	0,98	0,95	-0,03	-3,1	20	0,74	0,75	0,01	1,1
9	0,96	0,93	-0,03	-3,2	21	0,95	1,00	0,05	5,8
10	0,94	0,93	-0,01	-1,2	22	0,90	0,95	0,05	5,6
11	0,97	0,97	0,00	0,0	23	0,74	0,77	0,03	4,7
12	1,03	1,03	0,00	0,0	24	1,01	1,02	0,01	1,5

Tabelle 6: Fortsetzung

<u>5. Blutproben</u>									
lfd. Nr.	Zinkgehalte ( $\mu\text{g/ml}$ )		Differenz b-a		lfd. Nr.	Zinkgehalte ( $\mu\text{g/ml}$ )		Differenz b-a	
	a) pDM	b) AAS	abs. ( $\mu\text{g/ml}$ )	rel. (%)		a) pDM	b) AAS	abs. ( $\mu\text{g/ml}$ )	rel. (%)
1	0,34	0,33	-0,01	-1,8	7	0,32	0,30	-0,02	-6,7
2	0,27	0,26	0,01	5,6	8	0,30	0,29	0,01	-4,0
3	0,26	0,28	0,02	8,9	9	0,25	0,26	0,01	4,0
4	0,26	0,26	0,00	0,0	10	0,23	0,21	-0,02	-10,6
5	0,29	0,30	0,01	2,4	11	0,28	0,27	-0,01	-7,0
6	0,33	0,32	-0,01	-4,2	12	0,29	0,28	-0,01	-5,1

<u>6. Restkörperproben</u>									
1	2,28	2,28	0,00	0,0	7	2,57	2,55	-0,02	-0,8
2	2,40	2,28	-0,12	-5,2	8	2,50	2,55	0,05	2,0
3	2,78	2,43	-0,35	-12,8	9	2,88	3,00	0,12	4,2
4	2,65	2,60	-0,05	-1,9	10	3,03	3,23	0,20	6,6
5	3,04	3,07	0,03	1,2	11	2,87	3,10	0,23	8,0
6	2,90	2,92	0,02	0,9	12	3,00	3,27	0,27	9,2

Statistische Ergebnisse des Methodenvergleiches (Tabelle 6):

1. Korrelation zwischen den Werten der beiden Analysemethoden (pDM = x; AAS = y):

$$\begin{aligned}
 n &= 176 \\
 r &= 0,997 \\
 B &= 0,994 \\
 P &< 0,001
 \end{aligned}$$

2. lineare Regression:  $y = -0,0015 + 1,0011x$

3. mittlere Abweichung der AAS-Werte gegenüber den pDM-Ergebnissen in %:

$$\begin{aligned}
 \bar{x} &= 2,62 \pm 2,66 \\
 s_{\bar{x}} &= 0,151 \%
 \end{aligned}$$

Tabelle 7: Parallelbestimmungen von Zn im Schweineserum zur Ermittlung der analytischen Varianz

a) Probenserum I

Parallele Nr.	TS (%)	Asche (%)	Zn im Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Zn in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zn in Asche ( $\mu\text{g/g}$ )
1	9,17	0,95	0,92	9,9	95,4
2	9,19	0,98	0,96	10,4	97,2
3	9,18	0,92	0,88	9,5	94,8
4	9,24	0,97	0,92	9,8	93,1
$\bar{x}$	9,20	0,96	0,92	9,9	95,1
s	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,4$	$\pm 1,7$
s%	0,35	2,76	3,26	3,8	1,8

b) Probenserum II

Parallele Nr.	Zinkgehalt	
	im Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	in der Serumasche ( $\mu\text{g/g}$ )
1	1,07	115
2	1,00	105
3	1,05	112
4	1,06	114
5	0,98	105
$\bar{x}$	1,03	110
s	$\pm 0,04$	$\pm 5$
s%	3,75	4,5

**Tabelle 8a:** Analysierte Zinkgehalte in verschiedenen Rattenorganen und -geweben.  
 Je Einzelanalyse wurden hierzu die Organe bzw. Gewebe von drei normal ernährten Ratten mit einem Lebendgewicht von 37-100 g verwendet.

<b>1. Leber</b>						
Probe Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Anteil am Gesamtkörper-Zn (%)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)
1	8,428	28,2	340	7,07	40,3	143
2	8,323	28,4	342	6,92	41,1	145
3	7,997	27,8	311	6,40	38,9	140
$\bar{x}$	8,249	28,1	331	6,80	40,1	143
s	±0,225	± 0,3	± 17	±0,35	± 1,1	± 3
<b>2. Pankreas</b>						
1	0,304	33,1	37,7	0,78	124	374
2	0,252	33,9	33,5	0,68	133	392
3	0,325	32,9	33,2	0,68	102	311
$\bar{x}$	0,294	33,3	34,8	0,71	120	359
s	±0,037	± 0,5	± 2,5	±0,06	± 16	± 43
<b>3. Milz</b>						
1	0,992	21,7	43,2	0,90	43,6	200
2	0,963	21,8	43,5	0,88	45,2	208
3	0,883	21,8	37,0	0,76	41,9	192
$\bar{x}$	0,946	21,8	41,2	0,85	43,6	200
s	±0,056	± 0,1	± 3,7	±0,08	± 1,6	± 8
<b>4. Nieren</b>						
1	1,959	22,7	92,4	1,92	47,2	208
2	1,850	23,9	73,4	1,48	39,7	166
3	1,816	22,6	70,4	1,45	38,8	172
$\bar{x}$	1,875	23,1	78,7	1,62	41,9	182
s	±0,075	± 0,7	±11,9	±0,26	± 4,6	± 25
<b>5. Hoden</b>						
1	1,553	14,3	64,0	1,33	41,2	288
2	1,711	14,3	64,0	1,29	37,4	261
3	1,645	13,9	49,2	1,01	29,9	215
$\bar{x}$	1,636	14,2	59,1	1,21	36,2	255
s	±0,079	± 0,2	± 8,5	±0,17	± 5,8	± 37

Tabelle 8a: Fortsetzung

<u>6. Schwanz</u>						
Probe Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Anteil am Gesamtkörper-Zn (%)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)
1	5,608	34,2	199	4,13	35,5	104
2	5,552	35,4	196	3,97	35,2	100
3	5,111	35,0	187	3,85	36,5	104
$\bar{x}$	5,424	34,9	194	3,98	35,8	103
s	±0,272	± 0,6	± 6	±0,14	± 0,7	± 2
<u>7. Lunge</u>						
1	1,809	18,7	53,3	1,11	29,4	137
2	2,253	19,8	78,4	1,59	34,8	176
3	1,533	20,5	55,5	1,14	36,2	176
$\bar{x}$	1,865	19,7	62,4	1,28	33,5	163
s	±0,363	± 0,9	±13,9	±0,27	± 3,6	± 22
<u>8. Herz</u>						
1	0,782	21,1	28,8	0,60	36,8	174
2	0,799	21,3	29,0	0,59	36,3	170
3	0,764	20,7	24,6	0,51	32,2	155
$\bar{x}$	0,782	21,0	27,5	0,57	35,1	166
s	±0,017	± 0,3	± 2,5	±0,05	± 2,5	± 10
<u>9. Thymus</u>						
1	0,929	20,4	30,0	0,62	32,2	158
2	1,011	20,4	29,6	0,60	29,3	143
3	0,725	21,0	42,0	0,86	57,9	275
$\bar{x}$	0,888	20,6	33,9	0,69	39,8	192
s	±0,147	± 0,3	± 7,0	±0,14	±15,7	± 72
<u>10. Femora</u>						
1	1,114	43,8	58,5	1,22	52,5	120
2	1,250	42,0	56,0	1,13	44,8	107
3	1,145	44,2	56,8	1,17	49,6	112
$\bar{x}$	1,170	43,3	57,1	1,17	49,0	113
s	±0,071	± 1,2	± 1,3	±0,04	± 3,9	± 7
<u>11. Humeri</u>						
1	0,790	42,5	76	1,55	96	226
2	0,811	42,6	109	2,20	135	316
3	0,711	44,3	113	2,33	159	358
$\bar{x}$	0,771	43,1	99	2,03	130	300
s	±0,053	± 1,0	±20	±0,42	± 32	± 67

Tabelle 8a: Fortsetzung

<u>12. Haarproben</u>						
Probe Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Anteil am Gesamtkörper-Zn (%)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)
1	0,562	83,4	110	2,29	196	235
2	0,696	84,9	142	2,87	203	240
3	0,398	84,9	95	1,96	197	282
$\bar{x}$	0,552	84,4	116	2,37	199	252
s	±0,149	± 0,9	± 24	±0,46	± 4	± 26
<u>13. Blutproben</u>						
1	5,420	18,5	38,7	0,80	7,14	38,6
2	6,522	18,4	43,5	0,88	6,67	36,3
3	5,980	18,1	39,8	0,82	6,66	36,7
$\bar{x}$	5,974	18,3	40,7	0,83	6,82	37,2
s	±0,551	± 0,2	± 2,5	±0,04	±0,27	± 1,2
<u>14. Augen</u>						
1	0,358	17,3	28,0	0,58	78,5	455
2	0,344	17,7	33,9	0,68	98,4	558
3	0,355	17,1	32,2	0,66	90,0	531
$\bar{x}$	0,352	17,4	31,4	0,64	89,3	514
s	±0,007	± 0,3	± 3,0	±0,05	±10,0	± 53
<u>15. Gesamtkörper</u>						
1	176,75	--	4808	100	27,2	--
2	178,25	--	4942	100	27,7	--
3	156,05	--	4855	100	27,6	--
$\bar{x}$	170,35	--	4868	100	27,5	--
s	± 12,41	--	± 68	--	± 0,3	--

Tabelle 8b: Weitere Zn-Analysen

<u>1. Fellproben</u>						
1	14,063	40,7	361	--	25,7	63,1
2	3,651	45,6	169	--	46,3	101,6
3	2,197	43,5	89	--	40,5	93,0
4	3,457	43,8	132	--	38,2	87,0
$\bar{x}$	5,842	43,4	188	--	37,7	86,2
s	±5,518	± 2,0	±120	--	± 8,7	±16,5
<u>2. Muskelfleischprobe</u>						
1	4,782	24,0	68	--	14,1	59,0

Tabelle 9: Knochenvorversuch

Zinkgehalte von Rattenknochen (je 2 Femora und 2 Humeri)  
nach verschiedenen Präparierverfahren

Verfahren I*				Verfahren II**			
1. Versuchstiere mit $\emptyset$ 50 $\pm$ 2 g Lebendgewicht							
Tier Nr.	Knochen- asche (mg)	Gesamt- Zn ( $\mu$ g)	Zn in Asche ( $\mu$ g/g)	Tier Nr.	Knochen- asche (mg)	Gesamt- Zn ( $\mu$ g)	Zn in Asche ( $\mu$ g/g)
1	77,0	39,5	513	1	82,5	44,6	541
2	78,4	41,8	533	2	80,9	38,7	479
3	88,3	42,0	476	3	88,5	44,5	503
4	87,5	40,1	458	4	95,7	48,2	503
5	78,7	39,5	502	5	95,5	47,8	500
6	86,8	39,8	458	6	95,6	42,8	447
$\bar{x}$	82,8	40,4	490	$\bar{x}$	89,8	44,4	496
s	$\pm$ 5,3	$\pm$ 1,2	$\pm$ 31	s	$\pm$ 6,9	$\pm$ 3,5	$\pm$ 31
2. Versuchstiere mit $\emptyset$ 120 $\pm$ 8 g Lebendgewicht							
1	334,0	131	391	1	296,9	131	411
2	341,3	135	394	2	370,6	154	416
3	382,8	141	368	3	368,3	145	394
4	307,9	122	397	4	314,9	138	438
5	361,6	146	402	5	333,1	145	435
6	361,0	143	397	6	342,3	151	441
$\bar{x}$	348,1	136	392	$\bar{x}$	337,7	144	422
s	$\pm$ 26,1	$\pm$ 9	$\pm$ 12	s	$\pm$ 29,1	$\pm$ 8	$\pm$ 19

\*) Knochen aus Gesamtkörper herauspräpariert und anschließend verascht

\*\*\*) Knochen nach Veraschung des Gesamtkörpers aus Asche entnommen

Die Unterschiede zwischen Verfahren I und II sind beim Gesamtzinkgehalt der Knochen aus 50 g Tieren signifikant ( $P < 0,05$ ) und bei der Zinkkonzentration in der Asche bei 120 g Tieren hochsignifikant ( $P < 0,01$ ).

