

Zink-Mangel

Symptome, Ursachen, Diagnose und Therapie

Hans-Georg Classen, Stuttgart-Hohenheim, Uwe Gröber, Essen, Dieter Löw, Wiesbaden, Joachim Schmidt, Dresden, und Hilmar Stracke, Gießen

Zink ist ein essenzielles Spurenelement, das für zahlreiche Stoffwechselprozesse notwendig ist. Die Diagnose eines Zink-Mangels stützt sich auf die vier Säulen Anamnese, Symptomatik, Risikogruppenzugehörigkeit und die Bestimmung von Biomarkern. Die Diagnose eines ausgeprägten Zink-Mangels ist im Gegensatz zur Diagnose moderater Zink-Mangelzustände unproblematisch. Die vorliegende Übersicht soll dazu beitragen, Letztere besser zu erkennen. Die medikamentöse Therapie eines Zink-Mangels erfolgt durch eine orale Gabe von Zinksalzen.

Zink (Zn^{2+}) ist für Säugetiere und Pflanzen ein essenzielles Spurenelement. Als Spurenelemente werden Mineralstoffe bezeichnet, deren Körperbestand bei einem gesunden, 70 kg schweren Erwachsenen weniger als 0,01 % des Körpergewichts (< 7 g) oder weniger als 50 mg/kg Körpergewicht beträgt. Zu den Spurenelementen zählen zum Beispiel Eisen (geschätzter Körperbestand 4–5 g), Zink (2–4 g), Kupfer (80–100 mg), Iod (10–30 mg) und Selen (10–30 mg).

Zink hat eine molare Masse von 65,39 g/mol. Da in der Literatur für Konzentrationsangaben verschiedene Einheiten verwendet werden, sind in **Tabelle 1** Rechenoperationen zur Umrechnung zwischen Gramm und Mol zusammengestellt.

Zink ist für viele Enzyme unentbehrlich. Für die Carboanhydrase der Erythrozyten dient es als katalytischer Kofaktor, für die Superoxid-Dismutase, die Alkoholdehydrogenase der Leber und die alkalische Phosphatase hat es strukturelle Bedeutung. Die Ribonukleinsäure(RNS)-Polymerasen sind zinkhaltige Metalloenzyme. Zink ist essenziell für die Expression von Proteinen und die Funktion von Transkriptionsfaktoren, denn für deren Bindung an die Desoxyribonukleinsäure (DNS) sind häufig sogenannte „Zinkfinger“ verantwortlich. Zink ist somit unentbehrlich für den Nukleinsäuren- und Proteinmetabolismus, also für eine normale Zellproliferation und ganz allgemein für Entwicklungs-, Wachstums- sowie Regenerationsprozesse. Auch für die Funktion

des Immunsystems ist Zink von zentraler Bedeutung, und es kann mit körpereigenen Hormonen Komplexe bilden. Im Serum dient es zur Aufrechterhaltung der Struktur und als Kofaktor [6].

Wichtige Funktionen hat Zink im Vitamin-A-Stoffwechsel. Für den Transport des Retinols aus der Leber in andere Organe ist die Anlagerung von Zink an das Retinol-bindende Protein (RBP) erforderlich, ohne die eine hepatozelluläre Sekretion nicht möglich ist. Für die Umwandlung von Retinol in Retinal in der Netzhaut (Retina) ist eine Zink-abhängige Alkoholdehydrogenase erforderlich.

Symptomatik des Zink-Mangels

Aufgrund der vielfältigen Funktionen von Zink im Stoffwechsel treten bei einem Zink-Mangel keine organ- oder funktionspezifischen Ausfallerscheinungen auf [9]. Je nach Schweregrad und Dauer des Mangels können folgende Symptome auftreten:

- Wachstums- und Entwicklungsstörungen, Gewichtsverlust, Hyperammonämie (Erhöhung des Ammoniumgehalts im Blut)
- Fertilitätsstörungen, Hypogonadismus, mangelndes sexuelles Interesse
- Dermatologische Erkrankungen, brüchige Fingernägel und Haare

Tab. 1. Umrechnung verschiedener Einheiten für Zink

Einheit	Entsprechender Wert in einer anderen Einheit
1 g	0,015 mol
1 mol	65,39 g
1 µg/dl	0,153 µmol/l
1 mg/l	15,3 µmol/l
1 µmol/l	6,539 µg/dl

Die Arbeit ist dem Andenken an Herrn Hans-Jürgen Richter (1947 bis 2011), Medizijnjournalist, gewidmet

Prof. Dr. med. Hans-Georg Classen, Fruwirthstr. 30, 70599 Stuttgart-Hohenheim; Apotheker Uwe Gröber, Akademie für Mikronährstoffmedizin, Zweigertstr. 55, 45130 Essen, E-Mail: uwegroeber@gmx.net; Prof. Dr. med. Dieter Löw, Am Allersberg 7, 65191 Wiesbaden; Prof. Dr. med. Joachim Schmidt, Straußstr. 4, 01324 Dresden; Prof. Dr. med. Hilmar Stracke, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Rothol 6, 35392 Gießen

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

- Verzögerte Wundheilung
- Neurologische und psychische Störungen
- Störung der Immunabwehr, erhöhte Infektanfälligkeit
- Ophthalmologische Störungen (z. B. Nachtblindheit)
- Störungen der Geruchs- und Geschmacksempfindung
- Blutbildungs- und Gerinnungsstörungen
- Endokrinologische Störungen

Schwere endemische Zink-Mangelzustände sind aus Entwicklungsländern bekannt. Sie erfordern den Zusatz von Zink zu Grundnahrungsmitteln. Durch diese Zink-Supplementierungsprogramme konnte bei Neugeborenen und Kindern eine verminderte Mortalität, ein vermehrtes Längenwachstum und eine Zunahme des Körpergewichts erreicht werden; die Inzidenz von Diarrhöen war um 20 bis 27% vermindert und Infektionen der unteren Atemwege waren um 15% seltener [3]. Bei Kindern, die eine Zink-Supplementierung erhielten, konnte ein Anstieg der Zink-Serumkonzentration nachgewiesen werden.

Bei weniger stark ausgeprägtem Zink-Mangel leitet sich die Symptomatik aus der zentralen Stellung des Zinks im Stoffwechsel ab. Welche der vielen Funktionen bei einem beginnenden Zink-Mangel als erste messbar reagieren, ist wenig untersucht. Sehr empfindlich reagieren membranständige Struktur- und Funktionsproteine (z. B. Zink-Transmembrantransporter) und deren Genexpression [6]. Bei leichtem bis mäßigem Defizit weisen Symptomatik, gegebenenfalls erniedrigte Zink-Serumkonzentrationen und nicht zuletzt eine Besserung nach Zufuhr von Zink auf das Vorliegen eines Zink-Mangels hin.

