

Ann. Nutr. Metab. 25: 281–288 (1981)

Hämatologische Veränderungen bei alimentärem Bleimangel

Anna M. Reichlmayr-Lais, M. Kirchgessner

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

Key Words. Lead depletion · Lead deficiency · Microcytic hypochrome anemia

Abstract. In the present experiments hematological changes could be induced in growing rats by alimentary lead deficiency. The lead-depleted mothers of different generations had already shown a trend to lower values of hematocrit and mean corpuscular volume in comparison with control mothers. In young male rats of the F_1 -generation from lead-depleted mothers hematocrit was reduced by about 22%, hemoglobin by about 25%, the mean corpuscular volume by about 23%, and the mean corpuscular hemoglobin by about 28% as determined 3 days after weaning in comparison with control rats. Depletion of female rats till the 38th day of life intensified the hematological changes: hematocrit values were reduced by about 14%, hemoglobin by about 32%, the mean corpuscular volume by about 29%, mean corpuscular hemoglobin by about 37%, and the mean corpuscular hemoglobin concentration by about 12%. In the F_2 -generation rats of the depletion group always showed changed hematological values in comparison with control animals. Hematological changes normalized by repletion starting from the day of birth (crossing-over experiment) or the day of weaning (depletion-repletion experiment). In the crossing-over experiment, in which one half of the littermates of the lead-depleted mother and of a control mother were changed among one another on the day of birth, it could be shown that depletion during the fetal stage was decisive for development of hematological changes. Overall, the reproduced hematological changes resulting from lead depletion and their normalization after repletion are – besides the growth depression – a proof of the essentiality of lead.

Einleitung

Reduzierte Werte für Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hct) und mittleres korpuskuläres Zellvolumen (MCV) wurden als erste physiologische Abnormalitäten infolge einer Pb-Depletion an frisch entwöhnten Ratten, deren Mütter eine Diät mit 45 ppb Blei

erhielten, beobachtet [6]. Bei einer noch niedrigeren Pb-Konzentration in der Depletionsdiät mit 18 ppb Blei konnten in einem weiteren Generationenversuch Wachstumsdepressionen induziert und damit die Essentialität des Elementes Blei für das tierische Wachstum nachgewiesen werden [7]. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen sollte

auch überprüft werden, ob sich die hämatologischen Veränderungen des früheren Versuches reproduzieren und infolge des niedrigeren Pb-Gehaltes in der Diät verstärken lassen.

Material und Methodik

Versuchsaufbau

Mit einer Depletionsdiät, deren Pb-Konzentration 18 ppb betrug, wurde ein Versuch über zwei Generationen durchgeführt. Der Kontrolldiät wurde 1 ppm Blei in Form von Pb-Azetat zugelegt. 6 weibliche Ratten (Sprague-Dawley, Stamm *Mus rattus*, München) mit einem Anfangsgewicht von 30 ± 1 g wurden in eine Depletions- und in eine Kontrollgruppe eingeteilt und, wenn sie eine Lebendmasse von 200 g erreicht hatten, gedeckt. Die jungen Ratten der F₁-Generation wurden im Alter von 21 Tagen entwöhnt und ihre Mütter am Entwöhnungstag unter Äthernarkose dekapitiert. Die männlichen Ratten der F₁-Generation wurden am 24. Lebenstag und die weiblichen Ratten – bis auf 3 Tiere pro Gruppe – am 38. Lebenstag getötet. Diese restlichen 3 Tiere pro Gruppe wurden zur Erzeugung einer F₂-Generation mit den entsprechenden Diäten weiter gefüttert und wiederum bei einer Lebendmasse von ungefähr 200 g gedeckt.

Die Ratten der F₂-Generation wurden auf einen Depletions-Repletions-Versuch und auf einen Überkreuzversuch verteilt. Für den Depletions-Repletions-Versuch wurden die Würfe zweier Depletionsmütter am Entwöhnungstag halbiert. Jeweils eine Hälfte des Wurfs wurde ab dem Entwöhnungstag weiterhin depletiert, während die andere Hälfte die Kontrolldiät erhielt (Repletion). Die Tiere dieses Versuchs wurden am 18. Lebenstag entwöhnt und am 29. Lebenstag getötet. Für den Überkreuzversuch wurden die Würfe einer Depletions- und einer Kontrollmutter am gemeinsamen Wurfstag halbiert und jeweils die Tiere einer Hälfte des Wurfs untereinander ausgetauscht, so dass vier Gruppen resultierten (Tab. I). Die Ratten des Überkreuzversuches wurden am 21. Lebenstag entwöhnt und am 30. Lebenstag getötet.