**Tabelle 10:** Diätzuteilung sowie Wasserverbrauch der Depletions- und Repletionsgruppen in Versuch 1

Versuchs- zeitraum (Wochen)	zugeteilte Diätmengen pro Ratte und Tag (g)			
	Depl.- tiere	Repletionstiere		
	A*	B* (n=6)	C* (n=6)	D* (n=6)
1	4,5	nach 15 Versuchstagen wurden 18 Depletionstiere abgezweigt und in 3 Repletionsgruppen aufgeteilt		
2	5,0			
3	5,5	6,0	8,0	8,0
4	5,0	6,0	9,0	9,0
5	5,0	7,0	12,5	12,5

Versuchs- zeitraum (Wochen)	mittlere Wasseraufnahme pro Ratte und Tag (ml)			
1	5,0	---	---	---
2	5,1	---	---	---
3	6,6	9,6	13,1	13,1
4	9,1	10,1	16,4	14,1
5	8,5	11,9	15,8	18,1

**Tabelle 11a:** Lebendgewichte der Einzeltiere in Versuch 1 zum Zeitpunkt der Dekapitation

A* Depl.- Gruppe	Depl.-Dauer (Tage)	Lebendgewichte (g)							
		Tiernummer						$\bar{x}$	s
		1	2	3	4	5	6		
I	0	34	36	37	38	42	45	39	4,1
II	5	38	39	41	42	45	47	42	3,5
III	10	41	42	46	46	47	48	45	2,8
IV	15	40	46	46	47	47	52	46	3,8
V	20	33	40	41	41	46	52	42	6,4
VI	25	31	34	34	39	40	47	38	5,7
VII	30	32	34	34	40	40	42	37	4,1
VIII	35	33	36	36	37	40	41	37	2,9
B* Repl.-Gruppe		46	48	51	54	66	86	58	15,2
C* Repl.-Gruppe		112	113	113	127	127	167	126	21,0

\*) Zinkversorgung der Gruppen:

- A) Mangeldiät und bidestilliertes H<sub>2</sub>O als Tränke
- B) Mangeldiät und Leitungswasser
- C) Mangeldiät und Leitungswasser mit Zusatz von 10 µg Zn/ml
- D) Mangeldiät und bidest. H<sub>2</sub>O mit Zusatz von 10 µg Zn/ml

**Tabelle 11b:** Lebendgewichtsentwicklung der Ratten im Gruppenmittel bei Depletions- und Repletionstieren in Versuch 1

Versuchs- zeitraum  (Tage)	mittlere Lebendgewichte pro Ratte				
	Depletions- tiere		Repletionstiere		
	A*	B* (n=6)	C* (n=6)	D* (n=6)	
	n	(g)	(g)	(g)	(g)
0	100	40,0			
2	94	41,0			
4	94	45,1			
6	88	46,3			
8	88	47,6			
10	88	47,3			
12	82	46,6	nach 15 Versuchstagen wurden 18 Deple- tionstiere abgezweigt und in 3 Reple- tionsgruppen aufgeteilt		
14	82	46,3			
15	82	45,9			
16	57	45,2			
17	56	44,7	46,2	50,3	50,0
18	52	44,6	48,8	57,8	58,0
19	51	43,9	50,2	62,0	62,3
20	50	43,5	49,8	71,7	70,3
21	42	41,5	49,8	75,0	72,8
22	42	41,5	50,5	76,2	74,3
23	39	41,4	50,7	80,0	76,8
24	38	41,2	51,3	85,0	82,0
25	36	41,3	51,7	88,5	85,8
26	34	41,4	51,7	93,0	89,0
27	25	40,6	51,5	95,0	92,8
28	25	40,2	52,5	98,0	95,0
29	23	40,5	53,0	100,3	98,8
30	21	40,0	54,7	103,8	103,0
31	21	40,1	58,2	108,0	106,7
32	12	41,7	58,7	112,0	111,2
33	12	41,0	60,5	117,2	116,7
34	11	41,3	62,5	122,3	120,3
35	10	41,4	61,8	128,8	127,3
	10	41,0	60,2	129,8	128,5

\*) Zinkversorgung der Gruppen:

- A) Mangeldiät und bidestilliertes H<sub>2</sub>O als Tränke
- B) Mangeldiät und Leitungswasser
- C) Mangeldiät und Leitungswasser mit Zusatz von 10 µg Zn/ml
- D) Mangeldiät und bidest. H<sub>2</sub>O mit Zusatz von 10 µg Zn/ml

**Tabelle 12:** Frischgewichte, TS- und Aschegehalte sowie Zn-Gehalte der Rattenlebern

Gruppe I: Versuchsbeginn							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	1,205	30,2	1,48	48,4	40,2	132,9	2700
2	1,245	28,5	1,56	63,9	51,3	179,8	3290
3	1,395	28,8	1,48	58,0	41,6	144,2	2800
4	1,315	27,7	1,54	62,4	47,4	171,5	3070
5	1,464	29,4	1,53	63,2	43,2	147,0	2820
6	1,840	29,9	1,43	60,2	32,7	109,5	2280
$\bar{x}$	1,411	29,1	1,50	59,4	42,7	147,5	2830
s	±0,231	± 0,9	±0,05	± 5,8	± 6,4	± 25,7	± 343
Gruppe II: 5-tägige Depletion							
1	1,284	30,1	1,55	43,2	33,7	111,8	2170
2	1,448	29,3	1,55	43,1	29,8	101,7	1920
3	1,396	30,8	1,63	46,9	33,6	108,9	2070
4	1,466	30,7	1,54	51,6	35,2	114,6	2280
5	1,608	31,4	1,56	51,8	31,7	102,7	2070
6	1,528	30,5	1,66	45,5	29,8	97,7	1790
$\bar{x}$	1,455	30,5	1,58	47,0	32,3	106,2	2050
s	±0,111	± 0,7	±0,05	± 3,9	± 2,2	± 6,6	± 175
Gruppe III: 10-tägige Depletion							
1	1,390	30,7	1,85	47,0	33,8	110,1	1830
2	1,484	31,8	1,89	44,8	30,2	95,0	1600
3	1,586	32,2	1,97	55,2	34,8	108,0	1760
4	1,854	31,0	2,07	51,0	27,5	88,7	1330
5	1,636	31,8	2,17	54,8	33,5	105,3	1540
6	1,631	32,7	2,10	49,2	30,2	92,2	1430
$\bar{x}$	1,597	31,7	2,01	50,3	31,7	99,9	1580
s	±0,158	± 0,8	±0,13	± 4,2	± 2,8	± 9,0	± 191
Gruppe IV: 15-tägige Depletion							
1	1,811	30,1	2,23	46,7	25,8	85,6	1160
2	1,584	32,2	2,09	49,0	30,9	96,0	1480
3	1,579	31,4	2,24	47,8	30,3	96,3	1350
4	1,504	31,8	2,42	46,8	31,1	98,0	1270
5	1,728	30,5	1,70	48,3	28,0	91,6	1650
6	1,686	32,4	2,37	51,5	30,6	94,3	1290
$\bar{x}$	1,648	31,4	2,18	48,4	29,4	93,6	1370
s	±0,113	± 0,9	±0,26	± 1,8	± 2,1	± 4,5	± 174

Tabelle 12: Rattenlebern Fortsetzung

Gruppe V: 20-tägige Depletion							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	1,410	29,0	1,65	51,5	36,5	126,1	2210
2	1,236	30,4	1,59	42,8	34,6	114,0	2170
3	1,423	32,3	1,65	41,0	28,8	89,2	1740
4	1,534	32,8	1,64	47,5	31,0	94,4	1890
5	1,871	31,8	1,60	52,8	28,2	88,8	1770
6	1,843	32,0	1,61	52,2	28,3	88,4	1760
$\bar{x}$	1,553	31,4	1,62	48,0	31,2	100,2	1920
s	±0,254	± 1,4	±0,03	± 5,1	± 3,5	± 16,0	± 214
Gruppe VI: 25-tägige Depletion							
1	1,047	30,9	1,81	40,0	38,2	123,8	2120
2	1,149	33,2	1,79	34,5	30,0	90,4	1680
3	1,354	31,3	1,67	47,8	35,3	112,6	2120
4	1,522	33,2	1,74	45,8	30,1	90,7	1730
5	1,470	32,9	1,75	37,0	25,2	76,6	1440
6	1,705	33,2	1,67	44,0	25,8	77,8	1550
$\bar{x}$	1,374	32,4	1,74	41,5	30,8	95,3	1770
s	±0,240	± 1,0	±0,06	± 5,2	± 5,2	±19,0	± 287
Gruppe VII: 30-tägige Depletion							
1	1,397	33,6	1,88	29,5	21,1	62,8	1120
2	1,249	32,9	1,87	28,8	23,0	70,0	1230
3	1,280	30,7	1,82	40,8	31,8	103,6	1750
4	1,818	31,9	1,81	47,6	26,2	82,3	1450
5	1,378	33,8	1,89	42,2	30,6	90,7	1620
6	1,556	33,1	1,95	54,0	34,7	104,8	1780
$\bar{x}$	1,446	32,7	1,87	40,5	27,9	85,7	1490
s	±0,212	± 1,2	±0,05	± 9,9	± 5,3	±17,3	± 274
Gruppe VIII: 35-tägige Depletion							
1	1,101	30,1	1,79	34,2	31,0	103,0	1730
2	1,354	32,5	1,82	37,2	27,2	84,7	1510
3	1,313	29,2	1,77	32,8	24,9	85,6	1410
4	1,873	29,4	1,68	40,8	21,8	74,0	1300
5	1,179	27,4	1,64	42,2	35,7	130,4	2180
6	1,434	31,7	1,70	40,8	28,4	89,6	1670
$\bar{x}$	1,376	30,0	1,73	38,0	28,2	94,6	1633
s	±0,272	± 1,8	±0,07	± 3,9	± 4,8	±19,9	± 312

Tabelle 12: Rattenlebern Fortsetzung

Gruppe IX: nach 15-tägiger Depletion mit Leitungswasser getränkt							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	1,809	33,6	1,76	64,5	35,7	106,2	2030
2	2,008	33,1	1,67	53,5	26,6	80,6	1600
3	1,848	33,6	1,71	49,3	26,7	79,3	1560
4	2,120	34,5	1,75	63,5	30,0	86,9	1710
5	2,159	33,1	1,75	60,3	27,9	84,4	1600
6	2,774	34,6	1,68	75,5	27,2	78,8	1620
$\bar{x}$	2,120	33,8	1,72	61,1	29,0	86,0	1687
s	±0,350	± 0,7	±0,04	± 9,2	± 3,5	±10,4	± 175
Gruppe X: nach 15-tägiger Depletion repletiert mit ZnSO <sub>4</sub> -Zusatz über Trinkwasser							
1	3,530	32,3	1,64	122	34,6	107,1	2110
2	4,105	33,3	1,62	151	36,8	110,4	2260
3	3,358	33,9	1,63	122	36,2	106,7	2220
4	4,575	34,5	1,69	154	33,7	97,6	2000
5	5,831	37,4	1,46	174	29,8	79,6	2030
6	7,749	38,3	1,55	246	31,7	82,7	2050
$\bar{x}$	4,858	35,0	1,56	161	33,8	97,4	2112
s	±1,671	± 2,4	±0,02	± 46	± 2,7	±13,2	± 106
Gruppe XI: früh verendete Ratten							
1	1,038	29,0	1,40	35,2	34,0	117,1	2430
2	0,869	26,1	1,28	37,1	41,4	158,9	3230
3	1,134	26,4	1,27	47,2	41,7	157,9	3260
4	0,997	28,2	1,24	45,0	45,1	160,3	3630
5	1,058	26,6	1,29	37,0	35,0	131,6	2700
6	1,187	23,8	1,23	50,5	42,5	178,7	3460
$\bar{x}$	1,052	26,7	1,28	42,0	40,0	150,8	3120
s	±0,102	± 1,8	±0,02	± 6,4	± 4,4	±22,3	± 460
Gruppe XII: spät verendete Ratten							
1	0,990	26,0	1,41	32,8	33,1	127,0	2340
2	1,124	26,9	1,44	30,2	26,9	100,0	1860
3	1,008	25,5	1,38	29,4	29,2	114,2	2120
4	1,700	27,7	1,46	35,2	20,7	74,9	1420
5	1,033	25,9	1,47	29,8	28,8	111,3	1960
6	0,867	24,6	1,45	43,6	50,3	204,9	3460
$\bar{x}$	1,120	26,1	1,43	33,5	31,5	122,0	2190
s	±0,295	± 1,1	±0,01	± 5,4	±10,0	± 44,2	± 692