Hautveränderungen

Bei schwerem Zink-Mangel imponieren anfänglich erythematöse Hautveränderungen im Gesichtsbereich, später papulöse Läsionen oder offene, nässende Erosionen, oft mit Superinfektionen aufgrund einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit des Immunsystems.

In der Dermatologie ist die Anwendung von Zink vor allem als unterstützende Therapie gut belegt (z. B. bei Akne vulgaris), es fehlen aber kontrollierte Studien. Als Wirkungsmechanismen werden diskutiert: antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der Granulozytenchemotaxis, antibakterielle Wirkung und Hemmung der Testosteron-5-alpha-Reductase Typ I [2, 4].

Neuropsychiatrische Störungen

Von großem Interesse sind Studien, in denen Zusammenhänge zwischen einem Zink-Mangel und neuropsychiatrischen Erkrankungen, insbesondere der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern, gezeigt wurden. Arnold et al. fanden bei 48 US-amerikanischen Kindern mit ADHS eine signifikante Korrelation zwischen den Zink-Serumkonzentrationen und der Schwere der ADHS-Symptome [1]. In Studien aus der Türkei und dem Iran, also Regionen, in denen ein Zink-Mangel gehäuft auftritt, wurden bei Kindern mit ADHS Therapieerfolge durch alleinige oder unterstützender Gabe von Zinksulfat beschrieben. Als Wirkungsmechanismus wird folgender Zusammenhang diskutiert: In

der Pathogenese der ADHS ist ein Dopamin-Transporter beteiligt, der eine hochaffine Zink-Bindungsstelle enthält. Die Funktion des Transporters wird durch Zink moduliert, wobei Zink als nichtkompetitiver Inhibitor wirkt. Sollten zukünftige Studien ergeben, dass bei Kindern mit ADHS und Zink-Mangel eine Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentration durch Gabe von Zink erreicht werden kann, so wäre das ein Ansatzpunkt für eine Zink-Therapie auf molekularpharmakologischer Basis [20].

Immunschwäche

Störungen der Immunabwehr und eine erhöhte Infektanfälligkeit sind aufgrund der vielfältigen Funktionen von Zink nahe liegend. Ein Beweis für die Zusammenhänge sind die Ergebnisse der Zink-Supplementierungsprogramme bei Kindern in Entwicklungsländern. Die Frage, ob der Verlauf viraler Erkältungskrankheiten durch zinkhaltige Lutschtabletten günstig beeinflusst werden kann, kann dagegen noch nicht eindeutig beantwortet werden. Während die Autoren zweier randomisierter, Plazebo-kontrollierter Studien von einer Verkürzung der Krankheitsdauer berichteten, konnte in anderen Studien keine Wirksamkeit nachgewiesen werden [8, 22].

Ophthalmologische Störungen

Die Gewebe der Augen haben verglichen mit anderen Geweben einen hohen Zinkgehalt. Am höchsten ist die Zink-Konzentration in Netzhaut und Aderhaut, sie nimmt über Ziliarkörper, Regenbogenhaut, Lederhaut, Hornhaut und Linse ab [9].

Erkrankungen, die mit einem Zink-Mangel assoziiert sind, weisen häufig eine Augenbeteiligung auf. So treten bei Patienten mit Akrodermatitis enteropathica, einer genetisch bedingten Störung der Zink-Resorption, Entzündungen der Lidränder (Blepharitiden) und der Bindehäute (Konjunktivitiden), Lichtempfindlichkeit (Photophobie), Hornhauttrübungen und gehäuft Linsentrübungen (Katarakte) auf. Bei Patienten mit Morbus Crohn besserte sich die Sehfunktion nach Zink-Supplementierung und bei Alkoholikern sowie Patienten mit Leberzirrhose besserte sich eine gestörte Dunkeladaptation nach Supplementierung von Zink plus Vitamin A. Bei Parkinson-Patienten wurde eine Assoziation zwischen einer Hypozinkämie einerseits und Seh-, Riech- und Geschmackstörungen andererseits beobachtet. Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum vollständig parenteral ernährt wurden und deren Zink-Serumkonzentration erniedrigt war, traten Veränderungen der Sehfunktion auf. Auch wenn bei diesen Erkrankungen eine Besserung durch eine Zufuhr von Zink zu verzeichnen war, ist die Bewertung dieser Beobachtungen schwierig, da bei den meisten dieser Erkrankungen ein weiterer Nährstoffmangel vorliegt [9].

Manche Ophthalmologen empfehlen bei altersbedingter Makuladegeneration eine Kombination von Zink und anderen Antioxidanzien, obwohl die Studienlage widersprüchlich ist. In der ARED (Age-related eye disease)-Studie, an der während rund sechs Jahren insgesamt etwa 3 600 ältere Patienten teilnahmen, fand sich in einer Untergruppe ein signifikant verringerter Übergang der trockenen Form der Makula-

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

degeneration in die prognostisch ungünstigere feuchte Form, und zwar bei einer Medikation mit 80 mg Zinkoxid (entsprechend circa 64 mg Zink), 2 mg Kupferoxid (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“), 500 mg Vitamin C, 400 I. E. Vitamin E und 15 mg Beta-Carotin. Abgesehen von der hohen Zink-Dosis ist aus diesem Kombinationseffekt die Rolle der Zink-Komponente nicht abzugrenzen [34]. Ähnlich ist die Situation bei diabetischer Retinopathie [9].

Endokrinologische Störungen

Zink spielt eine Schlüsselrolle bei der Synthese von Insulin, der Speicherung von Insulin als Zink-Insulin-Oligomer in den Inselzellen des Pankreas sowie bei der Aktivierung und Inaktivierung von Insulin. Das Interesse der Diabetologen an Zink wurde geweckt durch

- die Identifikation des Zink-Transporters 8 (ZnT8) in Inselzellen,
- die Assoziation von Mutationen im Gen, das für diesen Transporter kodiert, mit Glucose-Intoleranz und Diabetes mellitus Typ II sowie
- Hinweisen darauf, dass dieser Transporter als Autoantigen bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ I beteiligt sein könnte [26].

Weiterhin bildet Zink Komplexe mit Glucagon, Gonadotropinen, Wachstums- und Sexualhormonen und spielt wahrscheinlich eine Rolle in deren Metabolismus.

Mögliche Ursachen eines Zink-Mangels

Ein Zink-Mangel kann grundsätzlich auf verschiedenen Wegen entstehen: durch unzureichende Zufuhr, Störungen der Resorption im Darm, erhöhte Verluste sowie einen erhöhten Bedarf (**Tab. 2**).

