

Fe- und Cu-Gehalte in Knochen, Muskel und Ganzkörper wachsender Ratten bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung

M. Kirchgeßner, E. Graßmann und J. J. Kim

Institut für Ernährungsphysiologie der Technischen Universität München
in Freising-Weihenstephan

Zusammenfassung

Im Rahmen einer Versuchsreihe mit faktorieller Fe- und Cu-Versorgung wachsender Ratten (0, 25, 250 und 625 µg Fe-Zulage; 0, 10, 100 und 250 µg Cu-Zulage je g Diät) wurden die Fe- und Cu-Gehalte im Femur und Skelettmuskel untersucht. Zusätzlich wurde die Reaktion des Ganzkörpers auf die unterschiedliche Spurenelementzufuhr mit der Veränderung des Fe- und Cu-Gehaltes in Organen und Geweben verglichen.

Im Femur steigen die Gehalte an Eisen bei allen Stufen der Cu-Versorgung deutlich mit der Fe-Zufuhr an. Bedingt durch die verringerte Lebendmasse der Versuchstiere ohne Fe-Zulage gilt dieser Zusammenhang erst ab 25 µg Fe/g Diät. Der Einfluß der Cu-Versorgung auf die Konzentration und den Gehalt an Kupfer ergibt für alle Fe-Stufen ein Plateau im Bereich von 10–100 µg Cu/g Diät, das bei Cu-Mangel in der Regel unter-, bei exzessiver Cu-Zufuhr (250 µg/g) überschritten wird.

Im Muskel erfolgt ein deutlicher Anstieg der Fe-Konzentration erst bei einer Zufuhr von 250 µg Fe/g Diät. Durch 625 µg Fe/g tritt nur bei einer Cu-Zulage von 250 µg/g eine weitere Erhöhung auf. Im Cu-Mangel ist die Fe-Konzentration in der Regel erniedrigt. Die Cu-Konzentration im Muskel steigt in allen Fällen mit der Cu-Zufuhr an, wobei das Ausmaß dieses Anstiegs stark durch die Fe-Versorgung beeinflusst wird.

Die Fe-Gehalte im Ganzkörper sind in erster Linie von der Fe-Dosierung abhängig. Für die Gesamtgehalte an Kupfer ergeben sich im Bereich von 10–100 µg Cu/g Hinweise auf eine homöostatische Regulation, die aber bei unzureichender Fe-Zufuhr (0 bzw. 25 µg/g) offensichtlich gestört ist.

Der Vergleich der Fe- und Cu-Gehalte in Organen und Geweben mit denen im Gesamtkörper zeigt, daß die in einzelnen Geweben deutlich unterschiedlichen Reaktionen auf die einzelnen Versorgungsstufen durch die Spurenelementbestimmung im Ganzkörper nur sehr begrenzt wiedergegeben werden.

Summary

The Fe and Cu contents in the femur and in the skeleton muscle were investigated in a trial series with factorial Fe and Cu supplies of growing rats (0, 25, 250, and 625 µg of Fe supply; 0, 10, 100, and 250 µg Cu supply per g of the diet). In addition, the reaction of the carcass to the different trace element supply was compared to the changes of the Fe and Cu contents in organs and tissues.

In the femur, the Fe contents clearly increase in all grades of the Cu supply with increasing Fe supply. But because of the reduced live weight of the trial animals without Fe supply, this is valid only from 25 µg Fe/g diet on. For all Fe levels, the

influence of the Cu supply on the concentration and the content of Cu results in a plateau in the range of 10–100 μg Cu/g diet; it is not reached with Cu deficiency and exceeded with an excessive Cu supply (250 $\mu\text{g}/\text{g}$).

A clear increase of the Fe concentration in the muscle occurs only at a supply of 250 μg Fe/g diet. A further increase at 625 μg Fe/g only occurs at a Cu supply of 250 $\mu\text{g}/\text{g}$. Generally, the Fe concentration is reduced in the Cu deficiency. The Cu concentration in the muscle increases in all cases with the Cu supply, and the extent of this increase is strongly influenced by the Fe supply.

The Fe contents in the carcass primarily depend on the Fe dosage. For the total contents of copper there are hints of a homeostatical regulation in the range of 10–100 μg Cu/g, but it seems to be disturbed if the Fe supply (0 or 25 $\mu\text{g}/\text{g}$) is insufficient.

The comparison of the Fe and Cu contents in organs and tissues to those in the carcass shows that the reactions to the different supply levels, which are clearly different in the tissues, can be reproduced but insufficiently by the trace element analysis in the carcass.