**Tabelle 13:** Frischgewichte, TS- und Aschegehalte sowie Zn-Gehalte der Knochen (Femora und Humeri)

Gruppe I: Versuchsbeginn							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	0,216	46,6	23,9	23,1	107	229	446
2	0,248	45,7	23,7	28,5	115	252	486
3	0,247	45,6	23,6	26,8	108	238	459
4	0,258	44,9	23,3	27,6	107	238	459
5	0,250	49,6	26,5	28,1	112	226	423
6	0,304	44,9	26,2	33,2	109	226	416
$\bar{x}$	0,254	46,2	24,5	27,9	109	235	448
s	±0,028	± 1,8	± 1,4	± 3,2	± 3,2	± 10	± 26
Gruppe II: 5-tägige Depletion							
1	0,260	44,8	22,6	20,8	80,1	179	354
2	0,275	44,7	22,9	22,2	80,8	181	353
3	0,311	44,6	22,6	23,2	74,8	168	331
4	0,336	46,9	23,7	24,8	73,9	158	311
5	0,374	45,8	24,4	30,0	80,1	175	328
6	0,322	47,7	24,2	28,4	88,2	185	365
$\bar{x}$	0,313	45,8	23,4	24,9	79,6	174	340
s	±0,031	± 1,3	± 0,8	± 3,6	± 5,1	± 10	± 20
Gruppe III: 10-tägige Depletion							
1	0,337	46,7	23,6	20,0	59,5	128	252
2	0,369	48,3	25,7	21,2	57,3	119	223
3	0,407	44,5	23,2	22,6	55,7	125	239
4	0,337	49,2	25,4	19,8	58,8	120	232
5	0,417	48,3	25,5	23,2	55,7	115	218
6	0,400	48,6	26,5	22,0	55,1	113	208
$\bar{x}$	0,378	47,6	25,0	21,5	57,0	120	229
s	±0,035	± 1,7	± 1,3	± 1,4	± 1,8	± 5	± 16
Gruppe IV: 15-tägige Depletion							
1	0,380	48,7	25,7	20,9	55,0	112,9	214
2	0,415	51,0	27,2	22,9	55,1	108,2	202
3	0,392	52,7	29,5	21,5	54,8	104,1	186
4	0,381	50,2	26,4	23,0	60,5	120,6	229
5	0,431	50,1	26,6	19,0	43,9	87,6	165
6	0,456	51,8	28,1	24,0	52,7	101,7	188
$\bar{x}$	0,409	50,8	27,2	21,9	53,7	105,8	197
s	±0,028	± 1,4	± 1,4	± 1,8	± 5,4	± 11,2	± 23

Tabelle 13: Knochen Fortsetzung

Gruppe V: 20-tägige Depletion							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	0,358	49,0	28,4	23,3	65,0	132,6	229
2	0,407	49,6	26,5	21,3	52,3	105,6	197
3	0,384	53,5	28,5	18,8	49,0	91,5	172
4	0,384	57,1	30,7	20,8	54,1	94,8	176
5	0,461	51,4	26,6	18,1	39,3	76,3	148
6	0,490	56,6	30,3	22,6	46,1	81,5	152
$\bar{x}$	0,414	52,9	28,5	20,8	51,0	97,0	179
s	±0,050	± 3,5	± 1,8	± 2,0	± 8,6	±20,2	± 30
Gruppe VI: 25-tägige Depletion							
1	0,361	48,3	28,9	19,5	54,1	111,9	187
2	0,394	51,4	29,5	17,2	43,6	84,8	148
3	0,377	51,3	28,5	17,0	45,1	87,8	158
4	0,440	53,1	31,7	21,0	47,7	89,8	150
5	0,412	55,7	31,6	20,1	48,9	87,8	155
6	0,474	52,8	29,6	20,8	43,8	83,0	148
$\bar{x}$	0,410	52,1	30,0	19,3	47,2	90,8	158
s	±0,041	± 2,4	± 1,4	± 2,6	± 4,0	±10,6	± 15
Gruppe VII: 30-tägige Depletion							
1	0,303	59,1	32,2	19,8	65,3	110,4	203
2	0,352	58,4	32,6	17,6	50,2	86,0	154
3	0,364	57,7	34,6	20,4	56,1	97,1	162
4	0,448	58,5	34,5	22,6	50,5	86,4	146
5	0,389	62,6	33,3	19,9	51,2	81,7	154
6	0,446	56,2	31,7	25,2	56,6	100,7	178
$\bar{x}$	0,384	58,8	33,2	20,9	55,0	93,7	166
s	±0,056	± 2,1	± 1,2	± 2,6	± 5,8	±10,9	± 21
Gruppe VIII: 35-tägige Depletion							
1	0,370	50,8	31,2	17,2	46,3	91,1	149
2	0,413	56,3	33,5	17,5	42,3	75,2	126
3	0,427	53,6	33,0	21,4	50,2	93,5	152
4	0,356	53,0	31,1	17,5	49,2	92,8	158
5	0,442	57,7	35,2	21,2	48,0	83,1	136
6	0,414	54,3	32,8	19,6	47,2	86,9	144
$\bar{x}$	0,404	54,3	32,8	19,0	47,2	87,1	144
s	±0,032	± 2,4	± 1,5	± 1,9	± 2,8	± 7,0	± 11

Tabelle 13: Knochen Fortsetzung

Gruppe IX: nach 15-tägiger Depletion mit Leitungswasser getränkt							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	0,412	61,8	--	28,6	69,5	112,5	--
2	0,370	60,0	--	20,4	55,1	91,8	--
3	0,422	59,5	--	24,5	58,0	97,4	--
4	0,442	60,7	--	23,8	53,7	88,4	--
5	0,490	60,3	--	23,9	48,7	80,8	--
6	0,596	62,4	--	25,2	42,2	67,6	--
$\bar{x}$	0,456	60,8	--	24,4	54,5	89,8	--
s	±0,079	± 1,1	--	± 2,7	± 9,2	±15,2	--
Gruppe X: nach 15-tägiger Depletion ZnSO <sub>4</sub> -Zusatz mit Trinkwasser							
1	0,717	58,9	36,5	70,9	98,8	168	271
2	0,679	59,7	36,1	70,8	104,3	175	289
3	0,684	63,1	38,9	73,0	106,6	169	274
4	0,742	61,9	38,5	93,0	125,3	203	325
5	0,726	61,0	37,5	98,3	135,4	222	361
6	0,876	61,2	38,2	117,8	134,5	220	352
$\bar{x}$	0,737	61,0	37,6	87,3	117,5	193	312
s	±0,072	± 1,5	± 1,1	±19,1	±16,2	± 25	± 40
Gruppe XI: früh verendete Ratten							
1	0,315	50,7	27,2	20,1	63,9	126,0	235
2	0,334	52,5	30,3	16,8	50,1	95,4	165
3	0,360	53,3	30,2	18,6	51,7	97,0	171
4	0,368	52,1	28,4	18,2	49,4	94,9	174
5	0,281	52,5	28,1	16,0	56,9	108,4	202
6	0,400	52,0	30,6	17,2	43,0	82,6	140
$\bar{x}$	0,343	52,2	29,1	17,8	52,5	100,7	181
s	±0,042	± 0,8	± 1,4	± 1,5	± 7,2	± 14,8	± 33
Gruppe XII: spät verendete Ratten							
2	0,347	50,0	31,8	20,8	59,9	119,7	188
3	0,320	54,4	32,8	17,2	53,9	99,0	164
4	0,363	52,7	33,4	18,2	50,3	95,4	151
5	0,433	52,7	30,8	16,8	38,7	73,4	126
6	0,406	54,0	30,5	17,5	43,1	89,8	142
$\bar{x}$	0,374	52,8	31,9	18,1	49,2	95,5	154
s	±0,045	± 1,7	± 1,1	± 1,6	± 8,4	±16,7	± 24

**Tabelle 14:** Frischgewichte, TS- und Aschegehalte sowie Zn-Gehalte der Rattenschwänze

Gruppe I: Versuchsbeginn							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	0,841	28,8	2,92	24,8	29,4	102,3	1010
2	0,674	27,2	2,76	24,3	36,0	132,5	1300
3	0,787	28,7	2,91	25,2	32,0	111,3	1100
4	0,761	28,7	2,79	24,8	32,5	113,2	1170
5	1,124	29,3	3,21	31,4	27,9	95,5	870
6	1,088	30,2	3,49	33,8	31,0	102,8	888
$\bar{x}$	0,879	28,8	3,01	27,3	31,5	109,6	1056
s	±0,184	± 1,0	±0,28	± 4,1	± 2,8	± 13,0	± 168
Gruppe II: 5-tägige Depletion							
1	0,996	28,8	3,05	24,8	24,9	86,2	814
2	0,950	29,5	3,32	22,9	24,1	81,7	725
3	0,972	29,8	3,22	25,9	26,6	89,5	827
4	0,982	29,0	3,23	23,5	23,9	82,6	741
5	1,155	29,7	3,36	26,7	23,1	77,6	687
6	1,085	30,6	3,29	26,1	24,1	78,7	731
$\bar{x}$	1,023	29,6	3,24	25,0	24,4	82,7	754
s	±0,079	±0,6	±0,11	± 1,5	± 1,2	± 4,5	±55
Gruppe III: 10-tägige Depletion							
1	0,996	30,3	3,43	24,8	25,6	84,6	748
2	1,168	33,0	3,95	27,5	23,5	71,4	596
3	1,115	31,3	3,96	24,0	21,5	68,8	544
4	1,111	32,6	3,59	25,5	23,0	70,5	639
5	1,351	34,0	4,12	33,3	24,6	72,3	598
6	1,200	32,3	4,09	30,9	25,7	79,7	629
$\bar{x}$	1,157	32,2	3,86	27,7	24,0	74,6	626
s	±0,117	± 1,3	±0,28	± 3,7	± 1,6	± 6,2	± 68
Gruppe IV: 15-tägige Depletion							
1	1,027	32,9	4,51	30,0	29,2	88,8	648
2	1,384	37,6	4,81	29,5	21,3	56,7	443
3	1,187	33,0	4,80	26,0	21,9	66,4	456
4	1,256	33,2	4,36	24,2	19,3	58,1	442
5	1,205	34,3	4,53	24,4	20,2	58,9	446
6	1,603	35,6	4,94	31,2	19,4	54,6	394
$\bar{x}$	1,277	34,4	4,66	27,5	21,9	63,9	472
s	±0,197	± 1,9	±0,22	± 3,0	± 3,7	±12,8	± 89

Tabelle 14: Schwänze Fortsetzung

Gruppe V: 20-tägige Depletion							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	1,012	30,7	5,93	21,5	21,2	69,1	358
2	1,180	39,6	6,02	25,1	21,3	65,0	353
3	1,213	33,2	5,85	23,9	19,7	59,3	337
4	1,546	35,9	5,99	30,0	19,4	54,1	324
5	1,294	33,8	5,75	24,2	18,7	55,4	326
6	1,519	33,6	6,00	27,2	17,9	53,4	299
$\bar{x}$	1,294	34,5	5,92	25,3	19,7	59,4	333
s	±0,206	± 3,0	±0,10	± 3,0	± 1,3	± 6,4	± 22
Gruppe VI: 25-tägige Depletion							
1	0,984	31,5	5,95	20,2	20,5	65,1	344
2	1,163	31,9	5,79	22,4	19,3	60,4	333
3	1,045	32,4	5,89	19,0	18,2	56,1	309
4	1,189	34,1	6,59	23,2	19,6	57,4	297
5	1,220	33,9	6,59	23,6	19,4	57,2	294
6	1,347	33,5	6,69	27,5	20,4	60,9	305
$\bar{x}$	1,158	32,9	6,25	22,7	19,6	59,5	314
s	±0,129	± 1,1	±0,41	± 3,0	± 0,8	± 3,3	± 20
Gruppe VII: 30-tägige Depletion							
1	0,921	33,7	7,10	23,5	25,5	75,8	359
2	1,045	33,3	6,83	20,0	19,1	57,5	280
3	1,253	33,5	7,16	25,2	20,1	59,9	280
4	1,418	33,0	6,35	25,2	17,8	53,8	280
5	1,160	34,3	6,40	20,8	17,9	52,2	280
6	1,270	34,1	7,72	25,6	20,2	59,2	262
$\bar{x}$	1,178	33,7	6,93	23,4	20,1	59,7	290
s	±0,177	± 0,5	±0,52	± 2,5	± 2,8	± 8,4	± 34
Gruppe VIII: 35-tägige Depletion							
1	1,106	33,3	7,28	23,0	20,8	62,4	286
2	1,172	34,8	7,45	22,4	19,1	54,8	257
3	1,092	31,9	7,93	20,0	18,3	57,4	231
4	1,109	32,8	8,14	20,6	18,6	56,7	228
5	1,291	34,9	7,81	23,0	17,8	51,1	229
6	1,268	33,3	7,82	23,6	18,6	55,8	238
$\bar{x}$	1,173	33,5	7,74	22,1	18,9	56,4	245
s	±0,087	± 1,1	±0,32	± 1,5	± 1,0	± 3,7	± 23

