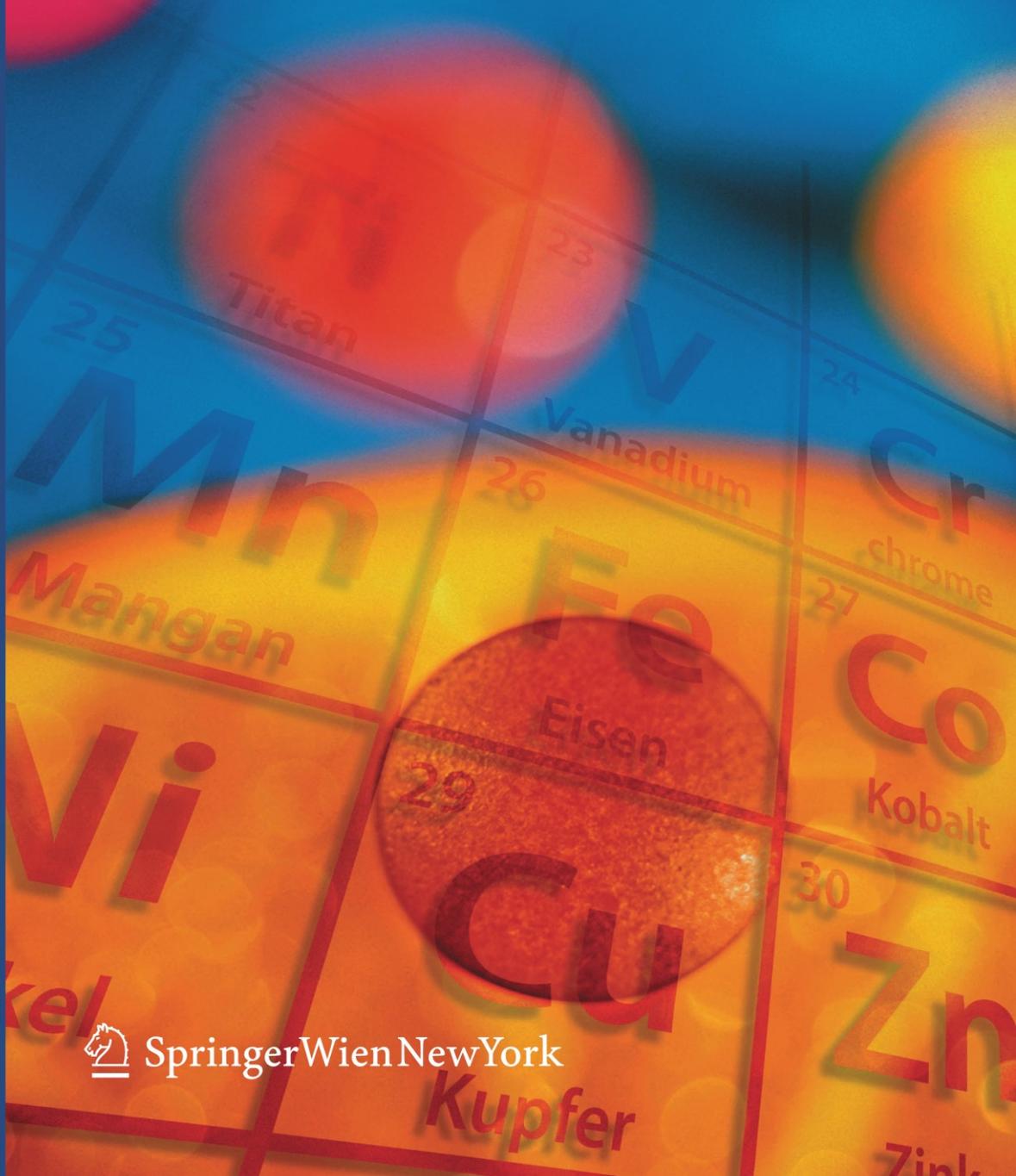


cem ekmekcioglu, wolfgang markt
essenzielle spurenelemente
klinik und ernährungsmedizin

 SpringerWienNewYork

cem ekmekcioglu, wolfgang marktl
essenzielle spurenelemente
linik und ernährungsmedizin



SpringerWienNewYork

Kupfer

Zink

 SpringerWienNewYork

Cem Ekmekcioglu
Wolfgang Marktl

Essenzielle Spurenelemente

Klinik und Ernährungsmedizin

SpringerWienNewYork

Ao. Univ.-Prof. Dr. Cem Ekmekcioglu
Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Marktl
Institut für Physiologie
Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie
Medizinische Universität Wien, Österreich

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

© 2006 Springer-Verlag/Wien
Printed in Germany

SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von
Springer Science + Business Media
springer.at

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Sämtliche Angaben in diesem Fachbuch/wissenschaftlichen Werk erfolgen trotz sorgfältiger Bearbeitung und Kontrolle ohne Gewähr. Insbesondere Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eine Haftung der Autoren oder des Verlages aus dem Inhalt dieses Werkes ist ausgeschlossen.