Schlüsselwörter: Cu-Versorgung, Fe-Versorgung, Cu-Fe-Wechselwirkungen, Cu-Fe-Gehalte in Organen und Geweben

Einleitung

Im Rahmen einer Untersuchungsreihe zum Einfluß einer faktoriellen Cu- und Fe-Versorgung auf Gehalte und Konzentrationen an diesen Spurenelementen in Organen und Körperflüssigkeiten wurde eine gegenseitige Abhängigkeit der Werte von der Menge und dem Verhältnis der beiden zugeführten Spurenelemente beobachtet (6, 8, 9). Vom ernährungsphysiologischen Standpunkt besonders interessant ist jedoch die Verteilung der Spurenelemente im gesamten Organismus, da sich hieraus sowohl Hinweise auf die Versorgung als auch Anhaltspunkte für mögliche toxische Wirkungen ergeben. In einem Modellversuch mit Ratten wurde deshalb der Einfluß einer unterschiedlichen Cu- und Fe-Zufuhr auf die Konzentration dieser Spurenelemente im Muskel untersucht, mit den entsprechenden Veränderungen im Knochengerüst verglichen und in Beziehung zu den Gehalten im Gesamtkörper gesetzt.

Material und Methodik

128 entwöhnte Sprague-Dawley-Ratten wurden in 16 Gruppen mit gleicher Durchschnittsmasse unterschiedlich mit Eisen und Kupfer versorgt. Die Fe-Zulagen zur halbsynthetischen Diät auf Stärke-Saccharose-Casein-Basis betrugen 0, 25, 250 und 625 $\mu\text{g}/\text{g}$, die Cu-Zulagen 0, 10, 100 und 250 $\mu\text{g}/\text{g}$. Einzelheiten der Dosierung sind aus den Tabellen zu ersehen. Hinweise zu den Haltungsbedingungen s. Kim et al. (8).

Nach 35 Versuchstagen wurden die Tiere unter Äthernarkose dekapitiert, weitgehend entblutet und nach Entfernung der Organe eine Probe des Oberschenkelmuskels entnommen und der Femur herauspräpariert. Die Konzentrationen an Eisen und Kupfer in Muskel, Femur sowie im Restkörper wurden nach trockener Veraschung mittels Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt.

Die Gehalte im Ganzkörper wurden unter Berücksichtigung des Restblutes additiv aus den gesamten Gehalten der einzelnen Organe und Körperflüssigkeiten (6, 8, 9) und des Restkörpers ermittelt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der mehrfachen Varianzanalyse. Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit dem multiplen t-Test auf Signifikanz geprüft.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind gemeinsam mit den Standardabweichungen der Einzelwerte in den Tabellen 1-4 zusammengestellt. Signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen sind durch unterschiedliche Buchstaben gekennzeichnet.

Femur

Die Gehalte und Konzentrationen an Eisen und Kupfer im Femur wurden durch die unterschiedliche Zufuhr dieser Spurenelemente beeinflusst, wobei zwischen den beiden Versuchsfaktoren teilweise gesicherte Wechselbeziehungen festzustellen waren. Die Fe-Konzentrationen stiegen bei allen Cu-Stufen erst ab einer Zufuhr an Eisen von 250 µg/g deutlich an. Eine weitere Zunahme der Werte erfolgte durch die exzessive Fe-Versorgung in allen Gruppen mit Ausnahme der Cu-Mangel-Tiere. Für die Fe-Gehalte im gesamten Femur zeigte sich ab 25 µg Fe/g ein ähnlicher Verlauf. Bedingt durch die niedrigen Substanzgewichte sind hier jedoch in der Gruppe mit Fe-Mangel die Werte erniedrigt (Tab. 1).

Die Cu-Versorgung beeinflusste die Fe-Gehalte und -Konzentrationen im Femur wesentlich schwächer. Erhöhte Konzentrationen – in der Regel auch Gesamtgehalte – wurden in den Fe-Mangel-Gruppen erst bei einer Cu-Zufuhr von 250 µg/g beobachtet, mit ausreichender (250 µg) und exzessiver (625 µg) Fe-Versorgung bereits mit 100 bzw. 10 µg/g Cu.

Für den Einfluß steigender Cu-Gaben auf Konzentrationen und Gesamtgehalte an Kupfer deutet sich bei allen Fe-Zulagestufen zwischen 10 und 100 µg Cu ein Plateau an (im Prinzip auch im Fe-Mangel), das erst bei 250 µg Cu/g überschritten wird (Tab. 2). Im Cu-Mangel sind die Werte in der Regel niedriger. Besonders empfindlich auf eine Cu-Akkumulation scheinen die Fe-Mangel-Tiere zu reagieren, da hier die höchsten Konzentrationen gemessen wurden. Dies gilt jedoch nicht für die Gesamtgehalte, da die

Tab. 1. Fe-Gesamtgehalte des Femurs wachsender Ratten sowie die entsprechende Fe-Konzentration in der Trockensubstanz (TS) bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung.