Tabelle 14: Schwänze Fortsetzung

Gruppe IX: nach 15-tägiger Depletion mit Leitungswasser getränkt							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	1,335	32,1	--	29,2	21,9	68,3	--
2	1,364	33,1	--	25,4	18,6	56,3	--
3	1,568	33,4	--	31,4	20,0	59,9	--
4	1,346	31,4	--	28,2	21,0	66,9	--
5	1,792	34,4	--	35,0	19,5	57,0	--
6	2,236	32,6	--	36,6	16,4	50,2	--
$\bar{x}$	1,607	32,8	(5,90)	31,0	19,6	59,8	(327)
s	±0,036	± 1,0	--	± 4,2	± 1,9	± 6,8	--
Gruppe X: nach 15-tägiger Depletion ZnSO <sub>4</sub> -Zusatz über Trinkwasser							
1	3,530	39,7	5,46	95,0	26,9	67,7	493
2	3,353	40,0	5,67	98,3	29,3	73,2	517
3	3,519	41,4	6,06	106,0	30,1	72,7	497
4	3,692	41,6	6,06	119,5	32,4	77,9	534
5	3,549	42,7	5,92	121,5	34,2	80,2	579
6	4,566	43,4	6,20	154,0	33,7	77,7	544
$\bar{x}$	3,702	41,5	5,89	115,7	31,1	74,9	527
s	±0,440	± 1,4	±0,28	± 21,6	± 2,8	± 4,6	± 32
Gruppe XI: früh verendete Ratten							
1	0,836	35,8	6,02	22,9	27,4	76,7	455
2	0,936	35,1	6,32	23,4	25,0	71,3	395
3	0,916	36,7	6,05	21,9	23,9	65,1	395
4	1,182	33,5	5,39	24,0	20,3	60,4	376
5	1,104	33,1	5,72	24,8	22,5	68,0	393
6	1,299	33,2	5,51	24,8	19,1	57,3	346
$\bar{x}$	1,045	34,6	5,84	23,6	23,0	66,5	393
s	±0,178	± 1,5	±0,36	± 1,1	± 3,1	± 7,1	± 36
Gruppe XII: spät verendete Ratten							
1	0,750	34,9	7,87	17,8	23,7	67,9	301
2	0,882	40,5	7,24	20,1	22,8	56,2	315
3	0,825	37,9	8,35	18,2	22,1	58,3	265
4	1,001	36,7	8,07	21,8	21,8	59,4	270
5	0,934	35,4	7,15	19,4	20,8	58,8	290
6	1,179	35,0	6,89	22,5	19,1	54,5	277
$\bar{x}$	0,928	36,7	7,59	20,0	21,7	59,2	286
s	±0,150	± 2,2	±0,58	± 1,9	± 1,6	± 4,6	± 19

**Tabelle 15:** Frischgewichte, TS- und Aschegehalte sowie Zn-Gehalte des Rattenblutes

Gruppe I: Versuchsbeginn							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	1,003	16,7	1,05	23,4	23,33	139,6	2229
2	1,166	16,2	1,09	29,2	25,05	154,6	2299
3	1,291	16,1	1,04	30,4	23,54	146,2	2269
4	1,155	16,2	1,05	27,0	23,38	143,9	2231
5	1,426	17,0	1,03	28,8	20,23	118,6	1962
6	1,554	17,6	1,13	29,0	18,66	105,8	1657
$\bar{x}$	1,266	16,6	1,06	28,0	22,36	134,8	2108
s	±0,200	± 0,6	±0,04	± 2,5	± 2,40	± 18,6	± 252
Gruppe II: 5-tägige Depletion							
1	1,160	18,4	0,91	28,8	24,79	134,8	2712
2	1,425	17,8	0,86	29,0	20,39	114,5	2362
3	1,393	19,2	0,88	23,1	16,58	86,4	1878
4	1,332	19,2	0,86	17,2	12,95	67,3	1500
5	1,562	19,7	0,93	30,6	19,59	99,4	2110
6	1,476	19,7	0,97	31,2	21,17	107,4	2185
$\bar{x}$	1,391	19,0	0,90	26,7	19,24	101,6	2125
s	±0,137	± 0,8	±0,04	± 5,4	± 4,06	±23,3	± 414
Gruppe III: 10-tägige Depletion							
1	1,349	20,3	0,99	16,9	12,53	61,8	1271
2	1,572	20,6	0,98	18,5	11,76	57,2	1201
3	1,723	20,5	0,98	15,5	8,99	44,0	917
4	1,642	20,0	0,91	12,2	7,40	37,0	810
5	1,556	20,0	0,96	12,5	8,03	40,3	833
6	1,600	19,7	1,01	14,5	9,06	46,1	895
$\bar{x}$	1,574	20,2	0,97	15,0	9,63	47,7	988
s	±0,125	± 0,3	±0,04	± 2,5	±2,06	± 9,8	± 197
Gruppe IV: 15-tägige Depletion							
1	1,304	21,5	0,88	22,5	17,26	80,2	1957
2	1,486	22,2	1,00	23,2	15,65	70,4	1560
3	1,570	20,9	0,88	18,3	11,66	55,9	1326
4	1,572	20,4	0,91	14,0	8,87	43,5	976
5	1,681	21,6	0,92	13,6	8,06	37,3	880
6	1,671	22,6	0,87	17,0	10,17	45,0	1172
$\bar{x}$	1,547	21,5	0,91	18,1	11,94	55,4	1312
s	±0,140	± 0,8	±0,05	± 4,1	± 3,73	±16,8	± 400

Tabelle 15: Blut Fortsetzung

Gruppe V: 20-tägige Depletion							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	0,996	20,9	0,78	18,1	18,18	86,9	2320
2	1,230	23,6	0,87	17,9	14,55	61,5	1673
3	1,509	22,0	0,87	21,2	14,08	64,1	1610
4	1,041	23,8	0,87	17,5	16,81	70,8	1923
5	1,006	24,7	0,87	14,9	14,82	59,9	1693
6	1,412	22,0	0,86	20,2	14,34	65,2	1660
$\bar{x}$	1,199	22,8	0,85	18,3	15,46	68,1	1813
s	±0,222	± 1,4	±0,04	± 2,2	± 1,65	± 9,9	± 271
Gruppe VI: 25-tägige Depletion							
1	0,806	22,3	0,88	16,8	20,85	93,6	2366
2	0,776	24,0	0,75	12,6	16,17	67,5	2164
3	1,030	24,9	0,84	13,0	12,62	50,6	1494
4	1,178	23,1	0,81	13,2	11,25	48,6	1395
5	1,384	22,9	0,85	14,5	10,47	45,7	1229
6	1,947	21,5	0,89	16,1	8,27	38,5	931
$\bar{x}$	1,187	23,1	0,84	14,4	13,27	57,4	1596
s	±0,437	± 1,2	±0,05	± 1,8	± 4,54	±20,1	± 556
Gruppe VII: 30-tägige Depletion							
1	0,872	23,5	0,98	15,8	18,12	77,2	1859
2	1,385	22,3	0,94	15,0	10,83	48,6	1154
3	0,956	25,7	1,46	12,4	12,97	50,5	886
4	1,422	23,0	0,87	11,8	8,26	35,9	955
5	1,639	23,2	0,93	14,2	8,69	37,5	931
6	1,735	23,4	0,96	14,6	8,41	35,9	880
$\bar{x}$	1,335	23,5	1,02	14,0	11,21	47,6	1111
s	±0,352	± 1,2	±0,22	± 1,6	± 3,84	±15,9	± 380
Gruppe VIII: 35-tägige Depletion							
1	1,315	23,4	1,00	18,2	13,87	59,4	1393
2	1,299	22,7	1,02	12,6	9,74	42,9	951
3	1,159	20,3	0,98	10,4	8,97	44,1	912
4	1,650	21,0	1,01	12,4	7,52	35,8	742
5	1,108	25,1	0,96	11,1	10,02	39,9	1047
6	1,578	22,8	1,05	11,6	7,32	32,2	700
$\bar{x}$	1,352	22,5	1,00	12,7	9,57	42,4	957
s	±0,219	±1,7	±0,03	± 2,8	± 2,38	± 9,4	±250

Tabelle 15: Blut Fortsetzung

Gruppe IX: nach 15-tägiger Depletion mit Leitungswasser getränkt

Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	2,254	23,2	0,95	25,8	11,45	49,2	1206
2	1,849	23,0	0,99	19,9	10,76	46,9	1087
3	2,147	22,9	0,98	20,6	9,57	41,8	979
4	2,391	23,2	1,01	21,0	8,78	37,8	871
5	2,200	21,7	1,03	19,6	8,89	40,9	861
6	3,298	22,4	0,98	27,6	8,37	37,4	849
$\bar{x}$	2,356	22,7	0,99	22,4	9,64	42,4	975
s	±0,495	± 0,6	±0,03	± 3,4	± 1,22	± 4,8	±144

Gruppe X: nach 15-tägiger Depletion ZnSO<sub>4</sub>-Zusatz über Trinkwasser

1	3,938	22,3	1,00	27,6	7,01	31,4	697
2	4,354	22,0	0,99	27,8	6,37	29,0	644
3	4,902	27,9	1,01	29,8	6,07	21,7	602
4	5,276	23,6	0,99	31,4	5,94	25,2	602
5	3,796	19,0	0,98	23,1	6,08	32,1	618
6	7,551	31,5	1,00	44,1	5,84	18,6	586
$\bar{x}$	4,970	24,4	0,99	30,6	6,22	26,3	625
s	±1,384	± 4,5	±0,01	± 7,2	±0,43	± 4,4	± 40

Tabelle 16: Frischgewichte, TS- und Zn-Gehalte der Rattenhaare

Gruppe I: Versuchsbeginn					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)
1	0,257	72,6	36,2	141	194
2	0,295	71,5	53,5	182	254
3	0,306	83,6	54,8	179	214
4	0,333	75,5	53,1	160	211
5	0,292	77,1	46,8	160	208
6	0,271	76,2	47,8	176	231
$\bar{x}$	0,292	76,1	48,7	166	219
s	±0,026	± 4,3	± 6,9	± 16	± 21
Gruppe II: 5-tägige Depletion					
1	0,299	86,9	54,8	183	210
2	0,286	83,1	46,4	162	195
3	0,285	82,0	47,0	165	201
4	0,289	83,9	47,0	163	194
5	0,330	84,4	56,0	170	201
6	0,356	84,7	63,8	179	212
$\bar{x}$	0,308	84,2	52,5	170	202
s	±0,029	± 1,7	± 6,9	± 9	± 8
Gruppe III: 10-tägige Depletion					
1	0,334	82,7	60,0	180	218
2	0,178	81,2	29,8	167	205
3	0,400	80,2	64,1	160	200
4	0,278	82,9	46,0	165	199
5	0,340	78,6	52,8	155	197
6	0,350	80,9	53,5	153	189
$\bar{x}$	0,313	81,1	51,0	163	201
s	±0,076	± 1,6	±12,2	± 10	± 10
Gruppe IV: 15-tägige Depletion					
1	0,247	82,3	46,0	186	226
2	0,262	79,5	38,2	146	183
3	0,332	77,0	43,4	131	170
4	0,283	80,9	45,8	162	200
5	0,268	81,0	37,6	140	173
6	0,318	80,3	50,9	160	199
$\bar{x}$	0,285	80,2	43,6	154	192
s	±0,033	± 1,8	± 5,1	± 20	± 21

Tabelle 16: Haare Fortsetzung

Gruppe V: 20-tägige Depletion					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)
1	0,344	65,1	47,0	137	210
2	0,369	59,9	43,2	117	196
3	0,266	71,7	45,0	169	236
4	0,227	66,2	28,6	126	190
5	0,398	76,7	63,8	160	209
6	0,369	77,3	58,7	159	206
$\bar{x}$	0,329	69,5	47,7	145	208
s	±0,067	± 6,9	±12,4	± 21	± 16
Gruppe VI: 25-tägige Depletion					
1	0,403	46,8	39,6	98	210
2	0,329	56,4	36,0	109	194
3	0,402	68,4	52,8	131	192
4	0,449	60,6	52,2	116	192
5	0,447	72,8	64,0	143	197
6	0,471	59,8	60,2	128	214
$\bar{x}$	0,417	60,8	50,8	121	200
s	±0,050	± 9,1	±11,1	± 16	± 10
Gruppe VII: 30-tägige Depletion					
1	0,294	62,4	47,7	162	260
2	0,202	73,3	37,9	188	256
3	0,200	64,3	27,7	139	216
4	0,644	60,3	75,3	117	194
5	0,300	71,4	45,3	151	212
6	0,455	65,6	58,9	129	197
$\bar{x}$	0,349	66,2	48,8	148	222
s	±0,172	± 5,1	±16,6	± 25	± 29
Gruppe VIII: 35-tägige Depletion					
1	0,490	46,3	45,3	92	200
2	0,344	55,8	41,0	119	214
3	0,412	67,1	56,0	136	202
4	0,320	56,0	40,0	125	223
5	0,422	62,0	57,5	136	220
6	0,359	80,3	60,8	169	211
$\bar{x}$	0,391	61,3	50,1	130	212
s	±0,062	±11,7	± 9,1	± 25	± 9

