

Medizinische Grundlagen

# Grundzüge des Eisenstoffwechsels

Eine Standardvollblutspende von  $450 \pm 10\%$  ml enthält (bei Hb. 15g/dl) 200–250 mg Eisen. Dieses Faktum rückt im Rahmen des „Patient Blood Management“ sowohl hinsichtlich des BlutspenderInnen-schutzes als auch im Zusammenhang mit der prä- und posttransfusionellen PatientInnenführung und -beurteilung in einen Blickpunkt der medizinischen Aufmerksamkeit.

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Lanzer, Vorstand der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Medizinische Universität Graz

## Die Stellung des Elements Eisen in der Natur

Eisen ist mit rund 6,2 Massen-% nach Sauerstoff, Silizium und Aluminium das vierthäufigste Element der Erdkruste und begegnet uns hauptsächlich als Eisenoxid, Hämatit,  $Fe_2O_3$ . Dieser Name bezieht sich auf die rötliche Farbgebung dieses Minerals (griechisch:  $\alpha\iota\mu\alpha$  [ $h\grave{a}\imath ma$ ] Blut), die gelegentlich ebenfalls verwendete Bezeichnung „Spekularit“ berücksichtigt den Spiegelglanz (lat.: speculum = Spiegel).

Als Bioelement im menschlichen Körper hat Eisen einen Massenanteil von etwa 0,004%, dies sind beim Mann ca. 45 mg/kg KG bei der Frau rund 38 mg/kg KG.

Das Biopotenzial dieses Elements liegt in der Aktionsverfügbarkeit seiner Außenelektronen begründet, wobei das Element als Elektronenakzeptor bzw. -donator integrierender Bestandteil zahlreicher biologischer Systeme ist. Die diesbezüglichen Partner dieses Oxidations-/Reduktionssystems sind  $Fe^{++}$  (reduzierte Form, Ferro-) und  $Fe^{+++}$  (oxidierte Form, Ferriverbindung). Der Begriff „Eisenmetabolismus“ ist im Grunde irreführend, weil das Element nicht verstoffwechselt wird, sondern „bloßer“ und unumgewandelter Bestandteil biologischer Moleküle ist.

Eisen ist ein essenzielles Element für die Funktion verschiedener Proteine in fundamentalen biochemischen Reaktionen: Es dient dabei nicht nur dem Sauerstofftransport im Blut sowie der Sauerstoffspeicherung im Muskel, sondern auch dem Elektronentransport und der Katalyse von Redoxreaktionen (z.B. DNA-Synthese) und ist Bestandteil funktioneller Enzymzentren (prothetischer Gruppen) bei Peroxidasen, Katalasen, Cytochromen, etc.

## Eisenmangelzustände

Hinsichtlich von Erkrankungen im Zusammenhang mit Eisen wird weltweit primär an die Eisenmangelanämie gedacht, von der die WHO > 30% der Weltbevölkerung betroffen sieht. Eine nur untergeordnete Beachtung finden dem gegenüber die mannigfaltigen Formen von Eisenmangelzuständen im Bereich des übrigen Funktionseisenbestandes, weil Eisen nicht nur in Form des „Häm“, sondern auch als Häm-Thiolat (z.B. Cofaktor der Cytochrom-P450-Proteine) und in diversen prosthetischen Gruppen (NADH-Reduktase, Aconitase, Succinat-Dehydrogenase, Xanthin-Oxidase, Iron Regulatory Protein I etc.) praktisch an keinem Stoffwechsellvorgang nicht beteiligt ist. Hinsichtlich seiner klinischen Ausprägung ist der latente Eisenmangel einem Trojanischen Pferd nicht unähnlich: Die am häufigsten beachtete und diagnostisch eher

zugängliche Erkrankungsphase „Eisenmangelanämie“ ist schon der Endpunkt Eisen-defizitärer Zustände, ihr gehen Speichereisenmangel und Funktionseisenmangel (zu oft nur subjektiv empfunden aber klinisch unbemerkt) voraus.

