

Zinkmangel bei unfallchirurgischen Patienten mit Wundheilungsstörung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Julia Engels

aus Essen

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christof Burger
2. Gutachter: PD Dr. med. Berndt Zur

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.12.2017

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. D. C. Wirtz

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung.....	8
1.1	Wundheilungsstörungen in der Unfallchirurgie	8
1.1.1	Physiologie und Störungen der Wundheilung	8
1.1.2	Epidemiologie.....	10
1.1.3	Risikofaktoren	10
1.2	Zink	11
1.2.1	Zink als chemisches Element.....	11
1.2.2	Vorkommen in der Nahrung und Stoffwechsel	11
1.2.3	Biochemische Funktionen im menschlichen Organismus	16
1.3	Zinkmangel.....	18
1.3.1	Ursachen.....	18
1.3.2	Mangelercheinungen	19
1.3.3	Vorkommen und Häufigkeiten	24
1.4	Zink und Wundheilung	26
1.4.1	Physiologische Funktionen in der Wundheilung.....	26
1.4.2	Wundheilungsstörungen bei Zinkmangel	28
1.4.3	Therapeutischer Einsatz.....	29
2.	Problemstellung	33
3.	Material und Methode	34
3.1	Allgemeines.....	34
3.1.1	Einschlusskriterien	34
3.1.2	Ausschlusskriterien	34
3.1.3	Patientendaten	35
3.1.4	Messwerte.....	36
3.2	Laborparameter.....	36
3.2.1	Bestimmungsmethoden	36
3.2.2	Referenzwerte	38

3.2.3	Statistik.....	38
4.	Ergebnisse.....	40
4.1	Patientenkollektiv	40
4.1.1	Alter.....	40
4.1.2	Body-Mass-Index	42
4.1.3	Hauptdiagnosen	42
4.1.4	Risikofaktoren	43
4.2	Laborparameter.....	45
4.3	Zink	48
4.3.1	Serum-Zinkkonzentration im gesamten Patientenkollektiv	48
4.3.2	Serum-Zinkkonzentration nach Altersgruppen	49
4.3.3	Zinkstatus bei Albuminmangel	51
4.3.4	Charakterisierung der von einem Zinkmangel betroffenen Patienten.....	52
5.	Diskussion.....	57
5.1	Mangelernährung und Zinkmangel.....	57
5.1.1	Diagnostik eines Zinkmangels.....	58
5.1.2	Postoperative Veränderungen der Serum-Zinkkonzentration	61
5.2	Ergebnisdiskussion	62
5.2.1	Serum-Zinkkonzentrationen im Vergleich mit anderen Patientenkollektiven	62
5.2.2	Vergleich mit Studien in der Unfallchirurgie.....	64
5.2.3	Zink und Albumin	65
5.2.4	Zinkstatus und Auftreten eines Dekubitus.....	67
5.2.5	Risiken einer Zink-Supplementation.....	68
6.	Zusammenfassung	71
7.	Anhang.....	73
8.	Literaturverzeichnis	76
9.	Danksagung.....	90

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
AE	Acrodermatitis enteropatica
BMI	Body-Mass-Index
BQS	Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung gmbH
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktives Protein
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V.
DGOT	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie e.V.
HDL	High Density Lipoprotein
i.e.	id est
IUPAC	International Union for Pure and Applied Chemistry
kg	Kilogramm
LDL	Low Density Lipoprotein
MMP	Matrix-Metalloproteinase(n)
MW	Mittelwert
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RDA	recommended daily allowance
SD	Standardabweichung
TAG	Triglyzeride
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Wundheilungsstörungen in der Unfallchirurgie

1.1.1 Physiologie und Störungen der Wundheilung

Die natürliche Wundheilung verläuft in drei sich überschneidenden Phasen:

- Inflammationsphase (bis Tag 3 bis 10)
- Proliferationsphase (ca. Tag 1 bis 30)
- Reparationsphase (ca. Tag 10 bis 1 Jahr)

und führt nach 2 - 4 Wochen zu einer *Restitutio ad integrum* (Peled et al., 2002; Waldorf und Fewkes, 1995; Zitelli, 1987; Dill-Muller und Tilgen, 2005).

Die **Inflammationsphase** ist gekennzeichnet durch die unverzüglich einsetzende Hämostase und Rekrutierung von inflammatorischen Zellen in der frühen bzw. Makrophagen in der späten Inflammationsphase. Klinisch geht dieses Stadium einher mit Erythem, Ödem, Überwärmung und Schmerzhaftigkeit im Bereich der Wunde (Waldorf und Fewkes, 1995; Weise und Schaffer, 2000). Während der **Proliferationsphase** stehen die Bildung eines Granulationsgewebes, die Kontraktion der Wundränder sowie die beginnende Reepithelisierung durch Migration intakter Epithelzellen in den Wundbereich im Vordergrund (Waldorf und Fewkes, 1995). Sowohl während der Bildung des Granulationsgewebes als auch während der späteren Umbauprozesse im Bereich der Wunde bzw. Narbe ist ein Gleichgewicht zwischen synthetisierenden und abbauenden Prozessen notwendig unter relevanter Beteiligung der Makrophagen (Sorg et al., 2017; Weise und Schaffer, 2000). Während der **Reparationsphase** sind diese Prozesse noch Monate und Jahre später nachzuweisen. Sie sind verbunden mit dem Umbau und der Strukturierung der Extrazellulärmatrix zur Wiederherstellung von Bruchfestigkeit und Elastizität des Gewebes (Peled et al., 2002; Waldorf und Fewkes, 1995; Weise und Schaffer, 2000).

Störungen der Wundheilung können in jeder der oben genannten Phasen auftreten. Sie gehen einher mit zeitlich verzögerten Abläufen sowie verlängerten Zwischenstadien. Darüber hinaus führen sie regelmäßig zu schlechteren funktionellen und ästhetischen Ausheilungsergebnissen (Weise und Schaffer, 2000).

Prinzipiell wird zwischen septischen und aseptischen sowie akuten und chronischen (länger als 4 Wochen bestehenden) Wundheilungsstörungen unterschieden (Weise und Schaffer, 2000). Eine speziell für die Traumatologie erarbeitete Definition der Wundheilungsstörung existiert dabei nicht (Hansis et al., 1997).

Betrachtet man postoperative **septische** Wundheilungsstörungen, d. h. Wundinfektionen, so besteht nach der Leitlinie des amerikanischen Center for Disease Control and Prevention (CDC) eine (oberflächliche) *surgical site infection*, wenn innerhalb von 30 Tagen postoperativ (bzw. innerhalb eines Jahres bei verbliebenen Implantaten) folgende Komplikationen auftreten:

- Eitriges Wundsekret oder Abszessbildung (unabhängig von einem Erregernachweis)
- Erregernachweis aus Wundsekret oder Wundgewebe
- Klinische Zeichen einer Infektion (Schmerz oder Druckdolenz, lokale Schwellung, Rötung, Nahtdehiszenz, Fieber $>38^{\circ}$ C) (Ausnahme: negative Kultur) sowie Notwendigkeit einer Intervention
- Diagnose einer Wundinfektion durch den Chirurgen oder anderen betreuenden Arzt (NHSN, 2017)

Das CDC unterscheidet hierbei zwischen oberflächlichen, tiefen und Organe betreffenden Infektionen (NHSN, 2017).

Zu den **aseptischen** Wundheilungsstörungen zählen Wundrandnekrosen, Hämatome bzw. Serome, Nahtdehiszenzen, Weichteildefekte sowie instabile Narben (Weise und Schaffer, 2000). Die Unterscheidung zwischen septischen und aseptischen Komplikationen ist allerdings nicht immer eindeutig zu treffen (Weise und Schaffer, 2000).

Im klinischen Alltag sind Wundheilungsstörungen verbunden mit längeren Hospitalisationen, erhöhten Kosten und einem Verlust an Lebensqualität des Patienten (Bernstein et al., 1993; Cheatle, 1991). In der Unfallchirurgie besteht zudem die Gefahr des Übergreifens einer septischen Komplikation auf benachbarte bradytrophe Strukturen (Knochen, Sehnen, Bänder) (Weise und Schaffer, 2000).

1.1.2 Epidemiologie

Die genaue Prävalenz von Wundheilungsstörungen in der Unfallchirurgie ist aufgrund unterschiedlicher Definitionen schwierig abzuschätzen. Da jedoch Wundinfektionsraten im Rahmen der Qualitätssicherung, z. B. für mediale Schenkelhalsfrakturen, regelmäßig erhoben werden, liegen für diesen Teilbereich umfassendere Daten vor (BQS, 2009; Hansis et al., 1997). Auch im Bereich der Wundinfektionen werden jedoch z. T. unterschiedliche Definitionen verwendet. Hansis et al. verglichen im Zeitraum von 1991 bis 1996 71 im deutschen Sprachraum veröffentlichte Wundinfektionsraten unfallchirurgischer Kliniken. Sie fanden überwiegend Infektionsraten im Bereich von 2-3 %, weitgehend unabhängig von anatomischer Region sowie Kontaminationsstatus des Operationsgebietes. Lediglich für offene Frakturen wurden Wundinfektionsraten von bis zu 10 % beschrieben (Hansis et al., 1997). Eine von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT, heute DGOOC) beauftragte Studie untersuchte die Prävalenz septischer und aseptischer Wundheilungsstörungen in einem orthopädischen Patientenkollektiv (n=3791). Wundheilungsstörungen wurden bei 4,7 % der Patienten festgestellt – hierunter 1,8 % Wundinfektionen (Harle, 1989). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Auswertung der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) bei der Untersuchung hüftgelenksnaher Femurfrakturen bei 98 787 bzw. 96 569 Patienten (Datenerhebung 2007 bzw. 2008). Postoperative Wundinfektionen wurden in 1,6 % bzw. 1,7 % dokumentiert. Erneute operative Interventionen aufgrund von – nicht näher bezeichneten - Komplikationen waren in 3,4 % bzw. 4,1 % notwendig (BQS, 2009).

1.1.3 Risikofaktoren

Wundheilungsstörungen treten nicht bei allen Patienten gleichermaßen häufig auf. Insbesondere Wundinfektionen werden häufig bei kontaminierten Wunden sowie ansteigend in Korrelation zu der Dauer der operativen Intervention beobachtet (BQS, 2009; Culver et al., 1991; Garibaldi et al., 1991; Mangram et al., 1999; Phillips, 2000).

Zudem prädisponieren folgende Faktoren zur Entwicklung einer Wundheilungsstörung:

- Diabetes mellitus (Dennis, 1997; Mangram et al., 1999; Morain und Colen, 1990)
- Nikotinabusus (Mangram et al., 1999; Stadelmann et al., 1998)
- Systemische Kortikosteroid- oder andere immunsuppressive Therapien (Dennis, 1997; Mangram et al., 1999; Phillips, 2000; Stadelmann et al., 1998)
- Generalisierte Mangelernährung sowie spezifische Mangelzustände, insbesondere Mangel an Vitamin A, C und E sowie Zink und Kupfer (Mangram et al., 1999; Phillips, 2000; Stadelmann et al., 1998)
- PAVK und chronische venöse Insuffizienz (Stadelmann et al., 1998)
- Radiochemotherapie (Falcone und Nappi, 1984; Phillips, 2000; Stadelmann et al., 1998)
- NSAR-Therapie (Phillips, 2000; Stadelmann et al., 1998)
- Maligne Grunderkrankung, Multimorbidität sowie chronische Herz- und Niereninsuffizienz (Culver et al., 1991; Stadelmann et al., 1998)
- Alter (Deodhar und Rana, 1997; Mangram et al., 1999)

1.2 Zink

1.2.1 Zink als chemisches Element

Zink ist wie Cadmium und Quecksilber ein Metall der Nebengruppe II b des Periodensystems. Es macht 0,02 % der Elemente der Erdkruste aus und ist damit das 23-häufigste Element (Brown, 2001). In der Umwelt liegt es hauptsächlich in seiner kationischen, zweiwertigen Form vor und bildet in dieser sowohl organische als auch anorganische Verbindungen. Das Redoxpotential von Zink ist mit $-0,76$ V gering, im Gegensatz zu Metallen wie Kupfer und Eisen nimmt es daher an keinen Elektronentransfer-Reaktionen teil (Bruckner et al., 1999; Prasad, 1995).

1.2.2 Vorkommen in der Nahrung und Stoffwechsel

Das Spurenelement Zink kommt in Nahrungsmitteln ubiquitär vor und findet sich in bioverfügbarer Form besonders in rotem Fleisch, Innereien und Meeresfrüchten (Maret und Sandstead, 2006; Prasad, 1995). Einen geringen Zinkgehalt weisen industriell bear-

beitete, d. h. raffinierte, polierte oder fein gemahlene Lebensmittel und Milchprodukte auf (Roth und Kirchgessner, 1999; Sandstead, 1994). Eine Ernährung mit hohem Anteil an Chelatbildnern, insbesondere Phosphaten und der organischen Phosphatverbindung Phytat, führt zu einer verminderten intestinalen Zinkaufnahme durch Bildung unlöslicher Zinkkomplexe. Einen hohen Phytatgehalt besitzen pflanzliche, faserreiche Nahrungsmittel und Getreideprodukte, insbesondere Vollkorngetreide (Prasad et al., 1993; Roth und Kirchgessner, 1999; Sandstead, 1993; Sandstead, 1994). Daher kann eine rein vegetarische Ernährung zu einer ungenügenden Zinkversorgung führen (Maret und Sandstead, 2006).

Um den täglichen Zinkbedarf im Rahmen einer in Europa üblichen Diät zu decken, wird derzeit von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) für gesunde Erwachsene eine Tageszufuhr von 10 mg/d für Männer bzw. 7 mg/d für Frauen empfohlen (DGE, 2016).

Die intestinale Zinkaufnahme erfolgt innerhalb von 3 Stunden nach Nahrungsaufnahme im Duodenum und proximalen Ileum sowohl durch passive Diffusion als auch transportervermittelt (Vallee und Falchuk, 1993). Bisher identifizierte Zinktransporter sind die Genfamilien Zip und ZnT. Während die Zinkaufnahme in die Zelle bzw. die intrazelluläre Freisetzung von Zink aus Vesikeln über die Familie der Zip Transporter vermittelt wird, gewährleisten die Transporter der ZnT Familie den Zinkreflux bzw. die Speicherung in intrazellulären Vesikeln (Maverakis et al., 2007). Im Dünndarm findet die Zinkabsorption aus der Nahrung hauptsächlich über Zip4, der Transport aus den Enterozyten in das Blut über ZnT1 Transporter statt (Maverakis et al., 2007).

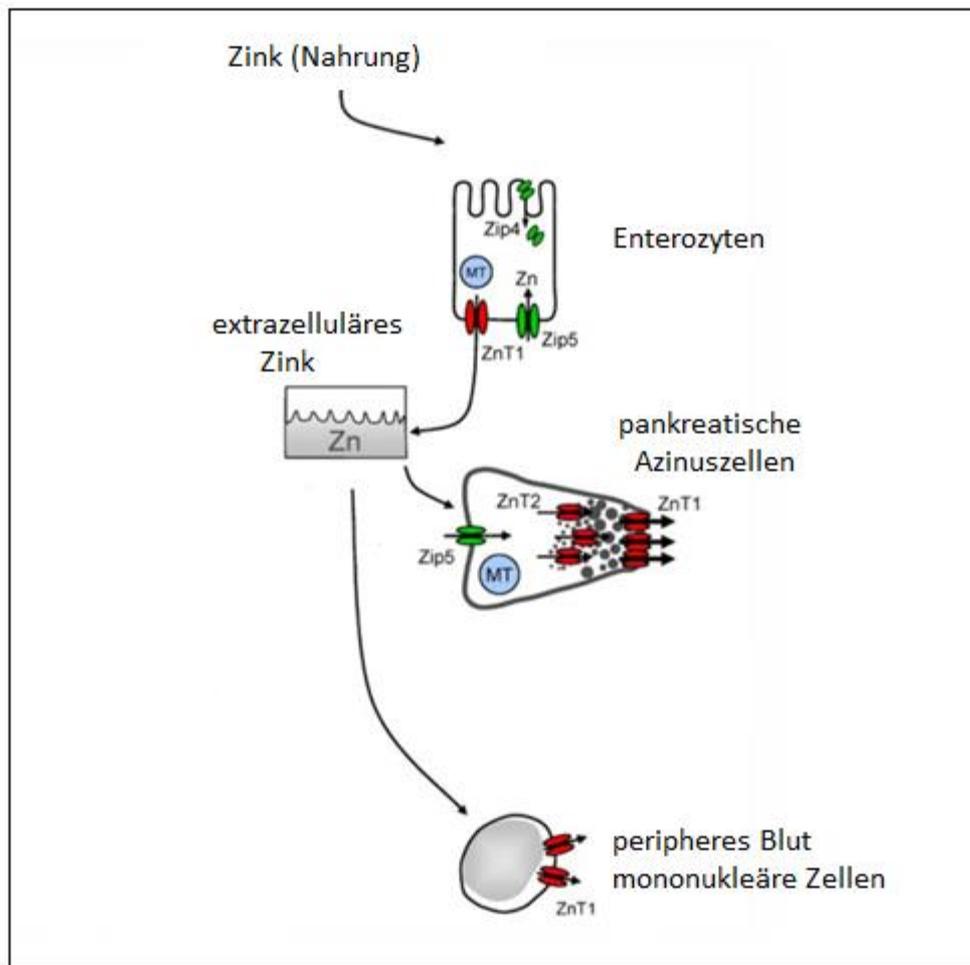


Abb. 1: Zinkaufnahme aus der Nahrung und Zinkstoffwechsel im Säugetier: Vorkommen der Zinktransporter Zip4, Zip5, ZnT1, ZnT2 und des Speicherproteins Metallothionein (MT) in Enterozyten, pankreatischen Azinuszellen sowie mononukleären Zellen im peripheren Blut (modifiziert nach Cousins et al., 2006)

Der Anteil des aus der Nahrung aufgenommenen Zinks kann zwischen über 50 % und weniger als 15 % variieren – abhängig von Nahrungsmittelzusammensetzung und Zinkbedarf des Körpers (Lansdown et al., 2007; Sandstrom, 1997). Ein erniedrigtes Zinkangebot geht mit einer erhöhten intestinalen Absorption und vermehrten Expression der Zinktransporter einher (Maverakis et al., 2007; Sandstrom, 1997). Um eine hohe Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, muss Zink in wässriger Lösung vorliegen. Komplexe gebundenes Zink wird nur zu geringen Anteilen absorbiert, tierische Proteine hingegen können die Bioverfügbarkeit erhöhen (Sandstrom, 1997). Der Einfluss anderer Metallionen wie Kalzium, Eisen und Kupfer auf die Zinkaufnahme ist umstritten (Barceloux, 1999; Maret und Sandstead, 2006; Sandstrom, 1997; Solomons, 1986).

Die durch Zink hervorgerufene Induktion des metallbindenden Proteins Metallothionein in den Mukosazellen stellt einen weiteren Regulationsmechanismus dar: Metallothionein bindet Zink intrazellulär und verhindert seine Sekretion in den Blutkreislauf. Durch Desquamation der Mukosazellen wird der Metallothionein-Zink-Komplex ausgeschieden (Barceloux, 1999; Lansdown et al., 2007).

Die Zinkhomöostase wird unter physiologischen Bedingungen durch eine variable intestinale Absorption und Sekretion aufrechterhalten. Die renale Ausscheidung bleibt hingegen unter physiologischen Bedingungen mit ca. 500 µg/d konstant (Sandstrom, 1997). Zu weiteren Zinkverlusten führen Schweißsekretion und Desquamation der Haut bzw. gastrointestinalen Mukosazellen (Lansdown et al., 2007; Sandstrom, 1997; Vallee und Falchuk, 1993). Nur in extremen Mangel- oder Überschusszuständen kommt es zu einer Anpassung der renalen und kutanen Exkretion (Livingstone, 2015; Sandstrom, 1997; Thompson, 1991). Im Durchschnitt beträgt der gesamte tägliche Zinkverlust durch oben genannte Prozesse 2,2 mg/d (Männer) bzw. 1,6 mg/d (Frauen) (DGE, 2000). Diese Verluste werden durch Zinkaufnahme aus der Nahrung kompensiert (Vallee und Falchuk, 1993). Deckt die exogene Zinkzufuhr diesen Bedarf nicht, kann Zink bis zu einem gewissen Grad aus Körpergewebe, insbesondere dem Knochen, mobilisiert werden (King et al., 2000). Ein größerer körpereigener Zinkspeicher besteht nicht (Livingstone, 2015; WHO/FAO, 2004).

Verteilung im Körpergewebe und Blut

Die im menschlichen Körper vorhandene Zinkmenge wird geschätzt auf 0,75 g bis 3 g (Barceloux, 1999; Lansdown et al., 2007; Livingstone, 2015). 99 % hiervon liegen intrazellulär vor, wobei ca. 20 % des intrazellulären Zinks an Metallothionein gebunden sind (Lansdown et al., 2007). Ca. 60 % des Gesamtkörper-Zink befinden sich in der Muskulatur, ca. 30 % im Knochen. Ein mit weniger als 0,5 % sehr geringer Anteil entfällt auf das Blut (Roth und Kirchgessner, 1999). Die korpuskulären Blutbestandteile enthalten hierbei die größere Zinkmenge, so dass sich nur 0,01 - 0,02 % des Gesamtkörper-Zink im Blutplasma befinden (Thompson, 1991). Im Plasma liegt Zink zu ca. 30 % an Alpha-2-Makroglobulin und zu ca. 60 % an Albumin gebunden vor (Lansdown et al., 2007). Der verbleibende Teil bindet an andere Liganden, insbesondere Amino-

säuren und Transferrin (Agren, 1990). Das im Plasma bzw. Serum enthaltene Zink wird zum sogenannten austauschbaren Zinkpool gerechnet. Man nimmt an, dass die Serum-Zinkkonzentration erst abfällt, wenn die Homöostasekapazität des Körpers überfordert ist (King, 1990; Roth und Kirchgessner, 1999).

Die Serum-Zinkkonzentration ändert sich durch enterale Zinkaufnahme kurzfristig und unterliegt einer circadianen Rhythmik mit höheren Werten am Morgen (Hotz et al., 2003a; Vallee und Falchuk, 1993; Wood, 2000). Darüber hinaus können Infektionen, Stress, Schwangerschaft, hormonelle Veränderungen und chronische Erkrankungen mit einer erniedrigten Serum-Zinkkonzentration einhergehen (Hotz et al., 2003a; Lansdown et al., 2007; Vallee und Falchuk, 1993; Wood, 2000). Auch nach größeren chirurgischen Eingriffen und Verbrennungen wurde eine vorübergehende Abnahme beobachtet (Gosling et al., 1995; McClain et al., 1993; Tengrup und Samuelsson, 1977).

Die Normwerte der Serum-Zinkkonzentration variieren dementsprechend in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Tageszeit (Andriollo-Sanchez et al., 2005; Hotz et al., 2003a; Lansdown et al., 2007; Rukgauer et al., 1997). Hotz et al. definierten nach Auswertung von 13 463 Serumproben, die im Rahmen des amerikanischen *Second National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II) erhoben wurden, folgende untere Referenzwerte (definiert als die 2,5te Perzentile der untersuchten Serum-Zinkkonzentrationen) abhängig von Alter, Geschlecht, Nüchternheit und Tageszeit der Blutentnahme:

Tab. 1: Empfohlene untere Grenzwerte der Serum-Zinkkonzentration ($\mu\text{g}/\text{dl}$) in Abhängigkeit der Tageszeit und Nüchternheit für Männer und Frauen (nach Hotz et al., 2003a)

Zeit der Blutentnahme/ Nüchternheitsstatus	Frauen (Alter >10 Jahre)	Männer (Alter >10 Jahre)
morgens/nüchtern	70	74
morgens/nicht nüchtern	66	70
nachmittags	59	61

1.2.3 Biochemische Funktionen im menschlichen Organismus

Allgemein

Zink stellt nach Eisen das zweithäufigste Spurenelement im menschlichen Körper dar und beeinflusst direkt oder indirekt eine große Anzahl biochemischer Vorgängen (Scrimshaw und Young, 1976). Die Anzahl zinkbindender Proteine wird auf 3000 geschätzt (Kimura und Kambe, 2016). Zinkenthaltende Enzyme und Proteine sind u.a. beteiligt an Vorgängen der DNA-Synthese, der Synthese und des Abbaus von Lipiden, Aminosäuren und Proteinen. Zink spielt darüber hinaus eine wichtige Rolle in der Gen-Transkription, der Membranstabilisierung, als Neurotransmitter und bei der intrazellulären Signalübermittlung (Beyersmann und Haase, 2001; Prasad, 1995; Vallee und Falchuk, 1993; WHO/FAO, 2004).