Tabelle 16: Haare Fortsetzung

Gruppe IX: nach 15-tägiger Depletion mit Leitungswasser getränkt					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)
1	0,419	64,1	48,5	115,6	180
2	0,351	42,3	31,8	90,5	214
3	0,603	38,6	35,8	59,4	116
4	0,752	32,6	35,5	47,1	144
5	0,459	36,4	21,6	47,0	129
6	0,901	35,1	42,3	46,9	134
$\bar{x}$	0,581	41,5	35,9	67,8	153
s	±0,213	±11,5	± 9,2	±28,9	± 37
Gruppe X: nach 15-tägiger Depletion ZnSO <sub>4</sub> -Zusatz über Trinkwasser					
1	0,911	46,3	71,5	78,5	169
2	1,313	39,9	96,0	73,1	183
3	1,429	49,7	126,5	88,5	178
4	1,234	52,7	122,0	98,9	188
5	0,801	48,9	71,0	88,7	182
6	1,744	37,3	137,5	78,8	211
$\bar{x}$	1,239	45,8	104,1	84,4	185
s	±0,345	± 6,0	± 28,8	± 9,4	± 14
Gruppe XI: früh verendete Ratten					
1	0,224	93,2	38,0	170	182
2	0,290	92,6	44,0	152	164
3	0,146	92,5	23,9	164	177
4	0,344	91,2	53,2	155	170
5	0,260	93,1	48,6	187	201
6	0,351	92,9	56,8	162	174
$\bar{x}$	0,269	92,6	44,1	165	178
s	±0,077	± 0,7	±11,9	± 13	± 13
Gruppe XII: spät verendete Ratten					
1	0,254	92,5	33,0	130	140
2	0,231	92,8	39,5	171	184
3	0,094	93,2	15,4	164	177
4	0,047	93,4	8,0	170	182
5	0,214	93,3	40,8	191	205
6	0,243	93,5	35,1	144	154
$\bar{x}$	0,180	93,1	28,6	162	174
s	±0,088	± 0,4	±13,6	± 22	± 23

Tabelle 17: Gewichte, Asche- und Zn-Gehalte der Rattenrestkörper

Gruppe I: Versuchsbeginn					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in (µg/g)
1	29,42	3,24	676	23,0	710
2	30,85	3,36	755	24,5	727
3	32,44	3,20	703	21,7	677
4	32,54	3,13	720	22,1	706
5	35,62	3,42	808	22,7	664
6	38,65	3,37	858	22,2	658
$\bar{x}$	33,25	3,29	753	22,7	690
s	± 3,36	±0,11	± 69	± 1,0	± 28
Gruppe II: 5-tägige Depletion					
1	33,21	3,32	688	20,7	624
2	33,47	3,42	723	21,6	632
3	36,16	3,37	755	20,9	620
4	36,38	3,50	743	20,4	584
5	38,90	3,56	848	21,8	612
6	39,77	3,29	835	21,0	638
$\bar{x}$	36,32	3,41	765	21,1	618
s	± 2,70	±0,10	± 63	± 0,5	± 19
Gruppe III: 10-tägige Depletion					
1	35,47	3,63	685	19,3	532
2	35,38	3,92	720	20,4	519
3	39,39	3,82	810	20,6	539
4	39,48	3,65	725	18,4	503
5	41,01	3,97	868	21,2	534
6	42,18	3,71	763	18,1	487
$\bar{x}$	38,82	3,78	762	19,6	519
s	± 2,83	±0,14	± 67	± 1,3	± 20
Gruppe IV: 15-tägige Depletion					
1	34,46	4,22	655	19,0	451
2	39,48	4,27	748	18,9	444
3	39,88	4,14	755	18,9	457
4	40,20	3,74	705	17,5	469
5	40,82	4,12	750	18,4	446
6	45,17	4,17	885	19,6	469
$\bar{x}$	40,00	4,11	750	18,7	456
s	± 3,42	±0,19	± 76	± 0,7	± 11

Tabelle 17: Restkörper Fortsetzung

Gruppe V: 20-tägige Depletionsdauer					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	28,20	5,14	660	23,4	455
2	33,45	4,81	748	22,4	465
3	34,50	4,64	723	21,0	452
4	35,40	4,73	695	19,6	415
5	39,91	4,64	820	20,5	443
6	44,74	4,45	892	20,0	448
$\bar{x}$	36,03	4,74	756	21,2	446
s	± 5,68	±0,23	± 86	± 1,4	± 17
Gruppe VI: 25-tägige Depletionsdauer					
1	27,12	5,39	625	23,0	427
2	29,34	5,26	632	21,5	410
3	29,15	5,30	630	21,6	408
4	33,06	5,46	748	22,6	414
5	34,49	5,17	750	21,7	420
6	39,64	4,96	820	20,7	417
$\bar{x}$	32,13	5,26	701	21,9	416
s	± 4,57	±0,18	± 83	± 0,8	± 7
Gruppe VII: 30-tägige Depletionsdauer					
1	27,38	5,51	635	23,2	421
2	28,16	5,67	595	21,1	372
3	28,82	6,12	650	22,6	368
4	32,42	5,97	748	23,1	387
5	34,58	5,26	683	19,8	376
6	35,55	5,66	780	21,9	388
$\bar{x}$	31,15	5,70	682	21,9	385
s	± 3,50	±0,31	± 70	± 1,3	± 19
Gruppe VIII: 35-tägige Depletionsdauer					
1	27,74	5,84	570	20,5	352
2	30,41	5,87	600	19,7	336
3	30,66	6,08	695	22,7	373
4	30,78	5,67	663	21,5	380
5	34,24	5,87	760	22,2	378
6	34,74	5,72	725	20,9	365
$\bar{x}$	31,43	5,84	669	21,3	364
s	± 2,63	±0,14	± 73	± 1,1	± 17

Tabelle 17: Restkörper Fortsetzung

Gruppe IX: nach 15-tägiger Depletion mit Leitungswasser getränkt					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	41,21	4,83	795	19,3	400
2	41,20	4,58	788	19,1	417
3	43,92	4,90	855	19,5	398
4	46,00	4,72	905	19,7	417
5	57,84	4,20	928	16,0	382
6	74,43	4,02	1193	16,0	399
$\bar{x}$	50,77	4,54	911	18,3	402
s	±13,13	±0,36	±149	± 1,7	± 13
Gruppe X: nach 15-tägiger Depletion ZnSO <sub>4</sub> -Zusatz über Trinkwasser					
1	98,64	3,57	2060	20,9	586
2	97,09	3,50	2110	21,7	620
3	96,31	3,72	2180	22,6	609
4	109,47	3,53	2515	23,0	650
5	109,13	3,43	2575	23,6	689
6	142,09	3,30	3190	22,4	680
$\bar{x}$	108,79	3,51	2438	22,4	639
s	± 17,35	±0,14	± 426	± 1,0	± 41
Gruppe XI: früh verendete Ratten					
1	26,35	5,03	642	24,4	484
2	26,88	5,34	625	23,2	435
3	29,95	4,96	720	24,0	489
4	30,16	5,11	758	25,1	492
5	32,00	4,78	717	22,4	469
6	34,66	4,79	750	21,6	452
$\bar{x}$	30,00	5,00	702	23,5	470
s	± 3,12	±0,21	± 56	± 1,3	± 23
Gruppe XII: spät verendete Ratten					
1	24,31	5,96	517	21,3	357
2	26,42	5,74	597	22,6	394
3	27,77	5,53	567	20,4	369
4	28,19	6,16	597	21,2	344
5	28,00	5,50	662	23,6	430
6	28,56	5,99	632	22,1	369
$\bar{x}$	27,21	5,81	595	21,9	377
s	± 1,60	±0,26	± 50	± 1,2	± 30

**Tabelle 18:** Gewichte, Asche- und Zn-Gehalte der Rattengesamtkörper, rechnerisch ermittelt aus den Einzelwerten der Tabellen 12 bis 17

Gruppe I: Versuchsbeginn					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	32,94	3,21	832	25,2	787
2	34,48	3,34	954	27,7	830
3	36,46	3,17	898	24,6	778
4	36,35	3,12	915	25,2	807
5	40,18	3,38	1006	25,0	742
6	43,72	3,36	1062	24,3	725
$\bar{x}$	37,36	3,26	945	25,3	778
s	± 3,95	± 0,11	± 82	± 1,2	± 40
Gruppe II: 5-tägige Depletion					
1	37,21	3,29	860	23,1	703
2	37,86	3,37	887	23,4	695
3	40,52	3,34	921	22,7	680
4	40,79	3,48	907	22,2	640
5	43,92	3,55	1043	23,7	670
6	44,54	3,28	1030	23,1	704
$\bar{x}$	40,81	3,39	941	23,0	682
s	± 3,01	± 0,11	± 77	± 0,5	± 25
Gruppe III: 10-tägige Depletion					
1	39,84	3,62	854	21,4	592
2	40,15	3,92	862	21,5	548
3	44,63	3,80	991	22,2	584
4	44,70	3,63	880	19,7	542
5	46,31	3,98	1045	22,6	567
6	47,36	3,75	933	19,7	526
$\bar{x}$	43,83	3,78	927	21,2	560
s	± 3,14	± 0,15	± 77	± 1,2	± 26
Gruppe IV: 15-tägige Depletion					
1	39,23	4,20	821	20,9	498
2	44,61	4,29	911	20,4	476
3	44,94	4,17	915	20,4	488
4	45,19	3,78	859	19,0	502
5	46,13	4,11	893	19,4	471
6	50,90	4,22	1060	20,8	493
$\bar{x}$	45,17	4,13	910	20,2	488
s	± 3,72	± 0,18	± 82	± 0,8	± 12

Tabelle 18: Gesamtkörper Fortsetzung

Gruppe V: 20-tägige Depletion					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	32,31	5,08	821	25,4	500
2	37,88	4,80	898	23,7	424
3	39,29	4,63	873	22,2	480
4	40,14	4,78	839	20,9	437
5	44,45	4,68	994	22,4	477
6	50,38	4,52	1076	21,4	473
$\bar{x}$	40,74	4,75	917	22,7	465
s	± 6,14	±0,19	± 99	± 1,6	± 29
Gruppe VI: 25-tägige Depletion					
1	30,72	5,38	761	24,8	461
2	33,15	5,28	755	22,8	431
3	33,36	5,24	780	23,4	446
4	37,84	5,45	904	23,9	438
5	39,42	5,16	909	23,0	447
6	45,58	4,92	989	21,7	441
$\bar{x}$	36,68	5,24	849	23,3	444
s	± 5,42	±0,19	± 98	± 1,0	± 10
Gruppe VII: 30-tägige Depletion					
1	31,17	5,47	771	24,7	452
2	32,40	5,62	714	22,0	392
3	32,87	6,14	776	23,6	385
4	38,17	5,83	931	24,4	418
5	39,44	5,23	825	20,9	400
6	41,01	5,60	958	23,4	417
$\bar{x}$	35,84	5,65	829	23,2	411
s	± 4,19	±0,31	± 96	± 1,5	± 24
Gruppe VIII: 35-tägige Depletion					
1	32,12	5,76	708	22,0	383
2	34,99	5,86	731	20,9	357
3	35,07	6,06	836	23,8	393
4	36,08	5,53	794	22,0	398
5	38,68	5,94	915	23,6	398
6	39,80	5,68	881	22,1	390
$\bar{x}$	36,12	5,80	811	22,4	386
s	± 2,77	±0,19	± 82	± 1,1	± 16

Tabelle 18: Gesamtkörper Fortsetzung

Gruppe IX: nach 15-tägiger Depletion mit Leitungswasser getränkt					
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	47,44	4,78	992	20,9	437
2	47,14	4,56	939	19,9	436
3	50,51	4,84	1017	20,1	416
4	53,05	4,65	1077	20,3	436
5	64,94	4,26	1088	16,8	393
6	84,23	4,05	1400	16,6	410
$\bar{x}$	57,88	4,52	1086	19,1	422
s	±14,46	±0,31	± 164	± 1,9	± 18
Gruppe X: nach 15-tägiger Depletion ZnSO <sub>4</sub> -Zusatz über Trinkwasser					
1	111,3	3,66	2447	22,0	601
2	110,9	3,56	2554	23,0	646
3	110,2	3,78	2637	23,9	633
4	125,0	3,61	3035	24,3	673
5	123,8	3,51	3062	24,7	705
6	164,6	3,34	3889	23,6	706
$\bar{x}$	124,3	3,58	2937	23,6	661
s	± 20,8	±0,14	± 530	± 1,0	± 42
Gruppe XI: früh verendete Ratten					
1	28,76	5,14	758	26,4	513
2	29,34	5,49	746	25,4	463
3	32,51	5,08	832	25,6	504
4	33,05	5,22	898	27,2	521
5	34,71	4,86	843	24,3	500
6	37,91	4,93	899	23,7	481
$\bar{x}$	32,71	5,12	830	25,4	497
s	± 3,41	±0,22	± 66	± 1,3	± 21
Gruppe XII: spät verendete Ratten					
1	26,51	6,02	628	23,7	394
2	29,00	5,89	708	24,4	414
3	30,02	5,74	647	21,6	375
4	31,30	6,28	680	21,7	346
5	30,61	5,74	769	25,1	437
6	31,26	6,18	751	24,0	389
$\bar{x}$	29,78	5,97	697	23,4	393
s	± 1,82	±0,22	± 56	± 1,4	± 31

Tabelle 19: Diätzuteilung sowie Wasserverbrauch der Kontroll-, Depletions- und Repletionsgruppen in Versuch 2