Cu-Zulage (µg/g)	Fe-Zulage (µg/g)			
	0	25	250	625
	Fe µg/g TS			
0	30,0 ± 5,6 ^{ab}	25,7 ± 5,8 ^a	67,9 ± 11,9 ^d	74,6 ± 14,5 ^{de}
10	38,6 ± 9,3 ^{bc}	31,2 ± 6,7 ^{ab}	70,8 ± 12,3 ^{de}	88,4 ± 11,3 ^{fg}
100	33,6 ± 8,7 ^{ab}	28,5 ± 6,5 ^{ab}	87,7 ± 15,7 ^{fg}	109,1 ± 27,3 ^h
250	47,8 ± 7,8 ^c	34,6 ± 2,2 ^{ab}	82,6 ± 9,7 ^{ef}	97,2 ± 6,7 ^{gh}
	Fe µg/Gesamtfemur			
0	3,0 ± 0,3 ^a	5,2 ± 0,9 ^{abcd}	14,5 ± 2,2 ^e	15,7 ± 2,9 ^e
10	3,9 ± 1,0 ^{ab}	6,7 ± 1,4 ^{cd}	16,0 ± 2,5 ^e	20,8 ± 3,0 ^{fg}
100	3,7 ± 1,2 ^a	6,2 ± 1,3 ^{bcd}	20,0 ± 4,2 ^{fg}	24,1 ± 2,9 ^h
250	4,7 ± 1,1 ^{abc}	7,2 ± 0,5 ^d	19,2 ± 2,4 ^f	21,7 ± 2,7 ^g

Tab. 2. Cu-Gesamtgehalte des Femurs wachsender Ratten sowie die entsprechende Cu-Konzentration in der Trockensubstanz (TS) bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung.

Cu-Zulage (µg/g)	Fe-Zulage (µg/g)			
	0	25	250	625
Cu µg/g TS				
0	9,43 ± 2,55 ^h	4,71 ± 1,11 ^a	5,00 ± 0,22 ^{ab}	4,86 ± 0,81 ^a
10	9,40 ± 0,56 ^{gh}	6,94 ± 0,43 ^{cde}	6,71 ± 0,87 ^{cd}	6,87 ± 0,69 ^{cd}
100	7,74 ± 1,11 ^{def}	6,18 ± 0,83 ^{bc}	6,76 ± 0,96 ^{cd}	6,52 ± 0,80 ^{cd}
250	12,60 ± 1,87 ⁱ	8,15 ± 0,29 ^{efg}	7,84 ± 0,52 ^{def}	8,40 ± 0,44 ^{fgh}
Cu µg/Gesamtfemur				
0	1,03 ± 0,23 ^b	1,04 ± 0,09 ^b	1,06 ± 0,04 ^{bc}	1,02 ± 0,13 ^{ab}
10	0,96 ± 0,13 ^{ab}	1,49 ± 0,11 ^{ef}	1,51 ± 0,21 ^{ef}	1,59 ± 0,19 ^{fg}
100	0,85 ± 0,17 ^a	1,34 ± 0,18 ^{de}	1,53 ± 0,24 ^{fg}	1,55 ± 0,17 ^{fg}
250	1,23 ± 0,13 ^{cd}	1,69 ± 0,09 ^{gh}	1,80 ± 0,10 ^{hi}	1,88 ± 0,19 ⁱ

Femurmasse im Fe-Mangel verringert ist. Ab einer Fe-Zulage von 25 µg/g werden die Cu-Konzentrationen und -Gehalte kaum mehr verändert (Tab. 2).

Muskel

Die Konzentrationen an Eisen und Kupfer im Oberschenkelmuskel wurden von der Versorgung an beiden Spurenelementen beeinflusst (Tab. 3), wobei wieder Interaktionen festzustellen waren.

Während die Zulage von 25 µg Fe die Konzentrationen an Eisen im Muskel nur geringfügig veränderte, bewirkte eine optimale Fe-Zufuhr (250 µg/g) bei allen Cu-Stufen erhöhte Fe-Werte, die durch 625 µg Fe nur noch dann überschritten wurden, wenn gleichzeitig eine sehr hohe Cu-

Tab. 3. Fe- und Cu-Konzentration in der Trockensubstanz (TS) des Skelettmuskels wachsender Ratten bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung.

Cu-Zulage (µg/g)	Fe-Zulage (µg/g)			
	0	25	250	625
Fe µg/g TS				
0	7,8 ± 1,1 ^a	11,7 ± 1,4 ^{ab}	25,1 ± 3,4 ^d	24,8 ± 8,6 ^d
10	12,1 ± 3,7 ^{abc}	10,8 ± 3,0 ^{ab}	37,9 ± 3,7 ^e	39,4 ± 1,7 ^e
100	10,5 ± 1,2 ^a	16,1 ± 2,2 ^{bc}	41,6 ± 5,4 ^e	45,6 ± 4,5 ^e
250	17,5 ± 2,1 ^c	17,2 ± 2,3 ^c	48,7 ± 10,0 ^f	56,8 ± 12,0 ^g
Cu µg/g TS				
0	2,36 ± 0,34 ^c	1,51 ± 0,45 ^b	0,75 ± 0,07 ^a	0,77 ± 0,17 ^a
10	2,36 ± 0,34 ^c	2,67 ± 0,52 ^{cd}	5,26 ± 0,59 ^g	5,56 ± 0,15 ^{gh}
100	3,11 ± 0,53 ^d	4,54 ± 0,78 ^f	5,77 ± 0,59 ^{ghi}	7,02 ± 0,45 ⁱ
250	4,21 ± 0,85 ^{ef}	3,85 ± 0,24 ^e	6,15 ± 0,38 ⁱ	5,90 ± 0,37 ^{hi}

Tab. 4. Fe- und Cu-Gehalte im Gesamtkörper wachsender Ratten bei unterschiedlicher Fe- und Cu-Versorgung.