Satz: Composition & Design Services, Minsk, Belarus
Druck und Bindung: Strauss GmbH, 69509 Mörlenbach, Germany

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF
SPIN: 10983294

Mit 10 Abbildungen

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet
über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN-10 3-211-20859-3 SpringerWienNewYork
ISBN-13 978-3-211-20859-5 SpringerWienNewYork

Meinen Eltern
Dr. Cevdet und Dr. Esin Ekmekcioglu
in Dankbarkeit gewidmet

Cem Ekmekcioglu

Meiner Frau
Erika Marktl
in Dankbarkeit gewidmet

Wolfgang Marktl

Vorwort

In den vergangenen Jahren vollzog sich eine enorme Entwicklung in den Bereichen Ernährungswissenschaften, Diätetik und Ernährungsmedizin. Unser Anliegen war es daher, ein wissenschaftlich fundiertes Buch zu schreiben, das eine Brücke zwischen Ernährungsphysiologie, ernährungsabhängigen Erkrankungen und diätetischen bzw. therapeutischen Empfehlungen spannt.

Spurenelemente werden zu den so genannten funktionsfördernden Nahrungsinhaltsstoffen gezählt. Sie bilden eine Gruppe von Nährstoffen, welche, wie der Name schon vermuten lässt, nur in geringen Mengen im menschlichen Gewebe vorkommen (normalerweise weniger als 6×10^{-2} g/kg Körpermasse), dabei aber wichtige physiologische und biochemische Funktionen erfüllen. Als Bestandteil von Vitamin B₁₂, Hormonen und Enzymen sind die Spurenelemente an einer Vielzahl von Stoffwechselreaktionen beteiligt. Weiters scheint die Beteiligung einiger Spurenelemente an Immunreaktionen und bei der Genexpression wahrscheinlich.

Eine Vielzahl von Spurenelementen ist essenziell für den menschlichen Organismus. Das bedeutet, dass eine ungenügende Zufuhr eine Funktionsbeeinträchtigung von Organen zur Folge hat, welche durch eine Verabreichung in physiologischen Dosen verhindert oder geheilt werden kann.

Viele Krankheiten entstehen durch eine mangelhafte Zufuhr an essenziellen Spurenelementen oder führen zu einer Beeinträchtigung ihres Stoffwechsels. Als markante Beispiele seien hier die Eisenmangelanämie, die Jodmangelstruma sowie Wachstumsstörungen und Immunschwäche bei Zinkmangel erwähnt. Die Kenntnis der Klinik der Spurenelemente stellt daher eine wichtige Voraussetzung für Diagnostik und Therapie diverser Erkrankungen aus unterschiedlichen medizinischen Disziplinen dar.

Unsere Absicht war es, ein Werk zu verfassen, das für Ärzte, Ernährungswissenschaftler und Diätassistenten, die in ihrer täglichen Praxis oder im Rahmen von wissenschaftlichen Studien mit diversen Krankheiten konfrontiert werden, gleichermaßen relevant ist.

Ein weiteres Anliegen war es, aufgrund des großen Beliebtheitsgrades von Nahrungsergänzungsmitteln, eine kritische Analyse der vorhandenen Daten zu Supplementation bzw. Toxizität von Spurenelementen vorzunehmen. Derzeit herrscht eine gewisse Verunsicherung bezüglich Indikation, Effizienz sowie potenzieller Nebenwirkungen einer (Dauer-)Supplementation mit verschiedenen Spurenelementen. Postuliert werden z.B. positive Effekte von Zink beim grippalen Infekt, Selen in der Krebsprophylaxe sowie Chrom und Vanadium als leistungssteigernde Nährstoffe. In unserem Buch werden daher einerseits auf wissenschaftlicher Evidenz basierende Empfehlungen abgegeben, und andererseits wird auf die Problematik der Toxizität von Spurenelementen durch einen ständigen, häufig unkritischen Konsum hingewiesen. Letzteres ist vielen praktisch tätigen Personen im Gesundheitswesen nur unzureichend bekannt und wird außerdem in der Öffentlichkeit verdrängt bzw. bagatellisiert.

