



# Ernährung und Verdauung

## Teil 3 – Spurenelemente und Mineralstoffe



© 2006-2019 Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Gromer

Schälzigweg 64

D-68723 Schwetzingen

Stephan@Gromer-Online.de · <http://www.gromer-online.de>



**Namensnennung – Nicht kommerziell – Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
2.0 Deutschland**

**Sie dürfen:**

- den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich aufführen
- Bearbeitungen anfertigen

**Zu den folgenden Bedingungen:**



**Namensnennung.**

Sie müssen den Namen des Autors/Rechtsinhabers nennen.



**Keine kommerzielle Nutzung.**

Dieser Inhalt darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden.



**Weitergabe unter gleichen Bedingungen.**

Wenn Sie diesen Inhalt bearbeiten oder in anderer Weise umgestalten, verändern oder als Grundlage für einen anderen Inhalt verwenden, dann dürfen Sie den neu entstandenen Inhalt nur unter Verwendung identischer Lizenzbedingungen weitergeben.

- Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter die dieser Inhalt fällt, mitteilen.
- Jede dieser Bedingungen kann nach schriftlicher Einwilligung des Rechtsinhabers aufgehoben werden.


Die gesetzlichen Schranken des Urheberrechts bleiben hiervon unberührt.

Eine Zusammenfassung des Lizenzvertrages in allgemeinverständlicher Sprache finden Sie hier:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/de/legalcode>

Spurenelemente

### Der Mensch lebt nicht vom Brot allein ...



P.	Hauptgruppen:																		VIII					
1	1,01 1 H Wasserstoff																	2 He Helium						
2	3 Li Lithium	4 Be Beryllium																	5 B Bor	6 C Kohlenstoff	7 N Stickstoff	8 O Sauerstoff	9 F Fluor	10 Ne Neon
3	11 Na Natrium	12 Mg Magnesium	IIIB	IVB	VB	VIB	VII B	VIII B	— VIII B —			IB	IIB	13 Al Aluminium	14 Si Silizium	15 P Phosphor	16 S Schwefel	17 Cl Chlor	18 Ar Argon					
4	19 K Kalium	20 Ca Calcium	21 Sc Scandium	22 Ti Titan	23 V Vanadium	24 Cr Chrom	25 Mn Mangan	26 Fe Eisen	27 Co Cobalt	28 Ni Nickel	29 Cu Kupfer	30 Zn Zink	31 Ga Gallium	32 Ge Germanium	33 As Arsen	34 Se Selen	35 Br Brom	36 Kr Krypton						
5	37 Rb Rubidium	38 Sr Strontium	39 Y Yttrium	40 Zr Zirkon	41 Nb Niob	42 Mo Molybdän	43 Tc Technetium	44 Ru Ruthenium	45 Rh Rhodium	46 Pd Palladium	47 Ag Silber	48 Cd Cadmium	49 In Indium	50 Sn Zinn	51 Sb Antimon	52 Te Tellur	53 I Jod	54 Xe Xenon						
6	55 Cs Cäsium	56 Ba Baryum	57-71 Lanthanoiden	72 Hf Hafnium	73 Ta Tantal	74 W Wolfram	75 Re Rhenium	76 Os Osmium	77 Ir Iridium	78 Pt Platin	79 Au Gold	80 Hg Quecksilber	81 Tl Thallium	82 Pb Blei	83 Bi Bismut	84 Po Polonium	85 At Astat	86 Rn Radon						
7	87 Fr Francium	88 Ra Radium	89-103 Aktinoiden	104 Rf Rutherfordium	105 Db Dubnium	106 Sg Seabergium	107 Bh Bohrium	108 Hs Hassium	109 Mt Meitnerium	110 Uu Ununnilium	111 Uuh Ununnilium	112 Uub Unbibium												

**Stoffe, die der Organismus benötigt und die er nicht aus anderen Verbindungen selbst aufbauen kann, nennt man *essentiell*.**

2

Von den über 100 bekannten Elementen ist nur ein kleiner Teil für unseren Körper erforderlich. Auch von diesen sind einige nur in geringer Menge im Körper vorhanden, wohingegen andere in Kilogrammengen vorliegen.

Achtung! Bei der Darstellung der Wirkung einzelner Elemente sollte immer der Kontext beachtet werden, da ein Element in einem Molekül gefährlich in anderer Verbindung unschädlich oder gar günstig wirken kann.

Spurenelemente

## Spuren- und Massenelemente

Die im Körper vorhandenen Massen der einzelnen Elemente unterscheiden sich zum Teil deutlich. Während einige Elemente sogar in Kilogramm-Mengen vorkommen, sind andere kaum nachweisbar.

Man unterscheidet daher so genannte **Massenelemente** und **Spurenelemente**. Dabei grenzt man meist innerhalb der Massenelemente noch die **Mineralstoffe** (z.B. Elektrolyte) von den Bestandteilen organischer Verbindungen (C, H, O, N etc.) im Körper ab.

Die Grenze zwischen Spurenelementen (<50 mg kg<sup>-1</sup> BW) und Mineralstoffen (>50 mg kg<sup>-1</sup> BW) ist relativ willkürlich festgelegt.

Während der essentielle Charakter von Mineralstoffen relativ leicht zu verifizieren ist, ist dies bei **Spurenelemente** oft schwierig:

- Die Tatsache, dass sich ein Element in Spuren im Körper findet, bedeutet *nicht* zwangsläufig, dass es für die Funktion des Organismus erforderlich ist.
- So gelangen einige (z.T. sogar stark giftige) Stoffe wohl durch Kontamination unserer Umwelt in unseren Körper (z.B. Blei, Quecksilber, Arsen, Antimon, Cadmium etc.), ohne dass es bisher gelungen wäre, eine physiologische Funktion dieser Stoffe nachzuweisen.
- Umgekehrt, gibt es Stoffe, die für das reine Funktionieren unseres Körpers nicht erforderlich sind, die jedoch günstige Wirkungen auf unseren Körper haben.

3

Es gibt Stoffe, die für das reine Funktionieren unseres Körpers nicht erforderlich sind, die jedoch günstige Wirkungen auf unseren Körper haben kann (z.B. Lithium). Die Tatsache, dass sich ein Element in Spuren im Körper findet, bedeutet nicht zwangsläufig, dass es für die Funktion des Organismus erforderlich ist.

So gelangen einige (z.T. sogar stark giftige) Stoffe wohl durch Kontamination unserer Umwelt in unseren Körper (z.B. Blei, Quecksilber, Arsen, Antimon, Cadmium etc.), ohne dass es bisher gelungen wäre, eine physiologische Funktion dieser Stoffe nachzuweisen.

Die **Minamata-Krankheit** (<http://de.wikipedia.org/wiki/Minamata-Krankheit>) beispielsweise, ist eine chronische Vergiftung durch **Quecksilber**, die an der japanischen Küste in der Umgebung der Stadt Minamata in den 50er Jahren durch unkontrollierte Verklappung von Abfällen auftrat (Leider konnten auch noch 1999 japanische Wissenschaftler bei Indianern am Amazonas die Minamata-Krankheit nachweisen. Auch hier gelangte illegal Quecksilber beim Goldwaschen in das Flusswasser).

Symptome sind zunächst nur Mattigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, später Ataxie, Lähmungen, Psychosen, in schweren Fällen Koma, die Krankheit endete dann nicht selten tödlich. Minamata wurde dabei weltweit zum Begriff für Umweltschäden, als sich Mitte der 50er Jahre Schädigungen am zentralen Nervensystem von Menschen und Tieren zeigten, die bald auf die Aufnahme von Quecksilber aus Lebensmitteln und Trinkwasser zurückgeführt werden konnten. Der Chemiekonzern Chisso, der am Ort eine Acetaldehyd-Anlage unterhielt, stritt zunächst jeden Zusammenhang ab, obwohl er in eigenen Versuchsreihen bereits festgestellt hatte, dass das Abwasser aus der Acetaldehyd-Produktion genau die beobachteten Symptome an Tieren hervorrief. Erst nach einer staatlichen Untersuchung musste der Konzern zugeben, dass die Einleitung von Methylquecksilberiodid ins Meerwasser zu einer dramatischen Anreicherung von Quecksilber in den Meeresalgen und somit in den Fischen, dem Hauptlebensmittel der Einwohner des Küstenortes, geführt hatte. Wesentlichen Anteil an der Veröffentlichung und schließlich Aufklärung des Falles hatten die Fotoreportagen von W. Eugene Smith. Nach heutigen Schätzungen wurden etwa 10.000 Menschen durch das Quecksilber mehr oder weniger schwer geschädigt, etwa 3.000 dürften an der Vergiftung gestorben sein.

Auch mit **Cadmium** hat man es in Japan versucht – die **Itai-Itai Krankheit** (japanisch für "Aua-Aua" wegen der auftretenden starken Schmerzen) ist eine chronische Vergiftung durch Cadmium, die im Jahre 1950 in der Präfektur Toyama, Japan auftrat, hervorgerufen durch Minen, in denen Silber, Blei, Kupfer und Zink gewonnen wurde. Dabei gelangten auch größere Mengen Cadmium in den Fluss Jinzu, dessen Wasser zur Bewässerung der Reisfelder und als Trink- und Waschwasser benutzt wurde. Auch wurde der Fluss stark befischt. Durch den cadmiumbelasteten Reis und Fisch sammelte sich allmählich Cadmium im Körper der Menschen an, welches das Calcium in den Knochen ersetzte (bis zu 1 Gewichtsprozent) und dann den Körper nur noch schwer wieder verlassen konnte. Die biologische Verweildauer des Cadmiums beträgt dann einige Jahrzehnte. Es kommt dann zu Knochenerweichung, Skelettdeformationen und Knochenversprödungen. Vor allem aber verursachte die **Cadmiumvergiftung neben starken Schmerzen auch und Nierenversagen** und endete oft tödlich.

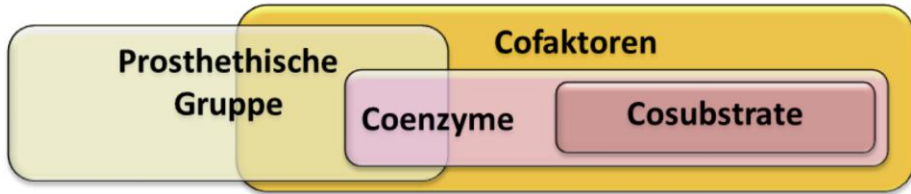
Der ehemalige US-amerikanische Präsident G. W. Bush hat in seiner Amtszeit als Gouverneur von Texas Steuergelder für die Erforschung der positiven Gesundheitswirkungen von Arsen bereitgestellt um so strengeren Umweltauflagen für die Industrie zu verhindern. Ein Schelm wer böses dabei denkt....

Essentielle Nahrungsbestandteile

## Begrifflichkeiten

Enzyme besitzen neben ihrem Proteinanteil häufig noch weitere, mehr oder minder fest an das Enzym gebundene Verbindungen, die häufig für die Funktion unerlässlich sind.

- **Prosthetische Gruppe:** fest an ein Protein (meist Enzym) gebundene Nichtprotein-Verbindung wie z.B. Häm in der Katalase, das FAD in der Glutathionreduktase etc.
- **Cofaktor:** Sämtliche an das *Enzymprotein* gebundenen, für die **Katalyse benötigte** Verbindungen wie z.B. Metallionen.
- Ein **Sonderfall** sind die sogenannten **Coenzyme**. Dabei handelt es sich um **organische Verbindungen** (z.B. NAD(P)<sup>+</sup>, Coenzym A u. Q, ATP) – häufig auf Basis von Vitaminen. Nehmen sie wie ein Substrat an der Reaktion teil (ATP, NADPH etc.), bezeichnet man sie besser als **Cosubstrat**.
- Ein Enzym, dem sein **Cofaktor fehlt**, bezeichnet man als **Apoenzym (Apoprotein)**. Hat es ihn hingegen **gebunden** als **Holoenzym (Holoenzym)**.