Cu-Zulage ($\mu\text{g/g}$)	Fe-Zulage ($\mu\text{g/g}$)			
	0	25	250	625
Fe μg				
0	660 ± 54^a	2249 ± 454^b	8681 ± 1385^{cde}	8918 ± 775^e
10	621 ± 78^a	2548 ± 466^b	8260 ± 537^{cd}	9269 ± 647^{ef}
100	640 ± 68^a	2277 ± 288^b	7899 ± 514^c	10106 ± 776^g
250	640 ± 52^a	2246 ± 175^b	8826 ± 566^{de}	9613 ± 851^{fg}
Cu μg				
0	99 ± 7^a	170 ± 44^{ab}	117 ± 13^a	123 ± 9^a
10	147 ± 15^{ab}	273 ± 19^{cd}	303 ± 23^{cde}	316 ± 21^{de}
100	218 ± 61^{bc}	348 ± 94^{de}	374 ± 70^e	360 ± 19^{de}
250	591 ± 102^g	526 ± 79^{fg}	487 ± 142^f	462 ± 104^f

Zulage verabreicht wurde. Allgemein wurden die niedrigsten Fe-Konzentrationen in den Cu-Mangel-Gruppen, die höchsten Fe-Konzentrationen bei der hohen Cu-Zufuhr festgestellt. Im Bereich zwischen 10 und 100 μg Cu hatte die Cu-Versorgung keinen signifikanten Einfluß auf die Fe-Konzentrationen.

Steigende Cu-Zulagen bis 100 $\mu\text{g/g}$ führten bei allen Fe-Stufen zu erhöhten Cu-Konzentrationen im Muskel. Das Ausmaß des Anstiegs wurde jedoch sehr stark von der Fe-Versorgung mitbestimmt. Dies gilt vor allem für die beiden hohen Fe-Dosierungen, bei denen, ausgehend von besonders niedrigen Werten, das höchste Niveau erreicht wurde, während bei suboptimaler und besonders bei Mangelversorgung an Eisen ein weit schwächerer Anstieg der Cu-Konzentrationen erfolgte. Die gleichzeitig überhöhte Zufuhr an beiden Spurenelementen bewirkte aber verminderte Cu-Konzentrationen.

Gesamtkörper

Die Fe-Gehalte im Gesamtkörper verdeutlichen, daß die Werte in erster Linie durch die Fe-Dosierung beeinflußt werden (Tab. 4). So nehmen die Fe-Gehalte unabhängig von der jeweiligen Cu-Zufuhr bis 250 $\mu\text{g/g}$ stark und dann bis 625 $\mu\text{g Fe/g}$ nur noch schwach zu. Bei diesen beiden Fe-Zulagestufen deutet sich vereinzelt auch ein Einfluß hoher Cu-Dosierungen an.

Die im Cu-Mangel allgemein niedrigen Cu-Gehalte im Gesamtkörper steigen bei allen Fe-Stufen mit der Cu-Dosierung deutlich, etwas verzögert bei Fe-Mangelversorgung, an. Während sich im Bereich von 10 bis 100 $\mu\text{g Cu/g}$ ein relativ geringer Anstieg zeigt, bewirkt die höchste Cu-Zufuhr, insbesondere bei verschlechterter Fe-Versorgung, eine deutlich verstärkte Einlagerung von Kupfer. Dies ist auch die Erklärung für die beobachteten Wechselwirkungen.

Diskussion

Bisherige Untersuchungen zum Einfluß steigender Fe-Dosierungen auf Gehalte und Konzentrationen in Organen hatten eine sehr unterschiedliche Wirkung gezeigt. Dies galt insbesondere für die Beziehung zur Cu-Zufuhr. So bewirkte eine ausreichende und überhöhte Fe-Zufuhr bei gleichzeitiger Cu-Mangelversorgung eine Leber-Fe-Akkumulation, während unter den gleichen Bedingungen die Gehalte in Milz, Niere und Herz verringert waren (6). Die Sonderstellung der Leber im Cu-Mangel ist damit zu erklären, daß sie das primäre Auffangorgan für Eisen darstellt. Bedingt durch die bei unzureichender Cu-Zufuhr stark herabgesetzte Ferroxidase-Aktivität, kann das gespeicherte Eisen nicht oder nur begrenzt mobilisiert werden (3). Dadurch wird die Synthese von Hämoglobin, Myoglobin wie auch anderer Fe-abhängiger Enzyme – insgesamt also funktioneller Proteine – begrenzt. Dies führt zu verringerten Fe-Gehalten in jenen Organen und Körperflüssigkeiten, bei denen das Eisen weitgehend in Form derartiger Metalloproteine vorliegt oder die ihr Eisen überwiegend nach deren Abbau aufnehmen (6).