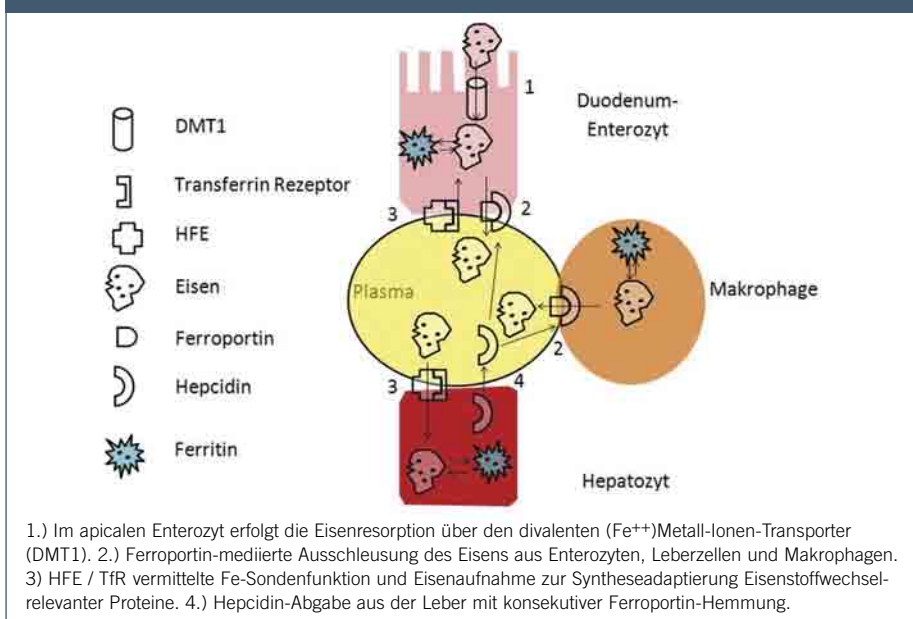


Univ.-Prof. Dr. Gerhard Lanzer

## Der Weg des Eisens im Körper: Nahrungseisen => Enterozyt => Transferrin

Eisen wird im Duodenum und im oberen Jejunum ausschließlich als reduziertes  $Fe^{++}$  aufgenommen. Dazu müssen die Eisensalze im sauren pH des Magens gelöst ▶

Abb. 1: Schnittstellen des Eisenstoffwechsels



► sein, wobei reduzierende Substanzen – wie beispielsweise Vitamin C – die Eisenresorption unterstützen.

Der Eisentransport durch die Zellen des Duodenums ist wie ein Staffellauf, an dem zahlreiche zelluläre Eiweißkörper (als „Staffelmitglieder“) beteiligt sind: Ferrireduktase ( $Fe^{+++} \Rightarrow Fe^{++}$ ), dann DMT 1 (*divalent metal transporter 1*), *Mobilferrin* (Shuttletransfer) mit Fe-Austauschmöglichkeiten zum Ferritin, dann: Übergabe an *Ferroxidase* (*Hephaestin*,  $Fe^{++} \Rightarrow Fe^{+++}$ ), schließlich *Ferroportin* (IREG) mit der sich daran anschließenden

Anbindung des ausgeschleusten Eisens an *Transferrin*.

Mit einer wesentlich besseren Resorptionsrate wird auch Hämeisen als intaktes Metalloporphyrin resorbiert, die dazu notwendigen Transportproteine sind das HCP 1 (*heme carrier protein 1*) und das heme exporter protein (*Bcrp & FLVCR*, *feline leukemia virus C receptor*).

Die – quasi „Staffelübergabe“ des Eisens erfolgt nach diesem Zelldurchtritt an das Plasmaprotein *Transferrin*, einem 80.000 kD, in der Leber synthetisierten Glyko-

protein. Dieses zweigelappte Molekül kann in di-, mono- oder apoferrischer Molekülform vorliegen und bindet mit seiner  $Fe^{+++}$ -Beladung an den ubiquitär verteilten Transferrinrezeptor. Dieser damit entstandene Transferrin-/Transferrinrezeptorkomplex wird endosomal in die Zielzellen aufgenommen. Von diesem Endosom gelangt das Eisen – via DMT1 – in den zytosolischen Eisenbestand, während der von seinem intrazellulären Molekülanteil abgetrennte lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) und das Apotransferrin aus der Zelle ausgeschleust werden und in den Blutkreislauf gelangen.