Enzyme

Als erstes zinkabhängiges Enzym wurde 1941 die Karboanhydrase identifiziert (Keilin und Mann, 1940). Bis zum heutigen Zeitpunkt sind über 300 zinkabhängige Enzyme bekannt, die über 50 verschiedene biochemische Reaktionen katalysieren (Prasad, 1995; Vallee und Falchuk, 1993). Es sind damit mehr zinkhaltige Enzyme beschrieben als Enzyme, die andere Metalle wie Eisen, Kupfer, Selen, Nickel, Mangan, Kobalt oder Molybdän enthalten (Vallee und Falchuk, 1993). Zink erfüllt in Enzymen sowohl katalytische, ko-katalytische als auch strukturelle Funktionen (Vallee und Falchuk, 1993). Zinkabhängige Enzyme finden sich zudem in allen sechs Enzymklassen der Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Lyasen, Isomerasen sowie Ligasen nach Klassifikation der IUPAC (Prasad, 1995; Vallee und Galdes, 1984).

Genregulatorische Proteine

Verschiedene bei der DNA-Replikation und Transkription involvierte Enzyme sind zinkabhängig (Vallee und Falchuk, 1993). Eine besondere Bedeutung kommt hierbei den in den achtziger Jahren entdeckten so genannten Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren zu (Klug und Rhodes, 1987).

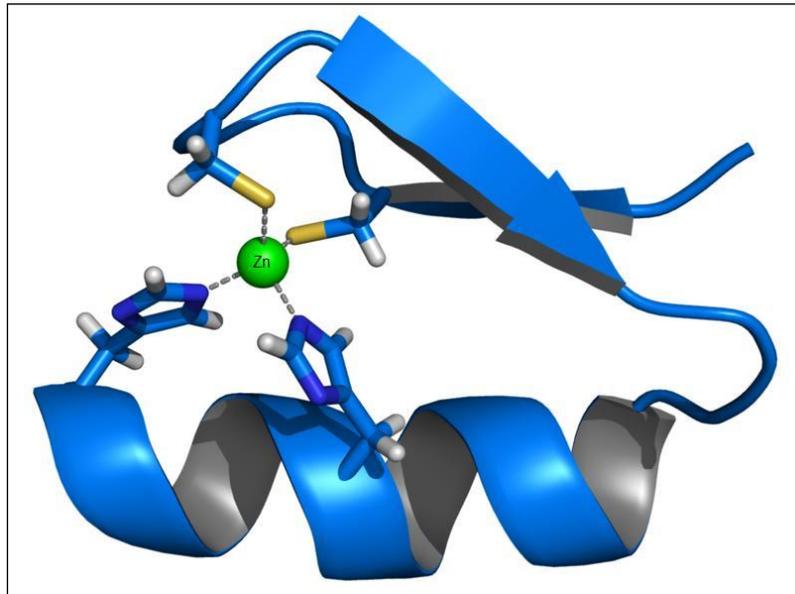


Abb. 2: Modell eines Zinkfinger-Transkriptionsfaktors, der aus einer α -Helix und einer antiparallelen β -Faltblatt-Struktur besteht. Das Zinkion wird von je zwei Histidin- und Cystein-Resten koordinativ gebunden (modifiziert nach Splettstoesser, 2007)

Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren gehören zu den regulierbaren Transkriptionsfaktoren. Ihre DNA-Bindungsdomäne enthält eine als Zinkfinger bezeichnete Struktur, in welcher die Peptidkette des Proteins durch ein Zinkatom komplexiert wird. Beim Menschen kommen Zinkfingerstrukturen unter anderem in der Familie der Steroidhormon-Rezeptoren vor (Löffler, 1999). Ähnliche Transkriptionsfaktoren, die sich durch die Art des Zink-Einbaus auf molekularer Ebene unterscheiden, sind die sogenannte Zink-Twists bzw. Zink-Cluster. Zink-Twists wurden in Glukokortikoid- und Östrogen-Rezeptoren nachgewiesen (Vallee und Falchuk, 1993).

Metallothionein

Intrazellulär liegt Zink zu etwa 20 % an Metallothionein gebunden vor (Lansdown et al., 2007). Diese cysteinreiche Proteingruppe ist in der Lage, große Mengen an Metallen, insbesondere Zink und Kupfer und in geringerem Ausmaß Silber, Kadmium, Eisen und Quecksilber zu binden (Lansdown, 2002; Vallee und Falchuk, 1993). Die Bindungskapazität für Zink wird mit 7 g/mol angegeben (Vallee und Falchuk, 1993). Zink und Kupfer sind in der Lage sind, die Expression von Metallothionein zu induzieren (Lansdown, 2002). Die Funktionen von Metallothionein sind nicht vollständig geklärt. Es wird

vermutet, dass es u.a. den Zink- und Kupfermetabolismus sowie den intermolekularen Transfer dieser und anderer Metalle reguliert (Vallee und Falchuk, 1993).

Über die bereits beschriebenen Funktionen hinaus sind die genauen Vorgänge, über die Zink die Proteinsynthese, Funktion von Hormonen oder Zellproliferation beeinflusst zum großen Teil unbekannt.

1.3 Zinkmangel

1.3.1 Ursachen

Trotz des ubiquitären Vorkommens von Zink in Nahrungsmitteln kann es zu Zinkmangelzuständen kommen (Maret und Sandstead, 2006; Roth und Kirchgessner, 1999; WHO/FAO, 2004). Neben einer einseitigen Ernährung mit zinkarmen Lebensmitteln kann eine ungenügende Zufuhr im Rahmen einer parenteralen Ernährung, einer stark eingeschränkten enteralen Ernährung oder bei Alkoholismus ursächlich sein (Kay und Tasman-Jones, 1975; McClain und Su, 1983; Livingstone, 2015; Roth und Kirchgessner, 1999).

Zinkmangelzustände können bedingt sein durch:

- Unzureichende alimentäre Zufuhr
- Verminderte Resorption aufgrund von:
 - Konsum von Nahrungsmitteln mit geringer biologischer Verfügbarkeit (z. B. durch hohen Phytatgehalt) (Halsted et al., 1972)
 - Erhöhter Aufnahme von Polyphosphaten oder anderen Metallen (insbesondere Eisen) (Sandstrom, 1997; Solomons, 1986)
 - Erhöhtem gastrointestinalem pH-Wert (z. B. im Rahmen einer atrophischen Gastritis), der die Freisetzung von Zinkionen aus seinen Verbindungen erschwert (Abbasi und Shetty, 1999)
 - Gastrointestinalen Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn, Zöliakie) (Crone et al., 2002; McClain et al., 1980; McClain, 1985)
- Genetisch bedingter Zinkaufnahmestörung bei *Acrodermatitis enteropathica* (Maverakis et al., 2007)

Ein vermehrter Zinkbedarf besteht bei:

- Schwangerschaft (Hambidge und Krebs, 1986; WHO/FAO, 2004)
- Stillzeit (Prasad, 1985)
- Wachstum (WHO/FAO, 2004)
- Starker körperlicher Belastung (z. B. im Rahmen von Leistungssport) (Roth und Kirchgessner, 1999)
- Chronischen Erkrankungen (Roth und Kirchgessner, 1999)
- Wundheilung (Roth und Kirchgessner, 1999)

Erhöhte Zinkverluste entstehen durch:

- Diabetes mellitus, hämolytische Anämien wie Sichelzellanämien oder Thalassemien Therapie mit Komplexbildnern wie Penicillamin Diuretikatherapie, Leberzirrhose vermehrte renale Ausscheidung im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen (MacFarlane, 1974; Mahajan et al., 1979; McClain et al., 1986; Prasad et al., 1965; Prasad et al., 1975; Prasad, 1985; Sandstead und Egger, 1997)
- Blutverluste, z. B. im Rahmen von chirurgischen Eingriffen oder parasitären Erkrankungen (Roth und Kirchgessner, 1999)
- Hyperhidrosis (Prasad et al., 1963b)
- Verbrennungen (Roth und Kirchgessner, 1999)
- Stark sezernierende Wunden (Roth und Kirchgessner, 1999)

1.3.2 Mangelerscheinungen

Zinkmangel als medizinisches Problem wurde erstmalig in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts in Ägypten und im Iran beschrieben (Halsted et al., 1972; Prasad, 1995; Prasad et al., 1961; Prasad et al., 1963a). Die Patienten, deren Ernährung fast ausschließlich aus Getreideprodukten mit sehr hohem Phytatanteil bestand und die z. T. Geophagie praktizierten, fielen durch extreme Wachstumsretardierung, Anämie, fehlende Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Hypogonadismus, Hepatosplenomegalie sowie raue und trockene Haut auf (Prasad, 1995; Prasad et al., 1961; Prasad et al., 1963a). Anämie und Hepatosplenomegalie konnten durch Eisengabe therapiert werden. Im Rahmen weiterer Untersuchungen wurde ein Zinkmangel

diagnostiziert (Prasad et al., 1963a). Eine anschließende Zinksubstitution führte innerhalb von 12-24 Wochen bei allen Patienten zu einem beschleunigten Wachstum, der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und Normogonadismus (Sandstead et al., 1967). Eine 1970 veröffentlichte, im Iran durchgeführte Zink-Supplementationsstudie konnte die beschriebenen Ergebnisse bestätigen (Halsted et al., 1972).

Die Bedeutung einer ausreichenden Zinkversorgung für das Körperwachstum bei präpubertären Kindern - insbesondere mit dem Risiko einer Zinkmangelversorgung - wurde in zahlreichen Supplementationsstudien nachgewiesen: Brown et al. fanden in einer Meta-Analyse randomisierter Fall-Kontroll-Studien ein signifikant erhöhtes Wachstum und Gewichtszunahme durch eine mehrwöchige Zink-Supplementation (Brown et al., 2002).

Schwere Zinkmangelerkrankungen können im Rahmen der *Acrodermatitis enteropathica* (AE) beobachtet werden. Bei AE handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Störung der duodenalen Zinkaufnahme, hervorgerufen durch Mutationen des Zinktransporters Zip4 (Dufner-Beattie et al., 2003). Symptome der Erkrankung treten bei gestillten Säuglingen nach dem Abstillen, bei nicht gestillten Kindern bereits nach wenigen Tagen auf. Es kommt zu Diarrhoen und diffusen gastrointestinalen Beschwerden, charakteristischen Hautläsionen mit Erythem, Dermatitis, Alopezie und im weiteren Verlauf zu Wundheilungsstörungen, Hypogonadismus, verzögertem Wachstum und Infektanfälligkeit (Maverakis et al., 2007). Die Therapie besteht in der oralen hochdosierten Gabe von Zinksulfat. Ohne Supplementation verläuft die AE letal (Lansdown et al., 2007; Maverakis et al., 2007).

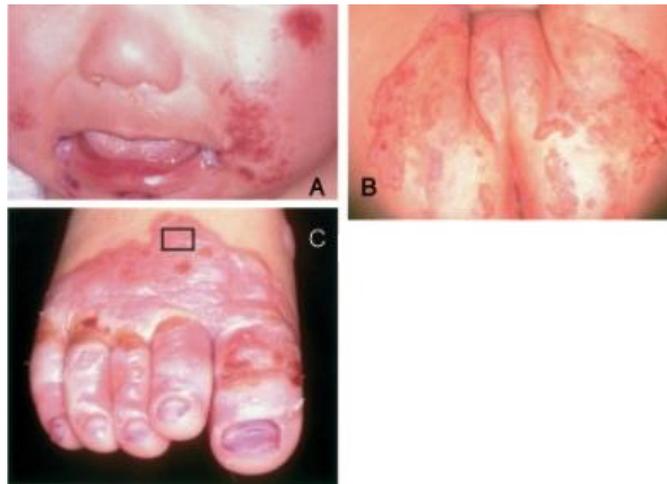


Abb. 3: Klinische Hautbefunde bei einem Kind mit manifester *Acrodermatitis enteropathica*: Erythem, Erosionen, Blasenbildung und Verkrustungen perioral (A), perianal (B) und akral (C) (modifiziert nach Nakano et al., 2003)

Diese Beispiele zeigen Folgen eines extremen Zinkmangels. Seit die Bedeutung einer ausreichenden Zinkversorgung in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben wurde, wurden weitere Auswirkungen, auch eines marginalen Zinkmangels, in einer Vielzahl von Studien untersucht. Beschrieben wurden:

Störungen des Reproduktionssystems

Ausgeprägter Zinkmangel führt, wie bereits erwähnt, zu Hypogonadismus und einer ausbleibenden Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Prasad, 1995). Bei einer milden Form des Zinkmangels konnte Oligospermie festgestellt werden (Prasad, 1995). Darüber hinaus ist Zink für eine physiologische Spermienfunktion und Penetration der Oozyte notwendig (Vallee und Falchuk, 1993). Im Tiermodell wurden bei einem maternalen Zinkmangel während der Schwangerschaft Fehlbildungen, insbesondere des Nervensystems (i.e. Fehlbildungen des Gehirns, des Rückenmarks, des Auges sowie des olfaktorischen Systems), ein erniedrigtes Geburtsgewicht sowie eine verkürzte Schwangerschaftsdauer beobachtet (Castillo-Duran und Weisstaub, 2003; Hurley, 1974). Auch beim Menschen sind derartige Folgen eines Zinkmangels sowie eine erhöhte Inzidenz von Geburtskomplikationen, insbesondere ein erniedrigtes Geburtsgewicht, beschrieben (Mukherjee et al., 1984; Sever und Emanuel, 1973; Wilson et al., 2016) Die Studienlage ist hierbei jedoch uneinheitlich und Brown et al. betonen, dass weitere Studien nötig sind, um die genauen Auswirkungen eines Zinkmangels

während der Schwangerschaft zu beurteilen (Brown, 2001; Castillo-Duran und Weisstaub, 2003; Mukherjee et al., 1984; Shah und Sachdev, 2006).

Immunsuppression und Infektanfälligkeit

Zink ist ein essentielles Spurenelement für ein intaktes Immunsystem (Hojyo, 2016; Rink und Gabriel, 2000). Zinkmangel führt zu einer verminderten Funktion der zellvermittelten Immunantwort. Die T-Zell-Funktion wird beeinträchtigt, einhergehend mit einer verminderten peripheren Zellzahl und herabgesetzten Antigen-Antwort (Prasad, 2007; Vallee und Falchuk, 1993). Insbesondere die Funktion der CD4+ T-Zellen und die Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen ist vermindert (Prasad, 2007; Rink und Gabriel, 2000). Darüber hinaus kommt es zu einer herabgesetzten Funktion der Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (Rink und Gabriel, 2000). Die Sekretion von Zytokinen, vor allem Interleukin 1 und 2, und Thymulin, welches für die Reifung von CD4+ T-Zellen im Thymus benötigt wird, ist erniedrigt (Prasad, 2007; Prasad et al., 1993; Rink und Gabriel, 2000). Die Pathophysiologie dieser Veränderungen ist nicht vollständig geklärt, neben der Relevanz zink-abhängiger Enzyme wird Zink auch eine Funktion als Transmitter zugeschrieben (Hojyo, 2016). Bei älteren Patienten mit bestehendem Zinkmangel konnte nach Zink-Supplementation eine Verbesserung der Immunfunktion beobachtet werden (Prasad et al., 1993). Mehrfach wurde in Entwicklungsländern bei an Diarrhoe leidenden Kindern eine Verkürzung der Krankheitsdauer durch Zink-Supplementation erreicht (Bhutta et al., 2000). Ob dieser Effekt auf eine verbesserte Immunfunktion oder intestinale Veränderungen zurückzuführen ist, ist nicht geklärt (Bhutta et al., 2000).

Neurosensorische Störungen

Störungen der Geschmacks- und Geruchsempfindung können im Rahmen eines Zinkmangels auftreten (Heyneman, 1996; Prasad, 1985; Sandstead et al., 1982). In verschiedenen Studien konnte bei Patienten mit bestehendem Zinkmangel und Hypogeusie eine Verbesserung des Geschmacksempfindens durch Zinksubstitution erreicht werden (Heyneman, 1996). Darüber hinaus kann Zinkmangel zu einer gestörten Dunkeladaption bzw. Nachtblindheit führen (Vallee und Falchuk, 1993). Als Ursachen werden zum einen die zinkabhängige Synthese von retinolbildendem Protein in der Leber, zum anderen die

zinkabhängige Funktion der Retinaldehydrogenase diskutiert (Sandstead, 1994; Vallee und Falchuk, 1993).

Dermatologische Manifestationen

Wie bereits als Symptom der AE beschrieben, kann ein ausgeprägter Zinkmangel zu kutanen Veränderungen führen. Es kommt zu einer Dermatitis mit exzematöser Plaquebildung, welche vesikulär, bullös, pustulös oder desquamativ verlaufen kann (Maverakis et al., 2007). Die Läsionen sind an den Extremitäten, anogenital und perioral lokalisiert (Maverakis et al., 2007; Vallee und Falchuk, 1993). Histopathologisch finden sich eine Nekolyse, dyskeratotische Keratinozyten in allen Schichten der Epidermis und eine Parakeratose (Maverakis et al., 2007). Im weiteren Verlauf wurden Superinfektionen der Läsionen mit Bakterien oder *Candida albicans* beobachtet (Maverakis et al., 2007).

Alopezie und atrophische Nägel sind weitere Manifestationen eines Zinkmangels (Maverakis et al., 2007; Vallee und Falchuk, 1993). Wundheilungsstörungen werden im Zusammenhang mit einem Zinkmangel beschrieben, eine weitere Erläuterung dieser Manifestation erfolgt unter 1.4.

Neuropsychiatrische Störungen

Zinkmangel kann negative kognitive, motorische und psychiatrische Auswirkungen haben (Black, 2003; Sandstead et al., 2000). Im Tiermodell wurden u.a. Malformationen in der Gehirnentwicklung und schwerwiegende Änderungen der Zellstruktur des Cerebellums beobachtet (Hurley und Swenerton, 1966; Dvergsten et al., 1983; Dvergsten et al., 1984). Zudem wurden Apathie, Aktivitätsverluste sowie Störungen der Gedächtnisleistung beschrieben (Golub et al., 1995; Gordon et al., 1982).

Einzelne Beispiele schwerer Zinkmangelzustände beim Menschen berichten von Ataxie, Depressionen und Verhaltensauffälligkeiten (Henkin et al., 1975; Kay et al., 1976). Verminderte Gedächtnisleistung, Wahrnehmungsstörungen sowie gestörte neuropsychologische Funktionen werden von weiteren Autoren genannt (Penland, 2000; Penland et al., 1997). Die genauen Mechanismen, über die Zink Funktionen des zentralen Nervensystems beeinflusst, sind unklar (Black, 1998)

Zusammengefasst zählen zu den Manifestationen eines Zinkmangels:

- Wachstumsretardierung
- Hypogonadismus
- Hautveränderungen (Erythem, Dermatitis)
- Alopezie
- Wundheilungsstörungen
- Diarrhöen
- Störungen des Immunsystems und erhöhte Infektanfälligkeit
- Hypogeusie, Dysgeusie
- Gewichtsverlust und Anorexie
- Störungen der Dunkeladaption
- Lethargie
- Störungen der kognitiven sowie psychischen Fähigkeiten und Entwicklung bei Kindern

1.3.3 Vorkommen und Häufigkeiten

Ein ausgeprägter Zinkmangel tritt insbesondere in Entwicklungsländern auf (Hambidge und Krebs, 2007). Die WHO stuft in diesem Zusammenhang die Zinkversorgung von Kindern als problematisch ein und eine relevante Kindersterblichkeit wird einem Zinkmangel zugeschrieben (Black et al., 2013; Hambidge und Krebs, 2007). Wessells und Brown vermuteten nach Analyse von Daten der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen eine weltweite Prävalenz einer Zinkmangelversorgung von 15 - 20 % (Wessells und Brown, 2012).

In Industrienationen wird ein extremer Zinkmangel in der Normalbevölkerung selten beobachtet, das Vorliegen eines marginalen Zinkmangels wurde jedoch in den letzten Jahren verstärkt untersucht. Insbesondere für Kinder, Schwangere, Stillende, ältere Menschen, chronisch Kranke und Vegetarier besteht das Risiko eines Zinkmangels (Maret und Sandstead, 2006; Prasad, 1985; WHO/FAO, 2004).

Der Zinkstatus älterer Menschen wurde in verschiedenen Studien ermittelt. Eine europaweite, multizentrische Studie bei gesunden, selbstständig lebenden freiwilligen Teilnehmern (Alter: 55 - 70 Jahre sowie 70 - 85 Jahre) zeigte eine ausreichende Zinkversorgung (Zinkzufuhr >2/3 der europäischen RDA) (Andriollo-Sanchez et al., 2005). In

beiden Altersgruppen wurde eine mangelnde Zinkzufuhr ($<2/3$ der RDA) bei weniger als 5 %, eine Serum-Zinkkonzentration von $<70 \mu\text{g/dL}$ bei weniger als 6 % der Teilnehmer ermittelt (Andriollo-Sanchez et al., 2005).

In den USA stellten Prasad et al. innerhalb eines ähnlichen Kollektivs (Alter: 50 - 80 Jahre) eine durchschnittliche Zinkzufuhr von 9,06 mg/d fest. Nur 43 % der Teilnehmer erreichten eine Zinkzufuhr von $>2/3$ der zu diesem Zeitpunkt in den USA empfohlenen Tageszufuhr von 15 mg/d. Ein Vergleich der Studien ist durch das Vorliegen unterschiedlicher Referenzwerte erschwert. Die Häufigkeit einer erniedrigten Serum-Zinkkonzentration wurde von Prasad et al. nicht angegeben, ca. 30 % der Teilnehmer wiesen jedoch eine erniedrigte Zinkkonzentration in Lymphozyten und Granulozyten auf (Prasad et al., 1993).

Die Daten zur Prävalenz eines Zinkmangels bei gesunden älteren Menschen sind uneinheitlich - bei hospitalisierten oder in Pflegeeinrichtungen lebenden älteren Patienten hingegen wurde wiederholt eine hohe Prävalenzen eines Zinkmangels beschrieben:

Goode et al. fanden in Großbritannien eine erniedrigte durchschnittliche Serum-Zinkkonzentration von $10,5 \mu\text{mol/l}$ ($68,66 \mu\text{g/dl}$) bei einer Gruppe hospitalisierter älterer Patienten (72 – 98 Jahre) mit heterogenen Grunderkrankungen. 27 % dieser Patienten wiesen eine erniedrigte Zinkkonzentration in Granulozyten auf (Goode et al., 1991).

Pepersack et al. stellten in Belgien bei 28 % der untersuchten geriatrischen Patienten eine erniedrigte Serum-Zinkkonzentration ($<10,7 \mu\text{mol/l}$ / $<70 \mu\text{g/dl}$) fest (Pepersack et al., 2001). Signifikant erniedrigte Serum- und Leukozyten-Zinkkonzentrationen bei hospitalisierten älteren Patienten (Durchschnittsalter $80,8 \pm 7,8$ Jahre bzw. $81,3 \pm 1,3$ Jahre) gegenüber zuhause lebenden Patienten (Durchschnittsalter $77,7 \pm 4,8$ Jahre) konnten in einer weiteren Studie in Großbritannien nachgewiesen werden (Senapati et al., 1989).

Worwag et al. untersuchten in Deutschland den Zinkstatus von Pflegeheimen lebenden älteren Menschen (Alter >70 Jahre). Sie fanden bei 27 % der Frauen und 40 % der Männer eine Serum-Zinkkonzentration von $<12,2 \mu\text{mol/l}$ ($<79,78 \mu\text{g/dl}$), welche sie als Zinkmangel definierten. Die Serum-Zinkkonzentration war gegenüber selbstständig lebenden älteren Menschen signifikant erniedrigt (Worwag et al., 1999).

