

# Probleme des Eisenstoffwechsels unter besonderer Berücksichtigung der biochemischen, physiologischen und klinischen Aspekte

VON PROF. DR. W. KEIDERLING UND DR. H. P. WETZEL  
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK FREIBURG/BR.

Nach einem kurzen Überblick über die Funktion und chemische Struktur der wichtigsten Eisenverbindungen des menschlichen Organismus wird die Physiologie des Eisenstoffwechsels von der Resorption über den Transport und die Assimilation durch die Körperzellen bis zur Ausscheidung besprochen. Dabei wird besonders auf die Problematik des intra- und extracellulären Eisentransportes hingewiesen. Ferner werden einige Krankheitsbilder mit charakteristischen Störungen des Eisenstoffwechsels kurz dargestellt.

Überall, wo im lebenden Organismus Atmungsvorgänge ablaufen, findet sich in irgendeiner Form das Schwermetall Eisen. Für die Aufrechterhaltung der elementaren Stoffwechselvorgänge in der Zelle ist es lebensnotwendig. Bei den katalytischen Prozessen der Atmungskette fungiert es als Elektronenüberträger und vermittelt den Transport molekularen Sauerstoffs bei höher entwickelten Organismen. Für die Erfüllung dieser lebenswichtigen Funktionen maßgebend ist die Eigenschaft des Eisens, in Komplexverbindungen in verschiedenen Oxidations- und Bindungszuständen aufzutreten<sup>[1]</sup>.

spezifische prosthetische Gruppe enthalten. Sie stehen im Dienste des Sauerstofftransports und der Zellatmung.

Der Einbau von Metallatomen in das Porphyrinring-System führt zu äußerst stabilen Chelaten. Die biologisch wichtigsten Metall-Porphyrin-Komplexe sind die des Eisens. Eisen vermag sechs Liganden zu binden, die die Ecken eines Oktaeders besetzen, in dessen Mittelpunkt sich das Eisenatom befindet. Beim Häm steht das Eisen im Mittelpunkt des ebenen Protoporphyrinrings; beim Hämoglobin z.B. wird die fünfte Koordinationsstelle durch ein Stickstoffatom einer Histidingruppe

Tabelle 1. Eisenhaltige Körperbausteine.

Vor- kommen	gebunden als	Bindungsform	Funktion	Eisengehalt	
				Gesamtmenge [g] [*]	Körpereisenanteil [%]
Blutbahn	Hämoglobineisen Plasmaeisen	Häm Transferrin	O <sub>2</sub> -Transport Fe-Transport	3,000 0,004	65,4 0,1
Gewebe	Funktionseisen (Myoglobin, Zellhämine)	Häm	Zellatmung	0,650	13,9
	Speichereisen	Ferritin Hämosiderin	Reserveeisen Entgiftung	1,000	21,5
				4,654	100,0

[\*] Ungefähr abgerundete Werte.

Der Gesamteisenbestand des menschlichen Organismus beträgt beim Erwachsenen 4 bis 5 g. Den Funktionen des Eisens entsprechend unterscheidet man mehrere eisenhaltige Fraktionen, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind.

des Globulins eingenommen, während an die sechste Koordinationsstelle Wasser gebunden ist, das gegen ein Sauerstoffmolekül ausgetauscht werden kann. Die Hämoproteide lassen sich nach funktionellen Gesichtspunkten in zwei Stoffgruppen einteilen.

## A. Eisenverbindungen des menschlichen Organismus

### I. Hämoproteide

Die Verbindungen dieser Stoffgruppe (u.a. Hämoglobin, Myoglobin) sind dadurch charakterisiert, daß sie die Eisen(II)-Protoporphyrin-Verbindung Häm als

[1] G. L. Eichhorn in: Iron Metabolism, an international Symposium. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, S. 9.