4


Da viele Cofaktoren von Vitaminen abstammen oder Spurenelemente sind, führen viele der entsprechende Mangelzustände letztlich insbesondere über nicht funktionstüchtige (Apo)Enzyme zu ihren charakteristischen klinischen Erscheinungsbildern.

Allerdings müssen Spurenelement nicht zwingend (nur) über Enzyme wirken!

Spurenelemente

## Das Problem des „Wieviel“ ...

- Erste Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr stammen aus England aus der Mitte des 18. Jahrhunderts, wo man diese wegen Hungersnöten erarbeitete. Diese Empfehlungen dienten jedoch nur dazu, den Minimalbedarf in Krisenzeiten sicherzustellen.
- 1941 erarbeite der *US National Research Council* mit der Vision der „perfekten Gesundheit“ der Bevölkerung eine erste Empfehlung – die **Recommended Daily Allowances (RDA)**. Diese werden seither alle 5 Jahre angepasst.
- Diese empfohlene tägliche Dosis (RDA) dient fast weltweit als Diskussionsgrundlage für die diversen nationalen Empfehlungen.
- Die Datenbasis für Festlegung der RDA-Werte ist die aufgenommene Menge eines Nährstoffes in einer „repräsentativen Bevölkerungsgruppe ohne Mangelerscheinungen“. Hieraus wird der geschätzte mittlere Bedarf (**Estimated Average Requirement EAR**) bestimmt und ausgehend von der Annahme einer Gauss'schen Normalverteilung daraus der RDA als  $RDA = EAR + 2 \times SD_{EAR}$  berechnet. Daneben versucht man ein **Tolerable Upper Intake Level (UL)** zu bestimmen.



Bei den Empfehlungen sind auch Alter, Geschlecht und Lebenssituation zu berücksichtigen.

Beim AI = Adequate Intake der in der Regel zwischen RDA und UL liegt wird versucht die Situation für spezifische Subgruppen zu berücksichtigen.

Man beachte, das dies Richtwerte sind.

Im individuellen Fall haben Geschlecht, Alter, Umgebung, Vorerkrankungen, genetische Einflüsse und die Lebenssituation z.T. erheblichen Einfluss auf dem tatsächlichen Bedarf (den wir aber oft nicht genau bestimmen können)

RDA	Recommended dietary allowances	USA (1941)
RDA	Recommended daily amounts	UK (1979)
RNI	Recommended nutrient intakes	Canada (1983)
RDI	Recommended daily intakes	Australia (1986)
LRNI	Low reference nutrient intake	UK (1991)
EAR	Estimated average requirement	UK (1991)
RNI	Reference nutrient intake	UK (1991)
LTI	Lowest threshold intake	EC-SCF (1993)
AR	Average requirement	EC-SCF (1993)
PRI	Population reference intake	EC-SCF (1993)



## Beachte:

- Fast alle in der Medizin gemessenen Werte sind so genannte **Surrogatwerte**. D.h. das eigentliche Objekt des Interesses ist einer **direkten** Messung **nicht** zugänglich.
- Daher werden an ihrer Stelle andere Größen bestimmt, die leicht(er) zugänglich sind. **Diese korrelieren aber zumeist nicht 100%ig** und unter allen Umständen mit der eigentlich gesuchten Größe.
- Wer sich dieses Umstandes nicht bewusst ist, hat gute Chancen auf eine Fehldiagnose und Behandlung.
- Offen bleiben für alternative Ursachen!

6

Ziel ärztlichen Handelns ist es, den Patienten im Falle einer Krankheit zu heilen, bzw. in vor einer Krankheit zu bewahren.

Die Frage ob ein Patient krank ist, oder erkranken wird, lässt sich nicht direkt und eindeutig messen. Daher werden von uns zahllose Kriterien geprüft um uns einer Antwort näher zu bringen. Temperatur, Blutdruck und diverse Blutwerte.

Man darf dabei aber nie vergessen, das es sich um Surrogat-Kriterien (von Surrogat = Zuckerersatzstoff) handelt. Ein hoher Cholesterolspiegel beispielsweise ist nicht immer gleichbedeutend mit einer Arteriosklerose, eine erhöhte GPT nicht zwingend eine Lebererkrankung, eine normales Plasma-Vitamin A schließt eine Unterversorgung nicht unbedingt aus.

All dies gilt für Spurenelemente und Vitamine in besonderem Masse.

Daher muss man sich bei der Interpretation aller Befunde (nicht nur laborchemischer) um deren *begrenzte* Aussagekraft bewusst sein und seine Diagnose und Therapie nicht auf einen einzigen fragwürdigen Befund stützen.

In der Praxis neigt man dazu, eine augenfällig passende Diagnose zu favorisieren und nur Befunde zu akzeptieren, die diese stützen, wengleich andere ihr widersprechen.

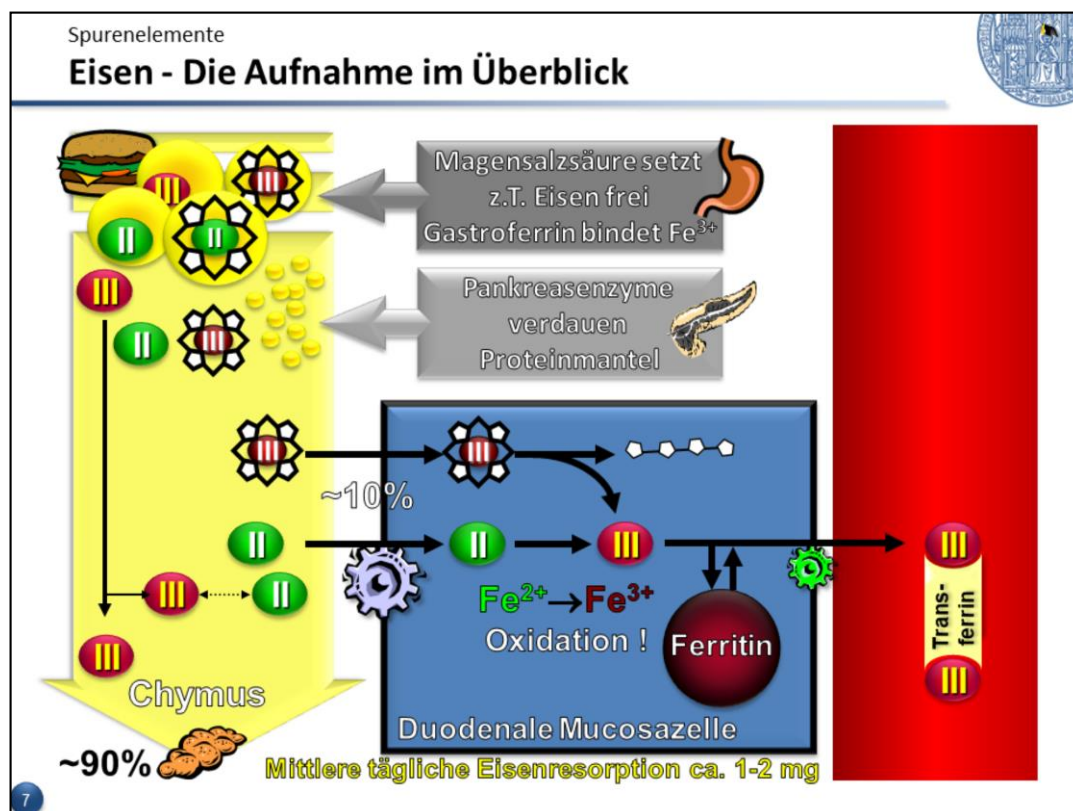
### Merke:

Falsche Vorstellungen von Entstehung und Verlauf einer Erkrankung führen zu falscher Therapie

### Merke auch:

Das medizinische Wissen verändert und verbessert sich!  
Was heute gilt kann morgen schon überholt sein.