Jedes Kapitel behandelt ein essenzielles bzw. möglicherweise essenzielles Spurenelement, wobei alle für Klinik und Ernährungsmedizin relevanten Aspekte umfangreich darge-

stellt werden. Dazu gehören chemische Grundlagen, Verteilung im Organismus, physiologische Funktionen, Resorption und Stoffwechsel unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit, Zufuhr- und Bedarfsempfehlungen (für verschiedene Altersgruppen, Schwangerschaft und Stillperiode sowie Sportler), wichtigste Nahrungsquellen, relevante diagnostische Methoden zur Status-Bestimmung, Symptomatik eines Mangels, Bedeutung bei verschiedenen klinischen Erkrankungen aus fast allen Bereichen der Medizin sowie die Toxizität. Als Grundlage dienten vor allem Studien und Befunde, die bei Menschen durchgeführt bzw. erhoben wurden. Ergänzt wurden die Daten durch Erkenntnisse aus tierexperimentellen und zellphysiologischen Untersuchungen.

Wir hoffen, dass wir mit diesem umfassenden Werk einen wichtigen Beitrag für die in der Gesundheitsbranche praktisch tätigen Kolleginnen und Kollegen geleistet haben.

Die Autoren bedanken sich bei Dipl.-Ing. Norbert Klammer für die Textgestaltung. Cem Ekmekcioglu bedankt sich bei Frau Dr. Andrea Ekmekcioglu für gute Ratschläge.

Cem Ekmekcioglu
Wolfgang Marktl

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1.	Eisen (Fe)	1
Kapitel 2.	Zink (Zn)	39
Kapitel 3.	Kupfer (Cu)	63
Kapitel 4.	Selen (Se)	77
Kapitel 5.	Chrom (Cr)	103
Kapitel 6.	Jod (I)	115
Kapitel 7.	Fluor (F).....	131
Kapitel 8.	Mangan (Mn).....	145
Kapitel 9.	Vanadium (V)	159
Kapitel 10.	Molybdän (Mo).....	167
Kapitel 11.	Lithium (Li)	173
Kapitel 12.	Silizium (Si).....	179
Kapitel 13.	Bor (B)	185
Kapitel 14.	Zinn (Sn)	195
Kapitel 15.	Cobalt (Co).....	197
Kapitel 16.	Nickel (Ni)	201

Eisen (Fe)

C. Ekmekcioglu

Chemische Grundlagen

Eisen ist das am häufigsten vorkommende Übergangsmetall in lebenden Organismen. Es kann in verschiedenen Oxidationsstufen vorliegen. In biologischen Systemen kommen vor allem Fe^{2+} und Fe^{3+} bzw. seltener Fe^{4+} vor. Aufgrund der unterschiedlichen Oxidationsstufen ist Eisen bei mehreren Elektronentransferreaktionen beteiligt. Die üblichen Liganden für Eisen sind Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Bei Säugetieren existieren vier verschiedene Eisen enthaltende Proteine: Häm-Proteine (Hämoglobin, Myoglobin, Cytochrome), Eisen-Schwefel-Proteine (Flavoproteine, Transport- und Speicherproteine (Transferrin, Laktoferrin, Ferritin, Hämosiderin) sowie andere eisenhaltige Proteine (Nicht-Häm-Enzyme).

Verteilung im menschlichen Organismus

Erwachsene haben zirka 3–4 g Eisen im Körper (ca. 45–55 mg/kg Körpermasse). Der Hauptanteil von Eisen (ca. 60–70%) befindet sich im Hämoglobin (Tabelle 1). Weitere 10% kommen im Myoglobin, Cytochromen und anderen eisenhaltigen Enzymen vor. Die restlichen 20–30% werden als Ferritin und Hämosiderin in Hepatozyten und retikuloendothelialen Makrophagen gespeichert (Lieu et al. 2001).

Tabelle 1. Verteilung von Eisen im Körper

Ort	Menge an gespeichertem Eisen in mg*
Hämoglobin	2500
Ferritin	700
Hämosiderin	300
Myoglobin	300
Enzyme	200
Transferrin-Eisen	3

* (Schätzwerte für einen erwachsenen Mann)

Physiologische Funktionen

Neben seiner Funktion im Sauerstofftransport als Bestandteil des Hämoglobins spielt Eisen eine essenzielle Rolle bei der Synthese von DNA, RNA und Proteinen, bei der Zellproliferation und Differenzierung sowie bei der Genexpression. Hohe Konzentrationen an Eisen finden sich in Leber, Gehirn, Erythrozyten und Makrophagen. Eisen ist wichtig für die Bildung von Myelin und Dendriten bei Nervenzellen. Aus diesem Grund ist eine adäquate Eisenversorgung essenziell für eine normale Funktion des Gehirns, vor allem für kognitive Prozesse wie Lernen und Gedächtnis (Gerlach et al. 1994). Durch Beeinflussung der Genexpression ist Eisen in die Differenzierung von Zellen involviert (Boldt 1999).