### 1. Atmungsenzyme

Beim Cytochrom c sind Seitenketten des Porphyrin-Eisen-Systems durch covalente Sulfidbindungen mit dem Proteinanteil verbunden, was viel fester ist als beispielsweise die Proteinbindung des Häms beim Hämoglobin. Außerdem ist die „Häm“-Gruppe im Cytochrome c durch die Proteinkette offenbar derart abgedeckt, daß das Eisen nicht mit Sauerstoff reagieren kann. Cytochrome c ist bei physiologischen pH-Werten nicht autoxidabel; außerdem unterscheidet sich sein

Porphyrinanteil durch zwei andere Seitenketten von dem des Hämoglobins.

Über die Struktur und Funktion der b-Cytochrome bestehen noch weitgehend Unklarheiten.

Zu den Atmungsenzymen gehören noch die Katalase, die Wasserstoffperoxid in Wasser und Sauerstoff spaltet, ferner die Peroxidasen, welche bei der Oxidation eines Substrates durch Wasserstoffperoxid wirksam werden.

## 2. Hämoproteide, die molekularen Sauerstoff speichern und/oder transportieren

Hämoglobin, der Hauptbestandteil der Erythrocyten (Molekulargewicht 66000), besteht aus vier Untereinheiten mit jeweils einem Häm-Molekül. Der Eisenanteil des Hämoglobins beträgt 0,335 bis 0,338 %. Die vier Hämgruppen befinden sich an der Oberfläche der Peptidketten<sup>[2]</sup>, deren räumliche Anordnung in den letzten Jahren aufgeklärt wurde<sup>[2, 3]</sup>.

Eisen(II)-Myoglobin besteht nur aus einer Peptidkette mit einem Molekulargewicht von 17000. Die räumliche Struktur konnte ebenfalls in letzter Zeit erkannt werden<sup>[4]</sup>. Der Sauerstoff wird wie beim Hämoglobin gebunden, jedoch ist das Myoglobin schon bei bedeutend niedrigeren Sauerstoffdrucken gesättigt. Es dient als Sauerstoffspeicher in der Muskulatur, was insbesondere bei Meerestieren mit Lungen von Bedeutung ist, wenn die Tiere längere Zeit unter Wasser bleiben.

## II. Eisenhaltige Proteine, die der Speicherung oder dem Transport des Eisens dienen

### 1. Ferritin und Hämosiderin

Das Speichereisen liegt in Form des Ferritins und des Hämosiderins in Leber, Milz und Knochenmark vor. Ferritin ist ein wasserlösliches, kristallisiertes Eisen-Proteid, das sich aus Apoferritin und Micellen eines kolloidalen Eisen(III)-hydroxid-Phosphat-Komplexes zusammensetzt. Nach Granick und Michaelis<sup>[5]</sup> schwankt der Eisengehalt des aus Pferdemilz isolierten Ferritins zwischen 17 und 23 %. Die Eisenmicellen befinden sich im Inneren der Proteinhülle<sup>[6]</sup>. Elektronenoptisch gemessen beträgt der Durchmesser der Eisenmicellen 55 bis 60 Å und der der Proteinhülle 94 bis 110 Å<sup>[6-8]</sup>. Im Elektronenmikroskop sieht man, daß die Eisenmicellen aus vier Untereinheiten mit Durchmessern von

[2] M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, H. Muirhead u. G. Will, Nature (London) 185, 416 (1960).

[3] V. M. Ingram u. A. O. W. Stretton, Nature (London) 184, 1903 (1959).

[4] J. C. Kendrew, R. E. Dickerson, B. E. Strandberg, R. G. Hart u. D. R. Davies, Nature (London) 185, 422 (1960).

[5] S. Granick u. L. Michaelis, J. biol. Chemistry 147, 91 (1943).

[6] J. L. Farrant, Biochim. biophysica Acta 13, 569 (1954).

[7] E. L. Kuff u. A. J. Dalton, J. ultrastruct. Res. 1, 62 (1957).