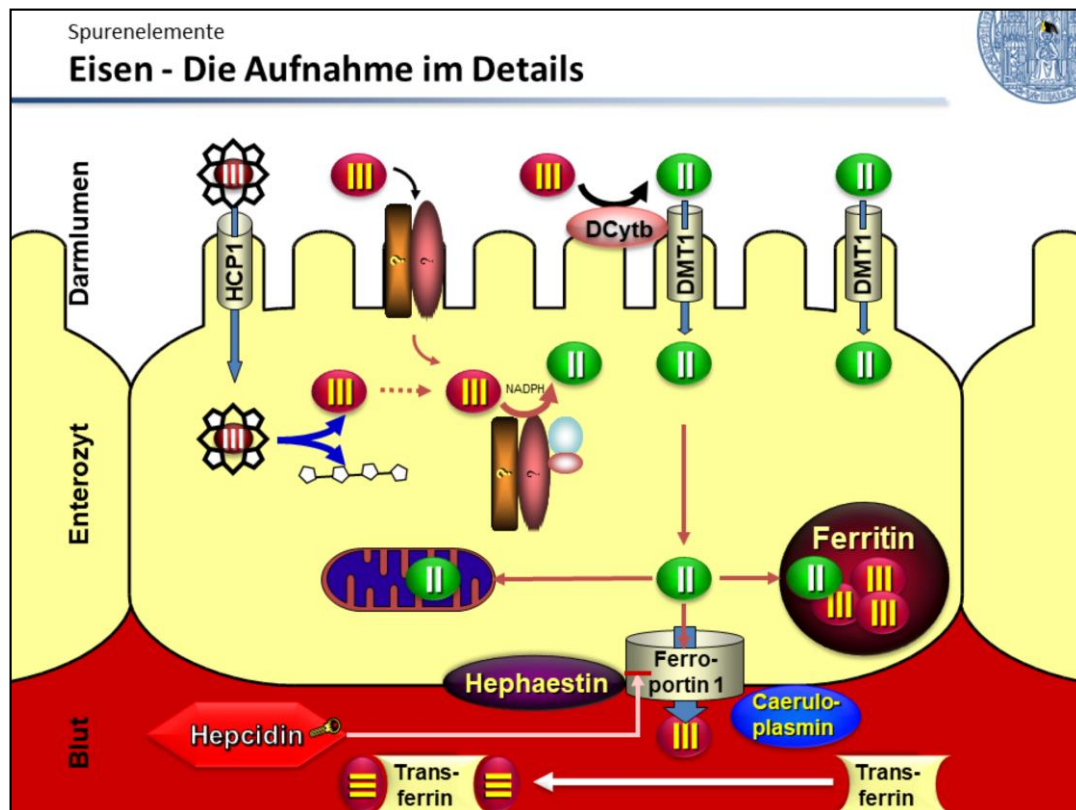
***Leben bedeutet Lernen.***



Das Körpereisen stammt physiologischerweise vor allem aus eisenhaltigen Nahrungsproteinen. Diese werden zum großen Teil bereits im Magen durch die Magensäure (pH ca. 1,5 – 3) denaturiert, wodurch vor allem Nicht-Hämeisen bereits zum Teil freigesetzt wird. Die Resorption des Eisens erfolgt fast ausschließlich im Duodenum. Die Einzelheiten der dabei stattfindenden Prozesse werden erst in den letzten Jahren zunehmend aufgeklärt und sind noch nicht vollständig verstanden. Der Resorptionsmechanismus ist - wie die Regulation der Aufnahme - erst seit kurzem z.T. aufgeklärt. Wichtig ist, dass praktisch **nur zweiwertiges Eisen** (deswegen haben die Tabletten immer Vitamin C dabei → reduziert) **und Hämeisen aufgenommen** wird. Der Grund hierfür dürfte die unter den gegebenen pH-Bedingungen (ab etwa einem pH > 5 ist Fe<sup>3+</sup> kaum noch löslich) besseren Löslichkeit sein (die der Körper durch Mucine zu verbessern sucht). Das aufgenommene Fe<sup>2+</sup> wird in der Mucosa sofort zu Fe<sup>3+</sup> oxidiert (ist weniger reaktiv) und entweder im **Ferritin** bzw. Hämosiderin („gealtertes Ferritin“) gespeichert oder aber ins Blut abgegeben, wo es an (Apo)**Transferrin** gebunden wird. Dieses wird von den Zielzellen mittels **rezeptorvermittelter Endocytose** aufgenommen. Das Eisen bleibt in der Zelle, das Apotransferrin wird recycled. Der ganze Aufwand wird betrieben, da freies Eisen toxisch ist. Insbesondere ist es an der Bildung von freien Radikalen beteiligt („Fentonsysteme“ etc.). 70% des Gesamtkörpereisens (3-5 g) ist in Hämoglobin gebunden; ca. 20% in Depots (Ferritin, Hämosiderin) und nur 2-12% in „richtigen“ Enzymen (Transferrin im Blut macht nur 0,1% aus). **Es werden jeweils nur 10%** (temporär max. 40%) **des im Chymus befindlichen resorbierbaren Fe<sup>2+</sup> überhaupt resorbiert**, so dass bei einem täglichen Verlust von 1-2 mg Eisen (Haut- und Schleimhautabschilferung sowie Blutung (Beachte zusätzlichen oft beträchtlichen iatrogenen Anteil durch Blutentnahme sowie Menstruation (ca. 60 ml)!) 10 mg **resorbierbares** Eisen in der Nahrung sein müssen.

Die Eisenaufnahme wird auf verschiedenen Ebenen reguliert, jedoch sind auch hier die Details noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Bei einem Eisenmangel kann der Körper die Resorptionsquote für das Nahrungseisen temporär auf bis zu etwa 40% steigern. Diese fällt jedoch nach einiger Zeit – trotz evtl. weiter bestehendem Eisenmangel – wieder ab, bisweilen sogar unter den Ausgangswert von etwa 10%, so dass die Kenntnis der **mittleren Resorptionsquote von 10%** für den „Hausgebrauch“ genügt.

**Viele Substanzen bilden mit Fe<sup>2+/3+</sup>-Ionen schwer- bis unlösliche Komplexe.** So z.B. Phosphate aber auch Tetracycline und Cholestyramin. Kinder haben übrigens Probleme mit der Aufnahmeregulation, so dass Eisentabletten (aber auch Metallmünzen etc.) für sie tödlich (3g Eisen(II)sulfat) enden können. Antidot: Deferroxamin. Hinweis: Eisentabletten färben den Stuhl schwarz ! Patient vorher informieren ! Außerdem können die Tabletten im Röntgenbild Schatten werfen. Es sei an dieser Stelle vermerkt, dass die meisten unter vereinfachten Laborbedingungen gewonnenen Reaktionen des Eisens kaum auf den Gesamtorganismus zu übertragen sind. Chelatiertes Eisen reagiert je nach Chelator völlig verschieden. Auch die oft beschriebenen Reaktionsprodukte „Hydroxylradikale“ etc. sind oft nicht für ein spezielles System gesichert. Ein Hydroxylradikal diffundiert übrigens (wie man das leider in vielen Artikel liest) **nirgendwohin**. Seine Halbwertszeit ist viel zu kurz.



Anorganisches **Nicht-Hämeisen** wird überwiegend als  $\text{Fe}^{2+}$  resorbiert, obwohl der Chymus zumeist hauptsächlich  $\text{Fe}^{3+}$  enthält. Der Grund hierfür ist überwiegend physikochemischer Natur: Eisenhydroxide sind kaum wasserlöslich. Während im Magen ein saures Milieu herrscht, kommt es nach Passage des Pylorus zu einem Anstieg des pH-Wertes. Allerdings herrschen im Dünndarm – ganz entgegen der weit verbreiteten Annahme – *keine* wirklich basischen pH-Werte (Maximum  $\sim 8,1$ ; nur 50% der Zeit  $>7,0$ ). Berechnet man die Löslichkeit von Eisenionen unter diesen pH-Bedingungen, wird klar, dass freies Eisen(III) oberhalb eines pH-Wertes von etwa 3 praktisch nicht mehr bioverfügbar ist. Das besser lösliche Eisen(II) ist jedoch oxidationslabil und wird – insbesondere bei höheren pH-Werten – relativ rasch zu Eisen(III) oxidiert. Darüber hinaus sind viele Eisen(II)-Verbindungen wie Phosphate oder Oxalate bereits *per se* schlecht löslich, was die Bioverfügbarkeit von Eisen(II) ebenfalls senkt. Durch Bindung an Mucine im sauren Milieu versucht der Körper wenigstens einen Teil des  $\text{Fe}^{3+}$  in löslicher Form zu halten. Dieses kann nun z.T. über die **Ferrireduktase** des Bürstensaums (auch als duodenales Cytochrom *b* (= **DCytb**) bezeichnet) zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert werden und als solches luminal von den Duodenalzellen z.B. über **DMT1** (*Divalent metal transporter 1*) aufgenommen werden. Ein kleiner Teil des mucingebundenen Chymus- $\text{Fe}^{3+}$  wird auch am luminal lokalisierten Paraferritinkomplex gebunden und mit diesem zusammen in die Zelle aufgenommen. Wohl erst dort binden einige weitere Proteine an den Komplex, der nun NADPH-abhängig das  $\text{Fe}^{3+}$  zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduzieren kann. Trotz all dieser Maßnahmen ist die Resorptionsquote von Nicht-Hämeisen mit meist nur 3 bis 10% gering und sehr stark von den übrigen Nahrungsbestandteilen abhängig.

**Hämeisen**, welches zumeist den kleineren Teil des Nahrungseisens ausmacht und weit überwiegend aus tierischer Nahrung (Myoglobin, Hämoglobin) stammt, **wird inklusive des Porphyrinringes** über das erst 2005 entdeckte HCP 1 (*heme carrier protein 1*) **resorbiert**. Der **Porphyrring** wird erst **intrazellulär in den Enterozyten** durch die Hämoxygenase **zerstört**, wodurch das Eisen freigesetzt wird. Die Resorption von Hämeisen ist weitgehend unabhängig von den übrigen Nahrungsbestandteilen. Die Resorptionsquote liegt im Mittel bei etwas über 10% der angebotenen Eisenmenge der Nahrung (ca. 15%).

Da freies Eisen für die Zellen gefährlich ist, wird „überschüssiges“ Eisen in einem speziellen Speicherprotein – dem **Ferritin** – reversibel gelagert. (Die scheinbar hohe Konz. an freiem  $\text{Fe}^{2+}$  in der Abb. ist leider grafisch kaum zu vermeiden)

Eisen kann auch an die Umgebung abgegeben werden. Der Transport aus der Zelle erfolgt über **Ferroportin**, das jedoch eine Ferroxidaseaktivität benötigt. Diese Funktion übernimmt wahrscheinlich **Hephaestin** oder **Caeruloplasmin**. Ein ebenfalls erst vor kurzer Zeit entdecktes, zentrales Protein der Eisenstoffwechselregulation, das **in der Leber gebildete Hepcidin**, kann an das Ferroportin (vor allem bei Makrophagen, Hepatozyten und am Darm) binden. Dies führt dazu, dass der **Komplex aus Ferroportin und Hepcidin internalisiert und abgebaut** und so das Eisen in der Zelle gehalten wird. Daraus resultiert auch eine verminderten Eisenresorption im Darm und damit ein Absinken der Plasmaeisenspiegel.



Spurenelemente

## Eisen – Speicherkrankheiten - Hämochromatosen

- Bei den Hämochromatosen unterscheidet man primäre und sekundäre Formen
- Bei der **primären Hämochromatose** handelt es sich um einen Gendefekt der zumeist auf Chromosom 6 lokalisiert ist. Bei Homozygoten führt dieser Defekt zu einer **inadäquat hohen Eisenabsorption aus dem Darm**.
- Das sich über Jahre bis Jahrzehnte akkumulierende Eisen wird in Speicherproteinen abgelegt. Meist ist der Hb-Wert hochnormal.
- Ab einem Gesamteisen von etwa 20 g ist die „saubere“ Speicherfähigkeit des Körpers erschöpft und „freies“ Eisen wird freigesetzt. Es lagert sich in parenchymatösen Organen ab und führt dort zu Bildung von ROS, die zu erheblichen Gewebsschäden und auch Tumoren führen können.
- Besonders betroffen sind davon die Leber das Herz, die Gelenke, das Pankreas und die Haut. Schädigung der letzteren führt zum klassischen **Bronzediabetes**
- Die Therapie der Wahl ist der Aderlass!
- Bei der **sekundären Hämochromatosen** ist die Ursache unterschiedlich. Typische Quellen sind *häufige* Transfusionen z.B. bei Hämoglobinopathien, da das enthaltene Eisen nach dem Erythrozytenabbau im Körper verbleibt.

9

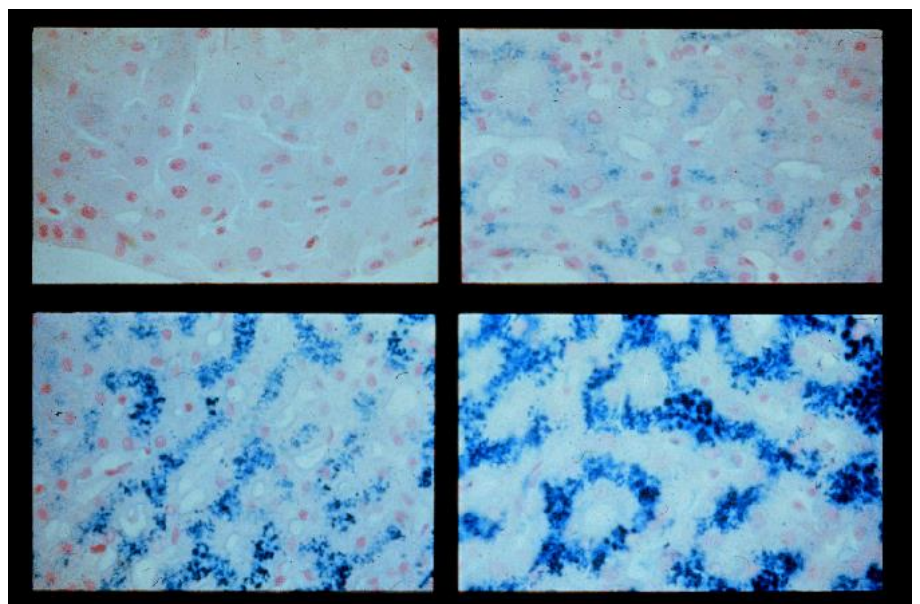
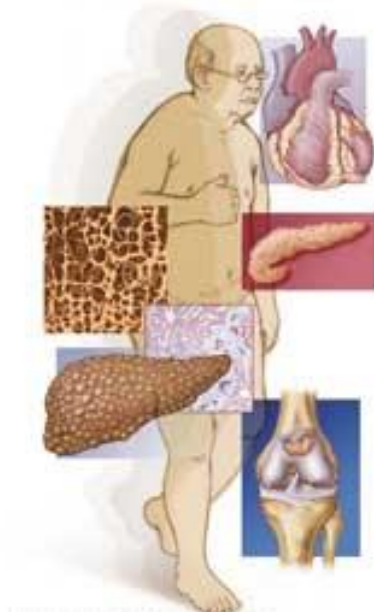
Bei den primären Hämochromatosen werden pro Jahr etwa 0,5 bis 1 g Eisen zuviel aufgenommen. Dies entspricht pro Tag etwa 1 bis 3 mg. **Anlageträger sind ca. 10% der nordischen Bevölkerung.**