Eisen ist Bestandteil verschiedener zellulärer Enzyme, dazu gehören Oxidasen, Katalasen, Peroxidasen, Cytochrome, Aconitase und NO-Synthasen. Diese Enzyme sind nicht nur beteiligt an essenziellen zellulären

Prozessen, sondern eine Dysfunktion kann auch zur Entwicklung von verschiedenen Krankheiten, wie Krebs und neurodegenerativen Prozessen, führen. Cytochrome z.B. sind Häm enthaltende Enzyme, die für die zelluläre Energieproduktion und damit für die ATP-Bildung essenziell sind. Cytochrom P₄₅₀ ist eine Gruppe von Enzymen, die unter anderem wichtig ist für die Entgiftung und Verstoffwechselung von Medikamenten und Umweltgiften.

Als Bestandteil der Katalase und von Peroxidasen ist Eisen in die antioxidative Abwehr involviert. Auf der anderen Seite generiert Eisen, als Bestandteil der Myeloperoxidase in neutrophilen Granulozyten, reaktive Sauerstoffverbindungen, um Erreger abzutöten.

Neuere Studienergebnisse lassen vermuten, dass Eisen als Bestandteil des Enzyms Prolyl-Hydroxylase bei der Regulation des Hypoxia inducible Factors (HIF) eine Rolle spielt (Jaakkola et al. 2001). HIF, ein Transkriptionsfaktor, wird unter hypoxischen Bedingungen, wie bei einem Höhengenaufenthalt oder bei chronischen Lungenerkrankungen, freigesetzt. Es induziert auf Genebene die Synthese von Proteinen, die in die Kompensation der Hypoxie involviert sind. Bei normalem zellulärem Sauerstoffpartialdruck induziert die eisenabhängige Prolyl-Hydroxylase eine Degradierung des HIF α , wohingegen bei einem Abfall des pO₂ dies nicht erfolgt und somit HIF zum aktiven Transkriptionsfaktor wird.

Eisenstoffwechsel

Im Vergleich zu anderen Spurenelementen kann der menschliche Organismus nur eine bestimmte Menge an Eisen pro Tag ausscheiden. Männer und postmenopausale Frauen scheiden etwa 1–2 mg Eisen pro Tag aus. Bei einer täglichen Zufuhr von ca. 10–15 mg Eisen und einer angenommenen Bioverfügbarkeit von 10–15% ist die Bilanz von Resorption und Ausscheidung ausgeglichen. Die hauptsächlichen Eisenverluste erfolgen über die Desquamation von Haut (ca. 200–300 μ g/Tag) und Darmepithelzellen (ca. 500–700 μ g/Tag) sowie über Urin, Galle und Schweiß (insgesamt ca. 300–500 μ g/Tag). Frauen im gebärfähigen Alter verlie-

ren, unter der Annahme eines Blutverlustes von 20–60 ml pro Menstruationsblutung, zirka 10–30 mg Eisen. Daraus ergibt sich ein täglicher Bedarf von bis zu 3 mg/d. Im Rahmen der Schwangerschaft, vor allem gegen Ende, kann der Eisenbedarf bis zu 5 mg/d betragen. Der Eisenbedarf ist auch deutlich höher in der frühen Wachstumsperiode (6–24 Monate).

Dem menschlichen Körper stehen drei Mechanismen zur Verfügung, um den Eisenhaushalt zu regulieren und einem vermehrten Eisenverlust bzw. einer Eisenüberladung entgegenzuwirken:

1. Wiederverwendung des Hämoglobineisens aus den Erythrozyten

Beim Abbau der Erythrozyten nach im Mittel 120 d im retikulo-endothelialen System durch die Makrophagen wird Eisen freigesetzt, ans Transferrin gebunden und steht für die Erythropoese bzw. für andere Zellen zur Verfügung. Die Aufnahme in die Zellen wird, in Abhängigkeit ihres Bedarfs, über die Expression von Transferrin-Rezeptoren an der Plasmamembran reguliert.

2. Ferritin

Eisen wird je nach Bedarf ans Ferritin gebunden bzw. aus diesem Speicherprotein freigesetzt.

3. Resorption des Eisens aus dem Darm

Je nach Zustand der Eisenspeicher (gefüllt oder geleert) wird die Resorption des Eisens auf Epithelebene gehemmt bzw. stimuliert. Bei gefüllten Speichern wird die Eisenresorption so lange gehemmt, bis ein Gleichgewicht zwischen Eisenbedarf und Resorption auftritt. Bei Eisenmangel kann die Resorption jedoch nur bis zu einem bestimmten Grad hochreguliert werden.

