

## Eisen

### **Eisenbestand des Körpers**

Der Gesamteisengehalt des menschlichen Körpers beträgt zwischen 3-5 g. Davon sind etwa 75% im Blut (Hämoglobin 60%(?)) gebunden, wobei der Anteil des im Blutplasma an das Transportprotein Transferrin gebundenen Eisens lediglich ca. 4 mg beträgt. Im Myoglobin sind weiter 4,5% Eisen gebunden. Wichtige eisenhaltige Enzyme verfügen über 2% des Körpereisens, häufig in Eisen-Schwefel-Clustern oder im Häm gebunden.

Eisenhaltige Enzyme katalysieren die Reaktion mit Sauerstoff

- Zytochrome
- Dioxygenasen
- Hydroxylasen
- NO-Synthase

oder als Reaktion mit Wasserstoffperoxid,  $H_2O_2$ :

- Peroxidasen
- Katalasen.

### **Täglicher Bedarf**

Der tägliche Eisenbedarf liegt beim Erwachsenen bei 1-2 mg/Tag. Heranwachsende sowie Schwangere haben einen erhöhten Eisenbedarf bis zu 27 mg/Tag.

### **Resorption**

Unter dem Einfluss der Magensäure wird Eisen aus seinen Bindungen in der Nahrung befreit. In der Nahrung ist Eisen vor allem in Form des 3wertigen Ions gebunden, besser resorbiert wird allerdings das 2wertige Eisenion. Zur Reduktion des 3wertigen Eisens können zysteininhaltige Proteine, Ascorbinsäure (Vitamin C) und die mukosaassoziierte Ferrireduktase beitragen. Je nach körperlichem Bedarf werden 10-40% des in der Nahrung enthaltenen Eisensmittels **DMT1** aufgenommen. Daher sollte die täglich zugeführte Menge 10-20 mg Eisen betragen. Duodenale Enterozyten stellen die für eine Eisenresorption verantwortliche Zellpopulation dar. In Form der Vorläuferzelle sind sie vermutlich in der Lage auf den Serum Eisenbestand über die Expression der **basolateralen Transferrinrezeptoren** sowie die Bereitstellung des Eisenspeicherproteins **Ferritin** zu reagieren. Der intrazelluläre Eisentransfer in dem Mukosazellen verläuft über zwei verschiedene Mechanismen, einem transzellulären Transfer unter Zuhilfenahme des **Mobilferrins** oder einer Zwischenspeicherung am Ferritin.

Die Aufnahme des Eisens in das Blutplasma erfordert die Oxidation des 2wertigen Eisenions zum 3wertigen, dann dieses vom humoralen Transportprotein **Transferrin** gebunden wird. Für diesen Oxidationsschritt zeichnet ein Enzym als **Hephaestin**, ein coeruloplasmin-ähnliches Protein verantwortlich.

### Regulation der Eisenresorption

**Mukosablocktheorie** (Nahrungs--Regulator): Mehrtägige Eisenzufuhr soll eine Resorptionsblockade der Mukosazellen gegenüber einer weiteren Eisenaufnahme bewirken.

**Speicher-Regulator:** Regulierend auf die Eisenresorption soll sich der Gesamtkörperbestand an Eisen auswirken. Hauptsächlich bewirkt diese im Eisenmangelzustand die Erhöhung der Eisenresorption um das 2-3fache. Verantwortlich dafür sollte eine verstärkte Expression des apikalen Transporters DMT1 sein.

**Erythropoetischer Regulator** in Form eines vom Knochenmark ausgehenden Signalmoleküls soll für die Eisenresorption in Abhängigkeit von der Erythropoese bestimmend sein.

Bei einem ausreichenden Eisenbestand des Körpers wird das Eisen in den Mukosazellen als Ferritin gespeichert. Eisen über die physiologische Desquamation des Enterozyten ausgeschieden.

### **Eisentransport**

Eisen wird im Pfortaderblut von Transferrin gebunden und auf humoralem Weg als Transferrin-Fe<sup>3+</sup>-Komplex transportiert. Die Bindung an ein spezielles Transportprotein verhindert die renale Eliminierung der Eisenionen. Dreiwertige Eisenionen wirken auf Serumproteine koagulierend, diese toxische Wirkung wird über die Bindung an ein spezifisches Transportprotein verhindert.