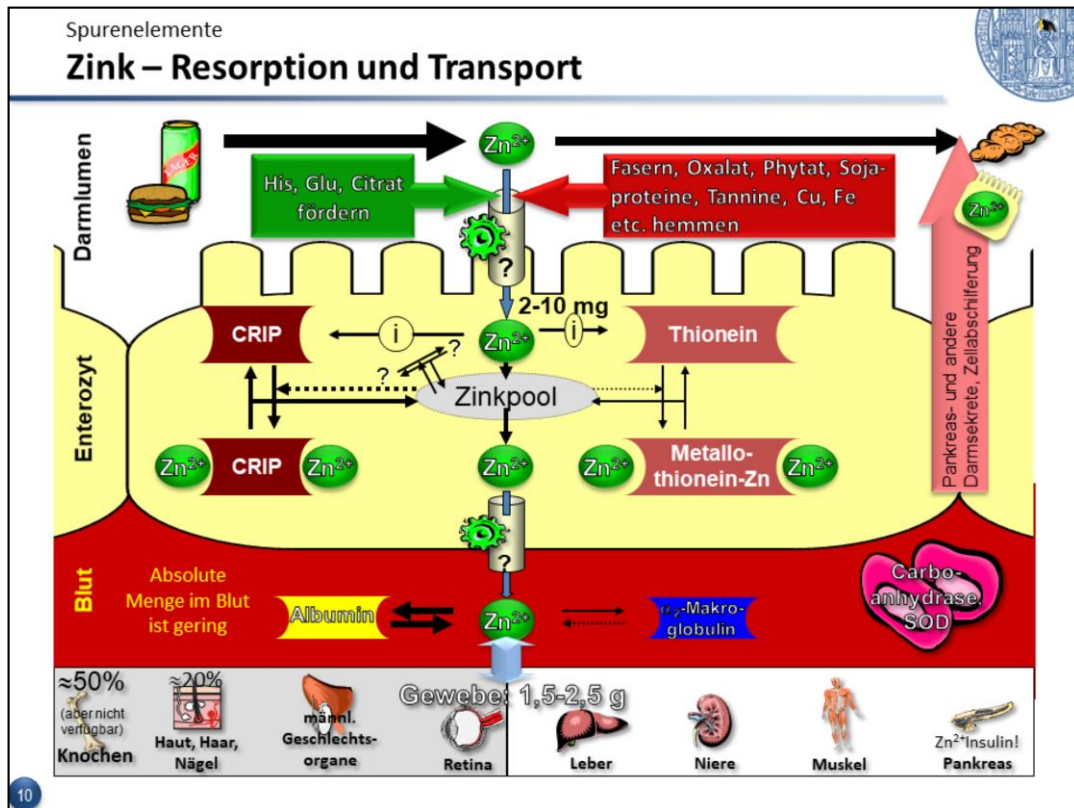
Bei dieser Erkrankung ist der früher gegen praktisch alle Krankheiten eingesetzte **Aderlass** ausnahmsweise einmal wirksam (ansonsten noch bei Polyglobulie).

Wichtig sind auch sekundäre Hämochromatosen, bei häufigen Bluttransfusionen (z.B. bei Sichelzellanämie, div. Anämieformen). Hier muss ein Eisenchelator eingesetzt werden: Bisher Desferroxamin als Injektion oder rel. neu seit 2006 Deferasirox (Exjade®) oral.

Re. Leberparenchym im Verlauf bei unbehandelter Hämochromatose. Der Eisengehalt (Berliner Blau-Reaktion) steigt.

Li.: Organmanifestationen: insbesondere Pankreas, Haut, Leber, Gelenke, Herz (Insuffizienz!)





Die Resorption von Zink (2-10 mg pro Tag) erfolgt insbesondere im Duodenum und Ileum, aber auch – wenngleich schwächer, dafür kontinuierlich – im Jejunum. Es sind einige potentielle Transporterproteine für den apikalen Zinktransport beschrieben worden, jedoch ist deren jeweilige Bedeutung noch ungeklärt.

Aufgenommenes Zink induziert CRIP (=Cysteinreiches intestinales Polypeptid) und Thionein, die beide Zink binden können und so als intestinaler Speicher bzw. Puffer fungieren. Im Blut selbst sind die absoluten Mengen rel. gering, **etwa 80% des Zinks im Blut findet sich in den Erythrozyten (Carboanhydrase und Cu/Zn-SOD), vom Rest sind knapp 2/3 sind an Albumin gebunden**, das übrige überwiegend an  $\alpha_2$ -Makroglobulin. Die Bindung an letzteres ist aber so fest, das es als Transporter ungeeignet erscheint.

Die Hauptmasse findet sich im Knochen, von wo es jedoch kaum verfügbar ist, daneben ist die vor allem Haut noch quantitativ bedeutsam. In der Retina u.a. für ADH!

Die Verluste erfolgen z.T. über den Urin (0,5 mg pro Tag), Blutungen, Zellschilferung (Haut und Haare bzw. Darmzellen), Stillen und Schwangerschaft. Ach ja, und ca. 1 mg je Ejakulation.

Spurenelemente

## Zink – Überblick und Funktionen

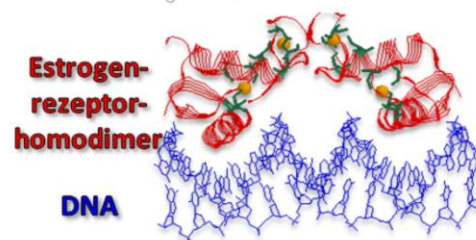
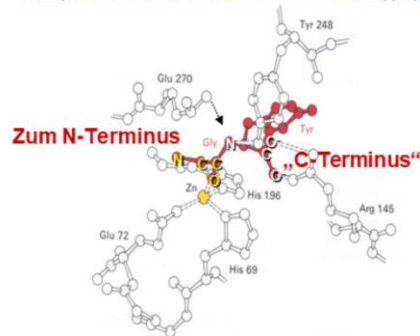
**Regulation des Zinkhaushaltes** (ca. 2 g) erfolgt überwiegend **über die Resorption**, die hauptsächlich im Duodenum und Ileum und z.T. auch im Jejunum erfolgt.

Über **300 Zink-abhängige Enzyme** sind im menschlichen Organismus bekannt.

- Alkoholdehydrogenase (ADH)
- Carboanhydrase (CA)
- Metalloproteasen
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Ornithincarbamoyltransferase (OCT)
- ...

Zahlreiche **DNA-bindene Proteine** wie Transkriptionsfaktoren (→**Zinkfinger**) und Histone, aber auch andere wie z.B. Insulin sind ebenfalls auf Zink angewiesen.

Zn<sup>2+</sup>-Ionen bilden leicht koordinative Bindungen und stabilisieren so das Protein oder binden das Substrat oder polarisieren das Substrat. Hier Carboxypeptidase A



11

Zn<sup>2+</sup>-Ionen bilden leicht koordinative Bindungen und stabilisieren so das Protein oder binden bzw. polarisieren das Substrat. Dies erklärt seine Beliebtheit bei zahlreichen Enzymen. Beispiele für Zn-Enzyme: Alkoholdehydrogenase (ADH), Carboanhydrase (CA), Cu/Zn-Superoxiddismutase (SOD), alkalische Phosphatase (AP, wird klin. untersucht!), Ornithincarbamoyltransferase (OCT) im Harnstoffcyclus, Carboxypeptidase A

Spurenelemente

## Zink – Bedarf und Mangerscheinungen

Die **empfohlene Zufuhr von etwa 7 mg** lässt sich **insbesondere mit Fleisch** gut decken, da hier die Bioverfügbarkeit hoch ist. Die Resorption aus Getreideprodukten ist durch die Begleitstoffe oft erschwert. **Obst u. Gemüse spielen kaum eine Rolle.**

Ein **Zinkmangel** zeigt sich in Wachstumsstörungen, Hypogonadismus, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Haarausfall und Hautveränderungen, psychische Störungen, **Infektanfälligkeit** (u.a. wegen Thymulin↓) sowie **Wundheilungsstörungen**. (Tumorrisiko↑??). Eine seltene, angeb. Form (auto. rezessiv) ist die **Acrodermatitis enteropathica**, bei der offenbar die  $Zn^{2+}$ - Aufnahme im Darm gestört ist.



Zink hat nur eine **geringe Toxizität**. Höhere Dosen konkurrieren u.a. mit Kupfer um die Aufnahme (Therapeutische Anwendung beim *M. Wilson*)

12

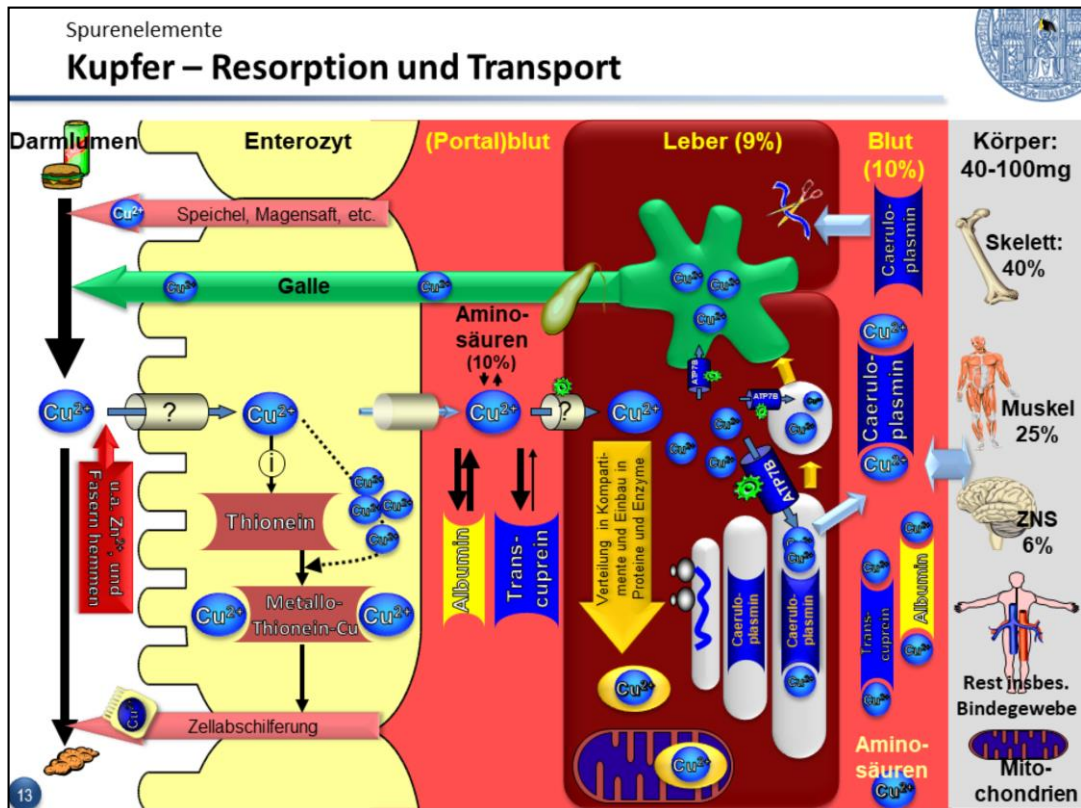
Die Zinkversorgung lässt sich an den Serumspiegeln des **Markerproteins Thymulin** vergleichsweise gut verfolgen.