Abb. 2: Eisendiagnostik

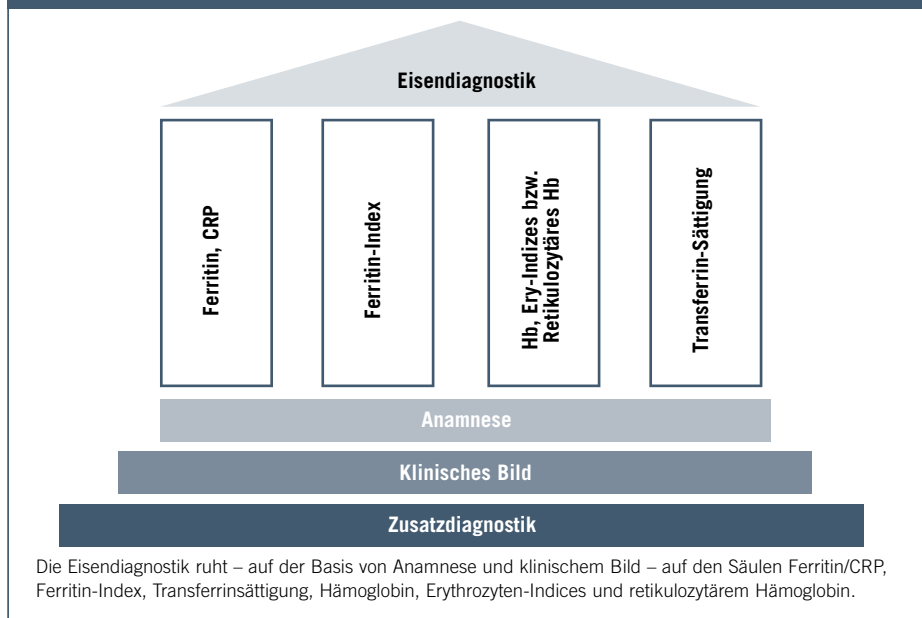
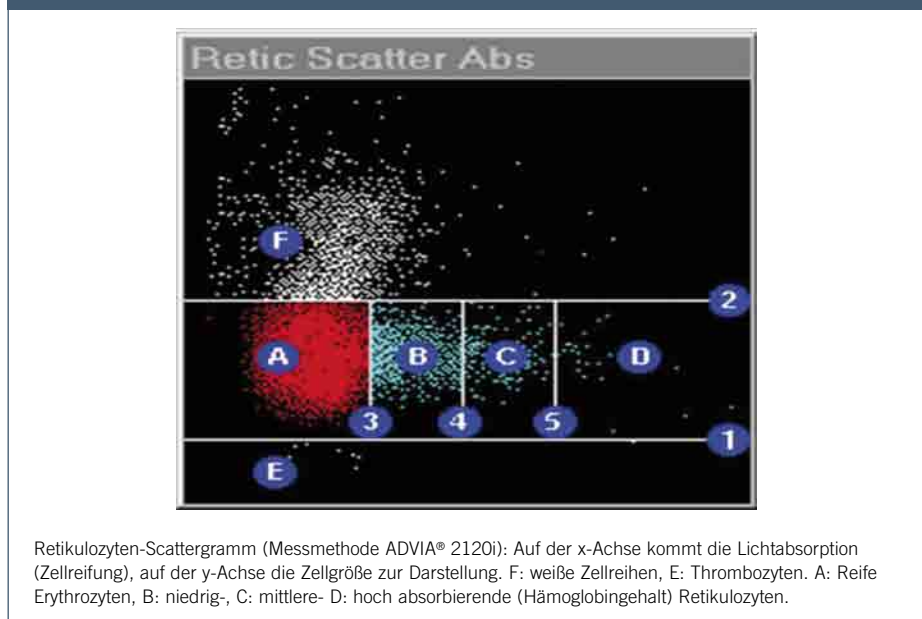


Abb. 3: Retikulozyten-Scattergramm



### Zytoplasmatisches Eisen

Das auf den beschriebenen Wegen in die Zelle eingebrachte zytoplasmatische Eisen ( $Fe^{++}$ ) assoziiert mit 1.) Ferritin, einem Eisen speichernden Protein, sowie 2.) Häm-Proteinen (Hämoglobin, Myoglobin), mit 3.) den Nicht-Häm-Proteinen (Enzymen) und – unter anderem auch – mit dem 4.) Eisen regulierenden Protein (IRP).

*Ferritin* ist eine Proteinhülle aus 24 Untereinheiten (Apoferritin) und aus Polypeptidketten mit H-(heavy, Herz) und L-(light, Leber) Untereinheiten (*Isoferritine*) aufgebaut, dazwischenliegende hydrophobe Kanäle dienen der Eiseneinlagerung. Es besitzt eine Ferroxidase-Aktivität, übernimmt  $Fe^{++}$  und lagert es als  $Fe^{+++}$  ein. Die Lagerkapazität beträgt bis zu 4.300 Eisenatomen pro Einheit. Ferritin ist wasserlöslich und findet sich im ständigen Austausch mit dem „metabolischen“ Eisenbestand. *Haemosiderin* ist eine heterogene Gruppe von Ferritinabbauprodukten in parenchymatösen Organen und Makrophagen. Es entsteht, wenn das Verhältnis Eisen zu Protein eisenlastig kippt.