Auch bei ausreichend hoher Cu-Zufuhr waren zwischen Fe-Dosierung und Fe-Gehalten bzw. -Konzentrationen in einzelnen Organen und Körperflüssigkeiten unterschiedliche Beziehungen festzustellen. So stiegen die Fe-Gehalte in Leber, Niere, größtenteils auch im Serum und in der Milz, stufenweise bis zu einer Zulage von 625 µg Fe/g an. Dies ist mit ihrer Rolle beim Transport, bei der Speicherung und der Ausscheidung des Eisens zu erklären. Demgegenüber wurden für Herz und Hämoglobin bei 250 µg Fe/g Maximalwerte erreicht, was mit der Vorstellung übereinstimmt, daß Eisen in Hämoglobin und weitgehend auch im Herz in Form funktioneller Verbindungen vorliegt, deren Synthesemenge physiolo-

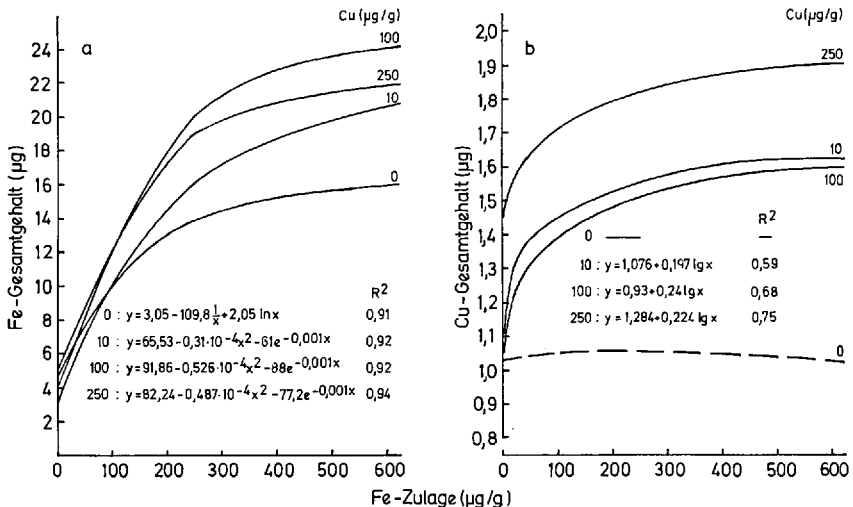


Abb. 1. Einfluß steigender Fe-Zulagen bei unterschiedlicher Cu-Zufuhr auf die Gesamtgehalte an Eisen (a) und Kupfer (b) im Femur wachsender Ratten.

gisch determiniert ist (6, 8, 9). Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich gut in das aufgezeigte Bild einfügen.

Der Knochen bzw. das Knochenmark sind zur Fe-Speicherung befähigt. Hieraus resultiert der Anstieg bei den Gesamtgehalten an diesem Spurenelement im Femur in Abhängigkeit von der Fe-Dosierung, der unabhängig von der Cu-Versorgung erfolgte (s. Abb. 1a). Bei den Fe-Konzentrationen im Femur sind Fe-Zulagen von 250 µg/g Diät erforderlich, um die Werte deutlich zu erhöhen. Zwischen den Fe-Mangel-Tieren und den suboptimal mit Eisen versorgten Tieren besteht bei diesem Kriterium bedingt durch den Wachstumseffekt kein Unterschied (8). Damit zeigt sich im Femur ein ähnlicher Einfluß der Fe-Versorgung auf die Fe-Gehalte sowie auf die Fe-Konzentrationen wie in der Leber (6). Unterschiede zur Speicherung von Eisen in der Leber bestehen jedoch im Cu-Mangel. Hier sind, wie auch andere Ergebnisse zeigten (1, 12), die Femur-Fe-Konzentrationen bzw. -Gehalte geringfügig reduziert, während in der Leber erhöhte Werte beobachtet wurden (6). Dies könnte auf ein Gleichgewicht der Fe-Konzentration