Unzureichende Zufuhr

Einer der Hauptgründe für einen Zink-Mangel ist die ungenügende Zufuhr von resorbierbarem Zink mit der Nahrung [10, 11]. Die offiziellen Zufuhrempfehlungen für gesunde Erwachsene sind von Land zu Land unterschiedlich. In den USA wird für Männer bzw. Frauen eine Zufuhr von

Tab. 2. Mögliche Ursachen eines Zink-Mangels

Mechanismus	Beispiele
Unzureichende Zufuhr	Ungünstige Auswahl der Lebensmittel Vollständige parenterale Ernährung
Verminderte Resorption im Darm	Verminderte Verfügbarkeit von Zink Altersbedingte Darmveränderungen Malabsorption nach Darmerkrankungen Zustand nach Darmresektion Funktionsstörungen von Leber/Pankreas Angeborene Resorptionsstörungen
Erhöhte Verluste	Verkürzte Darmpassagezeit Erhöhte Ausscheidung über den Urin Erhöhte Ausscheidung über den Schweiß
Erhöhter Bedarf	Schwangerschaft und Stillzeit Wachstumsphasen Ausdauer Sport

Tab. 3. Sichere tägliche Aufnahmemenge von Zink [5]

Altersgruppe	Tolerable upper intake level
Erwachsene, Schwangere, Stillende	25 mg
Jugendliche, 15–17 Jahre	22 mg
Jugendliche, 11–14 Jahre	18 mg
Kinder, 7–10 Jahre	13 mg
Kinder, 4–6 Jahre	10 mg
Kleinkinder, 1–3 Jahre	7 mg

11 bzw. 8 mg/Tag empfohlen [5]. Von der deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) werden aktuell 10 bzw. 7 mg/Tag empfohlen, wobei eine Resorptionsrate von 30% zugrunde gelegt wurde [29].

Bei diesen Empfehlungen ist kein zusätzlicher Bedarf (z. B. infolge von Krankheit, Arzneimittelaufnahme oder Stress) berücksichtigt, weshalb der Bedarf des Einzelnen über diesen Werten liegen kann. Da die Resorption von Zink aus kompletten Mahlzeiten in mehreren Bilanzstudien nur 20 bis 25% betrug, sind die Mengen der in Deutschland geltenden Zufuhrempfehlung möglicherweise auch für manche Gesunde zu gering [29]. Ausschließlich parenteral ernährte erwachsene Patienten benötigen üblicherweise intravenöse Gaben von 3 bis 5 mg Zink pro Tag [6].

Ein wissenschaftliches Komitee der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit legte die in **Tabelle 3** aufgeführten maximalen Aufnahmemengen fest, für die bei einer langfristigen Aufnahmemenge nicht mit gesundheitlich nachteiligen Einflüssen in der Bevölkerung zu rechnen ist (Tolerable upper intake level, UL) [5].

Lebensmittel können anhand ihres Zinkgehalts in unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden (**Tab. 4**) [6]. Es ist aber zu beachten, dass der tatsächliche Zinkgehalt eines Lebensmittels nicht unerheblich von Tabellenwerten abweichen kann, da der Gehalt beispielsweise je nach Sorte, Anbau und Verarbeitung schwankt. Lebensmittel tierischer Herkunft haben tendenziell einen höheren Zinkgehalt als Lebensmittel pflanzlicher Herkunft. In **Tabelle 5** sind Tagesmenüs mit einer zinkarmen und einer zinkreichen Speisenfolge gegenübergestellt.

Zu beachten ist, dass Ballaststoffe (Cellulose, Hemicellulose, Lignin), Gerbstoffe (Tannine), Oxalate und Phytinsäure (myo-Inositolhexaphosphat) die enterale Resorption des Zinks *hemmen*, Letztere vor allem bei gleichzeitiger Zufuhr großer Mengen an Calcium (Bildung schwerlöslicher Zink-

Tab. 4. Einteilung von Lebensmitteln nach ihrem Zinkgehalt

Kategorie (Zinkgehalt [mg/kg Frischgewicht])	Beispiele
Zinkarm (<5)	Fette, Weißbrot, Hülsenfrüchte, grüne Gemüse, Obst
Mäßig zinkhaltig (5–20)	Eier, Milch, Käse, Fisch, Karotten, Kartoffeln, Vollkornbrot
Zinkreich (20–50)	Muskelfleisch, Innereien (Leber, Nieren, Herz)
Sehr zinkreich (>50)	Austern, Weizenkeime

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

Tab. 5. Gegenüberstellung eines zinkarmen (a) und eines zinkreichen (b) Tagesmenüs [33]

a) Zinkarmes Tagesmenü

	Lebensmittel	Durchschnittliche Portionsgröße [g]	Zinkgehalt pro Portion [mg]
Frühstück	Weißbrot mit Butter und Honig/Marmelade	50	0,33
	Cornflakes mit Vollmilch	20	0,05
		20	0,07
Mittagessen	Thunfisch mit Gemüse (Karotten und Kartoffeln)	20	0,06
		100	0,36
		150	0,46
		200	0,55
Abendessen	Obst (z. B. Apfel)	200	0,70
	Grüner Salat mit Weißbrot	150	0,15
		200	0,81
		50	0,33
Gesamt			3,87 mg

b) Zinkreiches Tagesmenü

	Lebensmittel	Durchschnittliche Portionsgröße [g]	Zinkgehalt pro Portion [mg]
Frühstück	Müsli mit Haferflocken* und Nüssen (Hasel- und Walnüsse)*	20	0,88
		10	0,23
	Mischbrot* mit Emmentaler Käse	50	0,65
		30	1,38
Mittagessen	Rinderfilet mit Erbsen und Vollkornreis*	150	8,40
		200	1,72
		50	0,80
	Joghurt	150	0,68
Abendessen	Rührei mit Krabben und Roggen-Vollkornbrot*	150	2,03
		100	2,20
		50	0,75
Gesamt*			19,72 mg

* ungekocht; * zu berücksichtigen ist der Gehalt von Phytinsäure, die die Zink-Resorption hemmt

Calcium-Phytat-Komplexe). Phytinsäure dient im Pflanzenreich vermutlich als Phosphatspeicher und kommt in großen Mengen in Samen vor. Einen hohen Phytinsäuregehalt haben daher Lebensmittel wie Erdnüsse, Getreide (z. B. Gerste, Roggen, Mais, Weizen, Hafer, Reis) und Hülsenfrüchte (z. B. Sojabohnen, Bohnenkerne, Mungbohnen, Kichererbsen).

Als Verstärker der Zink-Resorption gelten Proteine aus Lebensmitteln tierischer Herkunft.

Die Resorption von Zink kann durch eine gleichzeitige Zufuhr von Eisen- oder Kupfersalzen vermindert sein, umgekehrt kann Zink die Verfügbarkeit von Kupfer beeinträchtigen sowie die Aufnahme und Speicherung von Eisen reduzieren.