Den Ratten wurde eine gereinigte, halbsynthetische Diät auf Kohlenhydrat-Kasein-Basis, der Mengen- und Spurenelemente sowie Vitamine in optimalen Mengen zugesetzt wurde, ad libitum angeboten.

Tabelle I. Versuchsplan des Überkreuzversuchs

Versorgung in der Foetalzeit (Faktor A)	Depletion	Kontrolle
Säugezeit (Faktor B)		
Depletion	DD (n = 5)	DK (n = 6)
Kontrolle	KD (n = 5)	KK (n = 6)
Definition der Gruppen im Text («Ergebnisse»).		

Zur Zusammensetzung und Reinigung der Diät im einzelnen sowie zur Zucht und Haltung der Ratten siehe *Reichlmayr-Lais und Kirchgessner* [7].

Bestimmung der Blutwerte

Zur Bestimmung der Blutwerte unmittelbar nach dem Dekapitieren eines Tieres wurde ein Teil des Blutes in einem heparinisierten Eppendorf-Reaktionsgefäß aufgefangen. Die Blutparameter Erythrozyten, Hct und MCV wurden mit einem Coulter-Counter mit MCV/Hct-Zusatzgerät (Firma Coulter Electronics, Krefeld) bestimmt. Der Hb-Gehalt im Rattenblut wurde mit einem Coulter-Hämoglobinometer (Coulter) bestimmt. Die Werte für mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH) und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) wurden nach den folgenden Formeln errechnet:

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hb} \cdot 10}{\text{Erythrozyten}}; \quad \text{MCHC} = \frac{\text{Hb} \cdot 100}{\text{Hct}}$$

Statistische Auswertung

Das Datenmaterial wurde varianzanalytisch ausgewertet. Die Gruppenmittelwerte wurden mit Hilfe des multiplen t-Tests bzw. im Überkreuzversuch mit dem «multiple range test» nach Newman und Keuls auf ihre Signifikanz geprüft.

Ergebnisse

Bereits bei den Muttertieren P₀ deuteten sich geringfügige hämatologische Veränderungen an (Tab. II). Im Vergleich zu den Kontrollmüttern war bei den Depletionsmüt-

Tabelle II. Durchschnittliche Blutwerte der Muttertiere P₀ am Schlachttag

Gruppe	Erythrozyten 10 ⁶ /μl	Hct %	Hb g/100 ml	MCV μm ³	MCH pg	MCHC %
Depletion (n = 2)	8,15 ± 0,13	48,6 ± 0,5	14,6 ± 0,1	60 ± 0 ^a	18 ± 0	29 ± 2
Kontrolle (n = 3)	8,05 ± 0,85	50,9 ± 1,8	14,6 ± 1,2	66 ± 2 ^b	18 ± 2	29 ± 2

Die Mittelwerte ± Standardabweichungen der Einzelwerte mit unterschiedlichen hochgestellten Buchstaben sind statistisch verschieden (p < 0,001).

Tabelle III. Durchschnittliche Blutwerte der männlichen Ratten aus der F₁-Generation, 3 Tage nach der Entwöhnung

Gruppe	Erythrozyten 10 ⁶ /μl	Hct %	Hb g/100 ml	MCV μm ³	MCH pg	MCHC %
Depletion (n = 5)	5,1 ± 0,3 ^a	27,8 ± 1,5 ^a	7,0 ± 0,3 ^a	54 ± 2	14 ± 1 ^a	25 ± 1 ^a
Kontrolle (n = 5)	4,9 ± 0,5	35,5 ± 4,0 ^b	9,3 ± 0,9 ^b	70 ± 4 ^b	19 ± 1 ^b	26 ± 1 ^a

Siehe Fussnote von Tabelle II.

tern am Entwöhnungstag der Hct etwas niedriger, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Dagegen ist der Unterschied des MCV statistisch gesichert.

Die männlichen Ratten der F₁-Generation, die 3 Tage nach der Entwöhnung getötet wurden, zeigten erheblich veränderte Blutwerte (Tab. III). Im Vergleich zu den Kontrolltieren waren bei den Ratten von Depletionsmüttern der Hct um 22%, der Hb-Gehalt um 25, das MCV um 23 und das MCH um 28% reduziert, während Erythrozytenzahl und MCHC zwischen den Gruppen nicht verschieden waren.