Versuchs- zeitraum in Wochen	zugeteilte Diätmengen pro Ratte und Tag (g)					
	Kontroll- tiere	Deple- tions- tiere	nach 30 Tagen Depl. repletiert	nach 42 Tagen repletiert		
	10 µg Zn pro ml	— —	10 µg Zn pro ml	2,5 µg Zn pro ml	5 µg Zn pro ml	10 µg Zn pro ml
1	5,8	4,5	--	--	--	--
2	8,0	5,0	--	--	--	--
3	11,0	5,5	--	--	--	--
4	11,5	5,0	--	--	--	--
5	12,0	5,0	6,5	--	--	--
6	14,0	5,0	12,0	--	--	--
7	15,0	--	14,5	8,0	8,0	8,0
8	15,0	--	14,5	11,3	11,3	11,3
9	15,0	--	14,5	11,0	11,0	11,0
10	15,0	--	14,5	13,0	13,0	13,0

Versuchs- zeitraum in Wochen	mittlere Wasseraufnahme pro Ratte und Tag (ml)					
1	12,4	8,5	--	--	--	--
2	17,5	9,6	--	--	--	--
3	23,9	9,5	--	--	--	--
4	32,5	9,2	--	--	--	--
5	29,9	9,4	17,5	--	--	--
6	30,9	7,5	21,4	--	--	--
7	23,4	--	22,0	15,7	17,9	17,9
8	24,4	--	21,5	15,9	19,5	19,1
9	23,3	--	25,3	21,4	18,9	19,8
10	21,5	--	25,0	20,1	19,4	24,5

Tabelle 20: mittlere Lebendgewichte der Zulage-, Depletions-,  
und Repletionstiere in Versuch 2

A) Kontrolltiere:

Ratten mit Zn-Supplementierung (10 µg/ml) im Trinkwasser

Versuchsbeginn: n=28

Versuchsende : n= 5

Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)	Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)	Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)
0	45	28	152	51	230
2	48	29	156	52	233
4	54	30	156	53	238
6	62	31	161	54	242
7	66	32	164	56	247
9	74	33	166	57	251
11	81	35	172	58	256
12	86	36	175	59	261
14	94	37	176	60	263
15	103	38	181	61	262
16	105	39	182	63	268
17	115	40	190	64	272
18	117	42	198	65	273
19	118	43	201	66	275
21	126	44	203	67	276
23	133	45	205	68	280
24	139	47	215	70	±284
25	141	48	216		8,5
26	143	50	225		

B) Depletionstiere

Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)	Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)	Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)
0	45	17	58	31	57
2	48	18	58	32	57
4	51	19	57	33	57
6	53	21	57	35	58
7	54	23	58	36	56
9	57	24	59	37	57
11	56	25	58	38	56
12	56	26	57	39	56
14	57	28	57	40	56
15	58	29	57	42	55
16	57	30	57		

Tabelle 20: Fortsetzung

C) Repletionstiere

a) nach 30-tägiger Depletion aus Gruppe B abgezweigt (6 Tiere)  
und 40 Tage repletiert (mit 10 µg Zn/ml Tränke)

Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)	Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)	Versuchs- tage	Ø-Gewicht (g)
30	56	43	121	57	183
31	62	44	124	58	187
32	68	45	131	59	190
33	75	47	144	60	194
35	83	48	149	61	197
36	89	50	160	63	201
37	92	51	162	64	206
38	98	52	168	65	209
39	98	53	172	66	211
40	106	54	175	67	214
42	119	56	180	68	217
				70	228
					±20,4

b) nach 42-tägiger Depletion aus Gruppe B zur Repletion abgezweigt

Vers. tage	Ø-Gewicht je Ratte in g			Vers. tage	Ø-Gewicht je Ratte in g		
	2,5µg Zn pro ml (n=6)	5,0µg Zn pro ml (n=6)	10,0µg Zn pro ml (n=6)		2,5µg Zn pro ml (n=6)	5,0µg Zn pro ml (n=6)	10,0µg Zn pro ml (n=6)
43	61	60	61	58	111	133	132
44	64	64	65	59	113	135	134
45	67	70	70	60	117	141	142
47	74	81	81	61	119	141	142
48	78	85	86	63	125	148	149
50	83	97	98	64	129	155	153
51	85	101	103	65	133	157	157
52	88	104	106	66	137	160	161
53	93	109	110	67	140	166	165
54	94	113	114	68	144	169	168
56	100	122	121	70	153	180	181
57	105	127	124		±17,5	±21,4	±13,0

Tabelle 21: Ergebnisse der Serum-Zinkanalysen aus Versuch 2

1. Kontrolltiere\*

2. Depletionstiere

Vers.- dauer Tage	lfd. Analys- Nr.	Zahl der Tiere	Zinkgehalt Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serum- asche ( $\mu\text{g/g}$ )	Vers.- dauer Tage	Gruppe	Zahl der Tiere	Zinkgehalt Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serum- asche ( $\mu\text{g/g}$ )
0	1	10	2,33	236	0	I	10	2,33	236
11	2	3	1,81	199	2	II	10	1,63	170
11	3	2	2,13	237	4	III	10	1,25	136
14	4	1	2,04	234	8	IV	6	1,54	161
17	5	4	2,29	263	17	V	6	0,90	95
17	6	3	2,21	260	25	VI	6	1,42	152
21	7	2	1,78	193	30	VII	6	1,35	156
21	8	2	2,81	318	35	VIII	6	0,88	98
21	9	2	2,36	272	42	IX	6	1,18	123
28	10	1	2,36	279					
35	11	1	1,75	217					
42	12	1	2,30	277					
70	13	1	1,94	226					
70	14	1	1,72	188					
70	15	1	2,12	231					
70	16	1	1,70	185					

\*) Zur Zn-Mangeldiät 10  $\mu\text{g}$  Zn-Zusatz pro ml Tränke

3. Repletionstiere

3.1 Gruppe I (10  $\mu\text{g}$  Zn/ml)

3.2 Gruppe II (2,5  $\mu\text{g}$  Zn/ml)

Probe Nr.	Zahl der Tiere	Zinkgehalt Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serum- asche ( $\mu\text{g/g}$ )
1	2	1,82	220
2	2	1,62	178
3	1	1,57	179
4	1	1,90	216
5	1	1,76	199
$\bar{x}$	-	1,73	198
s	-	$\pm 0,14$	$\pm 20$

Probe Nr.	Zahl der Tiere	Zinkgehalt Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serum- asche ( $\mu\text{g/g}$ )
1	2	1,42	164
2	2	1,46	169
3	1	1,60	186
4	1	1,27	150
$\bar{x}$	-	1,44	167
s	-	$\pm 0,14$	$\pm 15$

3.3 Gruppe III (5,0  $\mu\text{g}$  Zn/ml)

3.4. Gruppe IV (10,0  $\mu\text{g}$  Zn/ml)

1	2	1,52	177
2	2	1,42	175
3	1	1,88	222
4	1	1,94	232
$\bar{x}$	-	1,69	201
s	-	$\pm 0,26$	$\pm 30$

1	2	1,98	225
2	2	1,98	220
3	2	1,94	218
4	1	1,86	212
$\bar{x}$	-	1,94	219
s	-	$\pm 0,06$	$\pm 5$

Tabelle 22: Hämoglobingehalte des Rattenblutes in Versuch 2

A) Kontrolltiere<sup>1)</sup>

Versuchs- dauer in Tagen	Grup- pen Nr.	g Hb/100 ml Blut							
		Einzeltiere						gesamt	
		1	2	3	4	5	6	x	s
0	I	13,12	13,22	10,45	---	---	---	12,26	±1,57
11	II	13,29	13,66	13,00	14,15	13,39	---	13,50	±0,43
17	III	14,04	14,97	14,62	13,05	14,74	14,35	14,29	±0,69
21	IV	14,92	15,60	15,62	14,64	15,60	15,62	15,33	±0,44
70	V	15,52	15,78	15,78	16,05	16,52	---	15,93	±0,38

B) Depletionstiere

0	I	13,12	13,22	10,45	---	---	---	12,26	±1,57
2	II	12,55	14,18	13,50	14,90	12,05	12,75		
	IIa	12,45	11,55	---	---	---	---	12,99	±1,12
4	III	13,80	13,10	12,18	12,85	12,85	11,78		
	IIIa	13,15	13,25	11,72	12,92	---	---	12,76	±0,67
6	IV	14,89	14,60	14,10	13,49	14,22	13,97		
	IVa	13,25	14,38	---	---	---	---	14,11	±0,54
8	V	16,17	15,40	14,89	14,94	13,82	15,46	15,11	±0,78
11	VI	15,89	15,72	14,57	17,05	15,60	15,36	15,70	±0,81
14	VII	16,95	18,17	16,16	17,39	18,10	16,17	17,16	±0,89
17	VIII	17,00	16,59	17,62	16,37	15,29	17,20	16,68	±0,81
21	IX	17,06	17,47	18,22	18,12	18,01	16,50	17,56	±0,68
25	X	19,09	17,82	17,72	17,29	16,36	18,05	17,72	±0,90
30	XI	19,43	18,09	18,90	18,10	16,15	18,32	18,16	±1,12
35	XII	19,28	18,90	18,14	16,47	17,82	16,60	17,87	±1,16
42	XIII	20,07	19,17	19,19	18,14	17,48	16,85	18,48	±1,21

C) Repletionstiere

Depl.Repl.

30	40	I <sup>2)</sup>	15,32	15,04	15,64	16,54	16,28	15,92	15,79	±0,32
42	28	II <sup>3)</sup>	15,60	15,70	14,99	16,05	15,71	15,75	15,63	±0,35
42	28	III <sup>4)</sup>	13,27	14,78	14,12	14,35	14,14	14,57	14,20	±0,52
42	28	IV <sup>5)</sup>	13,28	14,18	14,08	14,40	14,45	14,33	14,12	±0,43

1) 10 µg Zn-Zusatz pro ml Tränke

2) Repletion mit 10 µg Zn-Zusatz pro ml Tränke

3) Repletion mit 2,5 µg Zn-Zusatz pro ml Tränke

4) Repletion mit 5,0 µg Zn-Zusatz pro ml Tränke

5) Repletion mit 10 µg Zn-Zusatz pro ml Tränke

Tabelle 23: Diätzuteilung sowie Wasserverbrauch in Versuch 3

Versuchs- zeitraum	Zinkgehalte der Diät (mg/kg TS)																
	Tage	2,3	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10	11	12	15	20	50	100	500
a) zugeteilte Diätmengen pro Ratte und Tag (g)																	
1.- 5.	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.-10.	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11.-15.	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
16.-20.	5	6	7	8	9	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
21.-25.	5	5	7	9	9	11	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
26,-31.	6	7	9	11	13	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
b) mittlere Wasseraufnahme pro Ratte und Tag (ml)																	
1.- 5.	9,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.-10.	10,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11.-15.	8,3	11,0	10,5	9,5	12,0	13,3	16,8	15,1	15,6	16,2	15,2	16,0	14,8	16,2	15,1	14,4	
16.-20.	8,4	11,9	13,1	12,4	16,8	17,4	23,7	18,9	19,1	21,2	22,4	20,4	19,4	21,7	21,8	19,9	
21.-25.	8,0	11,7	14,6	19,6	21,6	19,3	24,8	20,4	25,9	24,3	26,4	21,3	21,8	24,1	20,7	23,8	
26.-31.	8,1	12,8	15,8	17,8	25,8	21,3	31,8	25,2	30,5	25,8	28,7	25,5	24,6	27,0	23,9	22,4	

Tabelle 24: Mittlere Lebendgewichtsentwicklung der Ratten in g (Versuch 3)

Vers.- Tage	Zinkgehalte der Diät (mg/kg TS)															
	2,2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	20	50	100	500
0	41															
1	43															
3	47															
4	48															
5	49															
6	50															
7	50															
10	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
12	55	57	59	56	57	59	61	60	58	61	62	60	59	58	56	58
13	55	58	60	57	60	61	63	62	63	63	62	63	62	62	60	63
14	55	57	59	58	61	66	66	65	66	66	66	66	65	65	64	66
16	55	59	63	60	65	69	74	74	73	73	75	75	75	74	73	76
17	56	63	65	64	72	77	84	80	80	78	84	82	81	81	80	84
18	56	63	64	64	77	85	86	83	81	86	87	87	85	85	84	88
19	57	63	66	65	76	81	88	89	87	85	90	91	92	89	89	94
20	56	63	67	66	78	83	93	93	92	91	95	96	97	94	95	99
21	56	64	69	74	80	86	97	97	96	94	100	101	102	97	98	106
22	56	65	70	74	80	89	102	101	104	99	104	105	107	104	104	108
23	56	65	72	80	82	91	107	107	109	105	112	111	113	108	109	111
24	56	67	72	82	86	95	112	111	114	109	115	116	118	114	115	120
25	56	67	74	83	91	97	116	117	117	112	121	120	123	119	119	124
26	56	68	76	84	92	100	123	120	121	116	126	127	129	124	126	129
27	57	68	76	86	103	103	128	124	124	120	130	130	132	130	129	133
28	57	68	81	86	108	105	132	130	128	123	137	135	139	135	134	137
29	57	68	83	88	107	107	134	131	132	125	136	136	142	137	136	141
30	58	71	84	90	113	110	140	136	137	131	143	143	146	143	142	146
31	58	72	82	91	115	114	143	141	140	135	148	147	152	147	147	151

Die Zahl der Tiere beträgt bei der Gruppe mit 2,2 mg Zn/kg Diät 129 bis zum 10. Versuchstag und 14 bis Versuchsende. Alle übrigen Gruppen setzen sich aus je 7 Tieren zusammen.