Einen Überblick über den Eisentransfer zwischen den Geweben gibt Abb. 1.

Resorption von Eisen

Da der Eisenverlust nur geringfügig reguliert werden kann und bei Erwachsenen relativ konstant 1–2 mg/d beträgt, erfolgt die

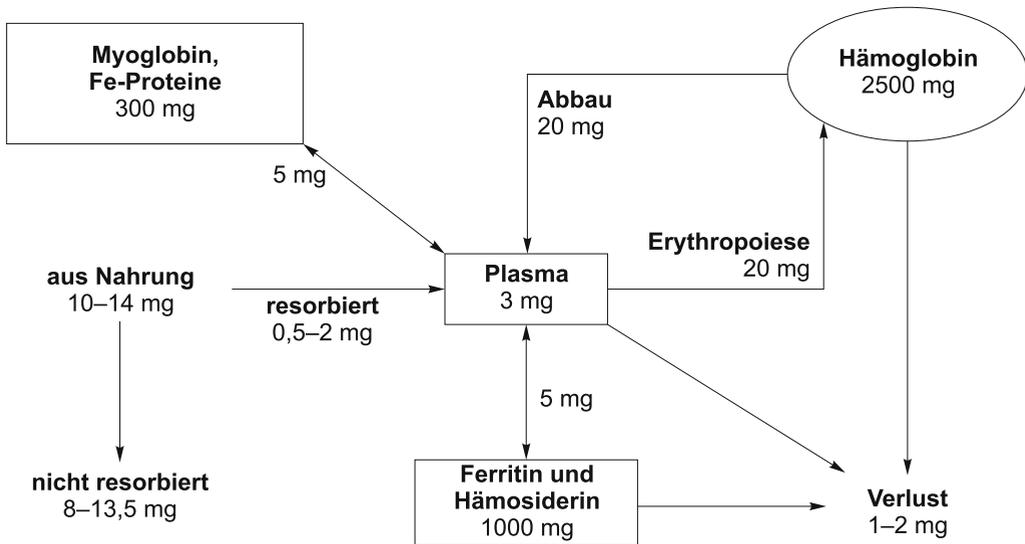


Abb. 1. Überblick über den täglichen systemischen Eisenstoffwechsel

Steuerung der Eisenbalance über die Resorption im oberen Dünndarm (Conrad u. Umbreit 2002). Die Eisenresorption erfolgt hauptsächlich im Duodenum, wobei primär zwischen Hämeisen und ionischem Nicht-Häm-Eisen zu differenzieren ist (Abb. 2). Im Gegensatz zu ärmeren Ländern macht in der industrialisierten Welt das Hämeisen den größeren Anteil aus.

Die Zellen, die für die Eisenresorption verantwortlich sind, werden in den Krypten der Darmmukosa gebildet. Von dort wandern sie in Richtung Villi und formieren sich zu funktionellen Eisen-resorbierenden Zellen. Nach einer kurzen Periode werden sie zusammen mit dem Eisen, das nicht resorbiert wurde, ins Darmlumen abgestoßen. Dieser Zellturnover vollzieht sich in 2–4 Tagen.

Resorption von Nichthäm-Eisen

Im Darm wird Fe^{3+} im Rahmen der Verdauung aus der Nahrung freigesetzt und bindet sich an organische Liganden, wie z.B. Ascorbinsäure. Danach erfolgt die Reduktion zu Fe^{2+} entweder durch Reduktionsmittel wie Vitamin C oder durch eine Bürstensaummembran-assoziierte Fe^{3+} -Reduktase (DCyTB) (Abb. 2). Das Fe^{2+} wird über einen Divalent-

Metall-Transporter (DMT1 oder auch bezeichnet als DCT1 oder NRAMP2) in die Enterozyten eingeschleust. Das zelluläre Eisen kann jetzt entweder in Form des Ferritins gespeichert oder an der basolateralen Seite über den Transporter Ferroportin 1 (auch IREG1) ins Blut ausgeschleust werden. Der basolaterale Transport des Fe^{2+} wird unterstützt durch die Ferrooxidase-Aktivität des Ceruloplasmin-ähnlichen Enzyms Hephaestin.

Resorption des Häm-Eisens

Häm wird im Darm vom Globin abgespalten und als intaktes Porphyrin in die Zelle transportiert. Das Fe^{2+} wird dann entweder durch eine Häm-Oxygenase freigesetzt oder in Form des Häms ins Plasma transportiert.