Übrigens ist Zink in der menschlichen Muttermilch besser verfügbar als in Kuhmilch, da es dort an höhermolekulare Verbindungen gebunden ist

Ein Zinkmangel erhöht wahrscheinlich das Tumorrisko für Ösophagus und Zungenkarzinome, vor allem aber stört ein Mangel die Wundheilung (u.a. daher Zinksalben) Siehe z.B. Pories et al., 1967, *The Lancet*, **1:121**

Einige Studien geben Hinweise auf eine leicht positive Wirkung ist gegen banale Infekte.

Bei der *Acrodermatitis enteropathica* sind die Effloreszenzen typischerweise um die Körperöffnungen (Mund, Anus) betont. Oft *C. albicans* Mykose und Durchfälle.



Die Kupferresorption beginnt bereits im Magen, erfolgt jedoch vor allem im Duodenum. Für die Aufnahme wird eine Zufuhr von 1,5 mg empfohlen. Meist ist es jedoch mit 2 mg etwas mehr, daher sind Kupfermangelkrankungen hierzulande extrem selten.

Wie schon beim Zink hilft Thionein dabei eine alimentäre Intoxikation in gewissen Grenzen zu verhindern.

Der Transport erfolgt nun über Albumin und Transcuprein sowie über die Bindung an freie Aminosäuren hin zur Leber. Dort wird es intrazellulär auf die Kompartimente verteilt.

Die Leber bildet dabei Apoceruloplasmin, das auch zur Gruppe der sog. Akut-Phase-Proteine gehört. Durch einen Transporter, das **ATP7B**, werden Kupferionen in das ER-Lumen gepumpt, wo sie an das Apoceruloplasmin binden.

Caeruloplasmin hat ein Molekulargewicht von über 100 kDa (Schutz vor renaler Filtration) und 5 Bindungsstellen für  $\text{Cu}^{2+}$ .

Gelangt **Apoceruloplasmin** in das Plasma, so wird es sehr rasch wieder abgebaut ( $t_{1/2}$  ca. 5 Stunden) wohingegen das tiefblaue **Holoceruloplasmin** recht stabil ist ( $t_{1/2}$ =5 Tage).

**Holoceruloplasmin und Ferrooxidase sind identisch! Damit ist es für die notwendige Oxidation des  $\text{Fe}^{2+}$  zum  $\text{Fe}^{3+}$  beim Austransport aus den Zellen erforderlich und bewirkt so eine Verknüpfung zum Eisenstoffwechsel. In der Tat gibt es Anämien durch Kupfermangel.**

Neben der Beladung des Caeruloplasmins dient das ATP7B jedoch auch der Abgabe des Kupfers in die Galle, so dass Kupfer (im Gegensatz zu z.B. Eisen oder Zink) aktiv ausgeschieden werden.

Spurenelemente

## Kupfer – Überblick und Funktionen


Die **Regulation des Kupferhaushaltes** (ca. 50-100 mg) erfolgt neben der Resorption im Magen und Duodenum vor allem über die **billiäre Ausscheidung**.

Kupfer kann (wie Eisen) auch mit ungeladenen Liganden (z.B. O<sub>2</sub>) Komplexe bilden. Fast alle Kupfer-haltigen Enzyme sind **Oxidasen** mit rel. hohen Redoxpotentialen.

- **Caeruloplasmin = Ferrooxidase 1**:  $2 \text{Fe}^{2+} + \frac{1}{2} \text{O}_2 + 2 \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}$
- **Cytochrom-c-Oxidase**:  $\text{O}_2 + 4 \text{Cyt-c-Fe}^{2+} + 4 \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + 4 \text{Cyt-c-Fe}^{3+}$
- **Cu/Zn-Superoxiddismutase (Cu/Zn-SOD)**:  $2 \text{O}_2^- + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
- **Dopamin-β-Hydroxylase**: Dopamin + Ascorbat +  $\frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow$   
Noradrenalin + H<sub>2</sub>O + Dehydroascorbat
- **Lysyloxidase**:  $\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{Kollagen-Lys} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{NH}_3 + \text{Kollagen-Allysin}$
- ...

Sehr gute Quellen für den Bedarf von ca. 1,5 mg/d sind Innereien, Nüsse, Schokolade, aber auch Getreide sowie Obst und Gemüse. Milch hingegen ist eher Kupfer-arm.

**Kupfer ist für Mikroorganismen stark toxisch.** Für den Menschen hingegen ist die Toxizität deutlich geringer – u.a da die Aufnahme größerer Mengen meist zum **Erbrechen** führt.



14

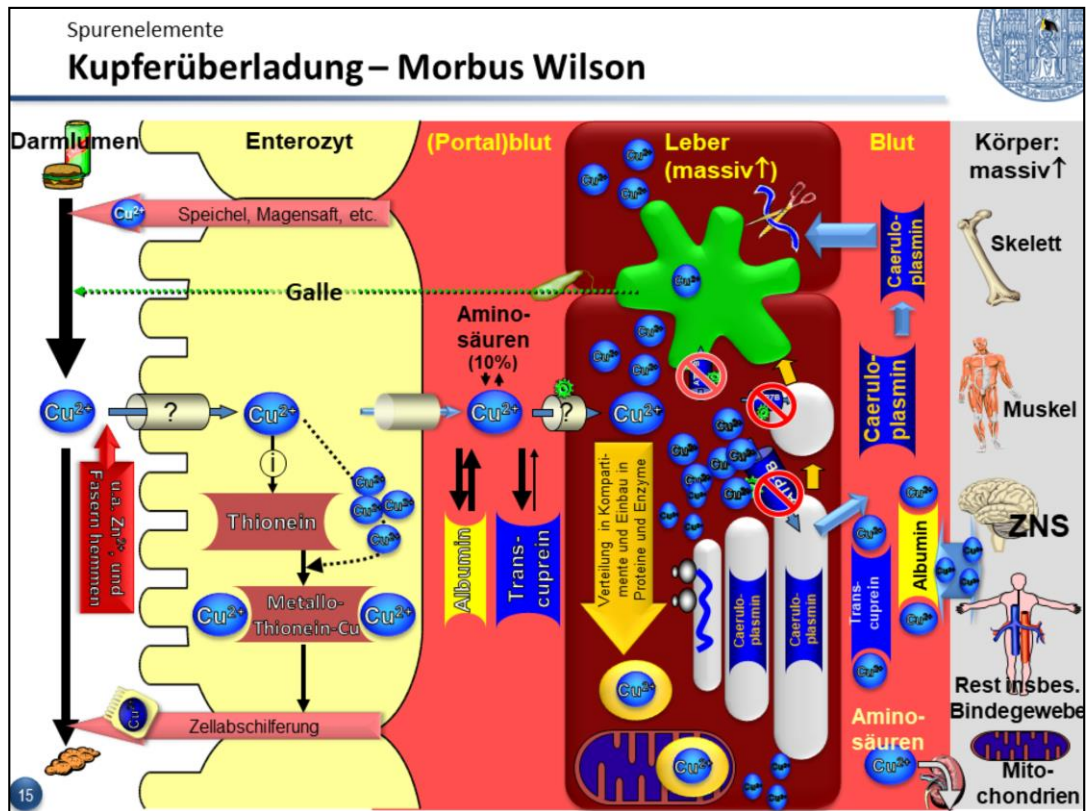
Wechselwirkung mit dem Eisenstoffwechsel auf mehreren Ebenen. Neben der Eisenabgabe (Ferrooxidase) interagieren bei z.B. auch bei der Cytochrom-c-Oxidase. Ein Mangel an Kupfer verstärkt die Tendenz der Superoxidbildung (da das O<sub>2</sub> nun nicht zwischen der Hämgruppe und dem 2. Kupferion eingespannt wird und dennoch reduziert wird). Da die „normale“ Superoxid-Dismutase ebenfalls Kupfer-abhängig ist, wäre es unklug sich in dieser Situation auf sie zu verlassen. Wohl deshalb verwenden die Mitochondrien eine Mangan-abhängige SOD.

Catecholamine werden überwiegend direkt aus Tyrosin gebildet, welches mit der Nahrung aufgenommen wurde. Für die Umwandlung in DOPA wird allerdings auch Tetrahydrobiopterin benötigt. DOPA wird decarboxyliert (Vit. B<sub>6</sub> abhg.) und es entsteht das biogene Amin Dopamin. Dieses wird in Vesikel transportiert und dort evtl. zum Noradrenalin hydroxyliert (Anm.: Noradrenalin = N-ohne-Radikal). Ggf. wird dieses in andere Vesikel transferiert und dort methyliert (Vit. B<sub>12</sub> abhg.!).

Die Lysyloxidase ist sehr wichtig für die Stabilität des Bindegewebes, da sie die Quervernetzung der Kollagenfibrillen ermöglicht.

Kupfer in Milch niedrig. In der Schwangerschaft steigen die Plasmaspiegel bei der Mutter – Depotanlage in Säuglingsleber für die Stillzeit??

Kupfer ist für Mikroorganismen stark toxisch (Pfennig in Wasser, Kupfervase etc.), für den Menschen ist die Toxizität zumeist gering da es relativ prompt zu Erbrechen führt (Kupfersulfat war ein gängiges Emeticum!), allerdings den Patienten auch schnell umbringt, sofern er darauf er nicht sogleich erbrechen sollte: Kupfersalze sind auf Schleimhäuten stark ätzend, sie beschleunigen ihre eigene Resorption und wirken sowohl lokal korrosiv und sind dann schnell auch systemisch toxisch durch Kapillarstörung und Enzymblockaden. Nach Resorption wirkt Kupfer zentralnervös krampfauslösend, wobei typischerweise die Symptome der Verkrampfung und der Begleiterscheinungen wie Erbrechen und Spastik gleichzeitig auftreten, um nach einem Intervall der Erschlaffung von neuem zu erscheinen. ([http://www.ggiz-erfurt.de/aktuelles/akt\\_press\\_06\\_januar\\_blaustein](http://www.ggiz-erfurt.de/aktuelles/akt_press_06_januar_blaustein))



Beim Kupferstoffwechsel gibt es zwei etwas bekanntere, aber immer noch sehr seltene Störungen. Beim X-chromosomal rezessiv vererbten Morbus Menke ist die Verteilung des Kupfers auf die Kompartimente gestört, so dass es u.a. zu Exportstörungen aus dem Darm, den Nieren und Bindegewebe kommt. Folgen sind eine Nervendegeneration, Hauttexturstörungen (Cutis laxa) und Farbpigmentmangel)

Der Morbus Wilson – auch familiäre hepatolenticuläre Degeneration genannt – ist häufiger. Bei dieser autosomal rezessiv vererbten Erkrankung liegt eine Mutation des Kupfertransporters ATP7B vor, welcher auf Chromosom 13 codiert wird. Über 100 Mutationen sind bekannt, die häufigste mit über 40% der ein Austausch von Histidin 1069 zu Glutamin.




Durch den Defekt kann die Leber Kupfer nicht mehr in das ER pumpen und damit nicht mehr über Caeruloplasmin abgeben. Zudem ist die Ausscheidung in die Galle gestört. Das Kupfer reichert sich in der Leber an und führt dort zu Schäden bis hin zur Leberzirrhose oder gar Tumoren. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel zwischen dem 8 und 16 Lebensjahr. Beim Jugendlichen ist meist die Lebersymptomatik führend, die dann zunehmend durch die neurologischen Störungen – bedingt durch die Kupfereinlagerungen im ZNS und hier vor allem im Linsenkern – abgelöst wird. Natürlich werden auch andere Organe durch das Kupfer geschädigt, jedoch sind die ZNS- und Lebersymptome klinisch führend.