[8] L. W. Labaw u. R. W. G. Wyckoff, Biochim. biophysica Acta 25, 263 (1957).

je 27 bis 30 Å bestehen. Für das Molekulargewicht des Apoferritins aus Pferdemilz findet man je nach Bestimmungsmethode 327000 bis 480000<sup>[9-11]</sup>. Das Eisen liegt im Ferritin in dreiwertiger Form vor; es wird jedoch als zweiwertiges Eisen eingebaut und abgegeben<sup>[12]</sup>. Über die Natur des Hämosiderins besteht noch keine Einigkeit. Im Gegensatz zum Ferritin ist es wasserunlöslich. Im Lichtmikroskop kann man es in Form von Granula beobachten, in denen das Eisen ebenfalls dreiwertig vorliegt. Der Eisengehalt beträgt bei der Mehrzahl der mitgeteilten Untersuchungsergebnisse 30–40 %, ist also wesentlich höher als beim Ferritin. Die Proteinkomponenten beider Speicherformen zeigen einige Übereinstimmungen in der Aminosäurezusammensetzung<sup>[13]</sup>.

### 2. Transferrin

Das Transferrin ist das spezifische Eisentransportprotein des Blutplasmas. Chemisch ist es ein Glykoprotein, dessen Molekulargewicht zu 90000<sup>[14]</sup> und 86000<sup>[15]</sup> bestimmt wurde. Nach Inkubation des Transferrins mit Neuraminidase beobachtet man bei der anschließenden Stärkegelektrophorese in Abhängigkeit von der Enzymkonzentration die schrittweise Bildung von vier langsamer wandernden Banden. Hieraus hat man geschlossen, daß das Transferrinmolekül neben Aminosäureketten vier Neuraminsäurereste enthält<sup>[16]</sup>.

Ein Transferrinmolekül vermag zwei Atome Eisen reversibel zu binden, d.h. die Bindungskapazität von 1 mg Transferrin beträgt 1,30 µg Eisen<sup>[15]</sup>. Wie magnetische Messungen ergaben<sup>[17]</sup>, liegt das gebundene Eisen in dreiwertiger Form vor. Die Art der Bindung ist noch nicht geklärt<sup>[18, 19]</sup>.

Das Transferrin vermittelt auf Grund der reversiblen Bindung des Eisens den Eisentransport im Plasma und in der extracellulären Flüssigkeit sowie den Eisenaustausch zwischen Resorptions-, Speicher- und Verbrauchsorganen<sup>[20]</sup>. Für den geordneten Ablauf des Eisenstoffwechsels ist es daher von zentraler Bedeutung.

Durch Stärkegelektrophorese lassen sich 15 genetisch determinierte Transferrintypen unterscheiden<sup>[21]</sup>, die sich durch ihre spezifische Wanderungsgeschwindigkeit auszeichnen. Für die Humangenetik sind diese Transferrintypen von besonderem Interesse.

[9] B. M. De Bornier, Bull. Soc. Chim. biol. 39, 1067 (1957).

[10] P. M. Harrison, J. molecular Biol. 6, 404 (1963).

[11] A. Rothen, J. biol. Chemistry 152, 679 (1944).

[12] M. W. Loewus u. R. A. Fineberg, Biochim. biophysica Acta 26, 441 (1957).

[13] F. Wöhler, Acta haematol. 23, 342 (1960).

[14] B. A. Koechlin, J. Amer. chem. Soc. 74, 2649 (1952).

[15] J. H. Jandl u. J. H. Katz, J. clin. Invest. 42, 314 (1963).

[16] W. C. Parker u. A. G. Bearn, J. exp. Medicine 115, 83 (1962).

[17] A. Ehrenberg u. C.-B. Laurell, Acta chem. scand. 9, 968 (1955).

[18] S. Fiala u. D. Bruk, Arch. Biochem. Biophysics 20, 172 (1949).

[19] H. Frankel-Conrat, Arch. Biochem. Biophysics 28, 452 (1950).

[20] C.-B. Laurell, Blood 6, 183 (1951).

[21] A. G. Bearn u. W. C. Parker in [1], S. 60.