Die Plasmakonzentration des proteingebundenen Eisens beträgt bei

Frau: 13-27 µmol/l (90-180 µg/100ml) und

Mann: 16-32 µmol/l (70-150 µg/100ml).

Formel: 1: Fe - Transferrin - Sättigung [%] = Plasmaeisen [mg/dl]/Transferrin [mg/dl] \* 1,25

Man berechne eine prozentuale Eisen-Transferrin-Sättigung:

Der Normalbereich des Transferrins wird mit 370 mg/100 ml angegeben und entspricht einer Eisen-Transferrin-Sättigung von 20-40%, d.h. der restliche Anteil des Apoferritin bleibt eisenfrei (latente Eisenbindungskapazität). Aus der latenten Eisenbindungskapazität und dem proteingebundenen Plasmaeisen errechnet sich die totale Eisenbindungskapazität von normal 280-400 mg Eisen/100 ml Plasma. Die Ferritin-Plasmakonzentration korreliert eng mit dem Körpergesamtbestand an Eisen.

An den Zielzellen für den Eisentransport existieren spezielle **Transferrinrezeptoren**. Nach erfolgter Rezeptorbindung des eisenbeladenen Transferrins erfolgt dessen endozytische Aufnahme und ein lysosomales Eisensetzen.

### **Eisenspeicher**

Der menschliche Körper ist in der Lage etwa 1,5 g Eisen zu speichern. Als Eisenspeicherproteine fungieren das **Hämosiderin** und das Protein **Ferritin**. Für die primäre Eisenspeicherung ist das Ferritin verantwortlich, das bis zu 25 Gew.% Eisen speichern kann. Ist diese Speichermöglichkeit erschöpft, wird Hämosiderin, das bis zu 35 Gew.% Eisen speichern kann, herangezogen. Lokalisiert sind diese Speicherproteine bevorzugt in den Mukosazellen, den Leberparenchymzellen und den Zellen des retikuloendothelialen Systems von Leber, Knochenmark und Milz.

### Ferritin

Ferritin ist ein hochaffines Eisenspeicherprotein, das in Leber und den Nieren vorkommt. In seiner freien Form bezeichnet man es als Apoferritin. Es ist in der Lage, pro Molekül zwei Eisenatome zu binden und wird damit zum Ferritin. Das Eisen wird als Eisenoxid-, Eisenhydroxidkern in der inneren kugelförmigen Hülle des Ferritins gespeichert. Zur Mobilisation des ferritin gebundenen Eisens muss das gebundene 3wertige Eisen in die 2wertige Form reduziert werden. Hierbei kommt ein **Ferritinreduktase** zum Einsatz. Im Gegensatz zur spontan ablaufenden Eisenoxidation bei der zytotoxische Sauerstoffradikale gebildet werden, verläuft die enzymatische Reaktion unter Bildung von 3wertigem Eisen und Wasser.

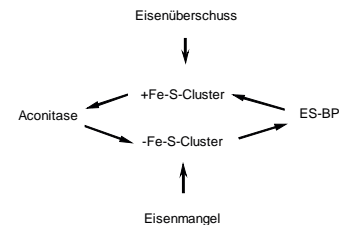
### Hämosiderin

Hämosiderin bildet intrazelluläre Granula und bindet 3wertiges Eisen wesentlich fester als das Ferritin. Infolge dessen werden beim Eisenmangel erst die Ferritinspeicher mobilisiert. Hämosiderin gilt auch als wichtiger Faktor bei pathologischen Eisenspeicherprozessen wie der **Hämosiderose** und der **Hämochromatose**.

### **Intrazelluläre Regulation des Eisenstoffwechsels**

Die intrazelluläre Eisenhomöostase unterliegt der strengen Regulation zwischen Eisenaufnahme und Eisenverarbeitung. Dafür bedarf es einer fein abgestimmten Regulation der Biosynthese von **Transferrinrezeptoren**, **Ferritin** und in den Retikulozyten zusätzlich Synthese der **δ-Aminolävulinat-Synthase**. Hierzu bedient sich die Zelle der Regulation der Translation der entsprechenden mRNA's unter Zuhilfenahme eines **Eisen-Response-Element (IRE)**, das auch als eisensensorisches Protein (ES-BP) bezeichnet wird. Das ES-BP wird an einer mRNA-Struktur gebunden, die man Eisen-Response-Element (IRE) nennt.