1.4 Zink und Wundheilung

1.4.1 Physiologische Funktionen in der Wundheilung

Zink in Dermis und Epidermis

Ca. 6 % des Zinkvorrates des Körpers sind in der Haut zu finden (King et al., 2000), mit höheren Konzentrationen in der Epidermis als in der Dermis. Die Epidermis weist eine höhere Mitoserate als die Dermis auf und die damit einhergehende erhöhte Aktivität von zinkabhängigen DNA- und RNA-Polymerasen gilt als Ursache der dort erhöhten Zinkkonzentration (Lansdown et al., 2007).

Während der Wundheilung erhöht sich die Zinkkonzentration im Wundbereich. Bereits 1970 stellten Henzel et al. in einer kleinen Patientengruppe im Wundbereich höhere Zinkwerte verglichen mit intakter Haut fest. Der Konzentrationsunterschied ließ sich über einen Zeitraum von drei Wochen nachweisen (Henzel et al., 1970). Tierstudien bestätigten diese Beobachtungen: bei Hasen konnte ein Anstieg der Zinkkonzentration im Bereich einer Inzisionswunde bis zum 7. Tag beobachtet werden. 15 Tage nach Setzen der Verletzung hatte die Zinkkonzentration wieder ihr Ausgangsniveau erreicht (Prasad et al., 1993). Bei Ratten wurde im Randbereich einer Inzisionswunde eine Zunahme der Zinkkonzentration bis zum 5. Tag gemessen. Hier fiel die Zinkkonzentration am 10. Tag der Wundheilung annähernd auf das Ausgangsniveau ab (Lansdown et al., 1999).

Zink erfüllt, wie beschrieben, eine große Anzahl Funktionen, die relevant für Zellproliferation und Proteinsynthese sind. Diese Vorgänge sind auch während des Wundheilungsprozesses relevant. In den letzten Jahren wurden einige zinkabhängige Prozesse identifiziert, die speziell in der Wundheilung von Belang sind. Diese sind:

Matrix-Metalloproteinasen

Matrix-Metalloproteinasen (MMP) sind eine Familie strukturell verwandter, zinkabhängiger Endopeptidasen (Ravanti und Kahari, 2000). Sie enthalten sowohl ein kovalent gebundenes, katalytisches als auch ein strukturelles Zn^{2+} -Ion (Nagase und Woessner, 1999). Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden mindestens 25 humane MMP identifiziert, zu denen u.a. Kollagenasen, Stromelysine und Gelatinasen gehören. Als Gruppe können MMP im Wesentlichen alle Bestandteile der Extrazellulärmatrix abbauen (Nagase und

Woessner, 1999; Pasternak und Aspenberg, 2009; Ravanti und Kahari, 2000). Darüber hinaus sind sie in der Lage, Substrate wie Zytokine, Zytokin-Rezeptoren, Adhäsions-Moleküle und latente MMP zu proteolysieren und Makromoleküle der Extrazellulärmatrix durch gezielte Proteolyse zu verändern (Lansdown et al., 2007; Nagase und Woessner, 1999).

Während des Wundheilungsprozesses ist die Proteolyse der Extrazellulärmatrix u.a. für Zellmigration, Angiogenese, Abbau des Granulationsgewebes und Remodellierung der Extrazellulärmatrix notwendig (Ravanti und Kahari, 2000). MMP werden im Rahmen der Wundheilung vermehrt exprimiert und können in der Wunde von Keratinozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen synthetisiert werden (Nagase und Woessner, 1999; Ravanti und Kahari, 2000).

Die regelrechte Funktion und Expression der MMP ist für eine physiologische Wundheilung notwendig. So führte bei Schweinen und Ratten die Behandlung von Exzisionswunden mit einem Breitspektrum-MMP-Inhibitor (GM 6001) zu gehemmter Reepithelisierung (Agren, 1999; Mirastschijski et al., 2004). Bei Ratten wurde eine verminderte Wundkontraktion und Keratinozytenmigration festgestellt (Mirastschijski et al., 2004).

Andererseits konnte beim Menschen eine erhöhte Expression von MMP in chronischen Wunden sowie bei gestörter Knochenheilung nachgewiesen werden (Pasternak und Aspenberg, 2009; Saarialho-Kere, 1998). Mäuse, die die humane MMP-1 überexprimierten, zeigten eine hyperproliferative, hyperkeratotische Epidermis und einen verzögerten Wundverschluss (Di Colandrea et al., 1998).

Transkriptionsfaktoren

Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren, zu denen u.a. Basonuklin, c-Krox und ZAC zählen, finden sich auch in Zellen der Haut (Maverakis et al., 2007; Schwartz et al., 2005; Vallee und Falchuk, 1993). Basonuklin und ZAC sind insbesondere in Keratinozyten des Stratum basale zu finden: Basonuklin wird vermehrt während der Zellteilung exprimiert und besitzt dort vermutlich eine regulatorische Funktion, ZAC wirkt inhibitorisch auf die Zellteilung und kann eine Apoptose induzieren (Schwartz et al., 2005). Ihm wird darüber hinaus eine Funktion als Tumor-Suppression-Faktor zugeschrieben (Maverakis et al., 2007). C-Krox reguliert die Expression von Proteinen der Extrazellulärmatrix, insbesondere von Kollagen Typ 1 und Fibronectin (Schwartz et al., 2005).

1.4.2 Wundheilungsstörungen bei Zinkmangel

Wundheilungsstörungen als Folgen eines Zinkmangels werden von zahlreichen Autoren beschrieben (Braun et al., 1976; Fawaz, 1985; Patel und Harding, 2004; Prasad, 1985; Prasad, 1995; Sandstead, 1994; Sandstead et al., 1982). In mehreren experimentellen Tierstudien konnten die Auswirkung eines Zinkmangels auf die Wundheilung gezeigt werden:

Sandstead et al. fanden bei Ratten mit einem induzierten Zinkmangel gegenüber ausreichend mit Zink versorgten Tieren einen signifikant schlechteren Verschluss chirurgischer Exzisionswunden und Verbrennungswunden. Die Wunden zeigten einen verzögerten Wundverschluss und wiesen 12 Tage postoperativ eine signifikant geringere Bruchfestigkeit auf (Sandstead et al., 1970; Sandstead und Shepard, 1968). Agren konnte bei Ratten zeigen, dass ein Zinkmangel zu einer Störung der Wundheilung im Sinne einer verminderten Bruchfestigkeit des Gewebes 21 Tage postoperativ führt (Agren, 1990).

Nezu et al. untersuchten bei Ratten die Auswirkungen einer zinkfreien parenteralen Ernährung auf die Wundheilung nach abdominalen Eingriffen. Sie stellten fest, dass eine Zinkdepletion - bei einer vorbestehenden proteinarmer Ernährung - zu einer signifikant verringerten Bruchfestigkeit und Hydroxyprolinkonzentration der Haut im Wundbereich führte. Dies ging einher mit einer signifikanten Abnahme der Zinkkonzentration in der Haut (Nezu et al., 1999). Bei Ratten mit einem Zinkmangel trat zudem eine gestörte Heilung von Verletzungen des Mesenteriums auf. Diese zeigte sich in einem verzögerten und gestörten Verschluss der mesenterialen Perforation und einer gestörten Bildung von Narbengewebe (Agren, 1991b; Franzen und Ghassemifar, 1992). Binnebösel et al. beschrieben die gestörte Wundheilung von Kolonanastomosen bei Ratten mit einem Zinkmangel (Binnebösel et al., 2010).

Als Mechanismus, über welchen ein Zinkmangel die Wundheilung beeinflusst, wird u.a. eine gestörte Proteinsynthese Hydroxyprolin und Kollagen betreffend, postuliert. Zudem wird die gestörte Funktion der MMP als Ursache genannt (Binnebösel et al., 2010). Die Studienlage hierzu ist jedoch nicht einheitlich (Agren, 1991b; Agren und Franzen, 1990; Bates und Evans, 1992; McClain et al., 1973; Nezu et al., 1999; Tengrup et al., 1981).

Korrelation von Zinkstatus und Wundheilungsstörungen

Hallbook und Lanner fanden bei Patienten mit chronischen venösen Beinulzera und einer erniedrigten Serum-Zinkkonzentration eine signifikant geringere Heilungsrate gegenüber Patienten mit normwertigen Serum-Zinkkonzentrationen (Hallbook und Lanner, 1972). Zorrilla et al. untersuchten die prognostische Aussagekraft des präoperativen Serum-Zinkkonzentration für die Entstehung einer Wundheilungsstörung nach Hüft-Total- bzw. Teil-Endoprothesen (Zorrilla et al., 2004; Zorrilla et al., 2006). In beiden Studien stellten sie signifikant niedrigere präoperative Serum-Zinkkonzentration bei Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung fest (Zorrilla et al., 2004; Zorrilla et al., 2006).

1.4.3 Therapeutischer Einsatz

Topische Anwendung

Zink wird in Form von Zinkoxid oder Zinksulfat seit langer Zeit topisch in der Wundbehandlung angewendet (Barceloux, 1999). Die Wirkungen der Zinkverbindungen werden pharmakologisch als antiseptisch, adstringierend und in hohen Konzentrationen antimikrobiell beschrieben (Oberdisse et al., 2001). Einsatzgebiete sind u.a. oberflächliche Hautentzündungen, Ekzeme, Fissuren, Windeldermatitis und Beinulzera (Brunner et al., 2009). Die Absorption von topisch angewendetem Zink wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (Agren, 1991a; Agren et al., 1991b; Mirastschijski et al., 2012). Systemische Auswirkungen einer topischen Zinkapplikation, im Sinne einer Erhöhung der Serum-Zinkkonzentration, konnten bei Tieren beobachtet werden (Agren, 1991b; Reuterving et al., 1989; Wetter et al., 1986). Die Wirksamkeit und Anreicherung von Zink in der Haut ist jedoch abhängig von der Art, der Konzentration und dem Trägermaterial der Zinkverbindung (Agren, 1991a; Agren et al., 1991a; Agren et al., 1993; Agren und Mirastschijski, 2004). Für Zinkoxid konnte im Tierversuch eine kontinuierliche Abgabe von Zink in die Haut und eine leichte (i.e. 4 - 5fache) Erhöhung der Zinkkonzentration im Wundgewebe gezeigt werden. Zinksulfat hingegen führte zu einer kurzfristigen, starken (i.e. 30fachen) Erhöhung der Zinkkonzentration (Agren et al., 1991b). Eine Wundbehandlung mit Zinkoxid zeigte sich in verschiedenen Studien einer Therapie mit Zinksulfat überlegen (Agren et al., 1991a; Agren et al., 1991b). Die durch Zinkoxid in der Haut erreichten Zinkkonzentrationen werden von Lansdown als atoxisch und protektiv

für die menschlichen Zellen eingestuft. Sie seien aber hoch genug, um antibakterielle Mechanismen, MMP-vermittelte Proteolyse von nekrotischem Gewebe und eine Keratinozyten-Migration zu fördern (Lansdown et al., 2007).

Eine zu stark erhöhte Zinkkonzentration in der Haut kann nachteilige Effekte haben, da sie u.a. zu Interaktionen mit Kalzium, welches für die Wundheilung ebenfalls essentiell ist, führen kann (Lansdown, 1996; Lansdown et al., 2007).

Die Wirksamkeit von topisch angewendetem Zinkoxid konnte in verschiedenen randomisierten Kontrollstudien bei Patienten mit arteriellen, venösen und diabetischen Beinulzera, Dekubiti und Verbrennungen gezeigt werden (Agren und Stromberg, 1985; Apelqvist et al., 1990; Brandrup et al., 1990; Gang, 1980; Stromberg und Agren, 1984). Bei der Dekubitus Behandlung zeigte Zinkoxid die gleiche Effektivität wie eine enzymatische Varidase-Wundauflage bestehend aus Streptokinase und Streptodornase (Agren und Stromberg, 1985).

Bei offenen Pilonidalsinuswunden hingegen konnte keine Beschleunigung des Wundverschlusses durch Einsatz von Zinkoxid erreicht werden (Agren et al., 2006). Da jedoch die Patienten, welche von einer topischen Zinkoxidanwendung profitierten, häufig zuvor einen Zinkmangel aufwiesen, kann nach Lansdown aufgrund der derzeit vorliegenden Studien nicht auf den Benefit einer Zinkoxid-Therapie für Patienten ohne Zinkmangel geschlossen werden und auch für Gupta et al. fehlt ein ausreichender wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit von topischem Zink zum Einsatz in der Dermatologie (Gupta et al., 2014; Lansdown et al., 2007).

Die Mechanismen, durch die topisch angewendetes Zink die Wundheilung unterstützt, sind nicht vollständig geklärt. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die positiven Auswirkungen hauptsächlich in der Förderung der Reepithelisierung und des Autodebridements - im Sinne eines Abbaus des Granulationsgewebes - sowie in antimikrobiellen Eigenschaften zu sehen sind (Agren et al., 1991a; Agren et al., 1991c; Agren, 1993; Agren et al., 2006; Apelqvist et al., 1990; Gang, 1980).

Orale Anwendung

Der Großteil der verfügbaren Studien über den Einfluss einer oralen Zinkgabe auf die Wundheilung wurde bei Patienten mit chronischen Wunden, insbesondere Beinulzera und Dekubiti, durchgeführt.

Die Studienlage ist hierbei nicht eindeutig und die Effektivität der oralen Zinkgabe, in der Regel in der Form von Zinksulfat, auf die Wundheilung wird kontrovers diskutiert (Wilkinson und Hawke, 1998). Die vorliegenden Studien unterscheiden sich darüber hinaus erheblich hinsichtlich der verabreichten Zinksulfatdosis (220 mg/d - 660 mg/d) und Dauer der Gabe (3 -14 Monate) (Clayton, 1972; Greaves und Ive, 1972; Haeger et al., 1972; Haeger und Lanner, 1974). Nicht alle Studien differenzierten zwischen Patienten mit hohen und niedrigen Serum-Zinkkonzentrationen und verwendeten unterschiedliche Trennwerte (Haeger et al., 1972; Phillips et al., 1977).

Hallbook und Lanner fanden in einer randomisierten, doppelblinden Studie bei Patienten mit venösen Beinulzera, welche eine niedrige Serum-Zinkkonzentration ($<110 \mu\text{g/dl}$) aufwiesen, eine signifikant höhere Heilungsrate durch die Gabe von Zinksulfat (600 mg/d über 18 Wochen). Kein Unterschied zeigte sich bei Patienten mit höheren Serum-Zinkkonzentrationen (Hallbook und Lanner, 1972). Haeger und Lanner untersuchten in zwei Studien die Heilungsraten von venösen bzw. arteriellen Beinulzera (Haeger und Lanner, 1974; Haeger et al., 1972). Im Fall der venösen Beinulzera stellten sie eine signifikant höhere Heilungsrate der mit Zinksulfat behandelten Gruppe (600 mg/d über 3 Monate) fest (Haeger et al., 1972). Im Fall der arteriellen Beinulzera unterschieden sie zwischen Patienten mit niedrigen und höheren Serum-Zinkkonzentrationen (Trennwert: $85 \mu\text{g/dl}$) und fanden innerhalb der Patientengruppe mit niedrigen Serum-Zinkkonzentrationen eine signifikant höhere Heilungsrate in der behandelten Gruppe (600 mg/d Zinksulfat über bis zu 14 Monate). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Gruppe mit normwertigen Serum-Zinkkonzentrationen (Haeger und Lanner, 1974).

Greaves und Ive sowie Phillips et al. fanden keine signifikanten Unterschiede in der Heilungsrate venöser Beinulzera zwischen mit Zinksulfat oder Placebo behandelten Patienten. Greaves und Ive bestimmten jedoch keine Serum-Zinkkonzentrationen in den untersuchten Gruppen (Greaves und Ive, 1972; Phillips et al., 1977). Phillips et al. unterschieden zwischen Patienten mit höheren und niedrigen Serum-Zinkkonzentrationen, setzten den Trennwert aber mit $127,5 \mu\text{g/dl}$ weit oberhalb des

derzeit anerkannten unteren Referenzwertes von 70 µg/dl (Frauen) bzw. 74 µg/dl (Männer) an (Hotz et al., 2003a). Zwischen den so definierten Gruppen fanden sie keine signifikant unterschiedliche Heilungsrate (Phillips et al., 1977). Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Heilungsrate fand Clayton innerhalb einer kleinen Gruppe (10 Probanden) von Patienten mit gemischten Beinulzera. Auch er unterschied nicht zwischen Patienten mit hohen und erniedrigten Serum-Zinkkonzentrationen (Clayton, 1972).

Ein systematischer Literatur-Review über den therapeutischen Effekt von oralem Zinksulfat auf die Heilung von chronischen Beinulzera wurde 1998 von Wilkinson und Hawke durchgeführt. Eingeschlossen wurden hierbei zwischen Januar 1966 und Dezember 1997 veröffentlichte, randomisierte Fall-Kontrollstudien mit Patienten, deren Beinulzera (arteriell oder venös) seit mindestens vier Wochen bestanden (Wilkinson und Hawke, 1998). Es wurden die oben genannten sechs Studien eingeschlossen. Wilkinson und Hawke kamen zu dem Schluss, dass kein Beweis für den Benefit einer oralem Zinksulfat-Supplementation für Patienten mit Beinulzera vorliege, wenn die untersuchten Patienten keine erniedrigte Serum-Zinkkonzentration aufwiesen (Wilkinson und Hawke, 1998). In einem erneuten Review 2012 – unter Einschluss der selben sechs Studien in Ermangelung neuerer Daten – sieht Wilkinson unverändert keinen Beweis für einen Benefit (Wilkinson, 2012).

Dass bei einer ausreichenden Zinkversorgung durch Supplementation keine weitere Verbesserung der Wundheilung erreicht werden kann, wurde ebenfalls im Tier-versuch beobachtet (O'Riain et al., 1968; Quarantillo, 1971; Sandstead et al., 1970). Für Patienten mit erniedrigter Serum-Zinkkonzentration gebe es hingegen eingeschränkte Beweise, die weitere Untersuchungen notwendig machten (Wilkinson und Hawke, 1998). Wood weist darauf hin, dass die uneinheitlichen Ergebnisse der Studien auf eine mangelnde Untersuchung eines vorbestehenden Zinkmangels zurückzuführen seien können und Wilkinson betont 2012 die unzureichende Qualität der vorliegenden Studien für eine valide Aussage (Wilkinson, 2012; Wood, 2000).

2. Problemstellung

Es ist anerkannt, dass ein Zinkmangel zu Wundheilungsstörungen führen kann. Gleichzeitig stellen Patienten mit bestehender Wundheilungsstörungen ein Risikokollektiv hinsichtlich der Entwicklung eines Zinkmangels dar.

In der Orthopädie und Unfallchirurgie fehlen derzeit allerdings sowohl Daten zum Zinkstatus unfallchirurgischer Patienten als auch Zink-Supplementationsstudien.

Da Wundheilungsstörungen in der Unfallchirurgie ein wesentliches Problem darstellen, sahen wir den Bedarf, den Zinkstatus unfallchirurgischer Patienten zu untersuchen.

Wir entschlossen uns daher, im Rahmen einer Querschnittsstudie mittels Bestimmung der Serum-Zinkkonzentrationen zu ermitteln, ob eine Problematik im Zinkhaushalt unfallchirurgischer Patienten mit Wundheilungsstörungen vorliegt. Die Untersuchung erfolgte eingebunden in weitere Abklärungen einer Mangelernährung in Zusammenarbeit mit dem Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften der Universität Bonn, Fachbereich Ernährungsphysiologie.

3. Material und Methode

3.1 Allgemeines

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Nr. 029/06) wurden im Rahmen einer prospektiven Querschnittsstudie sämtliche Patienten der Unfallchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn mit einer Wundheilungsstörung aufgenommen. Es erfolgte zunächst die Aufklärung der Probanden, erst nach schriftlicher Erklärung des Einverständnisses der Einschluss in die Studie.

3.1.1 Einschlusskriterien

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine Wundheilungsstörung auf.

Hierbei wurden folgende Definitionen verwendet:

- Fehlender Wundverschluss nach dem 10. postoperativen Tag respektive Verletzung
- Fortbestehende Sekretion nach dem 10. postoperativen Tag respektive Verletzung.

Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die im Universitätsklinikum Bonn im Laufe ihrer Behandlung eine Wundheilungsstörung entwickelten, als auch Patienten, die mit einer bereits bestehenden Wundheilungsstörung in das Universitätsklinikum Bonn überwiesen wurden.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss führten folgende Kriterien:

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten (z. B. Vitaminpräparate)
- Eingeschränkte Geschäftsfähigkeit
- Alter unter 18 Jahre
- HIV-Infektion, Infektion mit Hepatitis A, B oder C
- Drogenabhängigkeit oder Polamidonsubstitution
- Maligne Grunderkrankung

3.1.3 Patientendaten

Mittels eines Erfassungsbogens (Anhang 1) wurden folgende Patientendaten erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Zeitpunkt des ursprünglichen Traumas sowie des letzten durchgeführten operativen Eingriffs
- Nikotinabusus
- Medikation mit Kortisonpräparaten, Zytostatika, Vitamin-K-Antagonisten (prä- und postoperativ)
- Vorliegen von Grunderkrankungen, insbesondere
 - Diabetes mellitus
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (auch im Rahmen einer Operation)
 - Atopische Dermatitis
 - Hypertonie
 - Gefäßerkrankungen
 - Demenzerkrankung
- Mobilität des Patienten
- Vorliegen einer Wund- oder Knochenheilungsstörung
- Vorliegen eines Dekubitus

Zur Datenerhebung wurden die Patienten befragt. Darüber hinaus wurde das klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) des Universitätsklinikums Bonn Orbis[®], Firma Agfa HealthCare, genutzt. Die Dekubitus-Dokumentation stützte sich auf die Dekubitus-Beurteilung des Pflegepersonals gemäß Norton-Skala und unterschied nicht zwischen bei Aufnahme vorliegenden und während des stationären Aufenthalts aufgetretenen Dekubiti.

In Kooperation mit dem Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften der Universität Bonn, Fachbereich Ernährungsphysiologie, wurden Größe sowie aktuelles Gewicht der Patienten ermittelt und der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m² bestimmt.

3.1.4 Messwerte

Den nüchternen Patienten wurde morgens venöses Vollblut entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils im Zeitraum zwischen 7.15 Uhr und 8.30 Uhr. Das Blut wurde mit einer zur wissenschaftlichen Metall-Analytik geeigneten Kanüle (Sarstedt, LOT: 4587501) aus einer peripheren Vene gewonnen.

Es wurden folgende Laborparameter aus einer Serum-Gel-Monovette® (Sarstedt, LOT: 6091302) bestimmt:

- Albumin
- Anorganisches Phosphat
- Kalzium
- Cholesterin
- CRP
- Harnsäure
- Knochenspezifische alkalische Phosphatase
- Osteokalzin
- Zink

3.2 Laborparameter

3.2.1 Bestimmungsmethoden

Die Bestimmung der Blutwerte erfolgte im Serum durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn, Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, unter Verwendung der folgenden Messmethoden:

Albumin:

Nephelometrische Bestimmung mit einem BNII Nephelometer der Firma Dade Behring (Marburg)

Anorganisches Phosphat:

Photometrische Messung nach der Molybdänblau-Methode ohne Enteiweißung mit einem Photometer Dimension RxL der Firma Dade Behring (Marburg). Im Rahmen der Molybdänblau-Methode bildet anorganisches Phosphat nach Zugabe von Molybdat einen Phosphormolybdänsäure-Komplex, der durch Reduktion mit p-Methylaminosulphat in kolloidales Molybdänblau überführt wird. Das gebildete Molybdänblau

ist der Menge des in der Probe vorhandenen Phosphats proportional und wird photometrisch bei einer Wellenlänge von $\lambda = 405$ nm bestimmt.

Kalzium:

Photometrische Messung nach der Kresolphthalein-Komplexon-Methode mit dem Photometer Dimension RxL der Firma Dade Behring (Marburg). Hierbei bildet Kalzium mit o-Kresolphthalein-Komplexon in alkalischer Lösung einen violetten Kalzium-Kresolphthalein-Komplex, dessen Farbintensität direkt proportional zur Kalziumkonzentration ist. Die Bestimmung der Farbintensität erfolgt bei einer Wellenlänge von $\lambda = 546$ nm / 578 nm.