Regulation der intestinalen Eisenresorption

Verschiedene Faktoren können die Rate der Eisenresorption im Darm beeinflussen (Fleming 2005). Dazu gehören vor allem 1) die Eisenspeicher des Körpers, 2) die Hämoglobin-Konzentration im Blut, 3) die erythropoietische Aktivität des Knochenmarks, 4) der pO_2 im Blut und 5) das Vorhandensein von systemischen Entzündungsprozessen.

Daraus ist zu folgern, dass die Rate der Eisenresorption bei Verminderung der Eisenspeicher, vermehrter erythropoietischer Aktivität, Anämie oder Hypoxämie ansteigt. Bei Entzündungen vermindert sich die Eisenresorption (Weiss 2002b). Ein weiterer Regulationsmechanismus ist der so genannte mukosale Block. Darunter versteht man, dass nach Tagen reichlichen Eisenverzehr die Enterozyten ihre Resorptionsrate einschränken (Andrews 1999). Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in einer vermehrten intrazellulären Eisenakkumulation. Bei Störung der Regulation auf Darmebene, wie z.B. bei der Hämochromatose, kommt es zu einer unkontrollierten Eisenresorption.

Die Regulation der Eisenaufnahme auf molekularer Ebene erfolgt aufgrund einer vermehrten oder verminderten Expression von intestinalen Eisentransportproteinen, wie z.B. DMT1 oder Ferroportin 1.

Neuere Studien lassen vermuten, dass Hepcidin, ein in der Leber gebildetes und aus 25 Aminosäuren aufgebautes Peptid, eine wichtige Rolle bei der Eisenresorption spielt (Sharma et al. 2005). Es hat antimikrobielle Eigenschaften und wird über den Harn ausgeschieden. Die ersten Hinweise, dass Hepcidin wichtig für den Eisenstoffwechsel ist, kamen von Mäusen, die eine erhöhte Hepcidin-Expression bei diätetischer Eisenüberladung zeigten. Umgekehrt hatten Knockout-Mäuse, die kein Hepcidin exprimierten, erhöhte Eisenspeicher (Nicolas et al. 2001). Außerdem zeigten transgenische Mäuse mit einer vermehrten Expression von Hepcidin eine hochgradige Eisenmangelanämie. In Studien bei Menschen wurde außerdem beschrieben, dass Mutationen des Hepcidins zu einer juvenilen Form der Hämochromatose führen. Daraus kann eindeutig geschlossen werden, dass Hepcidin direkt oder indirekt für eine Hemmung der Eisenresorption auf Darmebene verantwortlich ist (Ganz 2004). Der Wirkungsmechanismus des Hepcidins wird derzeit erforscht. Die Expression des Hepcidins wird im Rahmen von Entzündungen durch Lipopolysaccharide und dem inflammatorischen Zytokin Interleukin-6 induziert. Anämie und Hypoxie sind negative Regulatoren.

Regulation des intrazellulären Eisenstoffwechsels

Die Synthese von Proteinen, die in die Aufnahme, Speicherung, Verwendung und Ausschleusung von Eisen involviert sind, muss adäquat reguliert werden. Dabei spielt das Eisen selber eine essenzielle Rolle (Haile 1999). Eisen bindet direkt an eisenregulatorische Proteine (IRP, iron-regulatory proteins) und beeinflusst daher die Bindung dieser Proteine an so genannte iron-responsive elements (IRE). IRE sind kurze Sequenzen aus Nukleotiden von etwa 30 Basen Länge auf der mRNA, die für die Codierung von wichtigen Proteinen der Eisenspeicherung und des Stoffwechsels verantwortlich sind. Mindestens fünf Gene, die wichtige Funktionen im Eisenstoffwechsel besitzen, haben IREs. Für das Ferritin und die δ -Aminolaevulinäuresynthase (e-ALAS, zentrales Enzym der Häm-Biosynthese) sind die IREs in der 5'-nicht-translatierten Region ihrer mRNA lokalisiert. Im Falle der Transferrin-Rezeptor-mRNA befinden sich diese Elemente in der 3'-nicht-translatierten Region. Ist genügend Eisen verfügbar, bindet sich dieses an die IRP und verhindert demzufolge dessen Bindung an die IRE. Dadurch wird die Synthese von Ferritin und e-ALAS induziert und die des Transferrin-Rezeptors gehemmt. Dies führt zu einer vermehrten Speicherung (Ferritin) und Utilisation (Hämoglobin) des Eisens bei gleichzeitiger Hemmung der zellulären Aufnahme (Transferrin-Rezeptor vermindert). Bei einem Eisenmangel geschieht genau das Gegenteil. Ebenso werden die mitochondriale Aconitase (ein Enzym des Citratzyklus), das Ferroportin 1 sowie DMT-1 über diese IRP/IRE-Interaktionen reguliert.