Die Kinetik von Zink-Depletion und Repletion

King et al. untersuchten bei fünf gesunden männlichen Probanden im Alter von 20 bis 35 Jahren, wie sich Veränderungen der Zink-Plasmakonzentration auf die Resorption und Ausscheidung von Zink auswirken [17]. Die Probanden erhielten in einer 16-tägigen Run-in-Phase eine festgelegte Diät mit einer täglichen Zink-Zufuhr von 12,2 mg. In der darauf folgenden 41-tägigen Depletionsphase betrug die tägliche Zink-Zufuhr nur 0,23 mg. Untersuchungen der Zink-Kinetik wurden in der Mitte (Tag 6 oder 7) der Run-in-Phase sowie am Ende (Tag 35) der Depletionsphase durchgeführt; hierfür wurden den Probanden verschiedene Zink-Isotope intravenös injiziert. Bei einem Teilnehmer entwickelte sich in der vierten Woche der Depletionsphase eine erythematöse Dermatitis, weshalb die Untersuchungen der Kinetik bei diesem Patienten vorverlegt wurden (auf Tag 27), er schied am 33. Tag der Depletionsphase aus der Studie aus.

Während der Depletionsphase stellten sich im Plasma der Probanden neue Zink-Steady-State-Konzentrationen ein, die um rund 65 % niedriger waren als die Konzentrationen in der Run-in-Phase (Abb. 1a). Weiterhin fiel die Zink-Ausscheidung über Urin und Stuhl um mehr als 90 % (Abb. 1b und c), die enterale Zink-Resorption stieg von 26 % auf 100 %.

Hess et al. verglichen die Ergebnisse von insgesamt 13 Studien, in denen die Zusammenhänge zwischen einer Einschränkung (Restriktion) der Zink-Zufuhr oder einer Supplementierung mit Zink und den Zink-Serumkonzentrationen untersucht wurden. Sie fanden bei ausgeprägter Zink-Restriktion (<1 mg/Tag) übereinstimmend Verläufe der Zink-Serumkonzentration, die dem Ergebnis von King und Kollegen entsprachen [10]. Bei moderater Zink-Restriktion (3,4–5,5 mg/Tag) fiel die Zink-Serumkonzentration nur in zwei von fünf Studien nach 7 bis 90 Tagen auf 82 bis 86 % des Ausgangswerts und normalisierte sich innerhalb von zwei Wochen nach Repletion. In den anderen drei Studien fand sich kein Abfall der Zink-Serumkonzentrationen. Studien mit

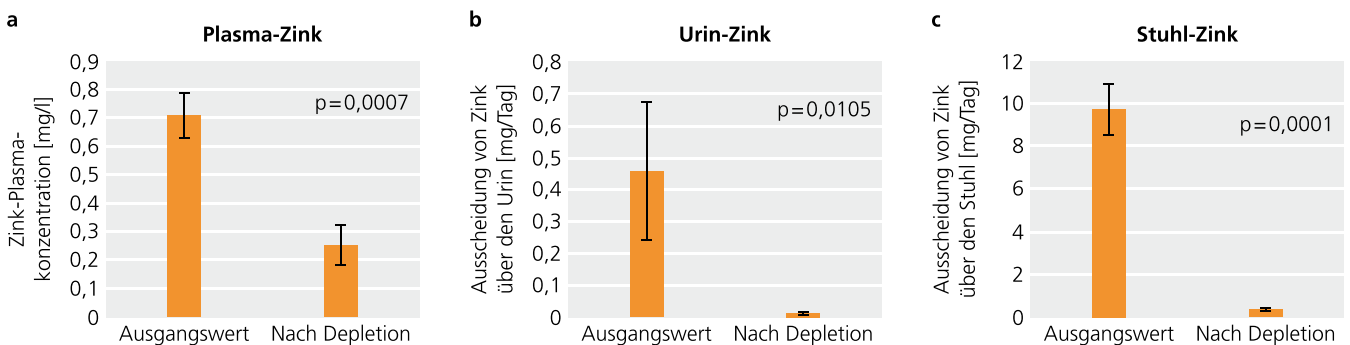


Abb. 1. Der Einfluss einer alimentären Zink-Reduktion von täglich 12,2 mg auf 0,23 mg während 35 Tagen bei fünf Probanden auf die Zink-Plasmakonzentration (a) sowie die Ausscheidung von Zink über den Urin (b) und den Stuhl (c), jeweils Mittelwerte und Standardabweichung [17]

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

Isotopen ergaben, dass von einer Zink-Restriktion nur der schnell austauschbare Zink-Pool – bestehend aus dem Zink in Plasma, extrazellulärer Flüssigkeit, Leber-, Pankreas- und Intestinalgewebe – mit einer Umsatzrate von etwa 12,5 Tagen betroffen ist. Zink, das in Skelettmuskulatur und Knochen enthalten ist (etwa 85 % des Körperbestands an Zink), gehört dem langsam austauschbaren Zink-Pool mit einer Umsatzrate von etwa 300 Tagen an.

In drei Studien stiegen die Zink-Serumkonzentrationen nach Supplementierung von Zink in Tagesdosen von 15 bis 50 mg jeweils innerhalb einer Woche signifikant gegenüber den Ausgangswerten [10].

Tran et al. untersuchten die Resorption von Zink-Isotopen (als Sulfat) in Dosierungen von 2 bis 30 mg aus wässriger Lösung an acht gesunden Erwachsenen [31]. Die Probanden hielten keine spezielle Diät ein. Die Dosen wurden im Abstand von jeweils drei Wochen in randomisierter Reihenfolge appliziert. Es ergab sich eine sättigbare Kinetik (**Abb. 2**).

Mechanismen der intestinalen Zink-Resorption

Bei ausgeglichenem Zinkstatus werden aus der Nahrung im Magen-Darm-Trakt etwa 15 bis 40% des zugeführten Zinks resorbiert. Nach oraler Verabreichung von 20 mg Zink in wässriger Lösung trat in einigen Studien sehr rasch ein Anstieg der Zink-Plasmakonzentration mit einem Maximum nach zwei Stunden ein [23]. Diese kurze Zeitspanne zwischen Applikation und Veränderung der Plasmakonzentration spricht für eine Resorption im oberen Dünndarm. Sie erfolgt sowohl durch aktiven als auch durch passiven Transport.

Der *aktive Transport* erfolgt über ein Transportprotein (divalent cation transporter, DCT1), das auch an der Aufnahme von Eisen, Kupfer und Mangan beteiligt ist, weshalb Interaktionen zwischen Zink und diesen anderen Spurenelementen erklärt werden können. Weiterhin spielen beim aktiven Transport spezifische Zink-Carrier-Proteine (Zip-Proteine, ZnT-Proteine), die in der apikalen Membran (Membran auf der dem Darmlumen zugewandten Seite) der Enterozyten lokalisiert sind, eine Rolle. Innerhalb der Enterozyten ermöglichen mehrere Proteine den transzellulären Transport, insbesondere die Metallothioneine und das cysteinreiche intestinale Protein (CRIP). Serosal wird Zink über ein weiteres Transportprotein in den Pfortaderkreislauf exportiert [6, 15, 29].

Der *passive Transport* erfolgt parazellulär. Liegen im Darm hohe Zink-Konzentrationen vor, so diffundiert Zink zwischen den Enterozyten hindurch. Dieser Effekt wird bei der Therapie der Akrodermatitis enteropathica genutzt, der ein genetischer Defekt der Zink-Resorption zugrunde liegt.