Cholesterin:

Enzymatischer Farbtest und photometrische Bestimmung mit dem Photometer Dimension RxL der Firma Dade Behring (Marburg).

CRP:

Latexverstärkte Nephelometrie mit dem BNII Nephelometer der Firma Dade Behring (Marburg).

Harnsäure:

Uricase-UV-Methode und Bestimmung mit einem Photometer Dimension RxL der Firma Dade Behring (Marburg).

Knochenspezifische AP:

Immunoassay mit Messung der Lumineszenz durch den ACCESS Ostase Assay[®] der Firma Beckman Coulter (Krefeld).

Osteokalzin:

Immunoassay mit Messung der Lumineszenz mit einem Immulite der Firma DPC Biermann (Bad Nauheim).

Zink:

Kolormetrische Messung durch das Photometer Dimension RxL der Firma Dade Behring (Marburg) mit einem Testkit der Firma Wako (Neuss). Das Reagenz 5-Br-PAPS (2-[5-Bromo-2-Pyridylazo]-5-[N-Propyl-N-(3-Sulfopropyl)amino]phenol) bildet mit Zink in alkalischer Lösung einen roten Komplex, dessen Farbintensität proportional zur Zinkkonzentration ist. Die Farbintensität wird nach Enteiweissung (gemäß Anleitung der Firma Wako) und Zentrifugation bei einer Wellenlänge von $\lambda = 552$ nm gemessen.

3.2.2 Referenzwerte

Die Beurteilung der Blutwerte erfolgte anhand folgender Referenzwerte (soweit nicht anders angegeben gemäß dem Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Bonn):

Tab. 2: Referenzwerte der untersuchten Laborparameter für Männer und Frauen (soweit nicht gesondert angegeben gültig für die Altersgruppe 19 - 99 Jahre)

	Referenzbereich Männer	Referenzbereich Frauen
Anorganisches Phosphat	0,8 – 1,45 mmol/l	0,8 – 1,45 mmol/l
Albumin	35 - 52 g/l	35 - 52 g/l
Kalzium	2,1 - 2,6 mmol/l	2,1 - 2,6 mmol/l
Cholesterin	0 – 40 Jahre: bis 220 mg/dl 41 - 99 Jahre: bis 240 mg/dl	0 – 40 Jahre: bis 220 mg/dl 41 - 99 Jahre: bis 240 mg/dl
CRP	0 - 3 mg/l	0 - 3 mg/l
Harnsäure	3,6 - 7,5 mg/dl	2,3 - 6 mg/dl
knochenspezifische alkalische Phosphatase	7 –20 µg/l	15 – 50 Jahre: 4,5 – 14,5 µg/l 51 – 99 Jahre: 7,5 – 22,5 µg/l
Osteokalzin	3 - 13,5 ng/ml	3 - 13,5 ng/ml
Zink (Hotz et al., 2003a)	74 – 127 µg/dl	70 – 114 µg/dl

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS® 11.5 (SPSS GmbH Software, München) für Windows® (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim). Unterschiede zwischen Gruppen wurden im Fall von Mittelwertvergleichen - wenn nicht anders angegeben - mit Hilfe des t-Tests für unabhängige, varianzinhomogene Stichproben überprüft. Der t-Test ist relativ robust gegen Abweichungen von der Normalverteilung, bei Stichproben mit erheblichen Schwankungen wurde jedoch der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Auf die Anwendung dieses

Verfahrens wird hingewiesen. Häufigkeitsvergleiche wurden durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft. Für Tabellen mit kleinen Zahlen (erwartete Häufigkeit <5) wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde in allen Fällen auf $p < 0,05$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 25.04.2006 bis zum 08.01.2007 konnten 43 stationäre Patienten der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie des Universitätsklinikums Bonn in die Studie eingeschlossen werden. Es handelte sich um 29 Männer (66 %) und 14 Frauen (34 %).

4.1.1 Alter

Aufgenommen wurden Patienten im Alter zwischen 21 und 93 Jahren, das durchschnittliche Patientenalter lag bei $60,53 \pm 20,57$ Jahren (Abb. 4). Das Alter der männlichen Probanden lag bei $54,14 \pm 19,91$ Jahren, der weiblichen bei $73,79 \pm 15,23$ Jahren. Eine Einteilung des gesamten Patientenkollektives in Patienten mit einem Alter bis zu einschließlich 65 Jahren (Altersgruppe I) bzw. über 65 Jahren (Altersgruppe II) ergibt zwei Gruppen mit $n=21$ Patienten (Alter bis einschließlich 65 Jahre) bzw. $n=22$ Patienten (Alter ab 65 Jahren). Innerhalb der Altersgruppe I beträgt das durchschnittliche Alter $42,95 \pm 13,60$ Jahre, innerhalb der Altersgruppe II $77,32 \pm 8,09$ Jahre.

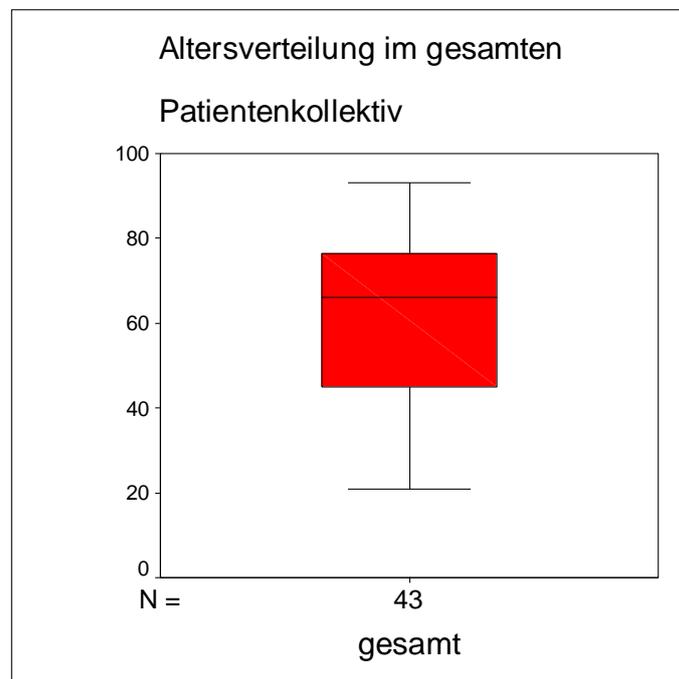


Abb. 4: Altersverteilung (Alter in Jahren) im gesamten Patientenkollektiv ($n=43$) mit Mittelwert (60,53 Jahre)

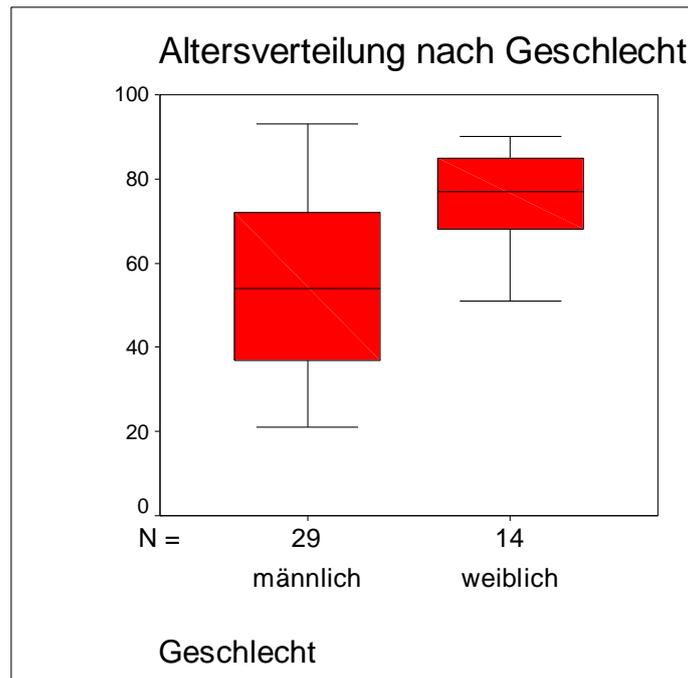


Abb. 5: Altersverteilung (Alter in Jahren) der männlichen (n=29) und weiblichen (n=14) Patienten mit Mittelwerten (Männer 54,14 Jahre; Frauen 73,79 Jahre)

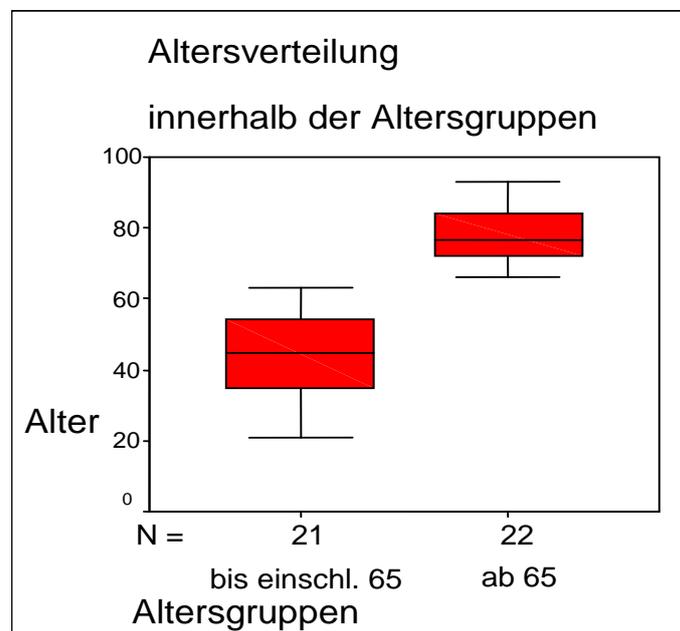


Abb. 6: Altersverteilung (Alter in Jahren) innerhalb der beiden Altersgruppen (Gruppe I: bis einschließlich 65 Jahre, n=21; Gruppe II: ab 65 Jahren, n=22) mit Mittelwerten (Altersgruppe I 42,95 Jahre; Altersgruppe II 77,32 Jahre)

4.1.2 Body-Mass-Index

Bei 39 Patienten konnte der Body-Mass-Index (BMI) bestimmt werden. Dieser lag zwischen Extremwerten von 10,6 kg/m² und 36,2 kg/m² im Durchschnitt bei 25,49 ± 5,52 kg/m². Innerhalb der beiden Altersgruppen betrug der durchschnittliche BMI 27,17 ± 5,35 kg/m² (Altersgruppe I; n=21) bzw. bei 23,53 ± 5,30 kg/m² (Altersgruppe II, n=18).

Die beiden Altersgruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihres BMI ($p=0,039$) mit höheren Werten in der jüngeren Altersgruppe.

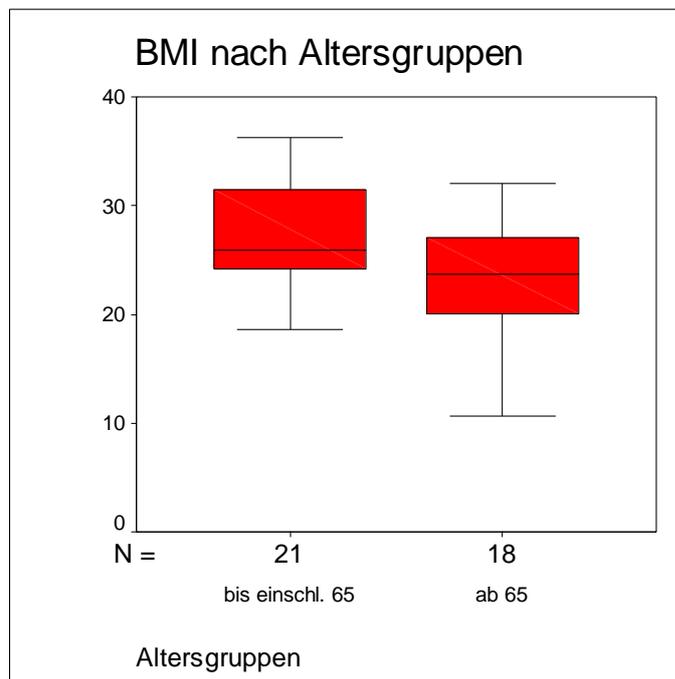


Abb. 7: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI in kg/m²) innerhalb der Altersgruppen bis einschließlich 65 Jahre (Altersgruppe I, n=21) und älter als 65 Jahren (Altersgruppe II, n=18) mit Mittelwerten (Altersgruppe I 27,17 kg/m²; Altersgruppe II 23,53 kg/m²)

4.1.3 Hauptdiagnosen

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich zur stationären Behandlung in der Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädie des Universitätsklinikums Bonn. Abbildung 8 zeigt die unfallchirurgischen Hauptdiagnosen der untersuchten Patienten:

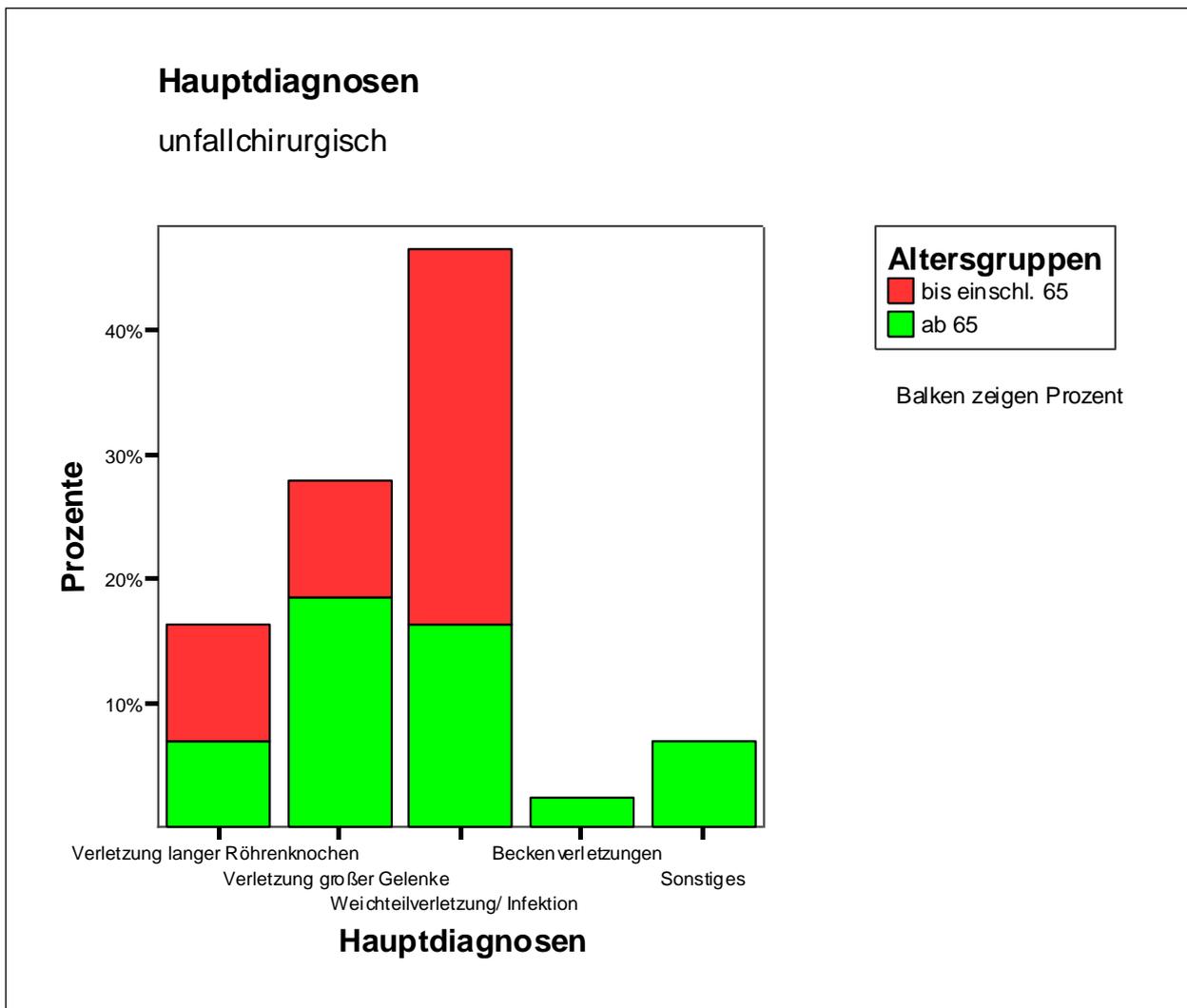


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der unfallchirurgischen Hauptdiagnosen (Verletzungen langer Röhrenknochen, Verletzungen großer Gelenke, Weichteilverletzung/Infektion, Beckenverletzungen, sonstiges) innerhalb des gesamten Patientenkollektivs sowie innerhalb der Altersgruppen (Alter bis einschließlich 65 Jahre, älter als 65 Jahre)

4.1.4 Risikofaktoren

Das Vorliegen der Risikofaktoren Nikotinabusus, Hypertonie, Gefäßerkrankungen, atopische Dermatitis, Diabetes mellitus, Immobilität, gastrointestinale Erkrankungen und Demenz sowie die Einnahme von Kortison und Zytostatika (aus anderen Gründen als einer zum Ausschluss führenden malignen Grunderkrankung) wurde in Fragebögen erhoben. Tabelle 3 zeigt die Häufigkeiten des Auftretens der Risikofaktoren:

Tab. 3: Häufigkeit des Vorliegens von Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen im gesamten Patientenkollektiv und unterteilt nach Altersgruppen (bis einschließlich und älter als 65 Jahre)

Risikofaktoren	bis einschließlich 65 Jahre (n=21)	älter 65 Jahre (n=22)	gesamt (n=43)
Raucher	38 % (n=8)	14 % (n=3)	26 % (n=11)
Hypertonie	19 % (n=4)	36 % (n=8)	28 % (n=12)
Gefäßerkrankungen	14 % (n=3)	46 % (n=10)	30 % (n=13)
Gastrointestinale Erkrankung	5 % (n=1)	9 % (n=2)	7 % (n=3)
Diabetes mellitus	14 % (n=3)	23 % (n=5)	19 % (n=8)
Atopische Dermatitis	10 % (n=2)	0 % (n=0)	5 % (n=2)
Immobilität	24 % (n=5)	86 % (n=19)	56 % (n=24)
Demenz	0 % (n=0)	23 % (n=5)	12 % (n=5)
Glukokortikoid-Einnahme	10 % (n=2)	23 % (n=5)	16 % (n=7)

Ebenso wurde die Supplementierung mit Nahrungsergänzungen und das Auftreten eines Dekubitus dokumentiert. In 14 % (n=6) fand vor Studienbeginn eine Supplementierung mit Nahrungsergänzungen statt, die jedoch zeitlich so weit zurücklag, dass sie nicht die Ausschlusskriterien erfüllte. Zum Zeitpunkt der Studie erfolgte keine Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln.

Ein Dekubitus lag bei 28 % (n=12) der Patienten vor, wobei alle betroffenen Patienten in der Altersgruppe II (älter als 65 Jahre) zu finden waren. Innerhalb dieser Altersgruppe betrug der Anteil der von einem Dekubitus betroffenen Patienten 55 % (Abb. 10).

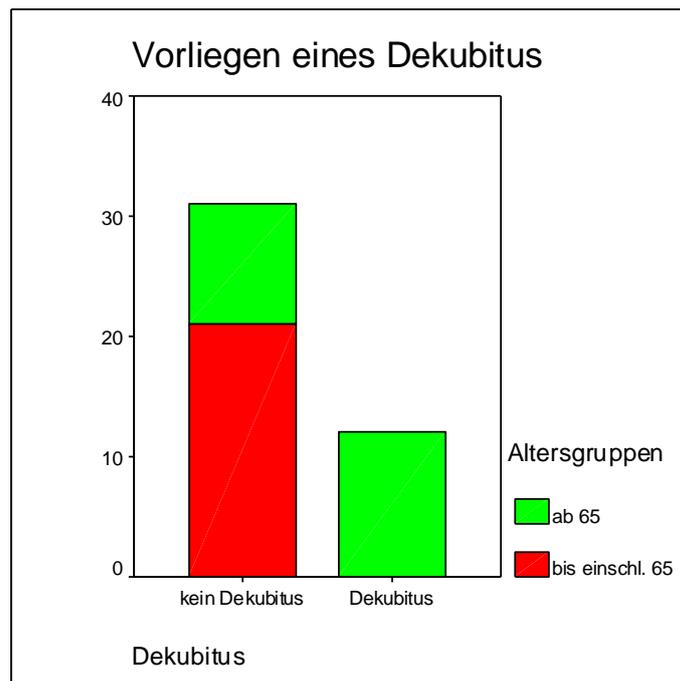


Abb. 9: Häufigkeit (absolute Anzahl) des Vorliegens eines Dekubitus im gesamten Patientenkollektiv sowie unterteilt nach Altersgruppen (Alter bis einschließlich 65 Jahre, älter als 65 Jahre)

4.2 Laborparameter

Im Folgenden sind die Ergebnisse der durchgeführten Blutuntersuchungen, mit Ausnahme der Bestimmungen der Serum-Zinkkonzentration, dargestellt. Die Darstellung der Serum-Zinkkonzentration erfolgt unter 4.3.

Laborparameter außerhalb des Normbereichs

Erniedrigte Werte waren bei den Laborparametern Albumin (in 56 %), anorganischem Phosphat (in 7 %), Kalzium (in 26 %), Harnsäure (in 14 %), knochenspezifischer alkalischer Phosphatase (in 7 %) und Osteokalzin (in 16 %) zu finden. Bei den Serumkonzentrationen des anorganischen Phosphates traten in 9 %, des Cholesterins in 9 %, des CRP in 88 %, der Harnsäure in 9 %, der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase in 19 % sowie des Osteokalzins in 2 % erhöhte Werte auf.

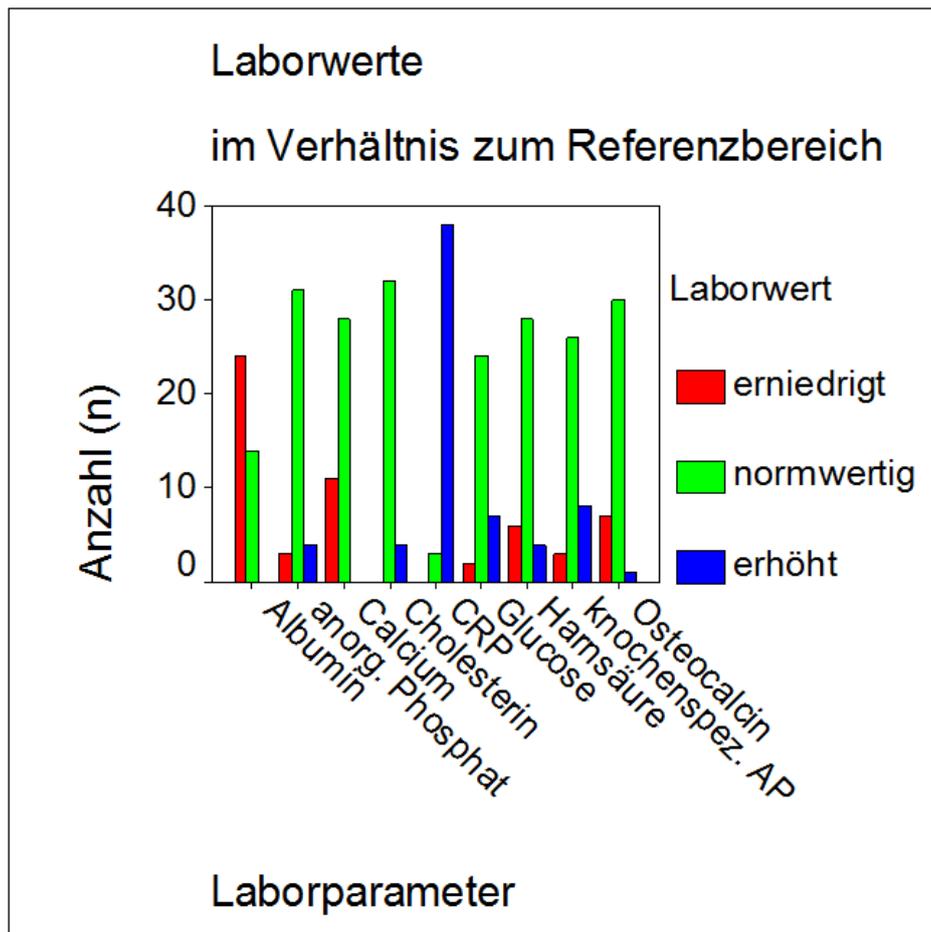


Abb. 10: Erniedrigte, normwertige und erhöhte Laborparameter (Anzahl absolut) im gesamten Patientenkollektiv (Laborparameter Albumin, anorganisches Phosphat, Kalzium, Cholesterin, CRP, Glukose, Harnsäure, knochenspezifische alkalische Phosphatase (AP), Osteokalzin)

Durchschnittliche Serum-Konzentrationen

Für das gesamte Patientenkollektiv lagen die Mittelwerte der untersuchten Blutwerte mit Ausnahme der Serum-Albuminkonzentration innerhalb der Referenzbereiche. Die mittlere Serum-Albuminkonzentration war mit 31,97 g/l erniedrigt. Für die Altersgruppe I ergaben sich mit Ausnahme des CRP im Mittel in allen untersuchten Laborparametern normwertige Ergebnisse. Das CRP war im Durchschnitt mit 24,81 mg/l erhöht. In der Altersgruppe II lag der Mittelwert der Serum-Albuminkonzentration (27,63 g/l) unterhalb des Referenzbereichs. Auch in dieser Altersgruppe war die durchschnittliche CRP-Konzentration mit 92,83 mg/l erhöht. Die Mittelwerte der übrigen Blutparameter befanden sich im Normbereich.