## B. Physiologie des Eisenstoffwechsels

Das umfangreiche Material über die Physiologie des Eisenstoffwechsels läßt eine ausführliche Darstellung an dieser Stelle nicht zu. Aus diesem Grund sollen die wichtigsten Gesetzmäßigkeiten an Hand der schematischen Darstellung des Eisenstoffwechsels in Abbildung 1

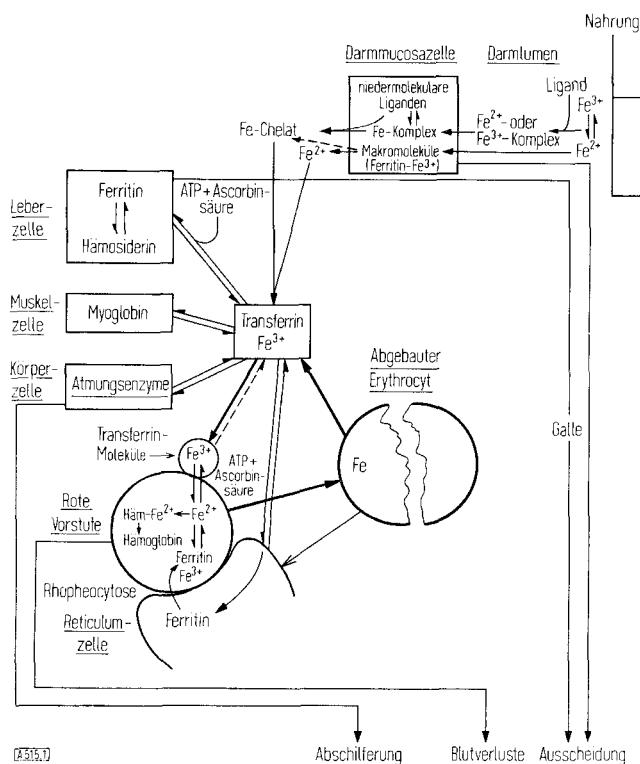


Abb. 1. Schema der Physiologie des Eisenstoffwechsels.

kurz besprochen werden. Es wurden bewußt auch hypothetische Annahmen aufgenommen, die augenblicklich in der Diskussion stehen.

### I. Resorption

Der Hauptteil des oral zugeführten Eisens wird, wie Isotopenstudien zeigten [1], im cranialen Abschnitt des Duodenums resorbiert [22, 23]. Daneben sind aber auch die übrigen Abschnitte des Magen-Darm-Traktes einschließlich des Dickdarms [24] zur Eisenresorption befähigt. Anorganische Eisenverbindungen werden besser als Nahrungseisen resorbiert. Das in den einzelnen Nahrungsmitteln vorhandene Eisen wird in unterschiedlichem Maß resorbiert.

Exakte quantitative Angaben über die Ausnutzung des Nahrungseisens liegen wegen methodischer Schwierigkeiten nicht vor. Nach Moore [25] werden unter den Ernährungsbedingungen in Europa und USA durchschnittlich 5 bis 10 % des Nahrungseisens resorbiert. Bei einem täglichen Gehalt von 12 bis 15 mg werden demnach 0,6 bis 1,5 mg Eisen aus der Nahrung aufgenommen. Unberücksichtigt ist hierbei das

[1] Das Eisen-Isotop  $^{59}\text{Fe}$  hat eine Halbwertszeit von 47 Tagen.

[22] E. B. Brown u. B. Justus, Amer. J. Physiol. 194, 319 (1958).

[23] W. B. Stewart, C. L. Yuile, H. A. Claborne u. R. T. Snowman, J. exp. Medicine 92, 375 (1950).

[24] Y. Ohkawara, M. Bamba, I. Nakai, K. Shigeyuki u. M. Masuda, Gastroenterology 44, 611 (1963).

[25] C. V. Moore in [1], S. 241.

in Wasser, Bier, Wein und anderen Getränken enthaltene Eisen.

Das Eisen wird nach allgemeiner Ansicht in zweiwertiger Form resorbiert [26]. Ascorbinsäure [27] und Stoffe mit Mercapto-Gruppen [28] steigern die Resorption auf Grund ihrer Fähigkeit, das Eisen in zweiwertiger Form zu halten. Auch einige organische Säuren sollen wegen der erzielten höheren Acidität des Mediums und der größeren Löslichkeit des Eisens die Resorption fördern [29]. Schließlich wird die Resorption durch Aminosäuren [30] und Sorbit [31] erhöht, was sich jedoch durch erhöhte Acidität oder reduzierende Wirkung nicht erklären läßt.