Neben Eisen werden IRPs auch durch andere Faktoren, wie reaktive Sauerstoffverbindungen, NO (Stickstoffmonoxid) oder Hypoxie reguliert.

Wichtige Proteine des Eisenstoffwechsels

Ferritin

In den meisten Zellen des Körpers, aber vor allem in der Leber und im retikuloendothelialen System wird nichtfunktionelles Eisen in Form des Ferritins gespeichert und somit

Tabelle 2. Wichtige Proteine des Eisenstoffwechsels

Protein	Molekulargewicht (Da)	Genlokus	(Haupt-)Funktion
Transferrin	79 570	3q21	Eisentransportprotein in der extrazellulären Flüssigkeit
Ferritin	440 000	H-Kette: 11q12-q13 L-Kette: 19q13	Speicherung von Eisen
Transferrin Rezeptor 1	185 000	3q29	Endozytose des Transferrin-Eisen-Komplexes
Transferrin-Rezeptor 2	≈ 215 000	7q22	Unklar, nur in bestimmten Organen vorhanden; möglicherweise Endozytose des Transferrin-Eisen-Komplexes (deutlich geringere Affinität als TfR1)
IRP-1, IRP-2	≈ 100 000	IRP-1: 9 IRP-2: 15	Regulation der Synthese von Proteinen des zellulären Eisenstoffwechsels (Ferritin, Transferrin-Rezeptor, u.a.)
DMT-1 (auch DCT-1 und NRAMP2)	≈ 90 000	12q13	Intestinales Eisentransportprotein; schleust Eisen in die Zelle ein; Transport von Eisen aus dem Endosom ins Zytoplasma
Hämoxygenase 1	32 000	22q12	Oxidation von Häm zu Fe ²⁺
Ferroportin 1 (auch IREG 1)	62 000	2q32	Eisentransportprotein; schleust Eisen aus der Zelle aus; an der basolateralen Seite der Darmepithelzelle, Hepatozyten, ZNS
Ceruloplasmin	132 000	3q23-24	Ferroxidase; Fe ²⁺ → Fe ³⁺ ; ähnlich auch Hephaestin
Laktoferrin	78 000	3q21-q23	In Milch und in anderen Körperflüssigkeiten; Funktion in der nicht-spezifischen Immunantwort bei Infektionen
Frataxin	≈ 18 000	9q13	Mitochondriale Eisenhomöostase
HFE	48 000	6p21.3	Zelluläre Eisenaufnahme; genauer Funktionsmechanismus noch unbekannt
Hepcidin	2000–3000	19q13	Hemmt möglicherweise die Expression von zellulären Eisentransportproteinen (Darm, Makrophagen, Placenta); möglicherweise bei Hämochromatose gestört

verhindert, dass freies Eisen die Entstehung von freien Radikalen fördert. Ein Molekül Ferritin kann 4500 Eisenatome binden. Die Ferritinsynthese wird durch Eisen induziert, wohingegen Eisenmangel zu einer Hemmung führt (Torti u. Torti 2002). Bei Säugtieren besteht Ferritin aus einer Apoprotein-hülle mit 24 Subeinheiten, aufgebaut aus leichten (L) und schweren (H) Ketten, welche einen Kern mit bis zu 4500 Eisenatomen umhüllen. Die Ratio von leichten zu schweren Ketten variiert vor allem in Abhängigkeit vom Gewebe und Vorhandensein von entzündlichen Prozessen. Ferritin hat enzy-

matische Eigenschaften, indem es zur Speicherung Fe²⁺ zu Fe³⁺ oxidiert. Cytokine wie TNF α , IL-1, IL-6 und Interferon- γ können die H-Ferritin-Expression stimulieren. Bei gesunden Menschen korreliert die Ferritinkonzentration im Serum (30 bis 300 ng/ml beim Mann und ca. 10 bis 20–100 ng/ml bei der prämenopausalen Frau) direkt mit der verfügbaren Menge an gespeichertem Eisen. Bei einem Erwachsenen repräsentiert 1 ng/ml Serum-Ferritin ungefähr 8 mg gespeichertes Eisen (Bothwell u. Charlton 1979). Ein Abfall der Serumferritinkonzentration unter 10 ng/ml bedeutet eine fast vollstän-

dige Entleerung der Eisenspeicher. Umgekehrt ist das Serumferritin bei Häm siderosen und bei der Hämochromatose (s. unten) stark erhöht. Dabei können Ferritinwerte von über 500 bis zu 5000 ng/ml erreicht werden.