Tab. 4: Durchschnittliche Serum-Konzentrationen (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Laborparameter Albumin, anorganisches Phosphat, Kalzium, Cholesterin, CRP, Harnsäure, knochenspezifische alkalische Phosphatase (AP) und Osteokalzin im gesamten Patientenkollektiv

Laborparameter im gesamten Patientenkollektiv	
Albumin (g/l)	31,97 \pm 7,92
anorg. Phosphat (mmol/l)	1,13 \pm 0,26
Kalzium (mmol/l)	2,19 \pm 0,16
Cholesterin (mg/dl)	175,08 \pm 45,85
CRP (mg/l)	59,65 \pm 74,65
Harnsäure (mg/d)	4,62 \pm 1,52
knochenspezifische AP (μ g/l)	13,38 \pm 6,57
Osteokalzin (ng/ml)	6,67 \pm 3,77

Tab. 5: Durchschnittliche Serum-Konzentrationen der Laborparameter (Mittelwert \pm Standardabweichung) Albumin, anorganisches Phosphat, Kalzium, Cholesterin, CRP, Harnsäure, knochenspezifische alkalische Phosphatase (AP) und Osteokalzin unterteilt nach Altersgruppen und statistische Unterschiede zwischen den Altersgruppen (* $p < 0,05$)

Laborparameter	bis einschließlich 65 Jahren	ab 65 Jahren	p
Albumin (g/l)*	36,30 \pm 5,51	27,63 \pm 7,68	<0,001*
anorg. Phosphat (mmol/l)*	1,23 \pm 0,26	1,03 \pm 0,22	0,015*
Kalzium (mmol/l)	2,24 \pm 0,15	2,14 \pm 0,17	0,065
Cholesterin (mg/dl)	188,05 \pm 40,53	160,59 \pm 48,23	0,076
CRP (mg/l)*	24,82 \pm 38,35	92,83 \pm 85,90	0,001*
Harnsäure (mg/d)	4,90 \pm 1,27	4,34 \pm 1,76	0,13
knochenspezifische AP (μ g/l)	12,32 \pm 5,22	14,43 \pm 7,7	0,673
Osteokalzin (ng/ml)*	8,59 \pm 3,5	4,74 \pm 3,01	0,001*

Der Unterschied zwischen den mittleren Serum-Albuminkonzentrationen der beiden Altersgruppen ist signifikant ($p < 0,001$). Im Übrigen unterschieden sich die beiden Altersgruppen signifikant hinsichtlich der Serum-Konzentrationen von anorganischem

Phosphat ($p=0,015$) und Osteokalzin ($p=0,001$). Bei den übrigen Parametern lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen vor. Aufgrund erheblicher Schwankungen der Werte der Parameter CRP, Harnsäure und knochenspezifischer AP wurden diese mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der CRP-Werte. Harnsäure und knochenspezifische alkalische Phosphatase unterschieden sich in beiden Altersgruppen nicht signifikant.

4.3 Zink

4.3.1 Serum-Zinkkonzentration im gesamten Patientenkollektiv

Bei 35 Patienten konnte die Serum-Zinkkonzentration bestimmt werden. Innerhalb dieses Patientenkollektivs lag bei 31 % ($n=11$) der Patienten ein Zinkmangel vor.

Die durchschnittliche Serum-Zinkkonzentration lag mit $80,94 \pm 21,23 \mu\text{g/dl}$ (Männer: $83,53 \pm 20,78 \mu\text{g/dl}$, Frauen: $74,45 \pm 22,04 \mu\text{g/dl}$) innerhalb der Referenzbereiche (Männer: $74 - 127 \mu\text{g/dl}$, Frauen: $70 - 114 \mu\text{g/dl}$).

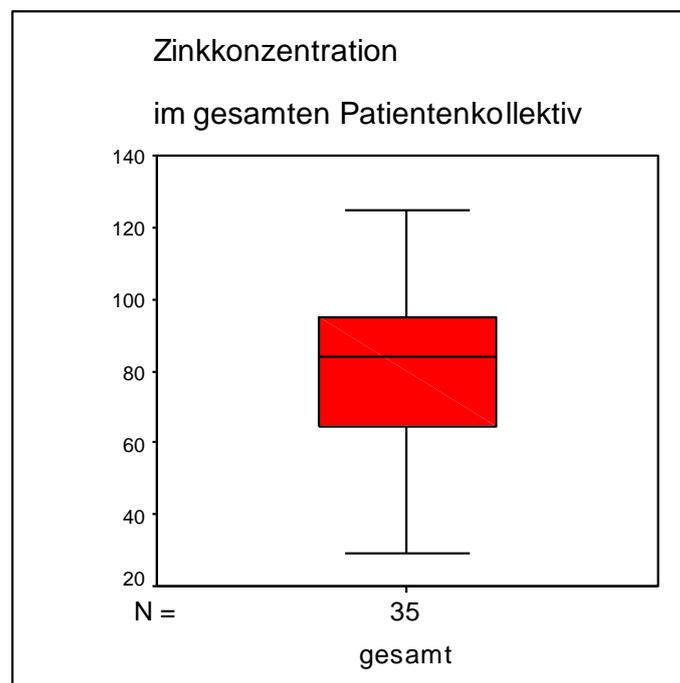


Abb. 11: Verteilung der Serum-Zinkkonzentration (in $\mu\text{g/dl}$) mit Mittelwert ($80,9 \mu\text{g/dl}$) im gesamten Patientenkollektiv ($n=35$)

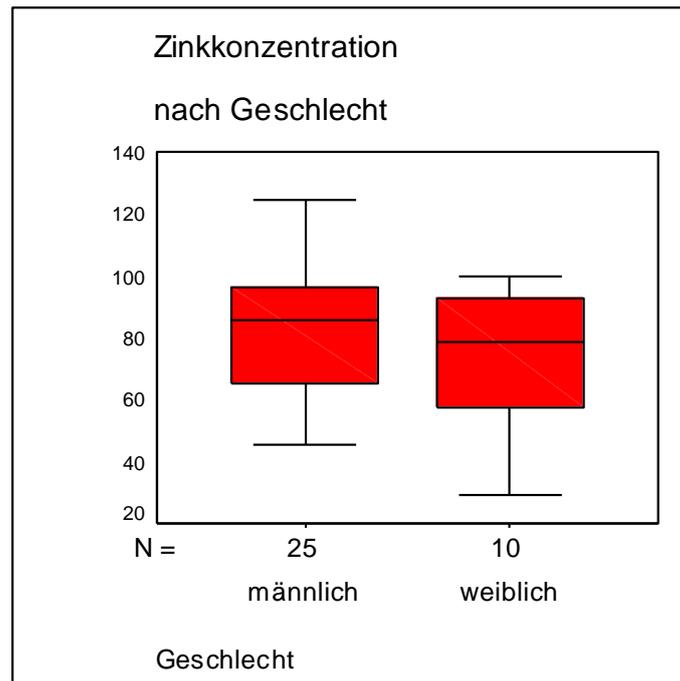


Abb. 12: Verteilung der Serum-Zinkkonzentration (in $\mu\text{g/dl}$) mit Mittelwert (MW) bei Männern und Frauen (Männer $n=25$, MW $83,53 \mu\text{g/dl}$; Frauen $n=10$, MW $74,45 \mu\text{g/dl}$)

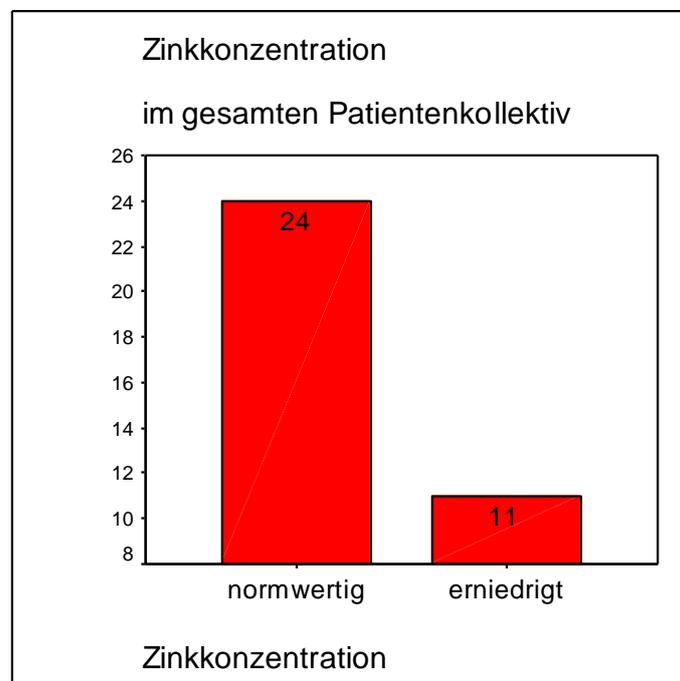


Abb. 13: Verteilung normwertiger und erniedrigter Serum-Zinkkonzentrationen (absolute Anzahl im gesamten Patientenkollektiv, $n=35$); Serum-Zinkkonzentration normwertig $n=24$, erniedrigt $n=11$

4.3.2 Serum-Zinkkonzentration nach Altersgruppen

In der Altersgruppe I (n=18) trat ein Zinkmangel bei einem Patienten auf. In der Altersgruppe II (n=17) war dies bei 10 Patienten (59 %) der Fall. Die beiden Altersgruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Auftretens eines Zinkmangels ($p=0,001$).

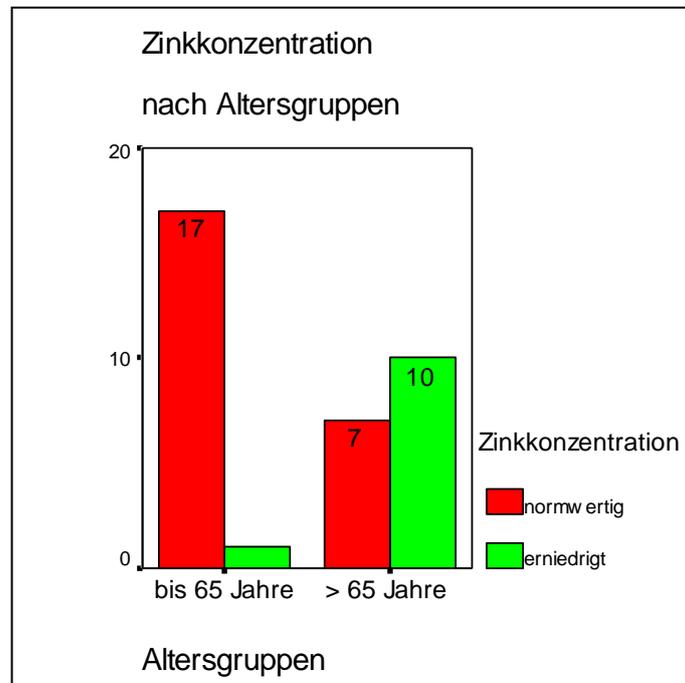


Abb. 14: Häufigkeit normwertiger und erniedrigter Serum-Zinkkonzentrationen (absolute Anzahl) unterteilt nach Altersgruppen (Alter in Jahren): Gruppe bis einschließlich 65 Jahre (n=18): Serum-Zinkkonzentration normwertig n=17, erniedrigt n=1; Gruppe älter als 65 Jahre (n=17): Serum-Zinkkonzentration normwertig n=7, erniedrigt n=10; der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant ($p=0,001$)

Die mittlere Serum-Zinkkonzentration lag in der Altersgruppe I mit $90,53 \pm 12,22 \mu\text{g/dl}$ (Männer: $90,79 \pm 12,93 \mu\text{g/dl}$, Frauen: $89,25 \pm 9,80 \mu\text{g/dl}$) innerhalb des jeweiligen Normbereichs. In der Altersgruppe II betrug die Serum-Zinkkonzentration $70,78 \pm 24,20 \mu\text{g/dl}$ und lag mit $72,65 \pm 25,92 \mu\text{g/dl}$ (Männer) und $68,11 \pm 23,24 \mu\text{g/dl}$ (Frauen) bei beiden Geschlechtern unterhalb der Referenzbereiche. Im gesamten Patientenkollektiv unterschieden sich die durchschnittlich Serum-Zinkkonzentrationen der beiden Altersgruppen signifikant ($p=0,006$). In der Gruppe der männlichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen ($p=0,063$), gleiches galt für die Gruppe der weiblichen Patientinnen ($p=0,078$).

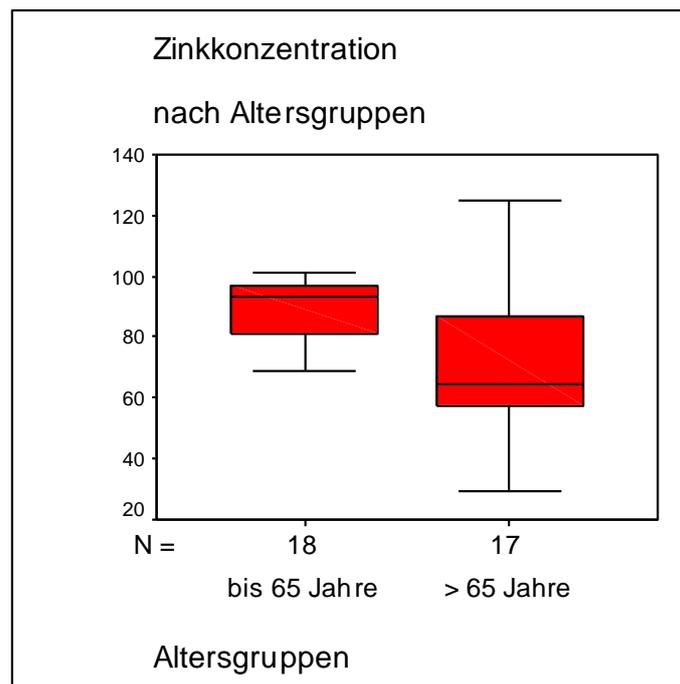


Abb. 15: Serum-Zinkkonzentration (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) mit Mittelwert (MW) unterschieden nach Altersgruppen (bis einschließlich 65 Jahren: MW 90,53 $\mu\text{g}/\text{dl}$; älter als 65 Jahre: MW 70,78 $\mu\text{g}/\text{dl}$); der Unterschied zwischen beiden Altersgruppen ist signifikant ($p=0,006$)

4.3.3 Zinkstatus bei Albuminmangel

Eine erniedrigte Serum-Albuminkonzentration lag bei 63 % ($n=22$) der Patienten, deren Serum-Zinkkonzentration bestimmt werden konnte, vor. Die durchschnittliche Serum-Zinkkonzentration der Patienten mit erniedrigter Serum-Albuminkonzentration lag mit $76,66 \pm 19,95$ mg/dl unter der der Patienten mit normwertiger Serum-Albuminkonzentration (durchschnittliche Serum-Zinkkonzentration $88,18 \pm 22,13$ mg/dl). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,136$).

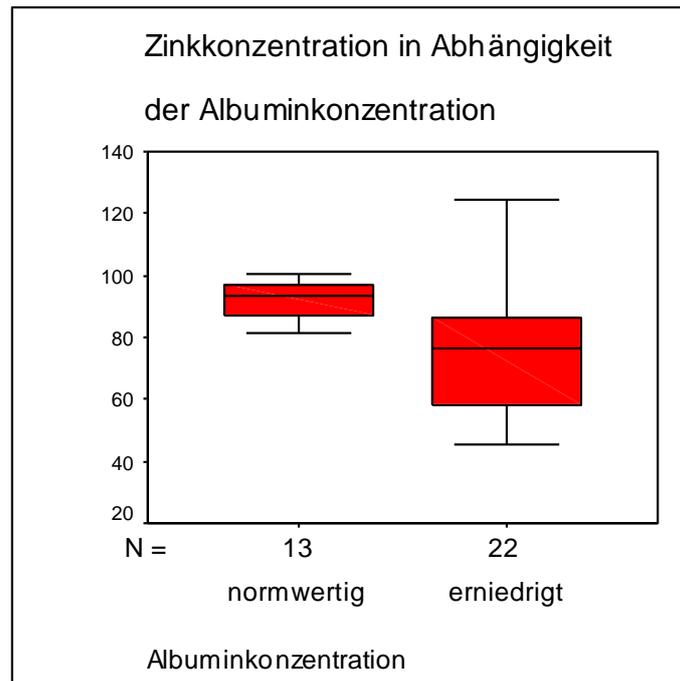


Abb. 16: Serum-Zinkkonzentration (in $\mu\text{g/dl}$) mit Mittelwert (MW) bei Patienten mit erniedrigter oder normwertiger Serum-Albuminkonzentration (Referenzbereich Albumin: 35-52 g/l); erniedrigte Serum-Albuminkonzentration: MW 76,66 $\mu\text{g/dl}$, normwertige Serum-Albuminkonzentration: 88,18 $\mu\text{g/dl}$; der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,136$)

4.3.4 Charakterisierung der von einem Zinkmangel betroffenen Patienten

Alter und BMI

Die von einem Zinkmangel betroffenen Patienten waren mit $73,1 \pm 14,65$ Jahren durchschnittlich signifikant älter als Patienten mit normwertiger Serum-Zinkkonzentration (Durchschnittsalter $54,67 \pm 20,79$ Jahre) ($p=0,006$). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich ihres BMI besteht nicht (BMI = $25,59 \pm 4,63$ kg/m^2 bei Patienten mit Zinkmangel, BMI = $26,10 \pm 5,27$ kg/m^2 bei Patienten ohne Zinkmangel, $p=0,782$).

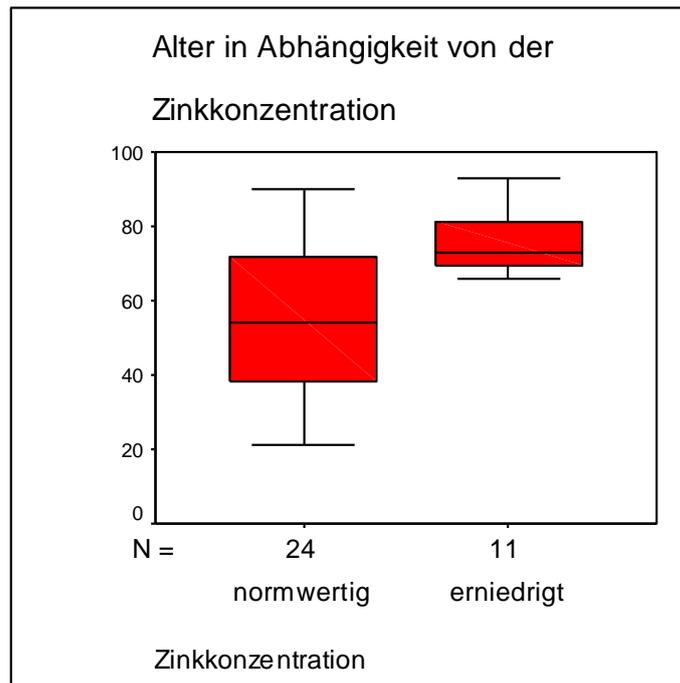


Abb. 17: Altersverteilung mit Mittelwert (MW) bei Patienten mit normwertiger (n=24) oder erniedrigter (n=11) Serum-Zinkkonzentration (Alter in Jahren a); Patienten mit einer erniedrigten Serum-Zinkkonzentration sind signifikant älter als Patienten mit normwertiger Serum-Zinkkonzentration (normwertig: MW 54,67 a, erniedrigt: MW 73,1 a; $p=0,006$)

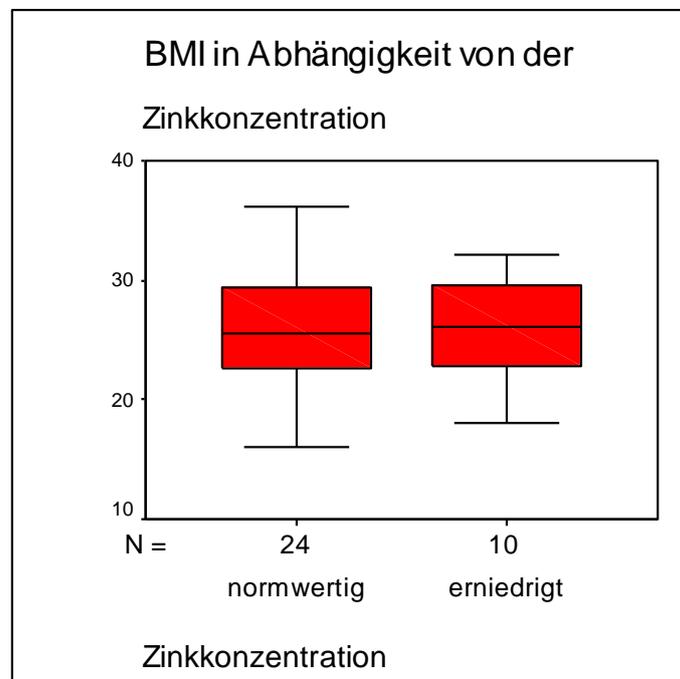


Abb. 18: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI in kg/m^2) mit Mittelwert (MW) bei Patienten mit normwertiger (n=24) oder erniedrigter (n=11) Serum-Zinkkonzentration; die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,782$)

Laborparameter

Bei Patienten mit Zinkmangel lag mit $27,27 \pm 9,07$ g/l eine signifikant geringere Serum-Albuminkonzentration vor als bei Patienten ohne Zinkmangel (Serum-Albuminkonzentration = $34,62 \pm 5,70$ g/l) ($p=0,027$). Signifikant geringere Serum-Konzentrationen bei Patienten mit Zinkmangel zeigten sich ebenfalls bei Kalzium ($p=0,003$), Cholesterin ($p=0,001$), knochenspezifischer alkalischer Phosphatase ($p=0,004$) und Osteokalzin ($p=0,065$). Das CRP war bei dieser Patientengruppe signifikant erhöht ($p<0,003$). Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Zinkmangel traten bei den Serum-Konzentrationen von anorganischem Phosphat ($p=0,129$) und Harnsäure ($p=0,637$) auf. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Stichproben erfolgte für die Parameter CRP, Harnsäure, knochenspezifischer alkalische Phosphatase die Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test.