Tabelle 25a: Lebendgewichte der Einzeltiere am 24. Versuchstag (Versuch 3)

Diät Zn-Gehalt (mg/kg TS)	Lebendgewichte (g)							$\bar{x}$	s
	Tiernummer								
	1	2	3	4	5	6	7		
2,2	43	44	45	46	47	50	55	56,1	±10,4
2,2a*	58	59	63	65	66	70	74		
3	52	53	64	66	75	78	80	66,9	±11,4
4	62	65	66	67	75	77	88	71,4	± 9,1
5	65	68	86	86	87	96	--	81,3	±12,1
6	77	82	85	87	90	92	--	85,5	± 5,5
7	65	88	95	101	102	105	106	94,6	±14,5
8	95	104	107	108	113	120	133	111,4	±12,2
9	87	97	107	107	120	122	136	110,9	±16,5
10	77	115	115	116	117	140	---	113,3	±20,3
11	96	102	106	106	108	120	125	109,0	±10,1
12	108	109	113	115	117	121	126	115,6	± 6,4
15	95	110	115	120	123	126	126	116,4	±11,1
20	113	114	115	117	118	124	127	118,3	± 5,3
50	95	110	113	114	116	117	131	113,7	±10,6
100	101	109	116	116	118	119	120	114,1	± 6,8
500	105	111	117	118	122	125	131	118,4	± 8,7

Tabelle 25b: Lebendgewichte der Einzeltiere zu Versuchsende von Versuch 3

Diät Zn-Gehalt (mg/kg TS)	Lebendgewichte (g)							$\bar{x}$	s
	Tiernummer								
	1	2	3	4	5	6	7		
2,2	39	44	47	50	54	56	56		
2,2a*	58	61	64	65	65	75	87	58,6	±12,5
3	53	56	63	80	82	84	85	71,8	±14,0
4	68	77	79	83	84	91	93	82,0	± 8,7
5	69	76	80	99	104	--	--	85,6	±15,1
6	106	108	110	115	127	--	--	113,3	± 8,4
7	70	106	112	118	124	128	130	112,8	±20,6
8	132	132	135	142	146	154	---	140,1	± 8,9
9	110	122	130	132	151	155	169	138,5	±20,8
10	98	138	139	144	146	163	---	138,0	±21,6
11	123	125	127	131	132	143	144	132,0	± 8,4
12	134	138	139	144	144	149	156	143,6	± 7,4
15	119	134	139	146	150	156	156	142,7	±13,2
20	137	139	143	148	152	155	157	147,2	± 7,9
50	121	139	140	142	144	150	162	142,5	±12,4
100	132	139	140	146	147	149	151	143,3	± 6,7
500	133	138	143	146	151	157	160	146,8	± 9,8

\*) Die Depletionsgruppe besteht aus 14 Tieren, Reihe a bezeichnet die Tiere 8-14

Tabelle 26: Zinkanalysen des Rattenserums aus Versuch 3

Gruppe I: Versuchsbeginn					
Probe* Nr.	TS (%)	Asche (%)	Zn im Serum (µg/ml)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	6,48	0,95	1,36	20,6	140,5
2	6,49	0,92	1,56	23,8	168,1
$\bar{x}$	6,48	0,93	1,46	22,2	154,3
s	±0,01	±0,02	±0,14	± 2,3	± 19,5
Gruppe II/III: Depletion (2,2 mg Zn/kg TS)					
1	7,30	0,95	0,86	11,6	89,6
2	6,40	0,89	0,87	13,5	97,2
3	7,21	0,92	0,80	10,8	84,7
$\bar{x}$	6,97	0,92	0,84	12,0	90,5
s	±0,49	±0,03	±0,04	± 1,4	± 6,3
Zulagegruppen: Gruppe IV: (3 mg Zn/kg TS)					
1	7,19	0,91	0,96	13,2	104,4
2	7,14	0,95	0,76	10,6	79,5
$\bar{x}$	7,16	0,93	0,86	11,9	91,9
s	±0,04	±0,03	±0,14	± 1,8	±17,6
Gruppe V: (4 mg Zn/kg TS)					
1	7,02	0,94	0,77	10,9	81,3
2	7,09	0,90	0,73	10,1	80,0
3	7,18	0,94	0,74	10,0	76,4
$\bar{x}$	7,10	0,93	0,75	10,4	79,2
s	±0,08	±0,02	±0,02	± 0,5	± 2,5
Gruppe VI: (5 mg Zn/kg TS)					
1	7,11	0,90	0,68	9,4	74,9
2	7,41	1,02	0,54	7,3	53,1
3	7,83	1,11	0,92	11,7	82,5
$\bar{x}$	7,45	1,01	0,71	9,5	70,2
s	±0,36	±0,10	±0,19	±2,2	±15,3

\*) Je Probe wurde in den Gruppen I und II das getrennt gewonnene Serum von  $\emptyset$  4, in den folgenden Gruppen von 1-2 Tieren verwendet, damit je Einzelbestimmung mindestens 2,0 ml Serum verfügbar waren.

Tabelle 26: Fortsetzung

Gruppe VII: (6 mg Zn/kg TS)					
Probe Nr.	TS (%)	Asche (%)	Zn im Serum (µg/ml)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	6,98	0,98	1,12	15,8	112,9
2	6,87	0,96	0,92	13,3	94,6
3	6,84	0,99	1,18	17,2	119,2
4	7,34	1,05	0,88	11,8	82,7
$\bar{x}$	7,01	1,00	1,02	14,5	102,4
s	±0,23	±0,04	±0,15	± 2,4	±16,7
Gruppe VIII: (7 mg Zn/kg TS)					
1	7,10	0,96	0,88	12,2	90,9
2	7,07	0,95	0,78	10,9	80,9
3	6,98	0,93	0,80	11,4	85,6
4	7,04	0,93	0,75	10,6	80,2
5	7,36	0,90	1,01	13,6	111,1
$\bar{x}$	7,11	0,93	0,84	11,7	89,7
s	±0,15	±0,02	±0,10	± 1,2	±12,7
Gruppe IX: (8 mg Zn/kg TS)					
1	6,95	1,02	1,36	19,5	133
2	7,24	0,97	1,12	15,3	113
3	7,01	1,01	1,48	20,8	144
4	6,93	0,99	1,14	16,3	114
5	6,88	0,98	1,26	18,1	127
6	7,44	1,05	1,27	17,1	121
$\bar{x}$	7,08	1,00	1,27	17,8	125
s	±0,22	±0,03	±0,14	± 2,0	± 12
Gruppe X: (9 mg Zn/kg TS)					
1	6,93	0,95	0,98	14,0	102
2	6,94	0,92	1,12	16,1	121
3	6,72	0,92	1,20	17,8	129
4	6,98	0,94	1,09	15,6	117
5	7,76	0,98	1,05	13,4	106
$\bar{x}$	7,07	0,94	1,09	15,4	115
s	±0,40	±0,02	±0,08	± 1,7	± 11
Gruppe XI: (10 mg Zn/kg TS)					
1	6,90	0,92	1,32	19,0	143
2	6,86	0,91	1,26	18,2	136
3	6,93	0,93	1,10	15,7	116
4	6,88	0,90	1,30	19,0	144
5	6,89	0,94	1,80	26,1	192
6	7,33	0,98	1,65	22,4	168
$\bar{x}$	6,96	0,93	1,40	20,0	150
s	±0,18	± 0,03	±0,26	± 3,6	± 26

Tabelle 26: Fortsetzung

Gruppe XII: (11 mg Zn/kg TS)					
Probe Nr.	TS (%)	Asche (%)	Zn im Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Zn in TS ( $\mu\text{g/g}$ )	Zn in Asche ( $\mu\text{g/g}$ )
1	7,45	0,98	1,48	20,0	153
2	7,30	0,98	1,66	23,0	171
3	7,24	0,96	1,60	22,3	168
4	7,23	0,98	1,64	22,8	169
5	7,17	1,00	1,42	19,9	144
6	7,62	1,05	1,67	22,0	159
$\bar{x}$	7,33	0,99	1,58	21,7	160
s	$\pm 0,17$	$\pm 0,03$	$\pm 0,10$	$\pm 1,4$	$\pm 11$
Gruppe XIII: (12 mg Zn/kg TS)					
1	7,04	0,98	1,76	24,7	178
2	6,97	0,98	1,88	26,6	190
3	6,74	0,96	1,52	22,5	158
4	6,96	0,98	1,68	24,1	172
5	6,91	0,99	1,76	25,3	177
6	7,51	1,03	1,78	23,5	172
$\bar{x}$	7,02	0,98	1,73	24,4	174
s	$\pm 0,26$	$\pm 0,02$	$\pm 0,12$	$\pm 1,4$	$\pm 10$
Gruppe XIV: (15 mg Zn/kg TS)					
1	7,07	0,98	1,60	22,4	162
2	6,63	0,98	1,60	24,1	163
3	6,90	0,94	1,40	20,2	148
4	6,78	0,93	1,48	21,6	157
5	6,77	0,97	1,54	22,8	158
6	6,72	0,97	1,60	23,5	163
7	7,63	1,03	1,76	23,1	170
$\bar{x}$	6,93	0,97	1,57	22,5	160
s	$\pm 0,34$	$\pm 0,03$	$\pm 0,11$	$\pm 1,3$	$\pm 7$
Gruppe XV: (20 mg Zn/kg TS)					
1	6,99	0,92	1,60	23,0	175
2	7,05	0,95	1,62	23,0	170
3	6,81	0,97	1,78	26,2	183
4	6,66	0,98	1,68	25,3	171
5	6,68	0,99	1,60	24,3	163
6	6,81	1,07	1,56	23,2	148
$\bar{x}$	6,83	0,98	1,64	24,2	168
s	$\pm 0,16$	$\pm 0,05$	$\pm 0,08$	$\pm 1,3$	$\pm 12$

Tabelle 26: Fortsetzung

Gruppe XVI: (50 mg Zn/kg TS)					
Probe Nr.	TS (%)	Asche (%)	Zn im Serum (µg/ml)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	6,71	0,99	1,56	23,1	157
2	6,68	0,98	1,80	26,8	183
3	6,88	1,00	1,80	27,2	188
4	6,78	0,96	1,56	22,9	162
5	6,68	0,98	1,66	24,6	169
6	6,75	0,94	1,29	19,0	137
7	6,75	0,94	1,70	25,6	183
$\bar{x}$	6,75	0,97	1,62	24,2	168
s	±0,07	±0,02	±0,18	± 2,8	± 18
Gruppe XVII: (100 mg Zn/kg TS)					
1	6,99	0,93	2,16	30,8	231
2	7,02	0,97	2,10	30,0	218
3	6,96	0,93	1,88	27,0	203
4	6,57	0,96	1,66	25,3	173
5	6,63	0,94	1,92	28,8	202
6	6,81	0,95	1,64	24,1	173
7	6,62	0,96	2,16	32,6	225
$\bar{x}$	6,80	0,95	1,93	28,4	204
s	±0,19	±0,01	±0,23	± 3,0	± 23
Gruppe XVIII: (500 mg Zn/kg TS)					
1	6,95	0,91	4,84	69,2	531
2	6,91	0,98	4,12	59,4	420
3	7,01	0,95	4,14	58,8	435
4	6,69	0,93	3,58	53,2	384
5	6,87	0,95	3,82	55,2	398
6	7,34	0,99	3,56	40,1	297
7	6,90	1,08	3,23	51,2	328
$\bar{x}$	6,95	0,97	3,90	55,3	399
s	±0,20	±0,06	±0,53	± 8,9	± 76

Tabelle 27: Frischgewichte, TS- und Aschegehalte sowie Zn-Gehalte der Rattenlebern aus Versuch 3