Die Erkrankung wurde 1912 erstmals von S. A. Kinnier Wilson beschrieben, der damit die gesamte März Ausgabe der bekannten Fachzeitschrift Brain füllte. Die Abbildung zeigt Wilsons Originalpatient mit der typischen Haltung von Hand und Arm, sowie dem unwillkürlich geöffneten Mund. Daneben ein Hirnschnitt, das den zerstörten Linsenkern zeigt. Typische neurologische Zeichen sind Tremor, Rigidität, Koordinations- und Gangstörungen, Feinmotorikstörungen und Dysarthrie. Der Leberschaden trägt durch eine hepatische Enzephalopathie zur Verschlechterung bei. Bisweilen findet sich der bräunliche Kayser-Fleischer Ring am Auge im Bereich der Descemet Membran.


**Durch den fehlenden Eintransport von Kupfer in das ER wird das Caeruloplasmin als Apoprotein sezerniert und daher sehr rasch abgebaut (t1/2 5 h, zum Vgl. Holocaeruloplasmin 5 Tage). Die Gesamtkupferplasmaspiegel sind daher beim Morbus Wilson erniedrigt!** Das nun aus den „überlaufenden“ Zellen freigesetzte Kupfer bindet vermehrt an niedermolekulare Stoffe im Plasma und wird **daher auch vermehrt mit dem Urin ausgeschieden**. Hohe Kupferspiegel können durch Enzymhemmung und Glutathionverbrauch auch zu einer Hämolyse führen (ab etwa 750 µg.l-1).

Kupferüberladung

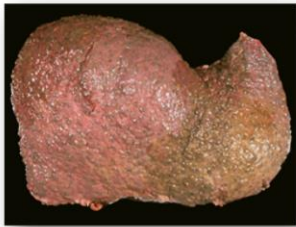

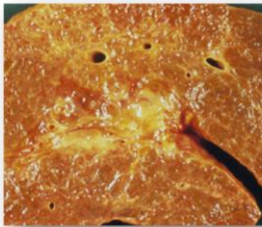
## Morbus Wilson = Hepatolenticuläre Degeneration



Kayser-Fleischer-Ring  
in der Descemet-Membran



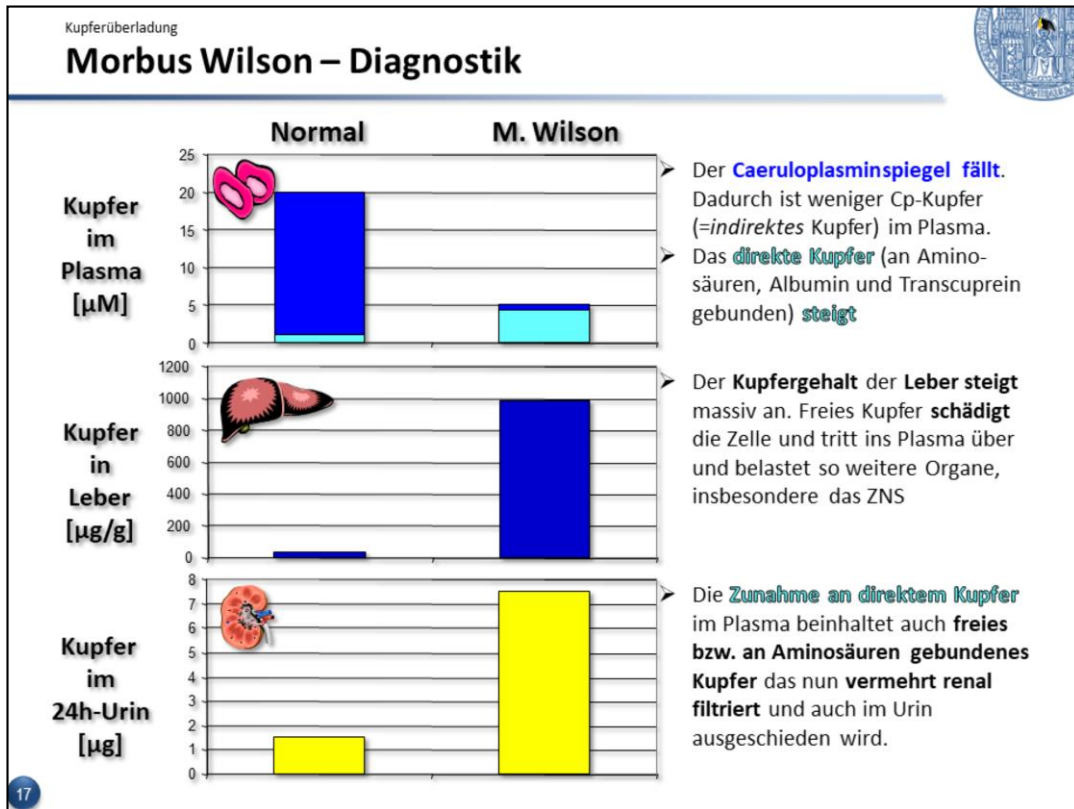
DR. SAMUEL ALEXANDER  
KINNIER  
WILSON  
(1878-1937)



16

Unten: Fettleber, subkapsulär erkennbare Kupfersalzablagerungen, dann Leberzirrhose





Bei bis zu 20% der Patienten ist die Ausscheidung im Urin jedoch noch im Normalbereich.  
 Die Therapie erfolgt u.a. über Chelatbildner

Spurenelemente

## Molybdän und Mangan

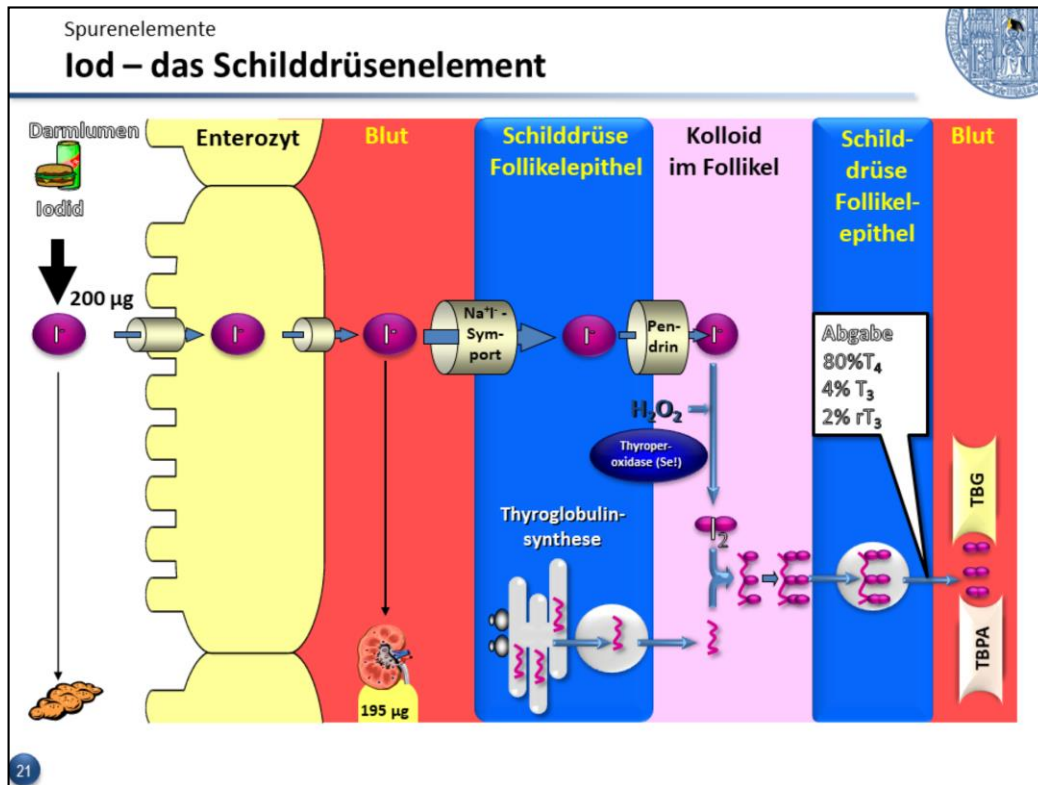


### Molybdän

- Der Körper enthält etwa 8-10 mg Molybdän (Mo), insbesondere in Leber, Niere und Knochen.
- Über den Metabolismus ist noch wenig bekannt. Es ist in der normalen Nahrung ausreichend vorhanden und bisher sind keine sicheren, reinen Mo-Mangelkrankungen bekannt.
- Molybdän findet sich in der **Xanthinoxidase** (Purinabbau: Hypoxanthin zu Xanthin und Xanthin zu Harnsäure), der Aldehyd-Oxidase und Sulfit-Oxidase der Leber

### Mangan

- Der Körper enthält etwa 10-20 mg Mangan (Mn), welches zum größten Teil im Knochen gespeichert ist.
- Über den Metabolismus ist noch wenig bekannt. Es ist in der normalen Nahrung ausreichend vorhanden. Mangelkrankungen sind bisher nur unter parenteraler Ernährung beschrieben.
- Mangan findet sich u.a. in der **mitochondrialen Mn-SOD**, der **Pyruvatcarboxylase** und der **Arginase**.



Oral zugeführtes Iodid (Minimum wohl 150 µg/d) wird sehr effektiv aufgenommen und ins Blut abgegeben. Die Hauptmasse findet sich in der Schilddrüse, auch praktisch der einzige Verwerter ist (Gesamtkörperbestand: 10-20 mg. 50% Schilddrüse, wenig im Plasma. Neben Schilddrüse noch etwa Magenmucosa, laktierende Mamma (gesteigerter Bedarf beim Stillen und in der Schwangerschaft!), Speichel- und Tränendrüsen). Überschüssiges Iodid wird renal eliminiert.

Die Aufnahme des Iodids in die Schilddrüse erfolgt im Natrium-Symport. Der Transporter ist u.a. hemmbar durch Perchlorat (ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>) und Rhodanid (SCN<sup>-</sup>). Dies kann bei Schilddrüsenüberfunktion therapeutisch genutzt werden. In Afrika kann aber auch Rhodanid aus der Nahrung Probleme bereiten (z.B. aus unzureichend gereinigtem Cassava).

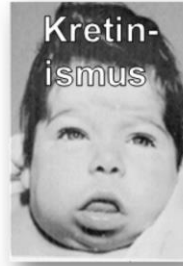
Das Iodid wird von der Thyroperoxidase (TPO, ebenfalls therapeutisch hemmbar) unter H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Verbrauch zu elementarem Iod oxidiert und über Pendrin ins Lumen transportiert. Zum Schutz vor den ROS besitzt die Schilddrüse noch große Mengen einer Selen-haltigen Glutathionperoxidase (sie hat den höchsten Selengehalt pro Gramm Organmasse!). Das elementare Iod greift nun Tyrosinreste des ebenfalls ins Lumen sezernierten Thyroglobulins an. Thyroglobulin besitzt 123 Tyrosinreste, jedoch werden nur etwa 4-8 davon iodiert,

Nun werden ioditierte Tyrosinreste zusammengelagert, so dass sich noch proteingebundenes Thyroxin (T<sub>4</sub>) bildet. Bei Bedarf wird nun das Kolloid internalisiert, zerlegt und das freigesetzte T<sub>4</sub> bzw. z.T. T<sub>3</sub> und T<sub>2</sub> ans Blut abgegeben, wo es an Thyroxin bindendes Protein (TBP) bindet. T<sub>4</sub> wird überwiegend in der Peripherie in das stärkste Schilddrüsenhormon, das T<sub>3</sub> umgewandelt. Die dazu nötige Deiodinierung übernehmen Deiodinase, die alle Selenenzyme sind (DIO1-3). Thyroid hormone – insbesondere L-thyroxine (T<sub>4</sub>: 3,3',5,5'-tetraiodo-L-Thyronine; t<sub>1/2</sub> = 7 Tage), 3,3',5-triiodo-L-Thyronin (T<sub>3</sub>; t<sub>1/2</sub> = 1 day) and 3,3',5'-triiodo-L-Thyronin (reverses T<sub>3</sub>, rT<sub>3</sub>) – sind von zentraler Bedeutung für die Gesundheit, da sie die meisten Metabolischen Funktionen regulieren. Sie wirken primär über intrazelluläre Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren und werden für das normale Wachstum, Thermogenese und die Regulation des Grundumsatzes benötigt. Ein Mangel an Schilddrüsenhormon kann lebensbedrohlich werden u/o. die geistige Entwicklung massiv beeinträchtigen (Kretinismus!). T<sub>4</sub> und seine wesentlichen Derivate. Bis auf 3',5'-T<sub>2</sub> haben alle noch z.T. unterschiedliche Hormonwirkung.