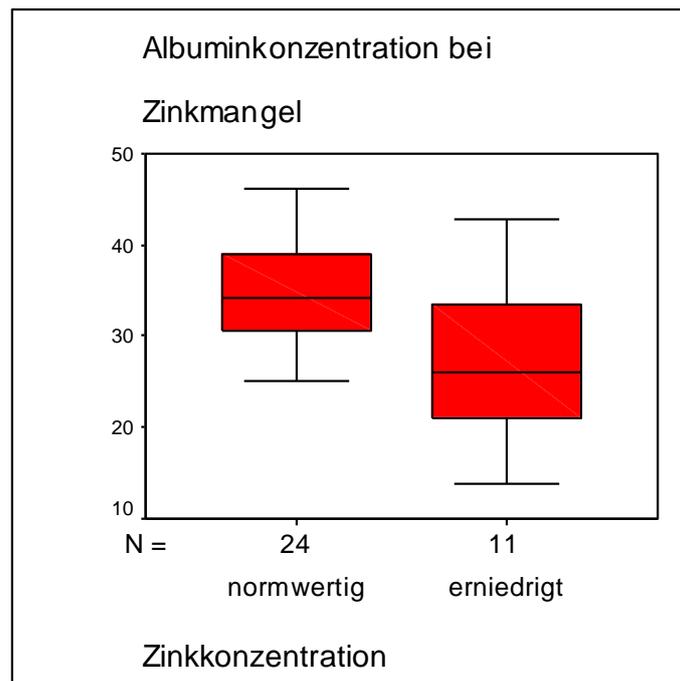


Abb. 19: Serum-Albuminkonzentration (in g/l) mit Mittelwert bei Patienten mit normwertiger ($n=24$) und erniedrigter ($n=11$) Serum-Zinkkonzentration (unterer Referenzbereich Serum-Zinkkonzentration Männer: $74 \mu\text{g/dl}$, Frauen: $70 \mu\text{g/dl}$); die Serum-Albuminkonzentration ist signifikant geringer bei Patienten mit verminderter Serum-Zinkkonzentration ($p=0,027$)

Tab. 6: Durchschnittliche Serum-Konzentration der Laborparameter Albumin, anorganisches Phosphat, Kalzium, Cholesterin, CRP, Harnsäure, knochenspezifische alkalische Phosphatase (AP) und Osteokalzin (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei Patienten mit und ohne Zinkmangel (* $p < 0,05$)

Laborparameter	Patienten mit Zinkmangel	Patienten ohne Zinkmangel	p
Albumin (g/l)*	27,27 \pm 9,07	34,62 \pm 5,70	0,027
anorg. Phosphat (mmol/l)	1,02 \pm 0,25	1,17 \pm 0,27	0,118
Kalzium (mmol/l)*	2,05 \pm 0,14	2,23 \pm 0,13	0,003
Cholesterin (mg/dl)*	131,56 \pm 34,46	190,88 \pm 41,44	0,001
CRP (mg/l)*	120,46 \pm 105,23	29,45 \pm 34,36	0,003
Harnsäure (mg/d)	4,33 \pm 1,81	4,62 \pm 1,32	0,522
knochenspez. AP (μg/l)*	9,75 \pm 2,77	15,09 \pm 6,99	0,004
Osteokalzin (ng/ml)	4,78 \pm 3,60	7,25 \pm 3,04	0,065

Zeitpunkt der postoperativen Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte bei 9 Patienten (26 %) im Zeitraum von 1-2 Tagen postoperativ, bei 26 Patienten (74 %) 3 oder mehr Tage postoperativ. Innerhalb der Gruppe, deren Serum-Zinkkonzentration 1-2 Tage postoperativ erhoben wurden, wiesen 2 Patienten (6 % aller Patienten bzw. 22 % der Patienten dieser Gruppe) einen Zinkmangel auf. Innerhalb der zweiten Gruppe war dies bei 9 Patienten (26 % aller Patienten bzw. 35 % dieser Gruppe) der Fall.

Dekubitus

Ein Dekubitus wurde bei 23 % (n=8) der Patienten, deren Serum-Zinkkonzentration untersucht werden konnte, dokumentiert. Hiervon wiesen n=5 Patienten eine erniedrigte, n=3 Patienten eine normwertige Serum-Zinkkonzentration auf. Somit trat bei Patienten mit einem Zinkmangel in 46 % (n=5) ein Dekubitus auf, bei Patienten mit normwertiger Serum-Zinkkonzentrationen in 13 % (n=3). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,077$) (Signifikanz ermittelt nach dem exakten Fisher-Test).

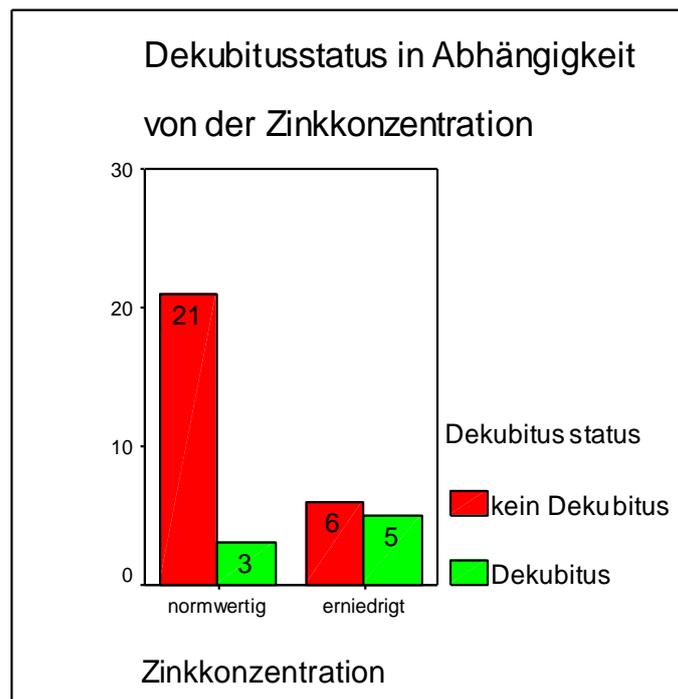


Abb. 20: Häufigkeit des Vorliegens eines Dekubitus (absolute Anzahl) bei Patienten mit erniedrigter (n=11) oder normwertiger (n=24) Serum-Zinkkonzentration; der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,077$)

5. Diskussion

5.1 Mangelernährung und Zinkmangel

Eine Mangelernährung chirurgischer und orthopädischer Patienten geht einher mit einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen wie gestörter Wund- und Frakturheilung sowie Infektionen (Blass et al., 2013; Mandal, 2006; Smith, 1991; Thomas, 1996). Insbesondere bei älteren Patienten besteht das Risiko einer Unterversorgung mit Mikronährstoffen und Proteinen (Abbasi und Shetty, 1999). Hierbei werden die gesamthafte Proteinzufuhr und im Speziellen die Aminosäuren Arginin, Cystein, Methionin, die Vitamine A, C und E so-wie die Spurenelemente Selen, Kupfer, Mangan und Zink als für die Wundheilung relevant angesehen (Mandal, 2006; Mathus-Vliegen, 2004). Zur Verringerung postoperativer Komplikationen gewinnt die Beurteilung des Ernährungsstatus insbesondere älterer Patienten auch in der Unfallchirurgie an Bedeutung.

Es ist bekannt, dass ein Zinkmangel Wundheilungsstörungen verursachen kann (Braun et al., 1976; Fawaz, 1985; Patel und Harding, 2004; Prasad, 1985; Prasad, 1995; Sandstead, 1994; Sandstead et al., 1982). Da im Alter mit einer Zink-Unterversorgung gerechnet werden muss, ist die Beurteilung des Zinkhaushalts älterer Patienten von besonderem Interesse (Roth und Kirchgessner, 1999).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen einen Zinkmangel bei 59 % der älteren unfallchirurgischen Patienten, i.e. Patienten älter als 65 Jahre, mit bestehender Wundheilungsstörung. Da die Serum-Zinkkonzentration nur bei einer geringen Stichprobengröße von n=35 Patienten ermittelt wurde, ist die Aussagekraft eingeschränkt. Zudem kam es bei der Untersuchung von Untergruppen zu Stichprobengrößen von weniger als 5 Individuen. Die Ergebnisse erlauben jedoch eine orientierende Einordnung des Zinkstatus der untersuchten Patienten und weisen mit einer erniedrigten Serum-Zinkkonzentrationen bei 31 % aller sowie bei 59 % der über 65 jährigen Patienten auf ein erhebliches Problem im Zinkhaushalt hin. Die Daten unterstützen die Annahme, dass unfallchirurgische Patienten mit Wundheilungsstörung ein Risikokollektiv für einen Zinkmangel darstellen. Es lässt sich die Empfehlung aussprechen, im Falle einer Wundheilungsstörung einen Zinkmangel als Ursache in Erwägung zu ziehen und eine entsprechende Diagnostik einzuleiten.

Keine Aussage ist darüber möglich, ob Patienten mit Wundheilungsstörungen gegenüber unfallchirurgischen Patienten mit regelrechter Wundheilung erniedrigte Serum-Zinkkonzentrationen aufweisen. Ein Rückschluss, inwieweit die erniedrigte Serum-Zinkkonzentration bei insgesamt 31 % der von uns untersuchten Patienten für das Auftreten einer Wundheilungsstörung prädisponiert, ist somit nicht zulässig. Ein Vergleich unserer Daten ist nur mit in anderen Studien ermittelten Patientenkollektiven möglich (siehe 5.2.1). Aufgrund der fehlenden Daten aus der Unfallchirurgie, müssen hierfür jedoch andere, nicht-chirurgische Patientenkollektive herangezogen werden. Die Untersuchung eines größeren unfallchirurgischen Patientenkollektivs wäre sinnvoll und wünschenswert.

5.1.1 Diagnostik eines Zinkmangels

Die klinische Diagnose eines – insbesondere marginalen – Zinkmangels ist oft unsicher. Eindeutige klinische Manifestationen, z. B. in Form charakteristischer Hautläsionen, sind selten und treten nur bei sehr schweren Mangelzuständen, wie z. B. im Rahmen der *Acrodermatitis enteropathica*, auf (Patel und Harding, 2004; Prasad, 1985; Sandstead, 1994; Thompson, 1991). Andere Zinkmangelerscheinungen sind oft unspezifisch und z. T. klinisch schwer erkennbar (Thompson, 1991).

Die Diagnostik eines Zinkmangels, insbesondere eines marginalen, anhand von Laborparametern ist ebenso schwierig (King, 1990; Roth und Kirchgessner, 1999; Thompson, 1991; Wood, 2000). Ein einzelner, allgemein akzeptierter Laborparameter zur Beurteilung des Zinkstatus fehlt (Livingstone, 2015; Roth und Kirchgessner, 1999; Thompson, 1991; Wood, 2000).

Die derzeit gebräuchlichste Labormethode ist die Bestimmung der Zinkkonzentration des Serums bzw. Plasmas (Hotz et al., 2003b; Roth und Kirchgessner, 1999; Wood, 2000). Morgendlich nüchtern bestimmte Serum-Zinkkonzentrationen von 70 µg/dl (Frauen) bzw. 74 µg/dl (Männer) werden als untere Grenzwerte zur Beurteilung des Risikos eines Zinkmangels angesehen (Hotz et al., 2003a). Allerdings kann die Serum- bzw. Plasma-Zinkkonzentration durch verschiedene äußere Einflüsse verändert sein (Hotz et al., 2003a; Roth und Kirchgessner, 1999; Thompson, 1991; Wood, 2000).

Eine signifikante Auswirkung auf die Serum-Zinkkonzentration wurde beobachtet bei:

- Hypoalbuminämie (<3,5 g/dl)
- Leukozytose
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Hormontherapie
- Steroidtherapie
- Diarrhoe

Keine Auswirkungen auf die Serum-Zinkkonzentration hatten (Lansdown et al., 2007):

- Leukopenie
- Anämie
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus

Auch kommt es aufgrund der Regulation des Zinkhaushaltes erst zu einem Absinken der Serum- bzw. Plasma-Zinkkonzentration, wenn die Regulationsmechanismen des Körpers überfordert sind (King, 1990). Diese Bestimmungsweise stellt jedoch die derzeit einzige Methode dar, für die Referenzwerte größerer Kollektive vorliegen (King, 1990; Roth und Kirchgessner, 1999). Regressionsanalysen zeigten gemäß Hotz et al., dass die Serum-Zinkkonzentration von allen untersuchten Parametern den größten Zusammenhang zwischen Zinkverlust und –gewinn aufwies (Hotz et al., 2003b).

Weitere Methoden, wie die Bestimmung des Zinkgehaltes einzelner Leukozytenklassen wurde von einigen Arbeitsgruppen etabliert (Hotz et al., 2003b). Diese Bestimmung erfordert jedoch eine technisch schwierige und zeitaufwändige Trennung der Leukozyten, da die Leukozytensubpopulationen sehr unterschiedliche Zinkkonzentrationen aufweisen (Goode et al., 1989; Meftah et al., 1991). Darüber hinaus ist umstritten, inwieweit sich ein Zinkmangel im Zinkgehalt von Blutzellen widerspiegelt (Roth und Kirchgessner, 1999).

Die Aktivität der zinkabhängigen alkalischen Phosphatase im Serum reagiert sensitiv auf eine Zinkmangelernährung, kann jedoch auch durch andere Faktoren beeinflusst

werden (Roth und Kirchgessner, 1999). Roth und Kirchgessner halten daher die Aktivitätsänderung der alkalischen Phosphatase vor und nach einer Zink-supplementation für aussagekräftig hinsichtlich der Beurteilung des Zinkstatus. Gleiches gilt für die Veränderung der Serum-Zinkkonzentration im Rahmen einer Supplementation. Diese beiden Methoden stellen für sie die derzeit besten Indikatoren zur Erkennung eines möglichen alimentären Zinkmangels dar (Roth und Kirchgessner, 1999). Als weitere sensitive Bestimmungsmethoden werden von beiden Autoren die prozentuale Zink-Bindungskapazität des Serums und die – allerdings teure und aufwendige - in vitro-Aufnahme von radioaktiv markiertem Zink (^{65}Zn) durch Blutzellen beschrieben (Roth und Kirchgessner, 1999). Beide Methoden konnten allerdings im klinischen Alltag nicht etabliert werden. Die gleichzeitige Bestimmung von Serum-Zink- und Metallothioneinkonzentration wird als Ergänzung diskutiert: eine niedrige Serum-Zinkkonzentration aufgrund von Stress, Inflammation oder hormonellen Veränderungen soll mit einer erhöhten Metallothioneinproduktion der Leber und erhöhten Serum-Metallothioneinkonzentrationen einhergehen, niedrige Serum-Zinkkonzentrationen aufgrund eines Zinkmangels mit erniedrigten Plasma-Metallothioneinspiegeln (King, 1990; Roth und Kirchgessner, 1980; Roth und Kirchgessner, 1999). Auch in diesem Fall fehlt bisher jedoch eine klinische Etablierung.

Wir entschieden uns in der vorliegenden Studie für die Bestimmung der Zinkkonzentration im Serum. Da diese abhängig von Tageszeit und Nüchternheitszustand variiert, erfolgten die Blutentnahmen stets morgendlich und nüchtern.

Innerhalb der meisten Studien, welche sich mit der Bestimmung des Zinkstatus größerer Kollektive befassten, wurde die Serum- oder Plasma-Zinkkonzentration erhoben. Es besteht daher die Möglichkeit, die in unserem Patientenkollektiv bestimmten Werte mit einem größeren Referenzkollektiv zu vergleichen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in einzelnen Fällen die erniedrigte Serum-Zinkkonzentration nicht auf einen Zinkmangel, sondern auf Umverteilungen infolge äußerer Einflüsse, wie perioperativen Stress oder eine Infektion, zurückzuführen ist. Die im gesamten Patientenkollektiv erhöhten CRP-Werte, welche bei den Patienten mit verminderter Serum-Zinkkonzentration signifikant erhöht waren, spiegeln eine derartige entzündliche Aktivität wieder. Im gesamten Patientenkollektiv kann die Serum-Zinkkonzentration jedoch als

Marker der Zinkversorgung angesehen werden. Wir halten die Ergebnisse im Kollektiv betrachtet für aussagekräftig hinsichtlich der Beurteilung des Zinkstatus.

5.1.2 Postoperative Veränderungen der Serum-Zinkkonzentration

Ein postoperativer Abfall der Zinkkonzentration im Serum wurde beim Menschen wiederholt beschreiben (Hotz et al., 2003a). Als Ursache für diese Veränderungen der Serum-Zinkkonzentration wird eine Umverteilung des Zinks führend in die Leber als Reaktion auf die Ausschüttung von ACTH, Kortison, Katecholaminen und Zytokinen, insbesondere Interleukin 1 und 6 sowie $TNF\alpha$, diskutiert (Sefton et al., 1974; Tengrup und Samuelsson, 1977). Tengrup und Samuelsson untersuchten die Veränderung der Serum-Zinkkonzentration nach verschiedenen operativen Eingriffen. Sie fanden keine postoperative Veränderung der Serum-Zinkkonzentration innerhalb der Kontrollgruppe und nach kleineren Eingriffen (Operationen einer *Hernia inguinalis*). Nach größeren Eingriffen (Cholezystektomie sowie selektive proximale Vagotomie) kam es hingegen zu einem Abfall, insbesondere 6 h postoperativ. An den nachfolgenden Tagen war ein kontinuierlicher Anstieg der Serum-Zinkkonzentration mit Normalisierung der Werte am dritten Tag postoperativ zu verzeichnen (McClain et al., 1993). Es ist demnach – auch in Abhängigkeit vom stattgefundenen Trauma - fraglich, ob am ersten und zweiten postoperativen Tag bestimmte Werte Ausdruck eines Zinkmangels oder im Rahmen eines postoperativen Zinkabfalls zu sehen sind.

Im Rahmen unserer Studie wurden aus organisatorischen Gründen bei 9 Patienten Serum-Zinkkonzentrationen in diesem Zeitraum bestimmt. Bei zwei dieser Patienten (6 % aller Patienten) lag eine Serum-Zinkkonzentration unterhalb der Norm vor. Ein Patient war zuvor einer Wundrevision unterzogen worden, welche zu kleineren Eingriffen zu zählen ist. Tengrup und Samuelsson fanden einen geringeren bis keinen Abfall der Serum-Zinkkonzentration nach kleineren Eingriffen (Tengrup und Samuelsson, 1977). Es ist wahrscheinlich, dass die bestimmte Serum-Zinkkonzentration Ausdruck eines Zinkmangels ist. Im Fall des zweiten Patienten wurde ein Eingriff am Knochen vorgenommen. In diesem Fall ist die Wertung der Serum-Zinkkonzentration schwierig. Da es sich um eine äußerst niedrige Serum-Zinkkonzentration handelt (Serum-Zinkkonzentration 45,51 mg/dl), ist ein zugrundeliegender Zinkmangel auch hier sehr wahrscheinlich.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Serum-Zinkkonzentrationen im Vergleich mit anderen Patientenkollektiven

Die durchschnittliche Serum-Zinkkonzentration aller untersuchten Patienten (Alter $60,53 \pm 20,57$ Jahre) lag mit $80,94 \pm 21,23 \mu\text{g/dl}$ (Frauen: $89,25 \pm 9,8 \mu\text{g/dl}$ bzw. Männer: $90,79 \pm 12,93 \mu\text{g/dl}$) deutlich unter den von Hotz et al. ermittelten Durchschnittswerten bei morgendlicher und nüchterner Blutentnahme ($93,4,2 \mu\text{g/dl}$). Die von Hotz et al. im Rahmen der NHANES II-Studie begutachteten Personen waren im Alter zwischen 6 Monaten und 74 Jahren, ein Durchschnittsalter wurde nicht angegeben. Darüber hinaus wurden Patienten mit einer erniedrigten Serum-Albuminkonzentration ausgeschlossen (Hotz et al., 2003a). Innerhalb der älteren Patientengruppe unserer Studie (Alter >65 Jahre, Durchschnittsalter $77,32 \pm 8,09$ Jahre) lag die Serum-Zinkkonzentration bei $70,78 \pm 24,20 \mu\text{g/dl}$ (Frauen: $68,11 \pm 23,24 \mu\text{g/dl}$ bzw. Männer: $72,65 \pm 25,92 \mu\text{g/dl}$). Diese Werte liegen deutlich unter den von Senapati und Jenner et al. sowie Prasad und Fitzgerald et al. sowie im Rahmen der ZENITH-Studie bei älteren Personen ohne chronische Erkrankungen ermittelten Werten:

Tab. 7: Durchschnittliche Serum-Zinkkonzentration, Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), gesunder Personen in verschiedenen Studien im Vergleich mit den Serum-Zinkkonzentrationen (MW \pm SD) unfallchirurgischer Patienten mit Wundheilungsstörung unter Berücksichtigung des Alters (in Jahren a)

Studie	Serum-Zinkkonzentration ($\mu\text{g/dl} \pm \text{SD}$)	Alter (a \pm SD)
Ergebnisse der vorliegenden Studie: Unfallchirurgische Patienten mit Wundheilungsstörung	$80,94 \pm 21,23$	$60,5 \pm 20,6$
Hotz et al., 2003a, n=199, Frankreich und Italien (ZENITH-Studie)	$86,38$ ($13,21 \pm 1,72 \mu\text{mol/l}$)	70-85 ($74,4 \pm 3,8$)
Andriollo-Sanchez et al., 2005, n=25, Groß- britannien	105 ± 8	>65 ($77,7 \pm 4,8$)
Senapati et al., 1989, n=118, USA	$110,57 \pm 13,35$	50-80 (63, keine Angabe SD)

Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtung anderer Studien, welche erniedrigte Serum-Zinkkonzentrationen bei hospitalisierten Patienten fanden:

Tab. 8: Durchschnittliche Serum-Zinkkonzentrationen, Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD), bei hospitalisierten, älteren Patienten ohne Wundheilungsstörung im Vergleich mit Serum-Zinkkonzentrationen unfallchirurgischer Patienten mit Wundheilungsstörung unter Berücksichtigung des Alters (in Jahren a)

Studie	Serum-Zinkkonzentration ($\mu\text{g}/\text{dl} \pm \text{SD}$)	Alter (a \pm SD)
Ergebnisse der vorliegenden Studie: Unfallchirurgische Patienten mit Wundheilungsstörung	80,94 \pm 21,23	60,5 \pm 20,6
Prasad et al., 1993, n=50, USA	78,4 (12,0 \pm 21,1 $\mu\text{mol}/\text{l}$)	83,5 \pm 6,8
Pepersack et al., 2001, n=30, Belgien	68,66 (10,5 \pm 4,7 $\mu\text{mol}/\text{l}$)	72 - 98 (MW 82, keine Angabe SD)
Goode et al., 1991, n=345, Deutschland	Frauen: 88,93 (13,6 \pm 2,9 $\mu\text{mol}/\text{l}$) Männer: 88,28 (13,5 \pm 2,0 $\mu\text{mol}/\text{l}$)	>70 Frauen: 84 \pm 5,8 Männer: 83 \pm 6,2
Worwag et al., 1999, n=30, Großbritannien	84 \pm 2	80,8 \pm 7,8

Beim Vergleich muss berücksichtigt werden, dass Goode et al. sowie Senapati et al. keine Angaben über den Nüchternheitsstatus zum Zeitpunkt der Blutentnahme machen und die Serum-Zinkkonzentration nach Nahrungsaufnahme absinken kann (Senapati et al., 1989). Worwag et al. geben den genauen Zeitpunkt der Blutentnahme nicht an und untersuchten in Pflegeheimen lebende, ambulant betreute Patienten (Hotz et al., 2003a). Keine Studie untersuchte unfallchirurgische Patienten, nur Worwag et al. untersuchten Patienten mit Wundheilungsstörungen, i.e. 34 Patienten mit bestehenden Beinulzera sowie Dekubiti (Alter: 81,3 \pm 1,3 Jahre). Sie fanden eine mittlere Serum-Zinkkonzentration von 83 \pm 2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Blutentnahme morgens, nicht nüchtern), welche sich signifikant von der gesunden Kontrollgruppe, nicht aber von hospitalisierten Patienten ohne Wundheilungsstörungen unterschied (Worwag et al., 1999). Unsere Ergebnisse

bestätigen, dass ältere, hospitalisierte Patienten häufig erniedrigte Serum-Zinkkonzentrationen aufweisen. Dies wurde mehrfach für geriatrische Patienten gezeigt, für unfallchirurgische Patienten ist dies erstmalig mit der vorliegenden Arbeit erfolgt.

5.2.2 Vergleich mit Studien in der Unfallchirurgie

Die Datenlage zum Zinkstatus unfallchirurgischer Patienten ist dürftig. Einzig Zorrilla et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen präoperativer Serum-Zinkkonzentration und Wundheilungsverlauf bei Patienten mit subkapitaler Femurfraktur und Implantation einer Hüft-Teilendoprothese (n=97) sowie Implantation einer Hüft-Totalendoprothese ohne vorangegangenes Trauma (n=80) (Zorrilla et al., 2004; Zorrilla et al., 2006).