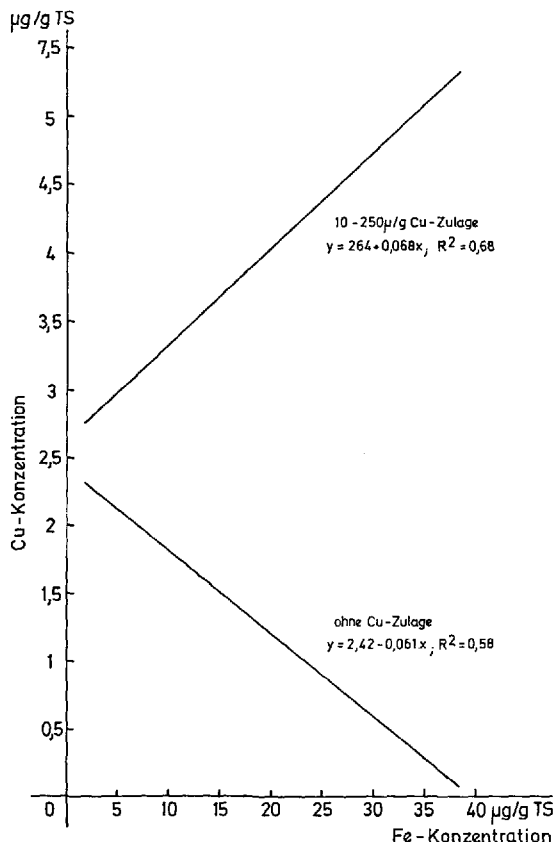


Abb. 2. Wechselseitige Beziehungen zwischen Fe- und Cu-Konzentrationen in der Trockensubstanz (TS) des Skelettmuskels.

nen in Femur und Serum hindeuten, da in letzterem eine ähnliche Reaktion beobachtet wurde (s. 9).

Die Cu-Konzentrationen im Femur liegen bei den Fe-Mangel-Tieren am höchsten und werden durch alle Fe-Zulagen verringert (Tab. 2). Da bei den Gesamtgehalten (s. Abb. 1b) eher ein entgegengesetzter Effekt auftritt, dürften sich die erhöhten Cu-Konzentrationen der Fe-Mangel-Tiere in erster Linie mit Gewichtseffekten und nur sekundär mit einer erschweren Mobilisierung des gespeicherten Kupfers (s. 4, 5) erklären lassen. Ab 10 μg Cu/g bis etwa 100 bleiben die Werte innerhalb der einzelnen Fe-Stufen unverändert, so daß man davon ausgehen muß, daß in diesem Bereich die Cu-Einlagerung ähnlich wie in der Leber (s. 6) homöostatisch geregelt wird. Die Bildung eines Plateaus bei der Cu-Speicherung wurde im Femur auch von Alfaro und Heaton (1) beobachtet. Durch die höchste Cu-Zulage erfolgt bei allen Fe-Stufen ein deutlicher Anstieg der Cu-Einlagerung als Folge einer Überschreitung dieser Regulationsfähigkeit.

Im Skelettmuskel liegt Eisen vorrangig in Form von Myoglobin vor. Deshalb ist eine ähnliche Beziehung zwischen der Versorgung an Eisen bzw. Kupfer und der Fe-Konzentration zu erwarten, wie sie für Hämoglobin und die Fe-Konzentrationen im Herz beobachtet wurde (6, 8). Dies wird auch durch den Verlauf der Fe- und Cu-Konzentrationen in Abbildung 2 bestätigt. Im einzelnen ergibt sich ab 250 μg Fe/g Diät und Cu-Gehalten bis 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ ein Plateau. Bei unzureichender Cu-Zufuhr ist wegen der geringen Verfügbarkeit des Eisens im Cu-Mangel die Fe-Konzentration deutlich niedriger. Dieser Zusammenhang wird auch durch Abbildung 3a verdeutlicht.

Bei suboptimaler Fe-Zufuhr ist ein Cu-Effekt nicht erkennbar, da offensichtlich das geringe Fe-Angebot maximal ausgenutzt wird (Tab. 3). Die

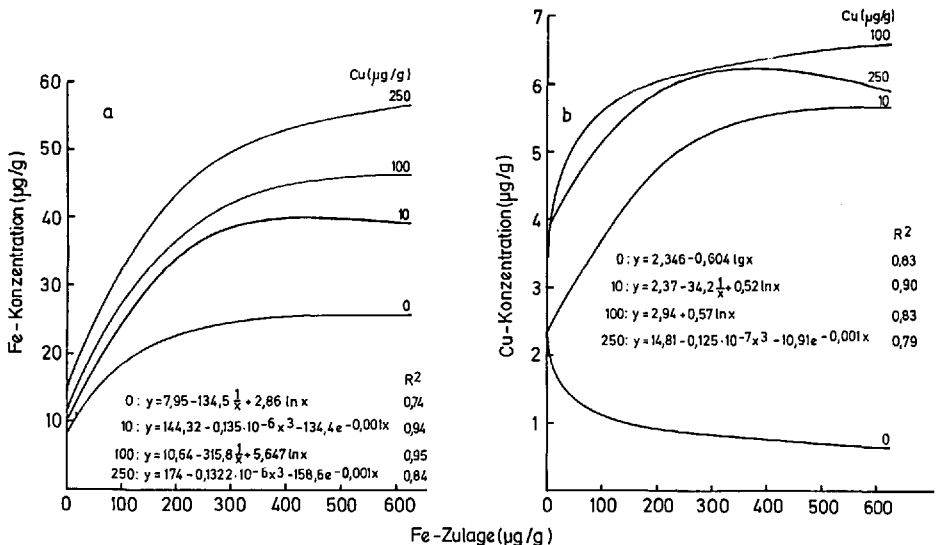


Abb. 3. Fe-(a) bzw. Cu-(b) Konzentrationen im Skelettmuskel wachsender Ratten in Abhängigkeit von der Fe- und Cu-Zufuhr.

insgesamt erhöhten Werte bei der höchsten Cu-Stufe dürften als Anzeichen einer beginnenden Intoxikation zu werten sein und könnten mit einer verstärkten Einlagerung von Eisen in Form von Nichthäm-Fe-Verbindungen erklärt werden (6, 7, 11).