Bei den weiblichen Ratten der F₁-Generation, die nach weiterer Depletion am 38. Lebenstag getötet wurden, waren die hämatologischen Veränderungen noch ausgeprägter (Tab. IV). Im Vergleich zu den Kontrolltieren waren bei den Depletionsratten der Hct um 14%, der Hb-Gehalt um 32, das MCV um 29, das MCH um 37 und die MCHC um 12% niedriger, während der geringe Unterschied bei den Erythrozytenzahlen im Zufallsbereich lag.

Bei den Muttertieren P₁ dagegen konnten zwischen Depletions- und Kontrollgruppe keine gesicherten Unterschiede bei den ein-

Tabelle IV. Durchschnittliche Blutwerte der weiblichen Ratten aus der F₁-Generation am 38. Lebenstag

Gruppe	Erythrozyten 10 ⁶ /μl	Hct %	Hb g/100 ml	MCV μm ³	MCH pg	MCHC %
Depletion (n = 8)	7,1 ± 0,9 ^a	36,9 ± 5,2 ^a	8,6 ± 0,7 ^a	52 ± 2 ^a	12 ± 1 ^a	23 ± 2 ^a
Kontrolle (n = 10)	6,6 ± 0,5 ^a	48,4 ± 3,3 ^b	12,6 ± 0,3 ^b	73 ± 1 ^b	19 ± 1 ^b	26 ± 2 ^b

Siehe Fussnote von Tabelle II.

Tabelle V. Durchschnittliche Blutwerte der P₁-Muttertiere am Tötungstag

Gruppe	Erythrozyten 10 ⁶ /μl	Hct %	Hb g/100 ml	MCV μm ³	MCH pg	MCHC %
Depletion (n = 3)	8,2 ± 0,3	48,5 ± 1,0	15,7 ± 0,7	63 ± 2	19 ± 0	33 ± 2
Kontrolle (n = 4)	7,9 ± 0,6	49,2 ± 2,9	15,7 ± 1,0	66 ± 3	20 ± 1	32 ± 2

Siehe Fussnote von Tabelle II.

Tabelle VI. Durchschnittliche Blutwerte der Ratten aus dem Depletions-Repletions-Versuch am Versuchs-ende (F₂-Generation)

Gruppe	Erythrozyten 10 ⁶ /μl	Hct %	Hb g/100 ml	MCV μm ³	MCH pg	MCHC %
Depletion (n = 12)	5,7 ± 0,3 ^a	39,1 ± 1,9 ^a	11,2 ± 0,6 ^a	70 ± 2 ^a	20 ± 1 ^a	29 ± 1 ^a
Repletion (n = 10)	5,5 ± 0,2 ^a	40,8 ± 1,5 ^b	11,8 ± 0,3 ^b	76 ± 2 ^b	22 ± 1 ^b	29 ± 1 ^a
Kontrolle (n = 18)	5,5 ± 0,2 ^a	40,9 ± 2,3 ^b	11,9 ± 0,4 ^b	76 ± 2 ^b	22 ± 1 ^b	29 ± 1 ^a

Siehe Fussnote von Tabelle II.

Tabelle VII. Durchschnittliche Blutwerte der Ratten aus dem Überkreuzversuch am Versuchsende (F₂-Generation)

Gruppe ¹	Erythrozyten 10 ⁶ /µl	Hct %	Hb g/100 ml	MCV µm ³	MCH pg	MCHC %
DD	5,5 ± 0,2 ^a	36,6 ± 2,2 ^a	10,4 ± 0,6 ^a	67 ± 2 ^a	18 ± 1 ^a	28 ± 1 ^a
DK	5,8 ± 0,3 ^a	42,9 ± 0,9 ^c	12,1 ± 0,3 ^c	75 ± 2 ^c	21 ± 1 ^{b,c}	28 ± 0 ^a
KD	5,9 ± 0,5 ^a	41,3 ± 1,7 ^b	11,7 ± 0,4 ^b	71 ± 3 ^b	20 ± 1 ^b	28 ± 0 ^a
KK	5,6 ± 0,2 ^a	42,9 ± 1,2 ^c	12,3 ± 0,3 ^c	77 ± 2 ^c	22 ± 1 ^c	29 ± 0 ^a

Siehe Fussnote von Tabelle II; die statistischen Unterschiede sind jedoch mit $p < 0,01$ abgesichert.