### Selbstregulation im Eisenstoffwechsel

Das zytoplasmatische Eisen wird im Funktionspool in die Häm- und Nicht-Häm-Proteine, sowie in die „2Fe-2S-/4Fe-4S-Enzyme“ integriert. Es ist dabei auch ein wichtiger Bestandteil des *Eisen regulierenden Proteins* (IRP), das über eine Wechselwirkung mit Bereichen der mRNA Eisenstoffwechsel-relevanter Proteine, den *iron response elements* direkt und selbstregulierenden Einfluss auf den Eisenstoffwechsel ausübt:

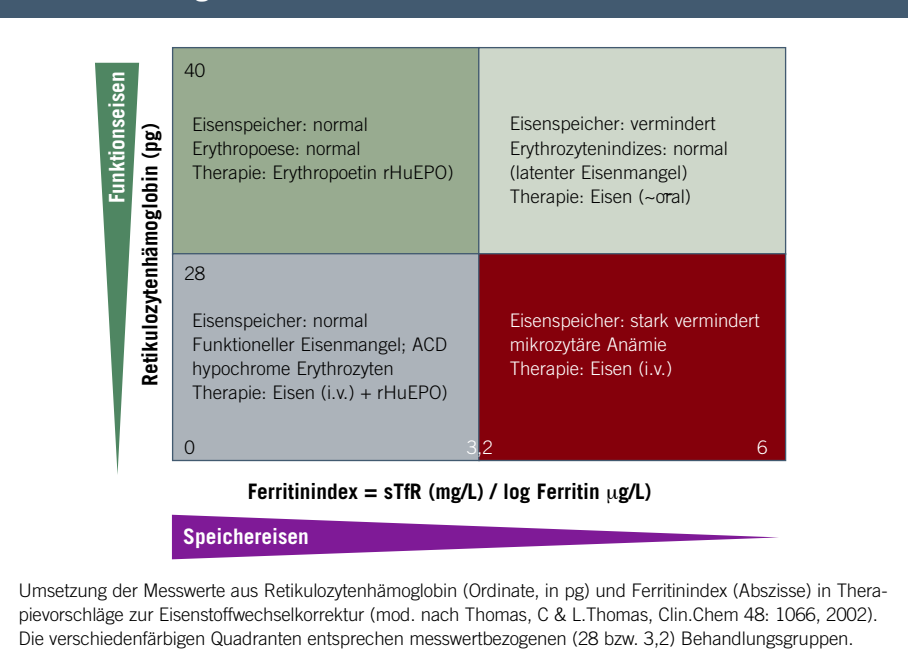
Bei Eisenmangel ( $4\text{Fe4S} \Rightarrow 3\text{Fe4S}$ ) öffnet sich die kompakte Tertiärstruktur des IRP und kann dadurch komplementäre Strukturen auf der m-RNA der für den Eisenstoffwechsel relevanten Proteine besetzen. Durch Blockade von Stopp- oder Initialcodomen wird damit situationsadaptiert direkter Einfluss auf die Synthese – oder Nichtsynthese – von Ferritin, Ferroprotein, Transferrinrezeptor, DMT1,  $\delta$ -Aminolävulinsäure, und anderen Proteinen genommen.

Die Regulatorproteine des Eisenstoffwechsels werden durch das „Hämochromatoseprotein“ (*HFE(HLA-H)*) – einem dem HLA-Klasse-I-Molekül, einschließlich  $\beta$ -2-Mikroglobulin Anbindung – nachempfundenen Protein sehr wesentlich ergänzt: Dieses *HFE(HLA-H)*-Protein wird im Besonderen an den Dünndarmkryptenzellen exprimiert und hat dabei eine sehr hohe Assoziation zum Transferrinrezeptor ( $\Rightarrow$  *HFE- $\beta$ 2m-TfR*): Es initiiert in den zur Zotenspitze hochwandernden und sich dabei differenzierenden Duodenumzellen – als „Sensor“ des im zellulär-vaskulären Grenzgebiet der Darmkrypten herrschenden aktuell-individuellen Eisenstatus (= plasmaeisenkonzentrationsabhängige Eisenaufnahme in die Kryptenzellen) – einen Regelkreisprozess, der bewirkt, dass die an der apicalen Oberfläche angelangte Darmzelle entsprechend des bestehenden Eisenstatus mit Eisen aufnehmenden bzw. speichernden Proteinen konzentrationsadaptiert ausgestattet ist. Dabei nehmen die oben erwähnten Eisen regulierenden Proteine Einfluss auf die DMT1-, Ferritin-, Ferroportin-, Transferrinrezeptor-, etc.-Synthesen.