Die Cu-Konzentrationen im Skelettmuskel steigen allgemein mit der Cu-Zulage an. Dabei besteht, wie auch die Regressionen (Abb. 3b) erkennen lassen, eine Abhängigkeit von der Höhe des Fe-Angebots. So sind die besonders niedrigen Werte im Cu-Mangel bei Fe-Dosierungen von 250 und 625 µg/g nicht allein als Verdünnungseffekte aufgrund des schnelleren Wachstums dieser Tiere anzusehen (Tab. 3). 10 µg Cu/g reichen jedoch aus, um in diesen Gruppen die Konzentrationen auf ein Niveau zu heben, das durch eine weitere Erhöhung der Cu-Zufuhr nur noch geringfügig überschritten wird. Aufgrund der geringeren Stoffwechselaktivität der suboptimal und mangelhaft mit Eisen versorgten Tiere werden die Höchstwerte bei der Cu-Einlagerung erst bei höheren Cu-Gaben erreicht, andererseits ist jedoch die Depletion bei den Cu-Mangeltieren deutlich verzögert.

Bei einer Übertragung dieser Ergebnisse auf das Schwein, bei dem sich Zulagen von 250 µg Cu/g als wachstumsfördernd herausstellten, könnte man aus den vorliegenden Ergebnissen an der Ratte ableiten, daß die Cu-Akkumulation im Skelettmuskel nicht als problematisch anzusehen ist. Eine Anreicherung scheint bei hohen Cu-Zulagen vor allem in der Leber und Niere zu erfolgen (s. 6).

Die Fe-Gehalte im Gesamtkörper (Tab. 4) spiegeln im wesentlichen die Fe-Dosierungen wider (s. auch Abb. 4a). Die ab 10 µg Cu/g erhöhten Fe-Gehalte bei der höchsten Fe-Zulage sind weitgehend auf die verstärkte Einlagerung des Spurenelements in der Leber zurückzuführen (s. 6). Der ebenfalls dosisabhängige Anstieg der Fe-Gehalte in den Cu-Mangel-Gruppen bestätigt frühere Ergebnisse (2, 14), nach denen die Fe-Absorption bei der Ratte durch den Cu- bzw. Coeruloplasmin-Mangel nicht oder nur geringfügig beeinflußt wird. Im Gegensatz dazu ist beim Schwein, wie Lee

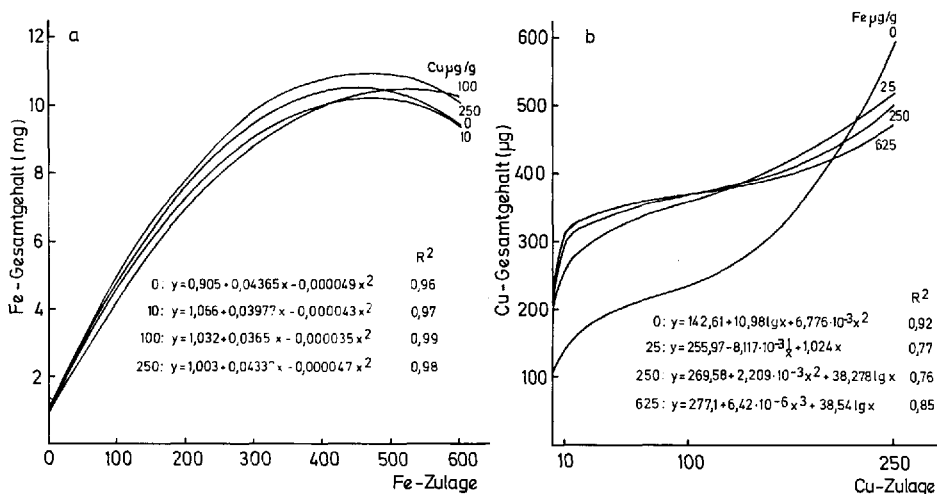


Abb. 4. Fe-(a) bzw. Cu-(b) Gehalte im Gesamtkörper wachsender Ratten in Abhängigkeit von der Fe- und Cu-Versorgung.

et al. (10) beobachteten, die Fe-Absorption im Cu-Mangel auf das Niveau der Fe-Mangel-Tiere reduziert.