Da Ferritin zu den Akute-Phasen-Proteinen zählt, ist seine Serumkonzentration auch bei Infektionen, Entzündungen sowie Krebs erhöht. Des Weiteren finden sich hohe Werte bei Lebererkrankungen infolge einer vermehrten Ferritinfreisetzung durch geschädigte Leberzellen. Auch bei übermäßigem Alkoholkonsum und erhöhtem Blutzuckerspiegel treten größere Serumferritinmengen auf.

Die Freisetzung von Eisen aus dem Ferritin erfolgt durch eine NADH + H⁺-abhängige Ferritinreduktase. Das frei gewordene Fe²⁺ wird anschließend vor der Bindung ans Transferrin durch eine kupferhaltige Ferrioxidase I (auch Ceruloplasmin genannt) zu Fe³⁺ oxidiert. Dies erklärt die Querverbindung zwischen Eisen- und Kupferhaushalt.

Ceruloplasmin

Für das Ausschleusen von Eisen aus nicht intestinalen Zellen wird Ceruloplasmin gebraucht (Hellman u. Gitlin 2002). Ceruloplasmin oxidiert Fe²⁺ zu Fe³⁺, welches sich anschließend für den weiteren Transport an Transferrin binden kann. Patienten mit Ceruloplasmin-Mangel reichern Eisen in Makrophagen, Hepatozyten und Zellen des ZNS an, was auch zu einer Neurodegeneration führen kann.

Transferrin und Transferrin-Rezeptor

Innerhalb des Körpers, zwischen Darm und Orten der Speicherung und Verwendung, wird Eisen über das Transferrin transportiert. Fe³⁺ muss im Blut an Transferrin gebunden befördert werden, da es bei den vorliegenden pH-Werten nur eine begrenzte Löslichkeit besitzt. Außerdem wird durch die Bindung eine vermehrte Ausscheidung im Harn verhindert, und die Gewebe werden vor der oxidativen Wirkung des Eisens geschützt. Transferrin ist ein 80-kDA-Polypeptid mit 2 globulären Bindungsstellen für Eisen (Hentze et al. 2004). Die Affinität von

Transferrin für Eisen ist pH-abhängig, wobei unter einem pH-Wert von 6,5 Eisen vom Transferrin freigesetzt wird. Zusätzlich zum Eisen kann Transferrin auch andere Metalle transportieren, wie z.B. Aluminium, Mangan, Kupfer und Chrom. Die höchste Affinität hat jedoch Eisen.

Transferrin wird vornehmlich in der Leber gebildet. Andere Organe, in denen Transferrin gebildet werden kann, sind ZNS, Testes, sowie einige fetale Organe im Rahmen der Entwicklung. Die normale Transferrin-Konzentration im Plasma beträgt ca. 250–400 mg/dl. Ein wichtiger Parameter für die Bestimmung des Eisenhaushaltes ist die Transferrin-Sättigung, das ist die Ratio zwischen Serum-Eisen und totaler Eisenbindungskapazität. Transferrin ist normalerweise zu etwa 30% mit Eisen gesättigt. Eine Sättigung unter 16% ist ein Hinweis für eine Minderversorgung des Gewebes mit Eisen, wohingegen ein Wert über 45–55% ein Hinweis für eine Überladung ist.

Für die zelluläre Aufnahme von Transferrin-Eisen ist zunächst eine Bindung von Transferrin an den Transferrinrezeptor notwendig. Es existieren zwei Typen des Transferrinrezeptors (Pietrangelo 2002). Transferrinrezeptor 1 (TfR 1) ist ein Zellmembran-Glykoprotein, welches in allen Zellen, außer in reifen Erythrozyten, exprimiert wird. Transferrinrezeptor 2 wird vor allem in der Leber exprimiert. Nach erfolgter Bindung wird der Komplex zwischen Transferrineisen und Transferrinrezeptor über Endozytose in die Zelle eingeschleust, und anschließend wird Eisen im sauren endosomalen Kompartiment freigesetzt. Danach gelangt Eisen in den intrazellulären Eisenpool und steht dann für die Synthese von eisenabhängigen Proteinen zur Verfügung, oder es wird an Ferritin gebunden gespeichert (Abb. 2). Das an den Transferrinrezeptor gebundene Transferrin wird dann wieder aus der Zelle geschleust.

Transferrin übt indirekt eine proliferative Aktivität auf Zellen aus, indem es sie mit Eisen versorgt. So sind nicht nur normale Zellen betroffen, sondern verständlicherweise auch Krebszellen. Folglich ist auch die Dichte der Transferrinrezeptoren assoziiert mit Zellproliferation. Z.B. haben ruhende Lymphozyten eine geringe Anzahl von Transfer-