Diese Beobachtungen führten in neuerer Zeit zu der Auffassung, daß das Eisen die Darmepithelzelle [\*] in einem niedermolekularen Komplex passiert. Charley und Mitarbeiter [32] konnten nachweisen, daß nicht nur zwei-, sondern auch dreiwertiges Eisen rasch resorbiert wird, wenn es als Chelat mit Fructose verabreicht wurde. Für die Versuche wurden Lösungen von 32 M Fructose und einer Mischung von  $^{59}\text{FeCl}_3$  mit Träger- $\text{FeCl}_3$  sowie von  $\text{FeSO}_4$  in 0,9-proz. NaCl-Lösung mit  $^{59}\text{FeCl}_3$  bei einer jeweiligen Eisenkonzentration von 0,5 mg/ml verwendet. Die Zeit, in der das Eisen vom Darmlumen in den peripheren Blutkreislauf gelangt, war dabei nicht länger als die Zeit, die normalerweise der Blutstrom benötigt. Die Passage durch die Epithelzelle scheint sich demnach außerordentlich rasch zu vollziehen. Auch an anderen biologischen Systemen wie Leberschnitträpparaten und Reticulocyten konnte die Passage niedermolekularer Eisenkomplexe durch die Zellmembran nachgewiesen werden [33-35].

Diese Vorstellungen über den Resorptionsweg traten neben die alte, von Hahn [36] und Granick [37, 38] aufgestellte Theorie des Mucosablocks, nach welcher das Eisen mit Hilfe von Ferritin durch die Mucosazelle geschleust werden soll. Nach Absättigung des Ferritins in der Mucosazelle sollte gemäß dieser Theorie die Eisenresorption aufhören und dadurch eine Eisenüberladung des Organismus verhindert werden. Diese Theorie wurde jedoch widerlegt [39]: Durch gleichzeitige Bestimmung der angebotenen und der resorbierten Eisen-

[26] C. V. Moore, R. Dubach, O. Minnich u. K. H. Roberts, J. clin. Invest. 23, 755 (1944).

[27] S. M. Greenberg, R. G. Tucker, A. E. Heming u. J. K. Mathews, J. Nutrit. 63, 19 (1957).

[28] L. Heilmeyer in R. O. Wallerstein u. S. R. Mettier: Iron in Clinical Medicine. University of California Press, Berkeley, S. 24, 1958.

[29] J. Groen, W. A. van den Broeck u. H. Welchmann, Biochim. biophysica Acta 1, 315 (1947).

[30] H. Jacobi, K. Pfeifer u. W. Rummell, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 229, 198 (1956).

[31] J. F. Herndorn, E. G. Rice, R. G. Tucker, E. J. van Loon u. S. M. Greenberg, J. Nutrit. 64, 615 (1958).

[\*] Darmepithelzelle = Darmmucosazelle.

[32] Ph. J. Charley, C. Stitt, E. Shore u. P. Saltmann, J. Lab. clin. Med. 61, 397 (1963).

[33] A. Mazur, S. Green u. A. Carleton, J. biol. Chemistry 235, 595 (1960).

[34] M. Rubin u. J. V. Princiotto, Ann. New York Acad. Sci. 88, 450 (1960).

[35] M. Rubin, Federat. Proc. 20, 149 (1961).

[36] P. F. Hahn, W. F. Bale, J. F. Ross, W. M. Balfour u. A. H. Whipple, J. exp. Medicine 78, 169 (1943).

[37] S. Granick, Science (Washington) 103, 107 (1946).

[38] S. Granick, Bull. New York Acad. Med. 30, 81 (1954).

[39] L. Heilmeyer, W. Keiderling u. F. Wöhler, Klin. Wschr. 1957, 690.

menge mit  $^{59}\text{Fe}$  sowie des Ferritingehaltes der Mucosazelle konnte nachgewiesen werden, daß die Eisenaufnahme proportional zur Ferritinkonzentration in der Darmmucosazelle zunimmt, auch nach Sättigung des Ferritins. Unabhängig davon bleibt die Vorstellung von der Mitwirkung des Ferritins bei der Eisenresorption aktuell.