Steigende Cu-Diätgehalte bewirkten im Ganzkörper allgemein eine erhöhte Cu-Retention (Tab. 4, Abb. 4b). Die im Fe-Mangel, teilweise auch bei suboptimaler Fe-Versorgung, bis einschließlich 100 µg Cu niedrigeren Werte können wieder als Gewichtseffekt interpretiert werden. Die stärkere Cu-Einlagerung bei der höchsten Cu-Dosierung in diesen beiden Fe-Stufen weist auf beginnende toxische Reaktionen hin, die mit zunehmender Fe-Versorgung abgeschwächt werden und damit ähnliche Beobachtungen von Suttle und Mills (13) beim Schwein bestätigen.

Vergleicht man den Verlauf der Gesamtgehalte mit den Veränderungen in den einzelnen Organen, Geweben bzw. Körperflüssigkeiten (6, 8, 9), so zeigt sich, daß die Gesamtkörpergehalte die Veränderungen nur pauschal widerspiegeln. Dies gilt besonders für die Wechselwirkungen zwischen den beiden Spurenelementen. So weisen die Fe-Gesamtgehalte bei steigender Fe-Zufuhr nur einen schwachen Einfluß der Cu-Versorgung aus (s. a. Abb. 4a). Demgegenüber sind in den einzelnen Organen und Geweben drei verschiedene Reaktionsarten festzustellen: Die Fe-Gehalte in der Leber steigen dosisabhängig mit der Fe-Versorgung, wobei die Werte im Cu-Mangel stark erhöht sind. Bei den Organen, die funktionelle Fe-Proteine enthalten, also bei Herz und Skelettmuskel (Myoglobin) sowie Blut (Hämoglobin), sind die Fe-Gehalte im Cu-Mangel als Folge der verringerten Fe-Verwertung in der Regel reduziert und erreichen bei allen Cu-Stufen ein Sättigungsniveau ab etwa 250 µg Fe/g. Organe, die ihr Eisen aus dem Abbau von funktionellen Fe-Proteinen beziehen (Milz, Niere, Knochen), zeigen im Cu-Mangel ebenfalls erniedrigte Werte. Ist die Fe-Verwertung nicht beeinträchtigt (ab 10 µg Cu/g), so reagieren sie dosisabhängig. Die höchste Cu-Zulage (250 µg) führt in fast allen Fällen zu niedrigeren Werten. Demgegenüber ist dieser Effekt im Gesamtkörper nur bei exzessiver Fe-Zufuhr zu erkennen.

Da der Einfluß der Fe-Versorgung auf die Cu-Verwertung mit Sekundärwirkungen zu erklären ist (s. hierzu 4, 5, 6), bestehen zwischen dem Gesamtkörpergehalt an Kupfer und der Reaktion der einzelnen Organe und Gewebe geringere Abweichungen. Dies gilt besonders für die Leber, für die sich ein ähnlicher Verlauf wie im Gesamtkörper ergibt. So wird bei 250 und andeutungsweise auch bei 625 µg Fe/g ein breites Plateau gebildet, was auf eine gute homöostatische Regulation in diesem Bereich hinweist. Wie die Werte bei 25 µg Fe/g und noch stärker bei den Fe-Mangel-Tieren zeigen, geht die Regulationsfähigkeit bei unzureichender Fe-Versorgung drastisch zurück. Entsprechendes zeigt sich auch im Gesamtkörper (s. a. Abb. 4b). Da die übrigen Organe einen geringeren Anteil am Gesamt-Cu aufweisen als die Leber, wirken sich deren Veränderungen insgesamt nur schwach aus. In der Regel zeigt sich jedoch, daß in diesen Organen höhere Werte dann zu beobachten sind, wenn die Regulationsfähigkeit für das Kupfer in der Leber gestört ist.

Literatur

1. Alfaro B, Heaton FW (1973) *Br J Nutr* 29:73
2. Brittin GM, Chee QT (1969) *J Lab Clin Med* 74:53
3. Frieden E (1973) *Nutr Rev* 31:41

4. Graßmann E (1976) Zbl Vet Med A 23:292
5. Graßmann E (1977) Zbl Vet Med A 24:817
6. Graßmann E, Kirchgeßner M, Kim JJ (1983) Z Ernährungswiss 22:124
7. Hunter JE (1978) J Nutr 108:497
8. Kim JJ, Graßmann E, Kirchgeßner M (1981) Zbl Vet Med A 28:516
9. Kirchgeßner M, Kim JJ, Graßmann E (1983) Zbl Vet Med A 30:15
10. Lee GR, Nacht S, Lukens JN, Cartwright GE (1968) J Clin Invest 47:2058
11. Lin WJ, Kirksey A (1976) J Nutr 106:543
12. Schwarz FJ, Kirchgeßner M (1979) Zbl Vet Med A 26:493
13. Suttle NF, Mills CF (1966) Br J Nutr 20:135
14. Graßmann E, Kirchgeßner M (1973) Arch Tierernährg 23:261

Eingegangen 5. Januar 1984

Anschrift der Autoren:

Institut für Ernährungsphysiologie der Technischen Universität München, 8050 Freising-Weihenstephan