Zudem gibt es weitere Abkömmling wie die entsprechenden Amine, die hormonell aktiv sind

Spurenelemente

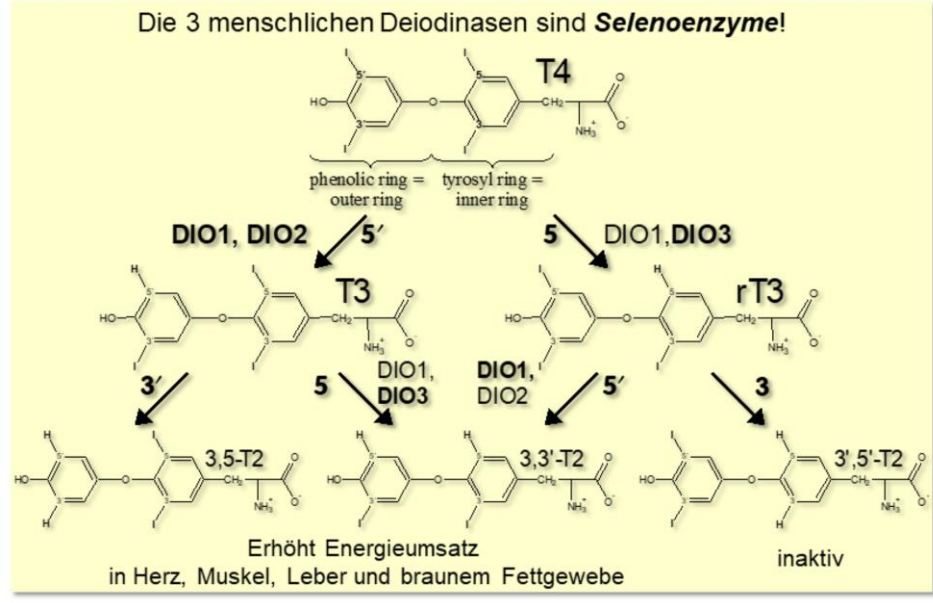
## Iodmangelsymptome



Spurenelemente

## Iod – das Schilddrüsenelement

Die 3 menschlichen Deiodinasen sind **Selenoenzyme!**



phenolic ring = outer ring  
 tyrosyl ring = inner ring

**T4**  
**T3**  
**rT3**  
**3,5-T2**  
**3,3',5'-T2**

Erhöht Energieumsatz  
 in Herz, Muskel, Leber und braunem Fettgewebe

inaktiv

23

Nun werden iodierter Tyrosinreste zusammengelagert, so dass sich noch proteingebundenes Thyroxin (T<sub>4</sub>) bildet. Bei Bedarf wird nun das Kolloid internalisiert, zerlegt und das freigesetzte T<sub>4</sub> bzw. z.T. T<sub>3</sub> und T<sub>2</sub> ans Blut abgegeben, wo es an Thyroxin bindendes Protein (TBP) bindet. T<sub>4</sub> wird überwiegend in der Peripherie in das stärkste Schilddrüsenhormon, das T<sub>3</sub> umgewandelt. Die dazu nötige Deiodinierung übernehmen Deiodinase, die alle Selenoenzyme sind (DIO1-3). Thyroid hormone – insbesondere L-Thyroxin (T<sub>4</sub>: 3,3',5,5'-tetraiodo-L-Thyronin; t<sub>1/2</sub> = 7 Tage), 3,3',5-Triiodo-L-Thyronin (T<sub>3</sub>; t<sub>1/2</sub> = 1 day) and 3,3',5'-Triiodo-L-Thyronin (reverses T<sub>3</sub>, rT<sub>3</sub>) – sind von zentraler Bedeutung für die Gesundheit, da sie die meisten metabolischen Funktionen regulieren. Sie wirken primär über intrazelluläre Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren und werden für das normale Wachstum, Thermogenese und die Regulation des Grundumsatzes benötigt. Ein Mangel an Schilddrüsenhormon kann lebensbedrohlich werden u/o. die geistige Entwicklung massiv beeinträchtigen (Kretinismus!). T<sub>4</sub> und seine wesentlichen Derivate. Bis auf 3',5'-T<sub>2</sub> haben alle noch z.T. unterschiedliche Hormonwirkung.

Nach vollständiger Schilddrüsenentfernung Bedarf ca. 1,6-1,8 µg/kg KG T<sub>4</sub>/d. Aufnahme über MTC8 => Variationen können höheren Bedarf nach sich ziehen.

Enterhepatischer Kreislauf! => Bakterien haben Einfluss

Spurenelemente

## Selen – ein Spurenelement??

Selen (Se) wurde 1817 von Jöns Jakob **Berzelius** entdeckt. Wegen seiner Vergesellschaftung mit dem zuvor entdeckten Element Tellur (lat. Die Erde) nannte er das neue Element in Analogie Selenium (*Selêne* = *Mond*)

Selen ist chemisch dem Schwefel nahe verwandt

Selen findet sich in der Natur in Form anorganischer Selenide, Selenite und Selenate und zusätzlich in Organismen insbesondere als **Selenomethionin** (Sem) und **Selenocystein**. Der Körper enthält etwa 10-15 mg Selen.

Die meisten Selenverbindungen sind sehr **giftig** ( $LD_{50\%} = 1,5 - 3 \text{ mg kg}^{-1}$ )

Zum Vergleich:  $LD_{50\%} \text{ CN}^- \text{ i.v. } 1,1 \text{ mg kg}^{-1}$ )

### Symptome einer **akuten** Selenvergiftung

- Knoblauchartiger Geruch
- Übelkeit und Erbrechen
- Tetanische Krämpfe mit Tod durch Atemlähmung
- Schwere Schäden an Herz, Leber, Niere und GIT

### Symptome einer **chronischen** Vergiftung

- Knoblauchartiger Geruch
- **Brüchigkeit von Haaren und Nägeln**
- Übelkeit und Erbrechen
- Verschiedenste ZNS-Symptome mit Lähmungen
- Hautreaktionen
- Evtl. Tumorbildung (SeS)



24

Selenvergiftungen sind schon in den Berichten von Marco Polo zu finden, der über die Symptome einer Selenvergiftung seiner Tiere berichtet (Hufnekrosen etc.), die Folge der toxischen Böden in einigen Gegenden von China sind. Auch heute noch führen toxische Böden in einigen Gegenden der Erde zu erheblichen Verlusten in der Viehwirtschaft (wie umgekehrt auch ein extremer Selenmangel)

Selenwasserstoff ist im Experiment in der Lage DNA-Doppelstrangbrüche zu induzieren.

Kurzum, ein denkbar schlechter Start für ein essentielles Spurenelement.

Spurenelemente

## Selen – der Shooting Star

**Keshan-Krankheit** : Ein Selenmangel führt zu eine schweren und oftmals tödlichen Herz- und Skelettmuskelmypathie

Kashin-Beck-Krankheit: Selenmangel führt zu einer deformierenden Arthritis


Klin. Studien deuten stark an, dass ein Selenmangel das Immunsystem schwächt und das Risiko für einige Tumorarten (i.B. Prostata) und cardio-vasculäre Erkrankungen erhöht

Selenmangel führt zu Spermienabnormalitäten und Unfruchtbarkeit

Die Schilddrüsenfunktion erfordert Selen

Spezifisch in einem menschlichen Protein gebundenes Selen wurde zuerst in der **Glutathionperoxidase (GPx)** entdeckt, wo es als Selenocystein gebunden vorliegt.

In der Folge wurde Selenocystein als die 21. proteinogene Aminosäure identifiziert. Das Codon (UGA) ist eigentlich ein "STOP"-Codon, dessen Bedeutung durch ein sog. SECIS-Element uminterpretiert wird.



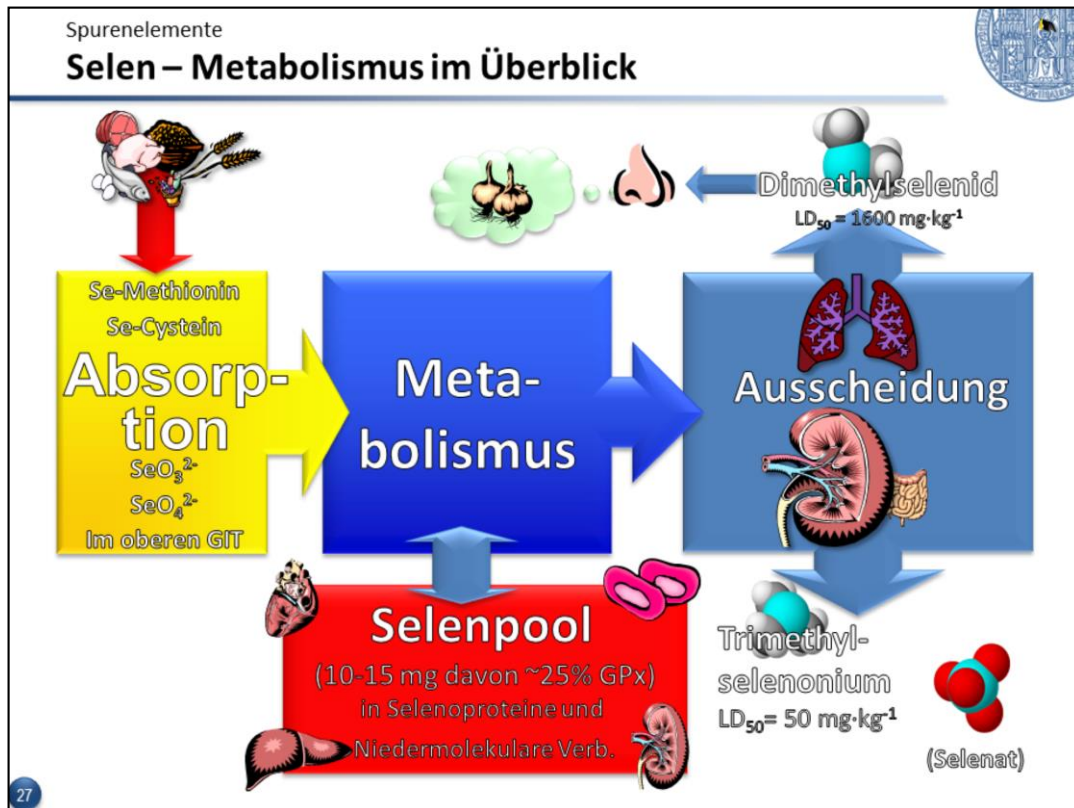
25

Bei der Keshan-Krankheit führt der Selenmangel dazu, das apathogene Coxsackievirenstämme zu pathogenen Stämmen mutieren und das Herz schädigen.