Mehrere Autoren<sup>[32,40,41]</sup> vermuten, daß die Sättigung des Transferrins mit Eisen im Blutplasma bei der Eisenresorption eine entscheidende Rolle spielt. Diese Auffassung stützt sich auf Experimente, die zeigen, daß enteral verabreichte  $^{59}\text{Fe}$ -Fructose oder  $^{59}\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  nach Sättigung des Plasma-Transferrins mit Eisen nicht mehr in der peripheren Blutbahn erscheint. Demgegenüber schlossen andere Arbeitsgruppen<sup>[42,43]</sup> aus tierexperimentellen Studien, daß die Eisenresorption vom Sättigungsgrad des Plasmatransferrins unabhängig ist. Ist das Transferrin mit Eisen gesättigt, wird gemäß dieser Ansicht das weiterhin aufgenommene Eisen, das wahrscheinlich im Pfortaderblut nicht an das Transferrin gebunden ist, sofort von der Leber abgefangen und zurückgehalten, so daß es im peripheren Blut nicht in Erscheinung tritt. Diese Deutung wird den Ergebnissen beider Arbeitsgruppen gerecht.

Bei Studien an Normalpersonen gelangten *Brown*, *Dubach* und *Moore*<sup>[44]</sup> ebenfalls zu der Ansicht, daß die Sättigung des Transferrins mit Eisen für die Eisenresorption keine Rolle spielt. Auf Grund eigener Untersuchungen, insbesondere eines Falles von kongenitaler Atransferrinämie, der in Abschnitt C IV näher besprochen werden soll, möchten wir dieser letzten Ansicht ebenfalls beistimmen.

Die Rolle der Pankreassekretion bei der Eisenresorption ist erst in den letzten Jahren wieder untersucht worden, obwohl *Taylor*, *Stiven* und *Reid*<sup>[45]</sup> schon 1935 auf einen Zusammenhang hingewiesen hatten. *Davies* und *Badenoch*<sup>[46]</sup> fanden bei schwerer chronischer Pancreatitis eine erhöhte Eisenresorption. *Callender*<sup>[47]</sup> konnte bei chronischen Lebererkrankungen ebenfalls eine erhöhte Eisenresorption nachweisen, die sich durch Pankreatin senken ließ. Aus diesen Ergebnissen schloß man auf eine eisenresorptionshemmende Substanz im Pankreassaft. Für die Entstehung der Hämochromatose diskutiert man neuerdings einen genetischen Defekt im Bereich des Pankreas, verbunden mit einem mangelnden oder fehlenden Hemmfaktor für die Eisenresorption.

## II. Eisentransport und Eisenumsumsatz

Die Aufgabe des Eisentransports erfüllt das spezifische Transportprotein, das 1944 von *Holmberg* und *Lauréll*<sup>[48]</sup> und unabhängig davon von *Schade* und *Caroline*<sup>[49]</sup> 1946 entdeckt und Transferrin bzw. Siderophilin

- [40] L. Hallberg u. L. Sölvell, Acta med. scand. 168 (Suppl. 358), 3 (1960).
- [41] C.-B. Laurell, Acta physiol. scand. 14 (Suppl. 46), 1 (1947).
- [42] S. Pollack, S.P. Balcerzak u. W.H. Crosby, Blood 21, 33 (1963).
- [43] M. S. Wheby u. L. G. Jones, J. clin. Invest. 42, 1007 (1963).
- [44] E. B. Brown, R. Dubach u. C. V. Moore, J. Lab. clin. Med. 52, 335 (1958).
- [45] J. Taylor, D. Stiven u. E. W. Reid, J. Pathol. Bacteriol. 41, 397 (1935).
- [46] A. E. Davies u. J. Badenoch, Lancet 1962/II, 6.
- [47] S.T. Callender in [1], S. 89.
- [48] C. G. Holmberg u. C.-B. Laurell, Acta physiol. scand. 10, 307 (1945).
- [49] A. L. Schade u. L. Caroline, Science (Washington) 104, 340 (1946).