¹ Definition der Gruppen im Text («Ergebnisse»).

zelen Blutwerten nachgewiesen werden (Tab. V). Die Depletionsmütter P₁ zeigten aber – wie auch die Depletionsmütter P₀ – tendenziell erniedrigte Werte für MCV und Hct.

In der F₂-Generation liessen sich die hämatologischen Veränderungen der Pb-depletierten Ratten der F₁-Generation reproduzieren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren bei der Depletionsgruppe des Depletions-Repletions-Versuches (Tab. VI) Hct und Hb-Gehalt um jeweils 5 und MCV und MCH um jeweils 8% reduziert. Die Repletionsgruppe unterschied sich bei den Blutwerten nicht von der Kontrollgruppe. Im Vergleich zu den Depletionsratten zeigten die repletierten Ratten höhere Werte für Hct, Hb, MCV und MCH.

Die Blutwerte der Ratten der verschiedenen Gruppen des Überkreuzversuches sind in der Tabelle VII zusammengestellt. Im Vergleich zu den Kontrolltieren der Gruppe KK waren bei den Depletionsratten der Gruppe DD Hct und Hb-Gehalt um 15% und MCV und MCH um 14% verringert. Durch Repletion der jungen Ratten von Depletionsmüttern ab dem Wurfstag (Gruppe KD) normalisierten sich die Blutwerte weitgehend. Im

Vergleich zu den Tieren der Gruppe DD waren bei den Tieren der Gruppe KD nämlich Hct, Hb-Gehalt, MCV und MCH erhöht, wobei aber Hb-Gehalt und MCH noch niedriger waren als bei den Kontrolltieren KK. Die Ratten aus der Gruppe DK zeigten im Vergleich zu den Tieren der Gruppe DD höhere Werte für Hct, Hb, MCV und MCH neben gleichen Werten für Erythrozytenzahl und MCHC. Sie unterschieden sich nicht von den Geschwistertieren der Gruppe KK.

Diskussion

Hämatologische Veränderungen als Folge eines Pb-Mangels wurden erstmals an frisch entwöhnten Ratten, deren Mütter eine Diät mit 45 ppb Blei erhielten, beobachtet [6]. Bei noch stärkerer Depletion mit einer Diät, deren Bleikonzentration 18 ppb betrug, konnten auch Wachstumsdepressionen an Ratten nachgewiesen werden [7]. Gleichzeitig liessen sich an diesen Ratten, wie die vorliegenden Untersuchungen zeigten, die hämatologischen Veränderungen bei Ratten der früheren Untersuchungen mit 45 ppb Blei in der Diät nicht nur reproduzieren, sondern darüber

hinaus durch den noch niedrigeren Pb-Gehalt in der Diät vor allem in der F_1 -Generation verstärken. Die Pb-depletierten Ratten zeigten im Vergleich zu Kontrolltieren wiederum reduzierte Werte für Hct, Hb und MCV. Bedingt durch die stärkere Depletion waren auch MCH und bei den Tieren bei stärkstem Mangel zusätzlich MCHC reduziert. Bereits während der Säugezeit fielen die jungen Ratten von Muttertieren, die unzureichend mit Blei versorgt wurden, durch ein stark anämisches Aussehen auf. Neben blassen Extremitäten zeigten diese Tiere auch wenig dichtes Fell, das besonders an den Flanken sogar kahle Stellen aufwies. Die Abschwächung des Mangels in der F_2 -Generation, die anhand der Blutparameter und auch am Wachstum [7] erkennbar ist, wurde mit einer etwas höheren Pb-Konzentration in der Depletionsdiät für die F_2 -Generation bzw. mit einer homöostatischen Anpassung der Ratten an eine mangelnde Pb-Versorgung erklärt [7].

Durch Repletion infolge von Pb-Zulagen zur Diät normalisierten sich die Blutwerte wieder. Dies konnte sowohl an Ratten, die ab ihrer Geburt repletiert wurden, als auch an Ratten, die erst nach der Entwöhnung repletiert wurden, festgestellt werden. Im Depletions-Repletions-Versuch unterschieden sich nämlich die Werte für Hct, Hb und MCV repletierter Tiere nicht mehr von denen der Kontrolltiere. Auch die Ratten des Überkreuzversuches, die von der Depletionsmutter stammen und ab dem Wurfstag durch Aufzucht über die Kontrollmutter repletiert wurden, zeigten weitgehend normale Blutwerte. Es bestanden allerdings noch geringe Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die nicht vollständige Normalisierung der Blutwerte dieser repletieren Ratten im Vergleich zur vollständigen Repletion im Depletions-Repletions-

Versuch dürfte auf den im Überkreuzversuch stärker ausgeprägten Mangel zurückzuführen sein. Repletion von Tieren mit Pb-Mangel durch Erhöhung des Pb-Angebots in der Diät, die zu normalen Blutwerten führte, demonstriert zusätzlich, dass fehlendes Blei Ursache der hämatologischen Veränderungen war.