Eisen-Response-Bindungs-Protein (ES-BP) verändert seine Konformation nach der Einlagerung eines Eisen-Schwefel-Cluster (4Fe-4S-Cluster), der bei einem erhöhtem intrazellulären Eisengehalt entsteht. Nach der Einlagerung des Eisen-Schwefel-Klosters erhält das ES-BP eine Aconitaseaseaktivität, die der zytosolischen Aconitase entspricht.



**Eisenmangel** induziert somit die Bindung des ES-BP an das nichttranslatierende 5'-Ende der mRNA, an das sog. Eisen-Response-Element (IRE), die den Code für **Ferritin** und die **retikuläre δ-Aminolävulinat-Synthase** trägt. Die Initiation der Translation wird daraufhin gehemmt und somit die entsprechenden Stoffwechselwege der Eisenverwertung der Prozesse.

Demgegenüber wird die **Transferrinrezeptor-mRNA** durch das Anheften des ES-BP an das Eisen-Response-Element am nichttranslatierenden 3'-Ende stabilisiert und eine erhöhte Biosynthese des Transferrinrezeptors in der Zelle gewährleistet.

**Eisenhomöostase** induziert eine Konformationsänderung des ES-BP, das dadurch seine Affinität zur mRNA verliert. Im weiteren Verlauf kommt es zum Ablösen des ES-BP vom Eisen-Response-Element der jeweiligen mRNA's. Daraufhin unterliegt die Ferritinrezeptor-mRNA einem schnellen Abbau durch Ribonukleasen, demgegenüber steht eine Translationsinduktion der Proteine des Speicherproteins Ferritin und der δ-Aminolävulinat-Synthase.

### **Exkretion**

Eine nennenswerte Eisenexkretion findet physiologischer Weise nicht statt, der menschliche Körper besitzt keinen aktiven Eiseneliminationsmechanismus. Insofern hängt die Eisenausscheidung von der Eisenzufuhr und dem Eisenbestand ab. Bei einem ausgewogenen Verhältnis von Eisenbedarf und Eisenzufuhr wird daher kein Eisen ausgeschieden. Eisenverluste entstehen infolge des Desquamation der Darmmukosa-von Hautzellen sowie in geringerem Ausmaß mit der Abgabe von Urin, Galle und Schweiß. Bedeutende Eisenverluste entstehen bei Blutungen z.B. während der Menstruation, da 1 ml Vollblut ca. 0,5 mg Eisen enthält. Auf diesen Wege können monatlich zwischen 12-30 mg Eisen dem Körper entzogen werden. Schwangerschaftsbedingte Eisenverluste von etwa 300 mg werden durch die laktationsbedingte Menstruationspausen normalerweise ausgeglichen.

### **Pathologie**

Eisenverluste werden bei akuten oder chronischen Blutverlusten beobachtet, sowie während der Schwangerschaft und alimentärem Eisenmangel. Eisenmangel ist im wesentlichen durch eine Anämie charakterisiert.

#### Eisenüberladung ohne Gewebsschädigung

Eisenüberladung ohne Gewebsschädigung – Hämosiderose entsteht häufig im Rahmen einer Leberzirrhose durch die vermehrte Eisenablagerung in Form von Hämosiderin im RHS<sup>1</sup> der Leber. Ferner können die chronische hämolytische Anämie und häufige Bluttransfusionen (500 ml Erythrozytenkonzentrat enthält 250 mg Eisen) eine Eisenüberladung des Körpers begünstigen.

#### Eisenüberladung mit Gewebeschäden

Eisenüberladung mit Gewebeschäden – Hämochromatose beruht auf der Unfähigkeit des RHS, das Eisenangebot zu bewältigen. Das Eisen akkumuliert in Laufe vieler Jahre. Gewebsschäden manifestieren sich mit Leberzirrhose (Pigmentzirrhose), bronzeartiger Hautverfärbung (Hämosidderineinlagerung) und Kardiomyopathien. Ausfallserscheinungen endo- und exokriner Drüsen verursachen Hypogonadismus, Pankreatitis, einen insulinabhängigen Diabetes mellitus = Bronzediabetes und Haarverlust.

Die idiopathische Hämochromatose ist die Folge einer erhöhten Eisenresorption der Mukosazellen. Verantwortlich hierfür ist ein genetischer Defekt eines Membranproteins, das Ähnlichkeiten mit dem MHC-Klasse-I-Protein hat.

---

<sup>1</sup>RHS–Retikulo-Histiozytäres-System  
©MLach ← Anregungen und Kritiken bitte an