Tab. 9: Serum-Zinkkonzentrationen, Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) und prozentualer Anteil der Patienten mit erniedrigter Serum-Zinkkonzentration bei unfallchirurgischen und orthopädischen Patienten mit und ohne Wundheilungsstörungen (WH) unter Berücksichtigung des Alters (in Jahren a)

Studie	Serum-Zinkkonzentration ($\mu\text{g}/\text{dl} \pm \text{SD}$)	Erniedrigte Serum-Zinkkonzentration (Anzahl der Patienten in %)	Anteil der Patienten mit WH	Alter (a \pm SD)
Ergebnisse der vorliegenden Studie: Unfallchirurgische Patienten mit WH	80,94 \pm 21,23	31 % (n=11) (Zinkkonzentration < 74 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Männer) < 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Frauen))	100 %	60,5 \pm 20,6
Zorrilla, Gomez et al., 2006, n=97, Spanien	<u>gesamt:</u> 107,83 \pm 18,64 <u>Pat. mit WH:</u> 89,4 \pm 15,08 <u>Pat. ohne WH:</u> 112,08 \pm 16,78	28 % (n=22) (definiert als Zinkkonzentration <95 $\mu\text{g}/\text{dl}$)	19 % (n=15)	35 - 88 MW: 65,8
Zorrilla, Salido et al., 2004, n=97, Spanien	<u>gesamt:</u> 101,51 \pm 19,46 <u>Pat. mit WH:</u> 85,7 \pm 13,22 <u>Pat. ohne WH:</u> 108,58 \pm 17,59	42 % (n=41) (definiert als Zinkkonzentration <95 $\mu\text{g}/\text{dl}$)	31 % (n=30)	62 - 101 MW: 80,2

2006 schlossen Zorrilla et al. bei der Untersuchung von Patienten, welche eine Hüft-Totalendoprothese erhielten, Patienten mit den Risikofaktoren insulinabhängiger Diabe-

tes mellitus, rheumatoide Arthritis, Kortikosteroid-Therapie sowie Niereninsuffizienz aus. Die präoperativen Blutentnahmen erfolgten in der 2006 veröffentlichten Studie in einem festgelegten Zeitintervall, Angaben zum Nüchternheitszustand der Patienten liegen nicht vor. Eine Wundheilungsstörung wurde jeweils definiert als:

- Persistierende seröse Exsudation mehr als drei Tage postoperativ und
- Wunddehiszenz (>2 cm longitudinal oder >1 cm transversal)

Zorilla et al. fanden in beiden Patientenkollektiven eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer postoperativen Wundheilungsstörung und der präoperativen Serum-Zinkkonzentration sowie signifikant erniedrigte Serum-Zinkkonzentrationen der Patienten mit Wundheilungsstörungen. Die Arbeitsgruppe definierte in beiden Studien einen Zinkmangel als Serum-Zinkkonzentration von weniger als 95 µg/dl. Aufgrund dieses abweichenden Grenzwertes sind die Angaben zur Prävalenz eines Zinkmangels nicht uneingeschränkt vergleichbar (Zorrilla et al., 2004). Nach derzeit allgemein akzeptierter Auffassung kann erst unterhalb eines Wertes von 70 µg/dl (Frauen) bzw. 73 µg/dl (Männer) auf einen Zinkmangel geschlossen werden.

Die von Zorilla et al. ermittelten Serum-Zinkkonzentrationen bei Patienten mit späterer Wundheilungsstörung liegen in beiden Studien deutlich über den von uns ermittelten Werten. Dies kann auf die präoperative Bestimmung der Serum-Zinkkonzentrationen zurückzuführen sein, da es im Zuge von Zinkverlusten perioperativen (Blutverluste, seröse Exsudation) und mangelnder Zinkzufuhr postoperativ zu Zinkverlusten kommen kann. Daten zum postoperativen Zinkstatus wurden von Zorilla et al. nicht erhoben.

Die Daten unterstreichen jedoch ebenso wie unsere Ergebnisse, dass eine Problematik im Zinkhaushalt unfallchirurgischer und orthopädischer Patienten vorliegen kann.

5.2.3 Zink und Albumin

Ein alimentärer Zinkmangel tritt oft im Rahmen einer generalisierten Mangelernährung auf (Abbasi und Shetty, 1999). Eine erniedrigte Serum-Albuminkonzentration ist bei proteinarmer Ernährung anzutreffen, das gleichzeitige Auftreten eines Zink- und Albuminmangels ist naheliegend (Maret und Sandstead, 2006). Zudem liegt Zink im

Plasma zu ca. 60 % an Albumin gebunden vor (Zorrilla et al., 2004; Zorrilla et al., 2006). Es ist möglich, dass bei erniedrigten Serum-Albuminkonzentrationen ein Zinkmangel laborchemisch vorgetäuscht wird (Lansdown et al., 2007). Die Studienlage zum Zusammenhang der beiden Parameter ist jedoch uneinheitlich:

Wir fanden im gesamten Patientenkollektiv und insbesondere bei älteren Patienten (Altersgruppe II) eine erniedrigte durchschnittliche Serum-Albuminkonzentration ($31,97 \pm 7,92$ g/l im gesamten Patientenkollektiv; $27,63 \pm 7,68$ g/l in Altersgruppe II; Referenzbereich 35-52 g/l). Bei Patienten mit erniedrigter Serum-Zinkkonzentration lag eine signifikant niedrigere Serum-Albuminkonzentration vor als bei Patienten mit normwertiger Serum-Zinkkonzentrationen (Albumin = $27,27 \pm 9,07$ g/l bei erniedrigter Serum-Zinkkonzentration, $34,62 \pm 5,07$ g/l bei normwertiger Serum-Zinkkonzentration, $p=0,027$).

Andererseits unterschieden sich die Serum-Zinkkonzentrationen der Patienten mit einer erniedrigten Serum-Albuminkonzentration nicht signifikant von Patienten mit normwertiger Serum-Albuminkonzentration (Zinkkonzentration bei normwertiger Albuminkonzentration $88,18 \pm 22,13$ mg/dl, bei erniedrigter Albuminkonzentration $76,66 \pm 19,95$ mg/dl; $p=0,136$).

Worwag, Classen et al. fanden eine signifikante, positive Korrelation zwischen Serum-Zink- und Albuminkonzentrationen bei 342 untersuchten Patienten (Worwag et al., 1999). Hotz et al. schlossen bei der Erhebung der derzeit allgemein akzeptierten Referenzwerte der Serum-Zinkkonzentration Teilnehmer mit einer erniedrigten Serum-Albuminkonzentration ($<3,5$ g/dL) aus, da sie bei dieser Gruppe einen signifikant geringere Serum-Zinkkonzentration gegenüber einer in Alter und Geschlecht äquivalenten Kontrollgruppe fanden (Hotz et al., 2003a).

Hingegen fanden Pepersack et al. bei 50 Patienten keinen signifikanten Unterschied der Serum-Albuminkonzentrationen bei Patienten mit bzw. ohne erniedrigte Serum-Zinkkonzentrationen. Die Normwerte wurden entsprechend der Empfehlungen von Hotz et al. gewählt (Pepersack et al., 2001). Goode et al. berichten über im Durchschnitt erniedrigte Serum-Zink- und Albuminkonzentrationen bei älteren Patienten. Bei älteren gesunden Probanden fanden sie jedoch im Durchschnitt erniedrigte Serum-Zinkkonzentrationen bei normwertigen Serum-Albuminkonzentrationen. Eine weitere Untersuchung der Serum-Zinkkonzentration in Abhängigkeit von der Serum-Albuminkonzentration wurde nicht vorgenommen (Goode et al., 1991). Uneinheitliche Ergebnisse stellten

Zorrilla et al. in zwei Studien bei traumatologischen Patienten fest: sie fanden in einer Studie keine, in der zweiten eine signifikante Korrelation zwischen Serum-Zink- und – Albuminkonzentrationen (Zorrilla et al., 2004; Zorrilla et al., 2006).

Unsere Ergebnisse müssen vor diesem Hintergrund beurteilt werden. Wir halten das Auftreten erniedrigter Serum-Zinkkonzentrationen bei den von uns untersuchten Patienten jedoch für zu häufig und ausgeprägt, um es alleinig einer verminderten Serum-Albuminkonzentration zuzuschreiben. Die Bestimmung des Zinkhaushaltes mit einer alternativen Messmethode zur Verifizierung der Ergebnisse bei Patienten mit verminderten Serum-Albuminkonzentrationen in einem Studiensetting wäre sinnvoll. Im klinischen Alltag sind alternative Methoden, wie bereits diskutiert, schwer zu etablieren.

5.2.4 Zinkstatus und Auftreten eines Dekubitus

In der von uns untersuchten Patientengruppe trat ein Dekubitus häufiger bei Patienten mit einer erniedrigten als mit normwertiger Serum-Zinkkonzentration auf (46 % bzw. 13 %). Der Unterschied ist allerdings innerhalb dieser kleinen Gruppe (n=8) nicht signifikant. Dennoch bestätigt dieses Ergebnis die Annahme, dass insbesondere für Patienten einem Zinkmangel ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Wundheilungskomplikationen besteht.

Die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen Zinkstatus und dem Auftreten von Dekubiti ist dürftig. Uneinheitlich stellt sich auch die Studienlage für den Einsatz von oralem Zinksulfat bei Druckulzera dar: Zwei randomisierte Kontrollstudien fanden jeweils keinen signifikanten Unterschied der Wundheilung zwischen mit Zinksulfat behandelten Patienten und der Placebo erhaltenden Kontrollgruppe (Brewer et al., 1966; Watkin und Waldron, 1981). Beide Studien unterschieden nicht zwischen Patienten mit erniedrigten und normwertigen Serum-Zinkkonzentrationen. Zwei Studien berichten über einen positiven Effekt von Zinksulfat auf die Dekubitusheilung, weisen aber beide eine sehr geringe Patientenzahl (4 bzw. 6) und in einem Fall keine Kontrollgruppe sowie keine standardisierte Behandlung der Dekubiti auf (Cohen, 1968; Kohn et al., 2000).

Neben dem Ernährungsstatus gehört insbesondere Immobilisation zu den Risikofaktoren der Dekubitusentstehung (Cohen, 1968; Kohn et al., 2000). Da im Rahmen unserer Studie nur das Vorliegen, nicht aber Grad des Dekubitus und Ausmaß der

Immobilisation der Patienten erfasst wurde, ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse eingeschränkt. Trotzdem deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass von einem Zinkmangel betroffene Patienten ein erhöhtes Dekubitus-Risiko aufweisen könnten.

5.2.5 Risiken einer Zink-Supplementation

Akute Vergiftungserscheinungen durch Zinkaufnahme treten bei sehr hohen Dosen auf. Nach oraler Einnahme von 325 - 650 mg Zink wurden gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen, Diarrhoe, Krämpfe) beschrieben (Maret und Sandstead, 2006). Erbrechen kann durch die Einnahme von 1-2 g Zinksulfat (225-450 mg Zink) ausgelöst werden (Barceloux, 1999). Da derartig hohe Konzentrationen in Nahrungsmitteln oder Trinkwasser praktisch nicht vorzufinden sind, sind akute Vergiftungen sehr ungewöhnlich (Maret und Sandstead, 2006).

Eine weitere Vergiftungsform wurde bei Industriearbeitern beobachtet: nach Inhalation großer Mengen Zinkoxid kann das sogenannte Metaldampf-Fieber (*metal fume fever*), eine Erkrankung mit grippeähnlichen Symptomen, auftreten. Die Erkrankung wird symptomatisch behandelt, die Symptome verschwinden in der Regel spontan (Gordon und Fine, 1993).

Langzeitschäden sind weder für die kurzfristige erhöhte Zinkeinnahme noch für das Metaldampf-Fieber bekannt (Gordon und Fine, 1993; Vallee und Falchuk, 1993). Speichererkrankungen durch eine chronisch erhöhte Zinkzufuhr, wie sie bei anderen Metallen auftreten können, sind für Zink nicht beschrieben (Vallee und Falchuk, 1993). Auch werden Zink keine mutagenen oder carcinogenen Eigenschaften zugeschrieben (Maret und Sandstead, 2006; Vallee und Falchuk, 1993). Im Zusammenhang mit einer chronisch stark erhöhten Zinkzufuhr werden allerdings eine Schädigung der Immunantwort, Interaktionen mit dem Kupfer- und Eisenstoffwechsel sowie eine Erhöhung des Serum-Cholesterins und Abnahme des Serum-HDL genannt (Chandra, 1984; Hininger-Favier et al., 2007; Maret und Sandstead, 2006; Prasad, 1993; Rink und Gabriel, 2000). Nach sechswöchiger Supplementation mit 300 mg/d elementarem Zink (ca. 1300 mg/d Zinksulfat) stellte Chandra eine gestörte Funktion der Lymphozyten und Granulozyten fest (Chandra, 1984). Diese immunsuppressive Wirkung hoher Zinkmengen wurde in weiteren Studien bestätigt (Dardenne, 2002; Duchateau et al., 1981; Provinciali et al., 1998; Reinhold et al., 1999).

Eine Reduktion der Kupferabsorption durch erhöhte Zinkzufuhr ist gesichert und wird in der Therapie des Morbus Wilson genutzt (Maret und Sandstead, 2006; Prasad, 1993; Smolarek und Stremmel, 1999). Verantwortlich hierfür wird die durch Zink hervorgerufene Metallothionein-Induktion in den Enterozyten gemacht. Metallothionein, welches eine höhere Affinität zu Kupfer als zu Zink aufweist, bindet das in der Nahrung verfügbare Kupfer und verhindert dessen Abgabe in den Blutkreislauf (Yuzbasiyan-Gurkan et al., 1992). Kupfermangel führt zu hämatologischen Komplikationen wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Darüber hinaus wird über neurologische Störungen und eine gestörte Knochenentwicklung im Kindesalter berichtet (Madsen und Gitlin, 2007; Uauy et al., 1998).

Hooper et al. beschrieben eine Abnahme des Serum-HDL nach 35-tägiger Gabe von 160 mg/d elementarem Zink (ca. 695 mg Zinksulfat). Diese Beobachtung wurde in anderen Studien bestätigt (Black et al., 1988; Brewer et al., 1991; Fischer et al., 1980). Ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Lipid- und denen des Kupferhaushaltes wird vermutet, insbesondere da gleichartige Veränderungen (Zunahme des Gesamt- und LDL-Cholesterins und Abnahme des HDL-Cholesterins) nach kupferarmer Ernährung beobachtet wurden (He et al., 1992; Uauy et al., 1998).

Eine Interaktion zwischen Zink- und Eisenstoffwechsel wird diskutiert (Sandstrom, 1997; Solomons, 1986). In einem 2005 erschienenen Literatur-Review untersuchten Fischer, Walker et al. die Ergebnisse randomisierter, mindestens einfach blinder Langzeitstudien (Dauer 3 Wochen - 12 Monate) hinsichtlich der Wechselwirkungen einer Zink- und/ oder Eisen-Supplementation bei Frauen im gebärfähigen Alter und Kindern. Sie fanden in diesen Gruppen keine oder sehr geringfügige Auswirkungen einer Zink-Supplementation auf die Eisenparameter (Fischer Walker et al., 2005).

Die Zinkmenge, die in verschiedenen Studien zu nachteiligen Effekten führte, variiert. Die Auswirkungen einer sechsmonatigen Supplementation von gesunden Probanden mittleren (55 - 70 Jahre) und hohen (70 - 85 Jahre) Alters mit geringeren Zinkmengen (15 mg/d bzw. 30 mg/d zusätzlich zu der mit der Nahrung aufgenommenen Zinkmenge von durchschnittlich 10,5 mg/d) wurden in der europaweiten ZENITH-Studie untersucht (Sharp und McLaws, 2006). Durch die Einnahme von 15 mg/d Zink zeigten sich keine signifikanten Änderungen im Kupfer- und Eisenhaushalt (beurteilt durch Serum-Kupfer,

Erythrozyten Zink, Cu-Superoxid-Dismutase, Serum Eisen, Hämoglobin, Serum-Ferritin, Transferrin-Sättigung) und Lipidhaushalt (beurteilt durch TAG, Gesamt-Cholesterin, HDL, LDL, LDL/HDL-Ratio). Die Supplementation mit 30 mg/d Zink führt zu keinen Änderungen im Gesamtkollektiv. Bei den Probanden mittleren Alters kam es jedoch zu einer Erhöhung des Gesamt- und LDL-Cholesterins, innerhalb der älteren Gruppe und bei Frauen zu einer Abnahme des Hämoglobins (Hininger-Favier et al., 2007). Eine relevante Immunsuppression konnte bei keiner der beiden Dosierung nachgewiesen werden (Hininger-Favier et al., 2007). Die Mengen, in denen Zink toxische Wirkungen aufweist, liegen weit über den in Supplementationstudien verabreichten Mengen (Hodkinson et al., 2007).

Die Risiken einer Zink-Supplementation, z. B. in der Höhe der empfohlenen Tagesdosis der WHO, sind daher insgesamt als gering zu betrachten. Zieht man die doch erheblichen Folgen eines manifesten Zinkmangels in Betracht, so erscheint es sinnvoll, den Benefit einer Zink-Supplementation z. B. im Rahmen einer Interventionsstudie bei unfallchirurgischen Patienten, weiter zu untersuchen.

6. Zusammenfassung

Wundheilungsstörungen stellen mit einer Prävalenz von ca. 4 % ein klinisch relevantes Problem in der Unfallchirurgie dar. Die Ursachen und Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen sind vielfältig. Zinkabhängige Prozesse wie Matrix-Metalloproteinasen, oder Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren sind für die Wundheilung relevant und ein Zinkmangel kann Wundheilungsstörungen verursachen. In der Orthopädie und Unfallchirurgie fehlen derzeit sowohl Daten zum Zinkstatus unfallchirurgischer Patienten als auch Zink-Supplementationsstudien.

Diese prospektive Querschnittsstudie untersucht, ob eine Problematik im Zinkhaushalt unfallchirurgischer Patienten mit Wundheilungsstörungen vorliegt und soll helfen abzuschätzen, in welchem Maße eine weiterführende Untersuchung des Zinkhaushaltes und im Weiteren eine Intervention durch Supplementation gerechtfertigt ist.

Aufgenommen in die Querschnittsstudie wurden im Zeitraum vom 25.04.2006 bis zum 08.01.2007 stationäre Patienten der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie des Universitätsklinikums Bonn mit einer bestehenden Wundheilungsstörung.

Zur Ermittlung eines Zinkmangels erfolgte die Bestimmung der Serum-Zinkkonzentration morgendlich und nüchtern aus venösem Vollblut mit dem unteren Referenzbereich von 70 µg/dl (Frauen) bzw. 74 µg/dl (Männer). Darüber hinaus wurden die Serumkonzentrationen von Albumin, anorganischem Phosphat, Kalzium, Cholesterin, CRP, Harnsäure, knochenspezifischer alkalischer Phosphatase und Osteokalzin ermittelt sowie Patientendaten und Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen mittels eines Fragebogens erhoben.

31% (n=11) der 35 untersuchten stationären Patienten (17 Patienten im Alter bis einschließlich 65 Jahre sowie 18 Patienten älter als 65 Jahre) wiesen eine Serum-Zinkkonzentration unterhalb des Referenzbereichs auf. Hiervon war ein Patient jünger als 65 Jahre, 10 Patienten älter als 65 Jahre (59 % der Patienten dieser Altersgruppe). Die mittlere Serum-Zinkkonzentration der Patienten älter als 65 Jahre war mit $70,78 \pm 24,20$ µg/dl gegenüber $90,53 \pm 12,22$ µg/dl der jüngeren Patienten signifikant erniedrigt ($p=0,006$). Die Serum-Zinkkonzentration der älteren Patienten lagen deutlich unter den in anderen Studien bei ähnlich alten, relativ gesunden Personen bestimmten Werten.

In unserem unfallchirurgischen Kollektiv waren Patienten mit einer erniedrigten Serum-Zinkkonzentration durchschnittlich älter ($73,1 \pm 14,65$ gegenüber $54,67 \pm 20,7$ Jahren) und hatten signifikant geringere Serum-Konzentrationen von Albumin ($p=0,027$), Kalzium ($p=0,003$), Cholesterin ($p=0,001$), knochenspezifischer alkalischer Phosphatase ($p=0,004$) und Osteokalzin ($p=0,065$). Kein signifikanter Unterschied bestand hinsichtlich des Body-Mass-Index und bei der Häufigkeit des Auftretens eines Dekubitus. Ein signifikanter Unterschied der Serum-Zinkkonzentration bei Patienten mit normwertigen oder erniedrigten Serum-Albuminkonzentrationen fand sich nicht.

Bei älteren unfallchirurgischen Patienten mit Wundheilungsstörung (älter als 65 Jahre) war eine erniedrigte Serum-Zinkkonzentration mit 59 % sehr häufig (Patientengruppe bis einschliesslich 65 Jahre: 6%). Eine Problematik des Zinkhaushalts im Sinne eines Zinkmangels ist diesen Patienten sehr wahrscheinlich – auch, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass in einzelnen Fällen die erniedrigte Serum-Zinkkonzentration nicht auf einen Zinkmangel, sondern auf Umverteilungen infolge äußerer Einflüsse zurückzuführen ist.

Aufgrund der nachgewiesenen Assoziation eines Zinkmangels mit Wundheilungsstörungen könnte die oben genannte Patientengruppe von einer Zink-Supplementation profitieren. Die Risiken einer Zink-Supplementation werden als gering angesehen und wir sehen aufgrund der vorliegenden Daten eine weiterführende Abklärung, z. B. mittels Interventionsstudie mit Zink-Supplementation, als gerechtfertigt an.