Die Reproduzierbarkeit der hämatologischen Veränderungen bei Ratten im Pb-Mangel sowie die Normalisierung durch Repletion stellen in sich bereits einen Beweis für die Essentialität des Elementes Blei dar. Nach neueren Definitionen der Essentialität eines Spurenelementes [1, 3, 5] wäre nämlich der Nachweis der Essentialität auch dann erbracht, wenn mangelnde Zufuhr eines Elementes reproduzierbar zur Beeinträchtigung einer Funktion des Stoffwechsels führt, die bei ausreichender Zufuhr dieses Elements verhindert bzw. beseitigt wird. Da aber nach starker Pb-Depletion bei Ratten auch Wachstumsdepressionen induziert werden konnten [7], ist damit der Nachweis der Essentialität des Elementes Blei gegeben, gleich welche Definition der Essentialität eines Spurenelementes zugrundegelegt wird.

Der zweifaktorielle Versuchsansatz eines Überkreuzversuches, für den die Hälfte der Würfe einer Pb-depletieren Mutter und einer normal mit Blei versorgten Mutter untereinander am Wurfstag ausgetauscht wurden, ermöglichte es, aufgrund der aufgezeigten Veränderungen bei den Blutwerten Aussagen über die Bedeutung der Fetal- bzw. Säugezeit für die Depletion der Mangeltiere zu treffen. Die stärksten hämatologischen Veränderungen zeigten die Ratten, die während der Fetalzeit weniger Blei speichern konnten und nach der Geburt mit der Milch einer Pb-depletieren Mutter aufgezogen wurden (Gruppe DD). Dagegen reichte eine Depletion erst ab

der Geburt nicht aus (Gruppe DK), um Veränderungen bei den Blutwerten zu bewirken. Demnach konnten junge Ratten einer ausreichend mit Blei versorgten Mutter höhere Mengen Blei speichern, so dass während der Depletionsphase ab der Geburt der Bedarf immer noch gedeckt werden konnte. Insgesamt lässt sich daraus ableiten, dass der Depletionseffekt während der Fetalzeit für die hämatologischen Veränderungen bei den jungen Ratten von Pb-depletierten Müttern entscheidender ist als die Säugezeit. Eine verminderte Pb-Versorgung der Feten ist jedoch ein Hinweis, dass bereits die Muttertiere einen Mangel aufwiesen. Dies wird auch deutlich an den tendenziell niedrigeren Werten für Hct und MCV der Depletionsmütter P_0 und P_1 im Vergleich zu den ausreichend mit Blei versorgten Muttertieren.

Die stark erniedrigten Hb-Konzentrationen im Blut Pb-depletierter Ratten deuten darauf hin, dass Pb-Mangel primär oder sekundär die Hb-Synthese beeinträchtigt. Eine andere Möglichkeit wäre auch ein gesteigerter Hb-Abbau unter den Bedingungen des Pb-Mangels. Die reduzierten Hb-Werte könnten auch die weiteren Veränderungen des Blutbildes bei Pb-Mangel erklären. Sinkt nämlich die Hb-Konzentration im Blut, so fällt auch das MCV, da normalerweise der Hb-Anteil am Erythrozyten 98% der Trockensubstanz beträgt. Bei unveränderter Erythrozytenzahl pro Volumeneinheit verringert sich infolge des verkleinerten Zellvolumens auch der Hct. Eine verringerte Hb-Konzentration im Blut bei gleichbleibender Erythrozytenzahl pro Volumeneinheit bewirkt auch einen niedrigen absoluten Hb-Gehalt eines Erythrozyten.