Im Rahmen der *Hämochromatose* ist das *HFE(HLA-H)*-Protein durch Genmutation(en) funktionslos, wodurch wegen der dann fehlenden Eisenanflutung an den intrazellulären IRPs der oben beschriebene Regelkreis ausfällt und eine unadaptierte Fe-Aufnahme – wie bei größtmöglichem Eisenmangel – abläuft.

Ein abschließend zu beschreibender Eisenstoffwechselregulator ist das *Hepcidin* (von ursprünglich: *hepatic bactericidal protein*). Dieses wird durch das HAMP-Gen kodiert, in der Leber synthetisiert und hat 25 Aminosäuren. Seine Genexpression wird u.a. durch den Eisenspiegel, den Transferrinrezeptor, Hämajuvelin und das

**Abb. 4: Eisendiagnostik**



HFE-Protein beeinflusst, und es inaktiviert Ferroportin. Damit wird – bei ansteigendem plasmatischem Eisenstatus – der Übertritt des Eisens aus Darm-, Leberzellen und Makrophagen in den Blutstrom verhindert. Von diesem physiologischen Regelkreis ausgeklammert ist die Hepcidin-Bildung im Rahmen von Entzündungen, die Interleukin-1 und -6, sowie Zytokinmediert dann Ursache für eine *Anaemia of chronic disease (ACD)* darstellt.

Eine schematische Zusammenfassung der Schnittstellen des „Eisenstoffwechsels“ zeigt **Abbildung 1**.

Für Eisen existiert kein aktiver Ausscheidungsweg. Die Eisenausscheidung (ca. 1–2 mg/Tag) erfolgt in Abhängigkeit vom

Ferritingehalt der abgeschilferten und per faeces ausgeschiedenen Enterozyten.

### Mit dem Eisenstoffwechsel im Zusammenhang stehende Diagnostik

Die Ferritin-Konzentration ist ein ausschließliches Maß für den Eisendepotbestand, sie vermittelt aber keine Rückmeldung über das Funktionseisen. *Ferritin* ist damit ein Indikator für die Eisenspeicherbeschickung, wird somit auch von zerfallenden Zellen freigesetzt und ist zusätzlich ein Akute-Phasen-Protein. Dadurch erlangt es seine diagnostische Bedeutung für den Eisenstoffwechsel erst durch eine ergänzende Bestimmung von Entzündungs-

### \*Serie Modernes Patient Blood Management

**Wissenschaftliche Beratung:** MR Dr. Johann Kurz

**Bereits erschienen:**

- Teil 1: „Patient Blood Management: Der Patient im Mittelpunkt“ in *klinik* 5/2010

**Weitere geplante Themen:**

- Blutverbrauch bei elektiven chirurgischen Eingriffen, Ergebnisse der Österreichischen Benchmark-Studie II
- Präoperative Korrektur der Anämie
- Minimierung des Blutverlustes
- Ermittlung des individuellen Transfusionstriggers
- Was wurde bereits erreicht: Erfolge und ausgewählte Projekte
- Strategien in ausgewählten Bundesländern

- ▶ dungsparametern – wie beispielsweise dem C-reaktiven Protein – siehe **Abbildung 2** („Eisendiagnostik“).

Da Eisenmangel zur Induktion der Transferrinrezeptorsynthese führt und somit der lösliche Transferrinrezeptor bei einem Eisenmangel ansteigt, hat sich zur Diagnoseuntermauerung des Eisenstatus der *Ferritin-Index* etabliert, der den Quotient aus löslichem Transferrinrezeptor (sTfR, mg/l) und dem Logarithmus aus Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )

darstellt. Je höher dieser Index ist, desto höher ist der funktionelle Eisenmangel. Diagnostisch steht auch die Bestimmung der *Transferrinsättigung (TFS)* in Verwendung. Die Transferrinsättigung (in %) ist der Quotient aus Serumeisen ( $\mu\text{g/dl}$ ) und Transferrin ( $\text{mg/dl}$ ) mal dem Faktor 70,9. Hinsichtlich der Eisendiagnostik beim funktionellen Eisenmangel, insbesondere der Eisen-defizienten Erythropoese hat sich – von den bekannten Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC, RDW) abge-

sehen – zunehmend auch die Verwendung der retikulozytären Hämoglobinbeladung (CHR, siehe **Abbildung 3**) als sehr wertvoll erwiesen ( $< 28 \text{ pg}$ : funktioneller Eisenmangel).

**Abbildung 4** gibt einen anschaulichen Überblick über die relevanten Messwerte und die daraus resultierenden Therapieempfehlungen. ■

Literatur beim Verfasser