Resorptionsstörungen

Verminderte Bioverfügbarkeit. Wenn im Darmlumen keine freien Zink-Ionen vorliegen, kann keine Resorption stattfinden. Deshalb ist die Resorption von Zink aus wässrigen Lösungen besser als aus Mischnahrung oder mit Zink angereicherter Nahrung [31]. Bei einer Zink-Substitution ist folglich zu beachten, dass eine gute Löslichkeit der Zink-Verbindung und eine rasche Freisetzung aus der Darreichungsform wichtige Voraussetzungen für eine gute Bioverfügbarkeit sind.

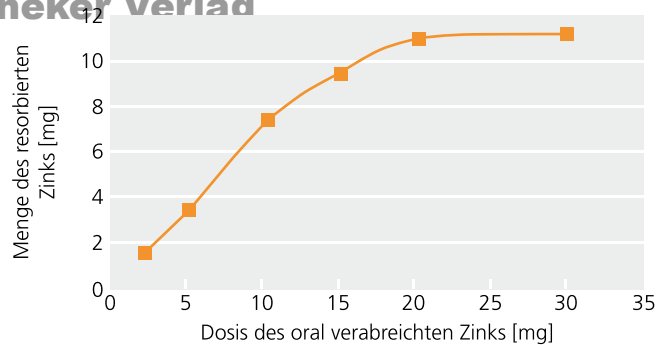


Abb. 2. Ausmaß der Zink-Resorption (Mittelwerte) nach oraler Gabe unterschiedlicher Dosen von Zink als Sulfat in wässriger Lösung [31]

Untersuchungen zur vergleichenden Bioverfügbarkeit der verschiedenen in Handelspräparaten eingesetzten Salze erfordern wegen der homöostatischen Regulierung von Aufnahme, Verteilung und Exkretion von Zink sorgfältig kontrollierte, vergleichbare experimentelle Bedingungen. Die gegenwärtig vorliegenden sehr unterschiedlichen Untersuchungen erlauben daher nur die allgemein akzeptierte Aussage, dass organische Zinkverbindungen eine bessere Bioverfügbarkeit aufweisen als anorganische Zinksalze. Weitere Unterschiede sind möglich, bedürfen aber der weiteren Untersuchung.

Die Bildung von Zink-Komplexen ist ernährungsphysiologisch bedeutsam [29], aber auch bei medikamentösen Therapien, beispielsweise mit Chelatbildnern wie dem Antirheumatikum D-Penicillamin (Metalcaptase®) und dem Antidot Dimercaptopropansulfonsäure (DMPS, Dimaval®). Da die Resorption von Tetracyclinen oder Fluorchinolonen bei gleichzeitiger Einnahme von Zink wegen der Bildung von Komplexen verringert ist, ist anzunehmen, dass auch umgekehrt die Resorption von Zink bei Einnahme mit diesen Antibiotika verringert ist. Die Interaktion mit Eisen- und Kupfersalzen wurde bereits erwähnt.

Altersbedingte Darmveränderungen. Atrophische Veränderungen, die vermutlich das Zink-Carrier-System betreffen, erklären (neben einer unzureichenden Zufuhr mit der Nahrung) die hohe Prävalenz eines Zink-Mangels bei Senioren, von dem etwa 20% der über 70-Jährigen betroffen sein dürften [32].

Malabsorption infolge von Darmerkrankungen. Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Short-bowel-Syndrom) wurden Symptome eines Zink-Mangels wie Wachstumsstörungen, Hypogonadismus, Hautveränderungen und Haarausfall sowie erniedrigte Zink-Serumkonzentrationen beobachtet [6].

Zustand nach Darmresektion. Eine Ausschaltung der für die Resorption benötigten Darmabschnitte sowie verkürzte Darmpassagezeiten bei Anastomosen (künstliche Verbindungen zwischen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts, die normalerweise nicht direkt aufeinander folgen) erklären eine verminderte enterale Zink-Resorption.

Funktionsstörungen von Leber oder Pankreas. Bei Patienten mit Leberzirrhose, Hepatitis, Pankreatitis oder zystischer Pankreasfibrose wurden komplexe, multifaktorielle Störungen des Zinkhaushalts mit entsprechenden klinischen Symptomen beschrieben [21].

Tab. 6. Ausscheidung von Zink [13, 28]

Ausscheidungsroute	Ausgeschiedene Menge
Fäzes	Abhängig von der Zufuhr: bei ausgeglichener Bilanz scheiden Gesunde etwa 2,6–3,8 mg/Tag aus, bei alimentärem Zink-Mangel (Zufuhr von 0,28 mg/Tag über 4–9 Wochen) betragen die Verluste durch Ausscheidung in den Gastrointestinaltrakt 0,5 mg/Tag
Urin	Bei gesunden Männer 0,30–0,63 mg/Tag bzw. 0,15–0,80 mg/Tag (je nach Publikation). Unter Zink-Mangel sind die Mengen geringer.
Schweiß und Haut	Etwa 0,30–0,54 mg/Tag
Sperma	0,11 mg/ml
Haar	0,14–0,25 mg/g Trockengewicht

Angeborene Resorptionsstörungen. Die Akrodermatitis enteropathica ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die auf einem Defekt der Carrier-vermittelten enteralen Zink-Resorption beruht. Sie manifestiert sich im frühen Säuglingsalter. Durch eine hochdosierte orale Zink-Therapie kann Symptombefreiheit erzielt werden.

Erhöhte Verluste

Nicht resorbiertes Zink wird zusammen mit dem Zink, das mit der Galle- und Pankreasflüssigkeit in den Darm gelangt, über den Stuhl ausgeschieden. Die ausgeschiedenen Mengen hängen folglich von der Zufuhr ab. Bei alimentärem Zink-Mangel sind die Verluste über Stuhl und Urin reduziert. Zink wird außerdem über Schweiß, Haut, Haare und Sperma ausgeschieden (Tab. 6).

Zu erhöhten Zinkverlusten kann es bei verkürzter Darmpassagezeit (z. B. bei Diarrhö, nach Darmresektionen), vermehrter Urinausscheidung (z. B. bei Diabetes mellitus, Einnahme von Diuretika) oder durch starkes Schwitzen bei körperlicher Anstrengung kommen.

Personen mit übermäßigem Alkoholkonsum scheiden über den Urin vermehrt Zink aus. Bei einem Drittel dieser Patienten ist die renale Zink-Clearance unabhängig von der Zink-Serumkonzentration erhöht. Als Ursache hierfür wird eine Beteiligung portokavaler Shunts (Gefäßverbindungen zwischen der Pfortader und der unteren Hohlvene unter Umgehung der Leber) diskutiert [6].