Eine mikrozytäre hypochrome Anämie tritt in erster Linie bei Fe-Mangel auf. Das Blutbild im Fe-Mangel ist gekennzeichnet

durch reduzierte Werte für Hb-Gehalt, Hct, MCV, MCH sowie für die Zahl der Erythrozyten [4]. Die Erythrozytenzahl bleibt zunächst im Initialstadium unverändert, während im fortgeschrittenen Stadium die Zahl der Erythrozyten abnimmt [2]. Das Ausmass hämatologischer Veränderungen ist dabei nicht nur vom Stadium, sondern auch vom Schweregrad des Mangels abhängig. Ein Vergleich der hämatologischen Veränderungen bei Pb-Mangel mit der Anämie bei Fe-Mangel legt den Schluss nahe, dass infolge einer Pb-Depletion ein Fe-Mangel induziert wird. Die unveränderte Erythrozytenzahl bei Pb-Mangel wäre dann damit zu erklären, dass der Mangel bei den Pb-depletierten Ratten noch nicht so stark ausgeprägt war. Die Ursachen eines möglicherweise gestörten Fe-Stoffwechsels bei Pb-Mangel sind entweder bei der Absorption oder bei der intermediären Verfügbarkeit des Eisens zu suchen.

Zusammenfassung

Mit den vorliegenden Untersuchungen konnten durch alimentären Pb-Mangel hämatologische Veränderungen bei wachsenden Ratten induziert werden. Bereits die Pb-depletierten Muttertiere verschiedener Generationen zeigten im Vergleich zu Kontrollmüttern einen Trend zu niedrigeren Werten für Hct und MCV. In der F_1 -Generation waren bei jungen männlichen Ratten von Depletionsmüttern 3 Tage nach der Entwöhnung im Vergleich zu den Kontrolltieren der Hct um 22%, der Hb-Gehalt um 25, MCV um 23 und MCH um 28% reduziert. Die Depletion weiblicher Ratten bis zum 38. Lebensstag verstärkte die hämatologischen Veränderungen. Dabei waren der Hct um 14%, der Hb-Gehalt um 32, MCV um 29, MCH um 37 und MCHC um 12% erniedrigt. Auch in der F_2 -Generation zeigten die Ratten aus der Depletionsgruppe im Vergleich zu den Kontrolltieren stets veränderte Blutwerte. Durch Repletion sowohl ab dem Tag der Geburt (Überkreuzversuch) als auch ab dem Tag der Entwöhnung (Depletions-Repletions-Versuch)

normalisierten sich die Blutwerte. Durch den Überkreuzversuch, für den die Hälfte der Würfe einer Depletions- und einer Kontrollmutter untereinander am Tag des Wurfs ausgetauscht wurden, konnte auch aufgezeigt werden, dass für die Ausprägung der hämatologischen Veränderungen die Depletion der Ratten während der Fetalzeit entscheidend war. Insgesamt sind die reproduzierten hämatologischen Veränderungen infolge einer Pb-Depletion sowie ihre Normalisierung nach Repletion neben den festgestellten Wachstumsdepressionen ein Beweis für die Essentialität des Elementes Blei.

Literatur

- 1 Cotzias, G.C.: Importance of trace substances in environmental health as exemplified by manganese; in Hemphill, Proc. 1st Annu. Conf. on Trace Substances and Environmental Health, Columbia 1967, p. 5.
- 2 Frick, P.: Blut; in Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, p. 393 (Thieme, Stuttgart 1970).
- 3 Grassmann, E.; Kirchgessner, M.: Spurenelementbedarf und -mangel. *Bibliothca Nutr. Dieta*, vol. 28, p. 184 (Karger, Basel 1979).
- 4 Lin, W.-J.; Kirksey, A.: Effects of different levels of dietary iron of pregnancy superimposed upon growth in the rat. *J. Nutr.* 106: 543 (1976).
- 5 Mertz, W.: Some aspects of nutritional trace element research. *Fed. Proc.* 29: 1482 (1970).
- 6 Reichlmayr-Lais, A.M.; Kirchgessner, M.: Depletionsstudien zur Essentialität von Blei an wachsenden Ratten. *Arch. Tierernähr.* (im Druck, 1981).
- 7 Reichlmayr-Lais, A.M.; Kirchgessner, M.: Zur Essentialität von Blei für das tierische Wachstum. *Z. Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittelk.* (im Druck, 1981).

Eingegangen: 22. Dezember 1980

Angenommen: 26. Februar 1981

Dr. Anna M. Reichlmayr-Lais, Institut für Ernährungsphysiologie der Technischen Universität München, D-8050 Freising-Weihenstephan (BRD)