Gruppe I: Versuchsbeginn							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	1,16	21,3	1,68	74,5	64,1	301,4	3820
2	1,09	21,8	1,00	50,5	46,3	212,2	4630
3	1,03	22,2	1,18	46,0	44,7	201,3	3800
4	1,38	22,7	1,01	61,5	44,4	195,2	4390
5	1,98	25,8	1,36	74,5	37,7	146,4	2780
6	1,46	25,0	1,10	60,0	41,0	163,5	3730
7	2,68	24,3	1,13	68,0	25,3	104,3	2240
8	1,68	23,1	1,16	51,0	30,4	131,4	2630
9	2,63	25,1	1,14	78,5	29,9	119,0	2620
10	2,56	24,7	1,19	74,0	28,8	116,9	2430
11	3,07	25,3	1,14	74,0	24,1	95,2	2120
12	2,82	26,3	1,23	76,5	27,1	102,9	2210
$\bar{x}$	1,96	23,9	1,19	65,8	37,0	157,4	3120
s	±0,75	± 1,7	±0,18	±11,5	±11,8	±60,8	± 900
Gruppe II: 10-tägige Depletion (2,2 mg Zn/kg TS)							
1	1,36	25,4	1,38	42,0	30,8	121,2	2220
2	1,66	30,2	1,50	47,0	28,4	93,9	1900
3	1,44	27,8	1,32	44,5	30,9	110,8	2340
4	1,44	28,3	1,43	45,5	31,5	111,4	2210
5	1,38	28,7	1,43	44,0	31,9	111,0	2220
6	2,18	29,4	1,46	71,0	32,5	110,4	2230
7	1,99	29,4	1,38	63,5	31,9	108,3	2320
8	2,10	29,4	1,45	61,0	29,0	98,7	2000
9	1,98	29,3	1,54	61,5	31,1	106,0	2020
10	2,17	30,2	1,47	67,0	30,9	102,4	2110
$\bar{x}$	1,77	28,8	1,44	54,7	30,9	107,4	2160
s	±0,35	± 1,4	±0,06	±11,1	± 1,3	± 7,7	± 145

Tabelle 27: Fortsetzung

Gruppe III:							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	1,76	30,5	1,42	49,0	27,8	93,6	1950
2	2,21	29,4	1,22	49,0	22,2	75,3	1820
3	2,15	28,5	1,37	46,5	21,6	75,6	1580
4	2,29	29,3	1,39	53,0	23,1	79,0	1670
5	2,36	29,0	1,39	61,0	25,9	89,2	1860
6	2,47	30,5	1,44	57,5	23,2	76,3	1610
7	2,37	30,0	1,40	58,5	24,6	83,4	1760
8	1,99	31,4	1,57	52,5	26,3	84,0	1680
9	1,93	30,4	1,55	53,0	27,4	90,1	1770
10	2,28	30,0	1,59	62,5	27,5	91,4	1730
11	2,74	31,0	1,27	63,5	23,2	74,9	1820
12	2,67	29,8	1,47	63,0	23,6	79,2	1600
13	3,29	30,8	1,44	74,5	22,7	73,6	1560
14	3,89	30,1	1,47	85,0	21,8	72,5	1490
$\bar{x}$	2,46	30,0	1,43	59,2	24,4	81,3	1710
s	±0,56	± 0,8	±0,10	±10,5	± 2,2	± 7,3	± 131
Zulagegruppen: nach 10-tägiger Depletion auf Zulagen umgestellt							
Gruppe IV: 3 mg Zn/kg TS							
1	1,92	30,2	1,55	59,5	31,0	102,4	2000
2	2,59	29,2	1,48	61,0	23,6	80,8	1590
3	2,28	29,3	1,57	64,0	28,1	95,8	1790
4	4,06	29,8	1,33	81,0	19,9	67,0	1500
5	4,04	28,9	1,44	87,5	21,7	75,1	1510
6	3,73	30,6	1,53	90,0	24,1	78,7	1580
7	3,68	30,4	1,48	84,5	23,0	75,7	1550
$\bar{x}$	3,18	29,8	1,48	75,4	24,5	82,2	1650
s	±0,90	± 0,6	±0,08	±13,3	± 3,8	±12,4	± 184
Gruppe V: 4 mg Zn/kg TS							
1	2,84	29,5	1,55	66,5	23,4	79,3	1510
2	3,08	30,7	1,59	78,0	25,3	82,6	1590
3	3,15	29,5	1,59	76,0	24,1	81,7	1520
4	3,40	31,0	1,51	86,5	25,5	82,1	1680
5	3,82	31,0	1,56	90,0	23,6	76,1	1520
6	4,32	30,9	1,41	99,0	22,9	74,2	1620
7	3,77	29,9	1,46	92,0	24,4	81,7	1670
$\bar{x}$	3,48	30,3	1,52	84,0	24,2	79,7	1590
s	±0,51	± 0,7	±0,07	±11,1	± 1,0	± 3,3	± 73

Tabelle 27: Fortsetzung

Gruppe VI: 5 mg Zn/kg TS							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	2,79	30,2	1,44	75,5	27,0	89,4	1880
2	2,89	29,8	1,56	69,0	23,9	80,2	1530
3	2,62	30,2	1,59	80,0	30,6	101,1	1920
4	4,30	31,2	1,46	102,0	23,7	76,0	1620
5	4,22	28,5	0,99	99,0	23,5	82,4	2370
$\bar{x}$	3,36	30,0	1,41	85,1	25,7	85,8	1860
s	±0,82	± 1,0	±0,24	±14,6	± 3,1	± 9,8	± 328
Gruppe VII: 6 mg Zn/kg TS							
1	4,48	29,2	1,00	116	25,9	88,6	2580
2	3,97	28,8	1,00	112	28,2	97,9	2820
3	4,46	29,2	1,13	118	26,5	90,7	2350
4	5,09	30,5	1,12	134	26,4	86,3	2360
5	6,19	29,7	1,08	146	23,6	79,3	2190
$\bar{x}$	4,84	29,5	1,07	125	26,1	88,6	2460
s	±0,85	± 0,6	±0,06	± 14	± 1,6	± 6,7	± 244
Gruppe VIII: 7 mg Zn/kg TS							
1	2,69	29,2	0,80	80	29,7	101,9	3700
2	4,18	29,7	1,03	104	24,8	83,8	2410
3	4,68	29,7	1,03	118	25,2	85,0	2460
4	4,73	30,5	1,11	127	26,9	88,0	2430
5	5,72	31,2	1,19	132	23,1	74,0	1950
6	4,90	29,8	1,20	130	26,5	89,1	2220
7	5,42	29,9	1,22	134	24,8	82,7	2040
$\bar{x}$	4,62	30,0	1,08	118	25,9	86,4	2460
s	±0,99	± 0,6	±0,15	± 20	± 2,1	± 8,4	± 583
Gruppe IX: 8 mg Zn/kg TS							
1	5,70	29,4	1,18	141	24,7	84,0	2090
2	6,56	29,1	1,20	149	22,7	78,1	1900
3	6,88	27,7	1,12	150	21,8	78,8	1950
4	6,24	29,0	1,14	151	24,2	83,4	2130
5	6,76	29,6	1,24	158	23,4	78,9	1880
6	6,51	28,9	1,26	159	24,4	84,4	1930
$\bar{x}$	6,44	29,0	1,19	151	23,5	81,2	1980
s	±0,42	± 0,7	±0,05	± 7	± 1,1	± 3,0	± 104

Tabelle 27: Fortsetzung

Gruppe X: 9 mg Zn/kg TS							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	3,78	28,4	1,03	102	27,0	94,9	2620
2	5,74	27,6	1,11	134	23,3	84,7	2110
3	4,95	29,3	1,20	129	26,0	88,8	2170
4	5,84	28,4	1,10	138	23,6	83,2	2140
5	6,98	29,7	1,30	167	23,9	80,6	1840
6	6,89	28,7	1,64	168	24,4	85,0	1490
7	7,49	29,8	1,62	176	23,5	78,9	1450
$\bar{x}$	5,95	28,8	1,29	145	24,5	85,1	1970
s	±1,29	± 0,8	±0,25	± 27	± 1,4	± 5,4	± 414
Gruppe XI: 10 mg Zn/kg TS							
1	4,40	28,2	1,52	109	24,8	88,0	1630
2	5,10	28,9	1,53	136	26,7	92,3	1740
3	5,73	28,6	1,50	144	25,1	87,8	1670
4	6,71	29,2	1,55	157	23,4	80,2	1510
5	6,27	28,8	1,63	162	25,8	89,7	1590
6	6,36	30,4	1,64	168	26,4	86,9	1610
$\bar{x}$	5,76	29,0	1,56	146	25,4	87,5	1630
s	±0,88	± 0,8	±0,06	± 22	± 1,2	± 4,1	± 78
Gruppe XII: 11 mg Zn/kg TS							
1	4,95	29,6	1,56	139	28,1	94,9	1800
2	4,55	28,3	1,54	120	26,4	93,2	1710
3	5,50	27,9	1,54	133	24,2	86,5	1570
4	5,51	28,6	1,62	151	27,4	95,8	1700
5	4,85	29,1	1,56	138	28,5	97,9	1830
6	6,11	30,2	1,63	158	25,9	85,7	1590
7	5,65	29,2	1,59	149	26,4	90,2	1660
$\bar{x}$	5,30	29,0	1,58	141	26,7	92,0	1690
s	±0,54	± 0,8	±0,04	± 13	± 1,5	± 4,7	± 97
Gruppe XIII: 12 mg Zn/kg TS							
1	6,35	28,6	1,57	153	24,2	84,2	1540
2	5,71	29,8	1,64	160	28,0	94,0	1710
3	4,95	30,4	1,61	151	30,5	100,5	1900
4	5,91	29,3	1,64	153	25,9	88,4	1580
5	5,74	28,8	1,66	158	27,5	95,4	1660
6	5,98	30,4	1,51	159	26,6	87,4	1770
7	6,61	28,8	1,45	166	25,1	87,0	1730
$\bar{x}$	5,89	29,5	1,58	157	26,8	91,0	1700
s	±0,53	± 0,8	±0,08	± 5	± 2,1	± 5,8	± 120

Tabelle 27: Fortsetzung

Gruppe XIV: 15 mg Zn/kg TS							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	5,00	29,4	1,52	144	28,8	98,0	1890
2	5,93	28,9	1,59	165	27,8	96,3	1750
3	5,38	30,2	1,57	150	27,9	92,3	1780
4	5,43	30,4	1,59	173	31,9	104,8	2000
5	5,80	30,0	1,51	158	27,2	90,8	1810
6	6,46	30,4	1,61	179	27,7	91,2	1720
7	6,25	29,3	1,55	168	26,9	91,6	1730
$\bar{x}$	5,75	29,8	1,56	162	28,3	95,0	1810
s	±0,51	± 0,6	±0,04	± 12	± 1,7	± 5,1	± 101
Gruppe XV: 20 mg Zn/kg TS							
1	5,92	29,8	1,63	172	29,1	97,6	1780
2	5,92	29,9	1,67	162	27,4	91,6	1640
3	5,74	30,5	1,54	160	27,8	91,4	1810
4	6,56	29,0	1,53	170	25,9	89,4	1700
5	6,10	29,9	1,52	169	27,7	92,6	1820
6	5,80	29,4	1,61	172	29,6	100,7	1840
7	5,96	29,1	1,55	168	28,2	96,9	1820
$\bar{x}$	6,00	29,6	1,58	168	28,0	94,3	1770
s	±0,27	± 0,5	±0,06	± 5	± 1,2	± 4,1	± 74
Gruppe XVI: 50 mg Zn/kg TS							
1	4,74	28,2	1,55	140	29,6	104,9	1910
2	5,13	28,9	1,54	148	28,8	99,7	1870
3	5,56	29,3	1,55	151	27,2	92,7	1760
4	5,64	30,8	1,59	154	27,3	88,6	1710
5	5,80	30,6	1,52	168	28,9	94,4	1970
6	6,22	29,8	1,59	170	27,3	91,8	1720
7	6,70	31,7	1,54	195	29,1	91,8	1890
$\bar{x}$	5,68	29,9	1,55	161	28,3	94,8	1830
s	±0,65	± 1,2	±0,03	± 18	± 1,0	± 5,6	± 102

Tabelle 27: Fortsetzung

Gruppe XVII: 100 mg Zn/kg TS							
Tier Nr.	Frischgewicht (g)	TS (%)	Asche (%)	Gesamt-Zn-Gehalt (µg)	Zn in Frischsubst. (µg/g)	Zn in TS (µg/g)	Zn in Asche (µg/g)
1	5,96	26,8	1,49	170	28,5	106	1920
2	5,43	29,4	1,60	160	29,5	100	1850
3	6,11	29,5	1,60	182	29,8	101	1860
4	5,70	29,3	1,60	172	30,2	103	1890
5	5,39	29,5	1,56	161	29,8	101	1920
6	6,14	30,2	1,56	179	29,1	96	1870
$\bar{x}$	5,79	29,1	1,57	171	29,5	101	1890
s	±0,33	± 1,2	±0,04	± 9	± 0,6	± 3	± 30
Gruppe XVIII: 500 mg Zn/kg TS							
2	4,97	30,1	1,56	392	78,9	262	5060
3	5,42	29,7	1,53	295	54,5	183	3550
4	5,95	28,2	1,44	316	53,1	188	3680
5	5,59	29,4	1,52	320	57,2	195	3760
6	5,49	30,2	1,52	339	61,7	204	4060
7	6,07	29,6	1,53	332	54,7	184	3570
$\bar{x}$	5,58	29,5	1,51	332	60,0	203	3950
s	±0,40	± 0,7	±0,04	± 33	± 9,7	± 30	± 576