Erhöhter Bedarf

Schwangerschaft. Während der Schwangerschaft besteht ein zusätzlicher Bedarf von 0,16 mg, 0,39 mg und 0,63 mg Zink pro Tag im ersten, zweiten und dritten Trimenon. Die Zink-Serumkonzentration nimmt während der Schwangerschaft ab, sie beträgt im ersten Trimenon etwa 0,56 mg/l (8,6 µmol/l), im zweiten und dritten Trimenon etwa 0,50 mg/l (7,7 µmol/l) [13]. Offen ist die Frage, wie es dazu kommt: Ist diese Hypozinkämie physiologisch oder die Folge von Hämodilution und/oder hormoneller Einflüsse oder liegt eine Mangelsituation vor?

Eine Metaanalyse von neun Zink-Supplementierungsstudien ergab eine signifikante Veränderung der Zink-Serumkonzentration sowie positive Auswirkungen auf manche Geburtspa-

rameter (z. B. Anteil der Frühgeburten, Geburtsgewicht). Aus diesen Ergebnissen kann aber (noch) keine allgemeine Empfehlung für einen Zusatz von Zink zur Nahrung abgeleitet werden [10, 12].

Stillzeit. Auch in der Stillzeit ist der Bedarf an Zink erhöht. Die Konzentration von Zink in der Brustmilch nimmt während der Stillzeit kontinuierlich ab: sie beträgt im ersten Monat 2,75 mg/l, im zweiten Monat 2 mg/l und im sechsten Monat 1,2 mg/l.

Wachstum. Den Wachstumsphasen sind die altersentsprechenden Zufuhrempfehlungen für Zink angepasst (Tab. 3).

Sport. Der erhöhte Bedarf bei Ausdauersport muss individuell ermittelt und gegebenenfalls durch Supplemente gedeckt werden.

Diagnose des Zink-Mangels

Die Diagnose des Zink-Mangels stützt sich auf die Anamnese möglicher Ursachen eines Zink-Mangels, die Symptomatik, die Risikogruppenzugehörigkeit sowie die Untersuchung von Biomarkern. Die zuverlässigste Methode, um einen leichten Zink-Mangel feststellen zu können, dürfte eine Besserung der Symptome durch eine Zufuhr von Zink sein [9].

Risikogruppen

Ein erhöhtes Risiko, einen Zink-Mangel zu entwickeln, besteht in Phasen schnellen Wachstums, also für Säuglinge, Kinder und Jugendliche, für Schwangere und stillende Mütter sowie bei einseitiger Ernährung, also für Vegetarier und Veganer oder während Fastenkuren. Senioren sind von einem Mangel häufig betroffen aufgrund veränderter Essensgewohnheiten, vermehrter Einnahme von Arzneimitteln und gestörter Resorptionsprozesse. Auch bei frisch operierten Patienten und Rekonvaleszenten ist insbesondere bei parenteraler Ernährung auf eine ausreichende Zink-Zufuhr zu achten.

Biomarker

Für eine objektive Beurteilung des individuellen Zinkstatus eignen sich primär Konzentrationsbestimmungen in repräsentativen Medien und Bilanzberechnungen. An zweiter Stelle folgt die Beurteilung zinkabhängiger Stoffwechselprozesse. Die Methoden dürfen in der Praxis jedoch nicht zu aufwendig sein, weshalb Bilanzstudien entfallen und in den meisten Fällen Konzentrationsmessungen durchgeführt werden.

Aus pharmakokinetischer Sicht kann der Zinkhaushalt mit einem offenen Mehrkompartiment-Modell beschrieben werden: wenn Zufuhr und Ausscheidung gleich groß sind, ist die Bilanz ausgeglichen. Unter Steady-State-Bedingungen finden sich in den einzelnen Kompartimenten (Blut, Gewebe) physiologische Konzentrationen, die bei negativer Bilanz sinken sollten.

Zink ist überwiegend intrazellulär konzentriert. Es gibt keinen speziellen Zink-Speicher. Die Verteilung des Körperbestands des gesunden Erwachsenen auf verschiedene Kompartimente ist in Tabelle 7 dargestellt [10].

Vollblut. Vollblut ist ein leicht zugängliches Kompartiment, das etwa 1 % des Körperbestands an Zink enthält. Da der

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

größte Teil des im Vollblut enthaltenen Zinks in den Erythrozyten konzentriert ist (Tab. 8), beeinflusst deren Zahl und Volumenanteil das Messergebnis maßgeblich [26]. Der Zinkgehalt des Vollbluts dürfte daher streng genommen nicht auf das Blutvolumen bezogen werden, weil auch die Zellzahl und das Zellvolumen berücksichtigt werden müssten. Da der präanalytische Aufwand zudem hoch ist, werden Bestimmungen der Zink-Konzentration im Vollblut in der Praxis eher selten durchgeführt.

Plasma und Serum. Da Thrombozyten enthalten 4,4% des im Vollblut vorhandenen Zinks. Deshalb sollte die Zink-Konzentration im Plasma, das nach ausreichendem Zentrifugieren frei von korpuskulären Bestandteilen ist, theoretisch um wenige Prozent niedriger sein als im Serum, da Zink bei der Gerinnung aus den Thrombozyten austritt. Da in der Literatur und in der klinischen Praxis häufig nicht zwischen Plasma und Serum unterschieden wird, werden im Folgenden beide Begriffe synonym verwendet.

Zink ist zu einem sehr großen Anteil an Plasmaproteine gebunden: etwa 70% des Zinks im Serum ist an Albumin gebunden und mehr als 29% an Alpha-2-Makroglobulin. Nur etwa 0,01% des Zinks im Serum können durch Ultrafiltration abgetrennt werden, diese Zink-Ionen sind mit Aminosäuren komplexiert, vornehmlich mit Cystein und Histidin. Bei Vorliegen einer Hypoalbuminämie (<3,5 g/dl) ist die Zink-Serumkonzentration erniedrigt. Die Regulierung der an Albumin gebundenen Fraktion erfolgt unter anderem durch Insulin, Leptin und Zytokine, wahrscheinlich unter Vermittlung von Zink-Transporterproteinen. Die Transporter der Zip-Familie steigern die zelluläre Zinkaufnahme und senken entsprechend die Zink-Serumkonzentration; die Transporter der ZnT-Familie befördern zytoplasmatisches Zink aus den Zellen heraus und erhöhen die Zink-Serumkonzentration [10].

Für eine Bestimmung der Zink-Serumkonzentration ist bei der Blutentnahme eine Kontamination mit Zink (z. B. durch gepuderte Laborhandschuhe) peinlich zu vermeiden. Weiterhin muss wegen des unterschiedlich hohen Zinkgehalts in Serum und korpuskulären Bestandteilen ein starkes Stauen des Bluts vermieden werden. Anschließend muss die Trennung von Serum und korpuskulären Bestandteilen nach 30 Minuten abgeschlossen sein, um eine Diffusion von intrazellulärem Zink (insbesondere aus den Erythrozyten) in den Überstand zu verhindern.