Die Tumorepräventive Wirkung des Selens (zusammen bzw. vs. Vitamin E) i.B. für die Prostata wurde bis vor kurzem in der größten und teuersten Präventionsstudie (SELECT-Trial; 35.000 Teilnehmer im Alter über 50 Jahre) untersucht. Da sich dabei jedoch Hinweise ergaben, das das ganze weniger bringt als erhofft und sich gleichzeitig Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus ergab wurde die Studie abgebrochen. Ich persönlich hielt die Wahl des eingesetzten Selendonors (anorganisches Selenit welches über Selenwasserstoff in den Metabolismus eingeführt werden muss) für – höflich formuliert – suboptimal (aber wen wundert es wenn Leute eine Studie aufsetzen, die bis dato nichts mit Selen am Hut hatten). Die Teilnehmer werden noch weiter untersucht um zu prüfen ob es weitere Effekte gibt.

**Selenocystein selbst ist nicht essentiell.** Der Körper verwendet „fertiges“ Selenocystein (Sec) aus der Nahrung oder dem Proteinabbau während der Proteinbiosynthese *nicht*, sondern baut dieses – wie viele andere Selendonoren – zu Selenwasserstoff ab, um anschließend das Serin - mit dem die tRNA für Selenocystein initial beladen wurde - zum Selenocystein umzuwandeln. **Damit ist ein Selendorer essentiell, der zwar Selenocystein sein kann - aber nicht muss.**

Auch der Einbau des Selenocysteins am Ribosom erfolgt auf einem etwas anderen Weg als bei den übrigen 20 proteinogenen Aminosäuren, da das **Codon UGA eigentlich ein Stopcodon** ist. Erst die dreidimensionale Struktur (**SECIS-Element, A**) der mRNA signalisiert mittel einiger daran bindender Proteine dem Ribosom, das hier ein Selenocystein eingebaut werden soll (B).



50 % der aufgenommene Selenmasse entstammt in der Regel dem Selenomethionin, welches unser Körper nicht von Methionin unterscheidet und unspezifisch an seiner Stelle einbaut.

Gute Selenlieferanten sind Pilzen, Spargel, Knoblauch, Leber Niere. Auch Fisch enthält meist größere Mengen, die jedoch oft mit Schwermetallen fest verbunden und daher weniger verfügbar für den Organismus sind. Den höchsten Gehalt pro Gewicht hat wohl die Paranuss.

Das Abbauprodukt Dimethylselenid ist für den knoblauchartigen Geruch bei Selenvergiftungen verantwortlich. Es ist für eine Selenverbindung erstaunlich ungiftig.

Im menschlichen Genom und auch Proteom finden sich etwa 25 spezifische Selenoproteine. Der größte Teil davon wurde erst in den letzten 10 Jahren entdeckt.

**Nur von einem Bruchteil ist die Funktion geklärt. Davon gelten inzwischen als fortgeschrittenes IMPP-Standardwissen:**

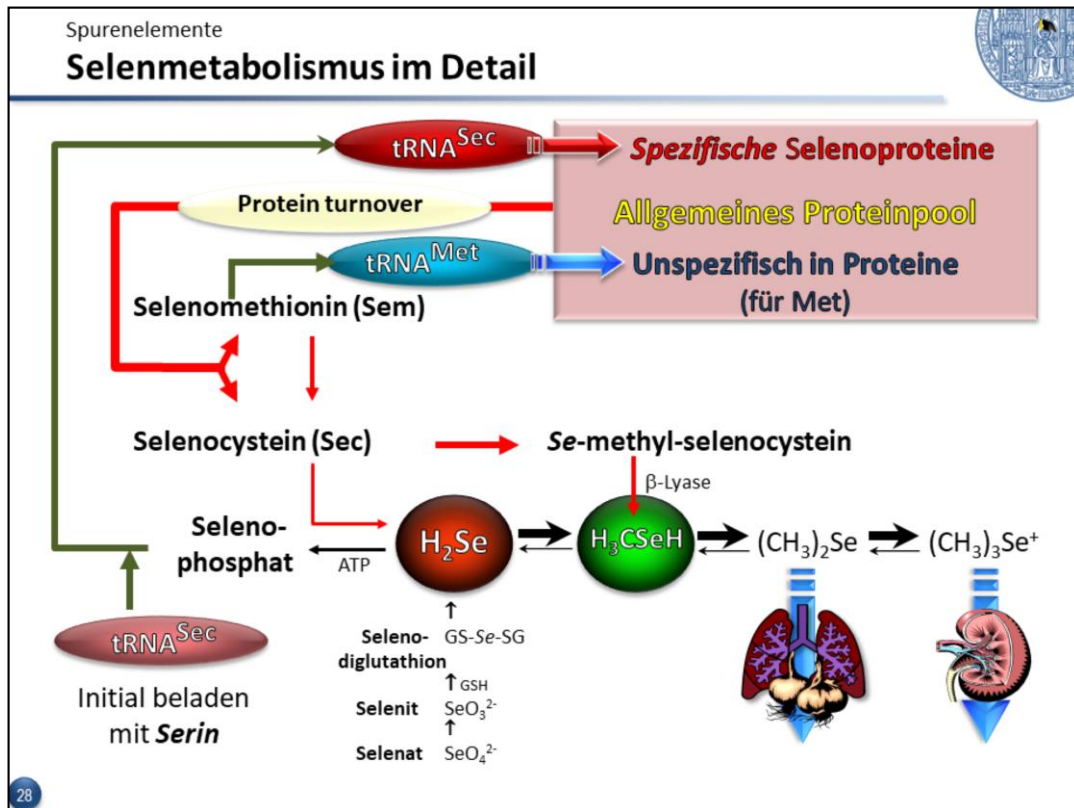
Glutathionperoxidasen:  $\text{ROOH} + 2 \text{GSH} \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$

Thioredoxinreduktasen:  $\text{TrxS}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{Trx}(\text{SH})_2$

Deiodinasen (Deiodasen): Spaltet Iodid von Thyroninen ab

Selenoprotein P: 50% des Selens im Plasma sind als Selenocystein in diesem Selentransporter gebunden (10 Stück je Molekül!)





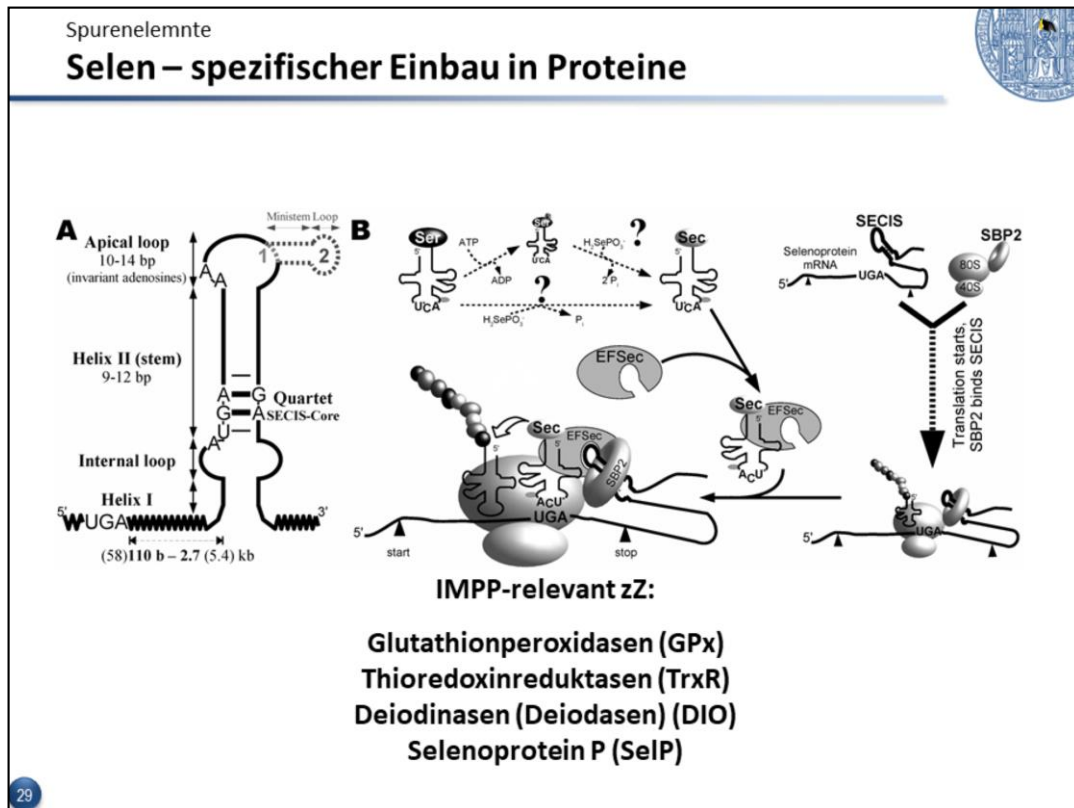
**Der hier dargestellte Metabolismus des Selen ist derzeit noch KEIN Prüfungswissen!!!**

Selenomethionin wird wie Methionin behandelt und an seiner statt unspezifisch in Proteine eingebaut. Daher findet es sich insbesondere in Organen mit hoher Syntheseleistung: Leber, Muskel, Niere, Mucosa, Erys(vorläufer), dabei hauptsächlich im Hämoglobin und Albumin. Zum Teil beeinflusst dieser Ersatz von Methionin durch Selenomethionin die katalytischen Eigenschaften eines Enzyms. Aufgrund des ungezielten Einbaus lässt sich dies aber kaum nutzen.

Da Methionin essentiell ist, können wir auch Selenomethionin nicht selbst synthetisieren. Es ist bisher keine eigene spezifische Funktion des Selenomethionins in unserem Organismus bekannt. Es ist aber mit seiner rel. geringen Akuttoxizität ein guter Vorratsspeicher für Selen. Im sollte bei der Selentherapie vielleicht der Vorzug gegeben werden, weil bei seinem Abbau weniger H<sub>2</sub>Se entsteht welches potentiell carcinogen sein könnte.

Man vermutet das Methylselenol (CH<sub>3</sub>SeH) für einige der positiven Effekte einer Selen substitution hauptverantwortlich (Antioxidanz?!) ist

Nicht aufgeführt sind Selenozucker.



Im menschlichen Genom und auch Proteom finden sich etwa 25 spezifische Selenoproteine. Der größte Teil davon wurde erst in den letzten 5 Jahren entdeckt.

Nur von einem Bruchteil ist die Funktion geklärt. Davon gelten inzwischen als fortgeschrittenes IMPP-Standardwissen:

- Die Glutathionperoxidasen:  $\text{ROOH} + 2 \text{GSH} \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$
- Die Thioredoxinreduktasen:  $\text{TrxS}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{Trx}(\text{SH})_2$
- Deiodinasen (Deiodasen): Spaltet Iodid von Thyroninen ab
- Selenoprotein P: 50% des Plasmaselens sind als Selenocystein in diesem Selentransporter gebunden (10 Stück je Molekül)

Der hier dargestellte Metabolismus des Selens ist derzeit noch **KEIN** Prüfungswissen!!!

Spurenelemente

Ein Fazit, nicht nur zu Selen



ALTERIVS NON SIT, QVI SVVS ESSE POT EST



All Ding ist Gift – allein  
die Dosis machts

Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim –  
*Paracelsus* (1493-1541)

31

Eine Feststellung die nicht nur für Selen gilt ....