Genetische Disposition für Diab. mellitus Typ II ? ja nein

2) Gastrointestinale Erkrankungen ja nein

Wenn ja, welche: _____

Gastrointestinale Beschwerden (nach Eingriff) ja nein
(Appetitlosigkeit, Durchfall, Schmerzen)

3) Atopische Dermatitis ja nein

4) Hypertonie ja nein

6) Gefäßerkrankungen ja nein

ggf. pAVK nach Fontaine I II III IV

6) Patient mobil): prä OP ja nein

post OP ja nein

7) Patient dement: ja nein

8) Karnowsky-Index: _____ / _____
prä OP post OP

Sonstige Erkrankungen

Wund- und Knochenheilungsstörung

Knochenheilungsstörung (6 Monate nach Fraktur) ja nein

wenn ja hypertroph atroph

(Beurteilung steht an: _____)

Wundheilungsstörung

ja

nein

wenn ja, siehe entsprechender Bogen

Dekubitus

ja

nein

wenn ja, siehe entsprechender Bogen

8. Literaturverzeichnis

Abbasi A, Shetty K. Zinc: pathophysiological effects, deficiency status and effects of supplementation in elderly persons-an overview of the research. *Z Gerontol Geriatr* 1999; 32 Suppl 1: 75-79

Agren MS. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol Suppl* 1990; 154: 1-36

Agren MS. Influence of two vehicles for zinc oxide on zinc absorption through intact skin and wounds. *Acta Derm Venereol* 1991a; 71: 153-156

Agren MS. Collagen synthesis in connective tissue of wounded rat mesentery: effect of dietary zinc deficiency. *Eur J Surg* 1991b; 157: 453-455

Agren MS. Zinc oxide increases degradation of collagen in necrotic wound tissue. *Br J Dermatol* 1993; 129: 221

Agren MS. Matrix metalloproteinases (MMPs) are required for reepithelialization of cutaneous wounds. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 583-590

Agren MS, Chvapil M, Franzen L. Enhancement of reepithelialization with topical zinc oxide in porcine partial-thickness wounds. *J Surg Res* 1991a; 50: 101-105

Agren MS, Franzen L. Influence of zinc deficiency on breaking strength of 3-week-old skin incisions in the rat. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 667-670

Agren MS, Franzen L, Chvapil M. Effects on wound healing of zinc oxide in a hydrocolloid dressing. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 221-227

Agren MS, Krusell M, Franzen L. Release and absorption of zinc from zinc oxide and zinc sulfate in open wounds. *Acta Derm Venereol* 1991b; 71: 330-333

Agren MS, Mirastschijski U. The release of zinc ions from and cytocompatibility of two zinc oxide dressings. *J Wound Care* 2004; 13: 367-369

Agren MS, Ostenfeld U, Kallehave F, Gong Y, Raffn K, Crawford ME, Kiss K, Friis-Moller A, Gluud C, Jorgensen LN. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial evaluating topical zinc oxide for acute open wounds following pilonidal disease excision. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 526-535

Agren MS, Soderberg TA, Reuterving CO, Hallmans G, Tengrup I. Effect of topical zinc oxide on bacterial growth and inflammation in full-thickness skin wounds in normal and diabetic rats. *Eur J Surg* 1991c; 157: 97-101

Agren MS, Stromberg HE. Topical treatment of pressure ulcers. A randomized comparative trial of Varidase and zinc oxide. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985; 19: 97-100

Andriollo-Sanchez M, Hininger-Favier I, Meunier N, Toti E, Zaccaria M, Brandolini-Bunlon M, Polito A, O'Connor JM, Ferry M, Coudray C, Roussel AM. Zinc intake and status in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 Suppl 2: 37-41

Apelqvist J, Larsson J, Stenstrom A. Topical treatment of necrotic foot ulcers in diabetic patients: a comparative trial of DuoDerm and MeZinc. *Br J Dermatol* 1990; 123: 787-792

Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 279-292

Bates CJ, Evans PH. Incorporation of 3H-proline into collagen and other proteins in rats fed diets with various zinc concentrations. *J Nutr* 1992; 122: 1096-1104

Bernstein L, Shaw-Stiffel T, Schorow M, R. B. Financial implications of malnutrition. *Clin Lab Med* 1993; 13: 491-507

Beyersmann D, Haase H. Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells. *Biometals* 2001; 14: 331-341

Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME, Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1516-1522

Binnebosel M, Grommes J, Koenen B, Junge K, Klink CD, Stumpf M, Ottinger AP, Schumpelick V, Klinge U, Krones CJ. Zinc deficiency impairs wound healing of colon anastomosis in rats. *Int J Colorectal* 2010; 25: 251-257

Black MM. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 464-469

Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr* 2003; 133: 1473-1476

Black MR, Medeiros DM, Brunett E, Welke R. Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 970-975

Black RE, Victora CG, Walker SP. Maternal and child nutrition study group: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382: 427-451

Blass SC, Goost H, Burger C, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Stehle P. Extracellular micronutrient levels and pro-/antioxidant status in trauma patients with wound healing disorders: results of a cross-sectional study. *Nutr J* 2013; 12: 157

BQS BQ, 2009: BQS-Bundesauswertung 2008 Hüftgelenksnahe Femurfraktur. http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/hueftgelenk/index_html (Zugriffsdatum: 08.08.2010)

Brandrup F, Menne T, Agren MS, Stromberg HE, Holst R, Frisen M. A randomized trial of two occlusive dressings in the treatment of leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 231-235

Braun OH, Heilmann K, Pauli W, Rossner JA, Bergmann KE. Acrodermatitis enteropathica: recent findings concerning clinical features, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur J Pediatr* 1976; 121: 247-261

Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V. Treatment of Wilson's disease with zinc. IX: Response of serum lipids. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 466-470

Brewer RD Jr, Leal JF, Mihaldzic N. Preliminary observations on the effect of oral zinc sulfate on the healing of decubitus ulcers. *Proc Annu Clin Spinal Cord Inj Conf* 1966; 15: 93-96

Brown KH. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food and Nutrition Bulletin* 2001; 22: 113-125

Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1062-1071

Bruckner H, Eppelsheim C, Hartung G, Neukirchinger P, Sadri F, Stader C, Weyh T, editors. *Goldmann Lexikon Chemie*. München: Wilhelm Goldmann Verlag 1999

Brunner E, Dassinger M, Grohmann I, Jung DB, Kuhlmann A, Löwe M, Pflieger A, Schwinn A, Selz C, Sieprath S, Sy K. *Rote Liste 2009: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland*. Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH, 2009

Castillo-Duran C, Weisstaub G. Zinc supplementation and growth of the fetus and low birth weight infant. *J Nutr* 2003; 133: 1494-1497

Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *Jama* 1984; 252: 1443-1446

Cheatle MD. The effect of chronic orthopedic infection on quality of life. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 539-547

Clayton RJ. Double-blind trial of oral zinc sulphate in patients with leg ulcers. *Br J Clin Pract* 1972; 26: 368-370

Cohen C. Zinc sulphate and bedsores. *Br Med J* 1968: 561

Cousins R, Liuzzi J, Lichten L. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem* 2006; 25: 24085-24089

Crone J, Huber WD, Eichler I, Granditsch G. Acrodermatitis enteropathica-like eruption as the presenting sign of cystic fibrosis - case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 475-478

Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91: 152-157

Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 3: 20-23

Dennis DA. Wound complications in total knee arthroplasty. *Instr Course Lect* 1997; 46: 165-169

Deodhar AK, Rana RE. Surgical physiology of wound healing: a review. *J Postgrad Med* 1997; 43: 52-56

DGE, 2016: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. <http://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/zink/> (Zugriffsdatum: 17.04.2017)

Di Colandrea T, Wang L, Willem J, D'Armiento J, Chada K. Epidermal expression of collagenase delays wound-healing in transgenic mice. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1029-1033

Dill-Muller D, Tilgen W. Established and current procedures in wound healing. *Hautarzt* 2005; 56: 411-422

Duchateau J, Delepesse G, Vrijens R, Collet H. Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people. *Am J Med* 1981; 70: 1001-1004

Dufner-Beattie J, Wang F, Kuo YM, Gitschier J, Eide D, Andrews GK. The acrodermatitis enteropathica gene ZIP4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 33474-33481

Dvergsten CL, Johnson LA, Sandstead HH. Alterations in the postnatal development of the cerebellar cortex due to zinc deficiency. III. Impaired dendritic differentiation of basket and stellate cells. *Brain Res* 1984; 318: 21-26

Dvergsten CL, Fosmire GJ, Ollerich DA, Sandstead HH. Alterations in the postnatal development of the cerebellar cortex due to zinc deficiency. Impaired acquisition of granule cells. *Brain Res* 1983; 271: 217-226

Falcone RE, Nappi JF. Chemotherapy and wound healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 779-794

Fawaz F. Zinc deficiency in surgical patients: a clinical study. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 364-369

Fischer PW, Giroux A, Belonje B, Shah BG. The effect of dietary copper and zinc on cholesterol metabolism. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1019-1025

- Fischer Walker C, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 5-12
- Franzen LE, Ghassemifar MR. Connective tissue repair in zinc deficiency. An ultrastructural morphometric study in perforated mesentery in rats. *Eur J Surg* 1992; 158: 333-337
- Gang RK. Adhesive zinc tape in burns: results of a clinical trial. *Burns* 1980; 7: 322-325
- Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T. Risk factors for postoperative infection. *Am J Med* 1991; 91: 158-163
- Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG. Developmental zinc deficiency and behavior. *J Nutr* 1995; 125: 2263-2271
- Goode HF, Kelleher J, Walker BE. Zinc concentrations in pure populations of peripheral blood neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 89-95
- Goode HF, Penn ND, Kelleher J, Walker BE. Evidence of cellular zinc depletion in hospitalized but not in healthy elderly subjects. *Age Ageing* 1991; 20: 345-348
- Gordon EF, Bond JT, Gordon RC, Denny MR. Zinc deficiency and behavior: a development perspective. *Physiol Behav* 1982; 28: 893-897
- Gordon T, Fine JM. Metal fume fever. *Occup Med* 1993; 8: 504-517
- Gosling P, Rothe HM, Sheehan TM, Hubbard LD. Serum copper and zinc concentrations in patients with burns in relation to burn surface area. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16: 481-486
- Greaves MW, Ive FA. Double-blind trial of zinc sulphate in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol* 1972; 87: 632-634
- Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 709152
- Haeger K, Lanner E. Oral zinc sulphate and ischaemic leg ulcers. *Vasa* 1974; 3: 77-81
- Haeger K, Lanner E, Magnusson PO. Oral zinc sulphate in the treatment of venous leg ulcers. *Vasa* 1972; 1: 62-69
- Hallbook T, Lanner E. Serum-zinc and healing of venous leg ulcers. *Lancet* 1972; 2: 780-782
- Halsted JA, Ronaghy HA, Abadi P, Haghshenass M, Amirhakemi GH, Barakat RM, Reinhold JG. Zinc deficiency in man. The Shiraz experiment. *Am J Med* 1972; 53: 277-284
- Hambidge KM, Krebs NF. Zinc requirements in pregnancy. *Lancet* 1986; 1: 497

- Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr* 2007; 137: 1101-1105
- Hansis M, Arens S, Wingenfeld C. Rate of infection in trauma surgery. An overview based on recent German language literature. *Unfallchirurg* 1997; 100: 457-464
- Harle A. The incidence of disorders of wound healing (results of the German Society of Orthopedics and Traumatology study). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1989; 127: 476-480
- He JA, Tell GS, Tang YC, Mo PS, He GQ. Relation of serum zinc and copper to lipids and lipoproteins: the Yi People Study. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 74-78
- Henkin RI, Patten BM, Re PK, Bronzert DA. A syndrome of acute zinc loss. Cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction. *Arch Neurol* 1975; 32: 745-751
- Henzel JH, DeWeese MS, Lichti EL. Zinc concentrations within healing wounds. Significance of postoperative zincuria on availability and requirements during tissue repair. *Arch Surg* 1970; 100: 349-357
- Heyneman CA. Zinc deficiency and taste disorders. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 186-187
- Hininger-Favier I, Andriollo-Sanchez M, Arnaud J, Meunier N, Bord S, Graham C, Polito A, Maiani G, O'Connor JM, Coudray C, Roussel AM. Age- and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the Zenith Study. *Br J Nutr* 2007; 97: 569-578
- Hodkinson CF, Kelly M, Alexander HD, Bradbury I, Robson PJ, Bonham MP, O'Connor JM, Coudray C, Strain JJ, Wallace JM. Effect of zinc supplementation on the immune status of healthy older individuals aged 55-70 years: the ZENITH Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 598-608
- 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* 2003a; 78: 756-764
- Hotz C, Lowe NM, Araya M, Brown KH. Assessment of the trace element status of individuals and populations: the example of zinc and copper. *J Nutr* 2003b; 133: 1563-1568
- Hurley LS. Letter: Zinc deficiency, potatoes, and congenital malformations in man. *Teratology* 1974; 10: 205-206
- Hurley LS, Swenerton H. Congenital malformations resulting from zinc deficiency in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 123: 692-696
- Kay RG, Tasman-Jones C. Letter: Zinc deficiency and intravenous feeding. *Lancet* 1975; 2: 605-606

- Kay RG, Tasman-Jones C, Pybus J, Whiting R, Black H. A syndrome of acute zinc deficiency during total parenteral alimentation in man. *Ann Surg* 1976; 183: 331-340
- Keilin D, Mann T. Carbonic anhydrase. Purification and nature of the enzyme. *Biochem J* 1940; 34: 1163-1176
- King JC. Assessment of zinc status. *J Nutr* 1990; 120 Suppl 11: 1474-1479
- Kimura T, Kambe T. The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 336
- King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1360-1366
- Klug A, Rhodes D. Zinc fingers: a novel protein fold for nucleic acid recognition. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1987; 52: 473-482
- Kohn S, Kohn D, Schiller D. Effect of zinc supplementation on epidermal Langerhans' cells of elderly patients with decubital ulcers. *J Dermatol* 2000; 27: 258-263
- Lansdown AB. Zinc in the healing wound. *Lancet* 1996; 347: 706-707
- Lansdown AB. Metallothioneins: potential therapeutic aids for wound healing in the skin. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 130-132
- Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. *J Anat* 1999; 195: 375-386
- Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 2007; 15: 2-16
- Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 371-382
- Löffler G. *Basiswissen Biochemie*. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag, 1999
- MacFarlane MD. Letter: Penicillamine and zinc. *Lancet* 1974; 2: 962
- Madsen E, Gitlin JD. Copper deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 187-192
- Mahajan SK, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Zinc metabolism in uremia. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 693-698
- Mandal A. Do malnutrition and nutritional supplementation have an effect on the wound healing process? *J Wound Care* 2006; 15: 254-257
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999; 27: 97-132

- Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 2006; 20: 3-18
- Mathus-Vliegen EM. Old age, malnutrition, and pressure sores: an ill-fated alliance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 355-360
- Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 116-124
- McClain C, Soutor C, Zieve L. Zinc deficiency: a complication of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1980; 78: 272-279
- McClain CJ. Zinc metabolism in malabsorption syndromes. *J Am Coll Nutr* 1985; 4: 49-64
- McClain CJ, Su LC. Zinc deficiency in the alcoholic: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1983; 7: 5-10
- McClain CJ, Antonow DR, Cohen DA, Shedlofsky SI. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 582-589
- McClain CJ, McClain ML, Boosalis MG, Hennig B. Zinc and the stress response. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 132-133
- McClain PE, Wiley ER, Beecher GR, Anthony WL, Hsu JM. Influence of zinc deficiency on synthesis and cross-linking of rat skin collagen. *Biochim Biophys Acta* 1973; 304: 457-465
- Meftah S, Prasad AS, Lee DY, Brewer GJ. Ecto 5' nucleotidase (5'NT) as a sensitive indicator of human zinc deficiency. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 309-316
- Mirastschijski U, Haaksma CJ, Tomasek JJ, Agren MS. Matrix metalloproteinase inhibitor GM 6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds. *Exp Cell Res* 2004; 299: 465-475
- Mirastschijski U, Martin A, Jorgensen LN, Sampson B, Agren MS. Zinc, copper, and selenium tissue levels and their relation to subcutaneous abscess, minor surgery, and wound healing in humans. *Biol Trace Elem Res* 2013; 153: 76-83
- Morain WD, Colen LB. Wound healing in diabetes mellitus. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 493-501
- Mukherjee MD, Sandstead HH, Ratnaparkhi MV, Johnson LK, Milne DB, Stelling HP. Maternal zinc, iron, folic acid, and protein nutriture and outcome of human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 496-507
- Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-

- Nakano A, Nakano H, Nomura K, Toyomaki Y, Hanada K. Novel SLC39A4 mutations in acrodermatitis enteropathica. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 963-966
- Nezu R, Takagi Y, Ito T, Matsuda H, Okada A. The importance of total parenteral nutrition-associated tissue zinc distribution in wound healing. *Surg Today* 1999; 29: 34-41
- NHSN 2017: National Healthcare Safety Network, Centers for Disease Control and Prevention. Surgical site infection (SSI) event. <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfspscmanual/9pscscscurrent.pdf> (Zugriffdatum: 17.04.2017)
- O'Riain S, Copenhagen HJ, Calnan JS. The effect of zinc sulphate on the healing of incised wounds in rats. *Br J Plast Surg* 1968; 21: 240-243
- Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K. *Pharmakologie und Toxikologie*. Berlin: Springer-Verlag, 2001
- Pasternak B, Aspenberg P. Metalloproteinases and their inhibitors-diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. *Acta Orthop* 2009; 80: 693-703
- Patel GK, Harding KG. Wound problems due to zinc deficiency. *Int Wound J* 2004; 1: 150-151
- Peled ZM, Galiano R, Chin GS, Chang J, Krummel TM, Longaker MT. Overhealing, underhealing, and skin regeneration: a new perspective on wound healing. *Asian J Surg* 2002; 25: 102-110
- Penland J. Behavioral data and methodology issues in studies of zinc nutrition in humans. *J Nutr* 2000; 130: 361-364
- Penland JG, Sandstead HH, Alcock NW, Dayal HH, Chen XC, Li JS, Zhao F, Yang JJ. A preliminary report: effects of zinc and micronutrient repletion on growth and neuropsychological function of urban Chinese children. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 268-272
- Pepersack T, Rotsaert P, Benoit F, Willems D, Fuss M, Bourdoux P, Duchateau J. Prevalence of zinc deficiency and its clinical relevance among hospitalised elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 33: 243-253
- Phillips A, Davidson M, Greaves MW. Venous leg ulceration: evaluation of zinc treatment, serum zinc and rate of healing. *Clin Exp Dermatol* 1977; 2: 395-399
- Phillips SJ. Physiology of wound healing and surgical wound care. *Asaio J* 2000; 46: 2-5
- Prasad AS. Clinical manifestations of zinc deficiency. *Annu Rev Nutr* 1985; 5: 341-363
- Prasad AS. Essentiality and toxicity of zinc. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19 Suppl 1: 134-136
- Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition* 1995; 11: 93-99

- Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr* 2007; 137: 1345-1349
- Prasad AS, Diwany M, Gabr M, Sandstead HH, Mokhtar N, Hefny AE. Biochemical studies in thalassemia. *Ann Intern Med* 1965; 62: 87-96
- Prasad AS, Fitzgerald JT, Hess JW, Kaplan J, Pelen F, Dardenne M. Zinc deficiency in elderly patients. *Nutrition* 1993; 9: 218-224
- Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961; 31: 532-546
- Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963a; 61: 537-549
- Prasad AS, Schulert AR, Sandstead HH, Miale A Jr, Farid Z. Zinc, iron, and nitrogen content of sweat in normal and deficient subjects. *J Lab Clin Med* 1963b; 62: 84-89
- Prasad AS, Schoomaker EB, Ortega J, Brewer GJ, Oberleas D, Oelshlegel FJ Jr. Zinc deficiency in sickle cell disease. *Clin Chem* 1975; 21: 582-587
- Provinciali M, Montenovo A, Di Stefano G, Colombo M, Daghetta L, Cairati M, Veroni C, Cassino R, Della Torre F, Fabris N. Effect of zinc or zinc plus arginine supplementation on antibody titre and lymphocyte subsets after influenza vaccination in elderly subjects: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 1998; 27: 715-722
- Quarantillo EP Jr. Effect of supplemental zinc on wound healing in rats. *Am J Surg* 1971; 121: 661-664
- Ravanti L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in wound repair. *Int J Mol Med* 2000; 6: 391-407
- Reinhold D, Ansorge S, Grungreiff K. Immunobiology of zinc and zinc therapy. *Immunol Today* 1999; 20: 102-103
- Reuterving CO, Agren MS, Soderberg TA, Tengrup I, Hallmans G. The effects of occlusive dressings on inflammation and granulation tissue formation in excised wounds in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1989; 23: 89-96
- Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 541-552
- Roth HP, Kirchgessner M. Zn-binding capacity of serum. A parameter for diagnosing marginal Zn deficiency. *Res Exp Med (Berl)* 1980; 177: 213-219
- Roth HP, Kirchgessner M. Diagnosis of zinc deficiency. *Z Gerontol Geriatr* 1999; 32 Suppl 1: 55-63

Rukgauer M, Klein J, Kruse-Jarres JD. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. *J Trace Elem Med Biol* 1997; 11: 92-98

Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch Dermatol Res* 1998; 290 Suppl: 47-54

Sandstead HH. Zinc requirements, the recommended dietary allowance and the reference dose. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19 Suppl 1: 128-131

Sandstead HH. Understanding zinc: recent observations and interpretations. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 322-327

Sandstead HH, Shepard GH. The effect of zinc deficiency on the tensile strength of healing surgical incisions in the integument of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968; 128: 687-689

Sandstead HH, Egger NG. Is zinc nutriture a problem in persons with diabetes mellitus? *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 681-682

Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. History of zinc as related to brain function. *J Nutr* 2000; 130: 496-502

Sandstead HH, Lanier VC Jr, Shephard GH, Gillespie DD. Zinc and wound healing. Effects of zinc deficiency and zinc supplementation. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 514-519

Sandstead HH, Henriksen LK, Greger JL, Prasad AS, Good RA. Zinc nutriture in the elderly in relation to taste acuity, immune response and wound healing. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1046-1059

Sandstead HH, Prasad AS, Schulert AR, Farid Z, Miale A Jr, Bassilly S, Darby WJ. Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 422-442

Sandstrom B. Bioavailability of zinc. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 Suppl 1: 17-19

Schwartz JR, Marsh RG, Draelos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg* 2005; 31: 837-847

Scrimshaw NS, Young VR. The requirements of human nutrition. *Sci Am* 1976; 235: 50-64

Sefton G, Clark R, Owen G. Proceedings: Changes in serum zinc after operation. *Br J Surg* 1974; 61: 329

Senapati A, Jenner G, Thompson RP. Zinc in the elderly. *Q J Med* 1989; 70: 81-87

Sever LE, Emanuel I. Is there a connection between maternal zinc deficiency and congenital malformations of the central nervous system in man? *Teratology* 1973; 7: 117

Shah D, Sachdev HP. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev* 2006; 64: 15-30

Sharp C, McLaws M. Estimating the risk of pressure ulcer development: is it truly evidence based? *Int Wound J* 2006; 3: 344-353

Smith T. Nutrition: its relationship to orthopedic infections. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 373-377

Smolarek C, Stremmel W. Therapy of Wilson disease. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 293-300

Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr* 1986; 116: 927-935

Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: An update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res* 2017; 58: 81-94

Splettstoesser T, 2007: Zinc finger rendered. http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Zinc_finger_rendered.png#filelinks (Zugriffdatum: 08.08.2010)

Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *Am J Surg* 1998; 176: 39-47

Stromberg HE, Agren MS. Topical zinc oxide treatment improves arterial and venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 1984; 111: 461-468

Tenaud I, Leroy S, Chebassier N, Dreno B. Zinc, copper and manganese enhanced keratinocyte migration through a functional modulation of keratinocyte integrins. *Exp Dermatol* 2000; 9: 407-416

Tenaud I, Sainte-Marie I, Jumbou O, Litoux P, Dreno B. In vitro modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. *Br J Dermatol* 1999; 140: 26-34

Tengrup I, Samuelsson H. Changes in serum zinc during and after surgical procedures. *Acta Chir Scand* 1977; 143: 195-199

Tengrup I, Ahonen J, Zederfeldt B. Influence of zinc on synthesis and the accumulation of collagen in early granulation tissue. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 323-326

Thomas DR. Nutritional factors affecting wound healing. *Ostomy Wound Manage* 1996; 42: 40-42, 44-46, 48-49

Thompson RP. Assessment of zinc status. *Proc Nutr Soc* 1991; 50: 19-28

Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 952-959

Vallee B, Galdes A. The metallobiochemistry of zinc enzymes. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1984; 56: 283-430

Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73: 79-118

Waldorf H, Fewkes J. Wound healing. *Adv Dermatol* 1995; 10: 77-97

Watkin D, Waldron W. A double blind study of supplemental zinc in the management of pressure ulcers. *Fed proc* 1981; 40: 3559

Weise K, Schaffer M. Treatment strategies in wound healing disorders. *Unfallchirurg* 2000; 103: 100-109

Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One* 2012; 7: e50568

Wetter L, Agren MS, Hallmans G, Tengrup I, Rank F. Effects of zinc oxide in an occlusive, adhesive dressing on granulation tissue formation. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1986; 20: 165-172

WHO/FAO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Genf: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004

Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD001273

Wilkinson EA, Hawke CI. Does oral zinc aid the healing of chronic leg ulcers? A systematic literature review. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1556-1560

Wilson RL, Grieger JA, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Nutrients* 2016; 8: 641

Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1350-1354

Worwag M, Classen HG, Schumacher E. Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursing home residents in Germany. *Magnes Res* 1999; 12: 181-189

Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T, Cousins RJ, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 380-386

Zitelli J. Wound healing for the clinician. *Adv Dermatol* 1987; 2: 243-267

Zorrilla P, Salido JA, Lopez-Alonso A, Silva A. Serum zinc as a prognostic tool for wound healing in hip hemiarthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004: 304-308

Zorrilla P, Gomez LA, Salido JA, Silva A, Lopez-Alonso A. Low serum zinc level as a predictive factor of delayed wound healing in total hip replacement. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 119-122

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. C. Burger für die Überlassung des Themas

Herrn Dr. med. H. Goost für die andauernde Unterstützung, regelmäßige Korrekturen und angenehme Zusammenarbeit – auch in der Ferne

Frau Dr. S. Blaß und Frau Prof. Dr. S. Ellinger unter der Leitung von Prof. Dr. P. Stehle für produktiven interdisziplinären Austausch

Dem Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn für die verlässliche und schnelle Auswertung der Proben

Der ehemaligen Station Böhler für die freundliche Aufnahme und Kooperation

Ein ganz besonderer Dank meinen Eltern für ihre Liebe und Unterstützung