Obwohl im Serum nur knapp 0,2% des Körperbestands an Zink enthalten sind, ist Serum das am häufigsten verwendete Substrat zur Beurteilung des Zinkstatus. Die in der Literatur angegebenen Referenzbereiche schwanken allerdings von Autor zu Autor und weisen zudem große Spannweiten von 70% und mehr auf [18, 27, 28].

Der Durchschnittswert der gemessenen Zink-Serumkonzentrationen liegt beispielsweise bei klinisch gesunden Kontrollen im Universitätsklinikum Gießen-Marburg bei 10 bis 17,5 µmol/l [16]. In einer Kohorte von US-Bürgern (11 857 Personen im Alter von 6 Monaten bis 74 Jahren) betrug die Zink-Serumkonzentration im Mittel 13,1 µmol/l [14]. Die Zink-Serumkonzentration sinkt nach Nahrungszufuhr (-10%) sowie Infektionen und Entzündungen (-10 bis

Tab. 7. Verteilung des Gesamtkörperbestands an Zink (2–4 g) auf verschiedene Kompartimente [10]

Kompartiment	Anteil des Gesamtkörperbestands [%]
Skelettmuskulatur	60
Skelett	25
Leber	4
Lunge	2
Haut	2
Vollblut	1
Niere	1
Gehirn	1
Zähne	1
Haare	<1
Gastrointestinaltrakt	<1
Prostata	<1

Tab. 8. Prozentuale Verteilung von Zink auf verschiedene Kompartimente des Vollbluts [27]

Kompartiment	Anteil des Zinks im Vollblut [%]
Erythrozyten	84,0
Thrombozyten	4,4
Leukozyten	2,8
Plasma (thrombozytenfrei)	8,7

12%) und steigt nach Nahrungsentzug (+10%). Abends ist die Konzentration um rund 15% niedriger als morgens. Blutentnahmen für Bestimmungen des Zinkgehalts sollten deshalb unter standardisierten Bedingungen (unter anderem zum jeweils gleichen Zeitpunkt) erfolgen. Geschlechtsreife Männer haben durchschnittlich höhere Zink-Serumkonzentrationen als Frauen, etwas niedrigere Konzentrationen finden sich bei kleinen Kindern. Eine überzeugende Erklärung für diese Phänomene gibt es noch nicht [14].

Im Rahmen epidemiologischer Studien liefert die Zink-Serumkonzentration wertvolle Hinweise, beispielsweise für die Empfehlung einer Anreicherung der Nahrung mit Zink oder die Einnahme von Zink-Supplementen. Kriterium ist hier die Unterschreitung des Referenzbereichs, also eine Unterschreitung des sogenannten Lower Cut-off-Levels. Dieser Wert beträgt (morgens, nüchtern) für Frauen 10,5 µmol/l, für Männer 11,1 µmol/l, für Schwangere im zweiten und dritten Trimenon 7,6 µmol/l sowie für Kinder (<10 Jahre) 9,9 µmol/l (morgens, nicht nüchtern) [7, 13, 14, 19].

Während ein ausgeprägter Zink-Mangel sowie der Effekt einer Zink-Supplementierung anhand der Zink-Serumkonzentration leicht nachgewiesen werden kann, ist die Aussagekraft der Zink-Serumkonzentration bei einem moderaten Zink-Mangel eingeschränkt, da der Körper versucht, die Homöostase aufrechtzuerhalten. Roth und Kirchgessner haben deshalb die *Zink-Bindungskapazität* des Plasmas als Maß für die relative Anzahl der freien Bindungsstellen an den Plasmaproteinen vorgeschlagen [24]. Bei dieser In-vitro-Methode werden die freien Bindungsstellen durch Zugabe von Zinkchlorid abgesättigt. Anschließend wird überschüssiges Zink durch Zugabe von Magnesiumcarbonat entfernt (Bil-

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

dung von unlöslichem Zinkcarbonat). Nach Bestimmung des Zinkgehalts im unbehandelten und im abgesättigten Plasma kann die Bindungskapazität berechnet werden; sie beträgt bei ausreichender Versorgung 60 bis 70%.

Urin, Haare. Systematische Studien über das Verhalten der Zinkkonzentrationen in Urin und Haaren in Abhängigkeit des Zinkstatus fehlen weitgehend, wahrscheinlich wegen technischer Schwierigkeiten. Hierin erfahrene Speziallaboratorien könnten aber durchaus Informationen zur Beurteilung des Zinkstatus liefern.

Zink-Metalloenzyme, zinkbindende Proteine. Die *alkalische Phosphatase* weist bereits bei moderaten Zink-Mangelzuständen einen schnellen und ausgeprägten Aktivitätsverlust auf. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte nach entsprechender Supplementierung eine Erhöhung der Aktivität nachgewiesen werden [25]. Die Methodik ist auch für Untersuchungen an Menschen geeignet [35]. Einschränkend ist festzustellen, dass die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum auch durch zahlreiche andere Faktoren beeinflusst wird.

Die Messung der Aktivität der *Ecto-Purin-5'-Nucleotidase* in Plasma oder Lymphozyten sowie die Bestimmung der Verteilung zinkbindender Proteine, insbesondere von *Metallothioneinen*, sind für die Anwendung in der klinischen Praxis noch nicht ausgereift [7].

Therapie des Zink-Mangels

Dosierung

Die zulässige Höchstdosis beträgt bei den meisten Zink-Präparaten für die orale Einnahme 25 mg pro Tag. Diese Präparate sollte auf nüchternen Magen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Durch Nahrungsmittel, eventuell auch Kaffee, kann die Resorption von Zink vermindert sein.

Wichtigstes Kriterium, um die Wirksamkeit einer Zink-Therapie festzustellen, ist eine Besserung der Symptomatik, wobei Wirkungen nach einer Einnahmedauer von zwei bis drei Wochen zu erwarten sind. Zink-Serumkonzentrationen, die anfänglich unter dem Lower Cut-off-Level liegen, können durch eine Zink-Therapie im Allgemeinen in den Referenzbereich angehoben werden [7].

Bei Morbus Wilson kann die enterale Kupfer-Resorption durch hochdosierte Zink-Gaben (3-mal täglich 50 mg) gehemmt werden. Da bei einer Therapie dieser Erkrankung mit Chelatbildnern wie D-Penicillamin neben Kupfer auch Zink vermehrt ausgeschieden wird, ist auch in diesem Fall eine Gabe von Zink indiziert [30].

Nebenwirkungen

Die längere Einnahme von Zink kann einen Kupfer-Mangel verursachen, weshalb bei längerer Einnahme neben den Zinkwerten auch die Kupferwerte labordiagnostisch überwacht werden sollten.

Nach oraler Applikation von Zink kann es zu gastrointestinalen Beschwerden wie abdominalen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Symptomen einer Magenreizung kommen; diese Beschwerden treten vor allem zu Beginn der

Behandlung auf. Vor allem bei hohen Dosierungen können Müdigkeit und Kopfschmerzen auftreten.

Erst bei Zink-Dosierungen, die um ein Vielfaches über dem therapeutischen Bereich liegen, können Überdosierungserscheinungen wie Metallgeschmack auf der Zunge, Kopfschmerzen, Fieber, Schwindel, Elektrolytstörungen, Teilnahmslosigkeit und muskuläre Koordinationsstörungen auftreten, die nach Absetzen schnell abklingen.

Wechselwirkungen

Zink vermindert die Resorption von Tetracyclinen und Fluorchinolonen, und es kann die Verfügbarkeit von Kupfer beeinträchtigen. Große Mengen an Zink können die Aufnahme und Speicherung von Eisen vermindern.

Chelatbildner können die Resorption von Zink vermindern oder die Ausscheidung steigern. Die Resorption von Zink kann weiterhin bei gleichzeitiger Gabe von Phosphaten, Eisen-, Kupfer- und Calciumsalzen vermindert sein. Die Einnahme von Zink-, Eisen- und Kupferpräparaten sollte daher zeitlich getrennt erfolgen.

Zinc deficiency. Symptoms, causes, diagnosis and therapy.

Zinc is an essential trace element being required for numerous metabolic processes. The diagnosis of zinc deficiency is based on four main criteria, namely anamnesis, symptomatology, belonging to well-defined risk groups and the determination of biomarkers. The diagnosis of overt zinc deficiency is unproblematic in contrast to moderate states. The review presented here shall help to detect the latter ones. The pharmacotherapy of zinc deficiency consists in oral administration of zinc salts.

Key words: Moderate zinc deficiency, diagnosis, pharmacotherapy

Danksagung

Wir bedanken uns bei Frau Kerstin Imbery-Will für ihre Mitarbeit bei der Erstellung dieses Manuskripts.

Literatur

1. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, et al. Serum zinc correlates with parent- and teacher-rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:628–36.
2. Bae YS, Hill ND, Bibi Y, Dreier J, et al. Innovative uses for zinc in dermatology. *Dermatol Clin* 2010;28:587–97.
3. Brown KH, Peerson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull* 2009;30(1 Suppl):S12–40.
4. Degitz KK, Krauß H-J. Zink-Salze. In: Degitz KK, Krauß H-J. Pathogenese, Klinik und Pharmakotherapie der Akne. Eschborn: Govi-Verlag, 2004:77–8.
5. European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of zinc (expressed on 5 March 2003), Dokument Nr. SCF/CS/NUT/UPPLEV/62 Final vom 19.3.2003 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out177_en.pdf, Zugriff am 3.2.2011)
6. Elsenhans B. Zink. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg.). Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2002:151–60.
7. Gibson RS, Hess SY, Hotz Ch, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2008;99(Suppl 3):S14–23.
8. Godfrey JC, Conant Sloane B, Smith DS, Turco JH, et al. Zinc gluconate and the common cold: a controlled clinical study. *J Int Med Res* 1992;20:234–46.
9. Grahn BH, Paterson PG, Gottschall-Pass K, Zhang Z. Zinc and the eye. *J Am Coll Nutr* 2001;20(2 Suppl):106–18.

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

10. Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull* 2007;28(3 Suppl):S403–29.
11. Hess SY, Lönnnerdal B, Hotz C, Rivera JA, et al. Recent advances in knowledge of zinc nutrition and human health. *Food Nutr Bull* 2009;30:55–61.
12. Hess SY, King JC. Effects of maternal zinc supplementation on pregnancy and lactation outcomes. *Food Nutr Bull* 2009;30(1 Suppl):S60–78.
13. Hotz C. Dietary indicators for assessing the adequacy of population zinc intakes. *Food Nutr Bull* 2007;28(3 Suppl):S430–48.
14. Hotz C, Peerson JM, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976–1980). *Am J Clin Nutr* 2003;78:756–64.
15. Hülsmann O, Ströhle A, Wolters M, Hahn A. Selen und Zink in Prävention und Therapie. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2005;145:6–10.
16. Katz N. Universitätsklinikum Gießen und Marburg. Persönliche Mitteilung vom 22.04.2010.
17. King JC, Shames DM, Lowe NM, Woodhouse LR, et al. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am J Clin Nutr* 2001;74:116–24.
18. Zeilinger M. Zink Referenzbereiche. http://www.med4you.at/laborbefunde/referenzwerte/referenzbereiche_zink.htm (Zugriff am 7.2.2011)
19. Kohlmeier M, Thefeld W, Stelte W, Grimm R, et al. Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland. VERA-Schriftenreihe Band V. Kübler W, Anders HJ, Heeschen W (Hrsg.). Niederkleen: Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, 1995.
20. Lepping P, Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: implications for research and treatment. *CNS Drugs* 2010;24:721–8.
21. McClain CJ, Adams L, Shedlofsky S. Zinc and the gastrointestinal tract. In: Prasad AS (Ed.). *Essential and toxic trace elements in human health and disease*. New York: Alan R. Liss Inc., 1988:55–73.
22. Mossad SB, Macknin ML, Mendendorp SV, Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Int Med* 1996;125:81–8.
23. Pietrzik K, Loew D. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Zink. *Z Geriatrie* 1991;4:89–91.
24. Roth HP, Kirchgessner M. Zn-Bindungskapazität des Serums. Ein Parameter zur Diagnose von marginalem Zn-Mangel. *Res Exp Med (Berl)* 1980;177:213–9.
25. Roth HP, Kirchgessner M. Zinkmangel-Diagnose mittels der alkalischen Phosphataseaktivität im Serum vor und nach einer Zn-Injektion. *Zentralblatt Veterinarmed A* 1980;27:290–7.
26. Rungby J. Zinc, zinc transporters and diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1549–51.
27. Rügauer M. Methode zur Bestimmung der Spurenelementversorgung. Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Universität Hohenheim: Dissertation, 1999:49.
28. Rügauer M. Spurenelemente. In: Thomas L (Hrsg.). *Labor und Diagnose*. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 2005:480–504.
29. Schuchardt JP, Hahn P. Die Bedeutung von Eisen, Zink und Selen in der Ernährung des Menschen. *Ernährungs-Umschau* 2010;57:538–49.
30. Stremmel W, Smolarek C, Herrmann Th, Gehrke S. Störungen des Kupfer- und Eisenstoffwechsels der Leber. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg.). *Vitamine, Spurenelement und Mineralstoffe*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2002:641–50.
31. Tran CD, Miller LC, Krebs NF, Lei S, et al. Zinc absorption as a function of dose of zinc sulfate in aqueous solution. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1570–3.
32. Wörwag M, Classen HG, Schumacher E. Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursing home residents in Germany. *Magnes Res* 1999;12:181–9.
33. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. *Lebensmitteltabelle für die Praxis*. Der kleine Souci, Fachmann, Kraut. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2004.
34. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417–36.
35. Kasarskis EJ, Schuna A. Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2609–12.

© DAV