genannt wurde. Die reversible Bindung des Eisens an Transferrin ermöglicht seinen raschen Austausch zwischen Resorptions-, Speicher- und Verbrauchsorganen. Die normale Transferrinkonzentration im Plasma beträgt 200 bis 320 ppm. Aus methodischen Gründen wird die Transferrinkonzentration üblicherweise als totale Eisenbindungskapazität des Serums angegeben. Man versteht darunter die Menge Eisen, die von 100 ml Serum spezifisch gebunden werden. Normalerweise beträgt die Eisenbindungskapazität 0,250–0,300 ppm. Bei einem Serum-eisenspiegel von ca. 0,100 ppm ist das Transferrin somit nur zu einem Drittel mit Eisen gesättigt. Bei Übersättigung treten toxische Reaktionen auf, die durch freie Eisenionen bedingt sind.

Der Hauptanteil des im Plasma transportierten Eisens entstammt dem Hämoglobinabbau. Die ökonomische Regulierung des Eisenstoffwechsels kommt besonders darin zum Ausdruck, daß das aus den abgebauten Erythrocyten freigesetzte Eisen größtenteils wieder für die Neubildung von Hämoglobin benutzt wird. Der tägliche Eisenbedarf der blutbildenden Gewebe beträgt bei einer Erythrocytenlebenszeit von 110 bis 120 Tagen 25 bis 30 mg. Zur Deckung allein dieses Bedarfs muß das im Plasma vorhandene Transporteisen (3 bis 4 mg) täglich 8- bis 10-mal eingesetzt werden. Dieser Umsatz erhöht sich noch durch den Austausch des Speicher-, Myoglobin- und Zellhämoglobins sowie das resorbierbare und ausgeschiedene Eisen. Insgesamt läßt sich ein Plasma-eisenumsumsatz von 0,36 bis 0,52, im Durchschnitt<sup>[\*]</sup> 0,42 mg Fe/24 Std.·kg Körpergewicht berechnen<sup>[50,51]</sup>.

Die Geschwindigkeit des Eisenaustausches im Plasma läßt sich durch  $^{59}\text{Fe}$ -Markierung ebenso bestimmen wie der tägliche oder stündliche Plasma-eisenumsumsatz. Man verwendet  $^{59}\text{FeCl}_3$  oder  $^{59}\text{Fe}$ -Citrat. Die biologische Halbwertszeit<sup>[\*\*]</sup> des transferrin-gebundenen Eisens beträgt normalerweise 70 bis 140 Minuten.

*Pollycove* ermittelte mit Hilfe von  $^{59}\text{Fe}$ -Präparaten hoher spezifischer Aktivität den Eisenaustausch zwischen den Körpereisenfraktionen<sup>[52]</sup>. Der Autor postulierte einen „labilen Eisenpool“<sup>[53]</sup> (labile, leicht austauschbare Eisenreserve in den Depotorganen) und berechnete seine Größe an Hand der  $^{59}\text{Fe}$ -Abwanderung aus dem Plasma. Eine entsprechende Eisenverbindung wurde bisher noch nicht mit Sicherheit gefunden.

*Pollycove* berechnete ferner die Menge des Ferritins (mobilisierbares Depoteisen), das neben dem labilen Eisenpool und Hämosiderin in den Depotorganen abgelagert ist, sowie die mittlere effektive Zeit für die Hämoglobinisierung des Erythrone<sup>[\*\*\*]</sup> und dessen mittlere Lebensdauer. Einige wichtige Daten lassen sich

[\*] Bezug auf 70 kg Körpergewicht.

[50] L. Heilmeyer u. W. Keiderling, Strahlentherapie 100, 169 (1956).

[51] W. Keiderling, H. A. E. Schmidt, M. Lee u. K. Th. Frank, 5. Kongreß Europ. Ges. f. Hämatologie 1955. Springer, Heidelberg 1956, S. 127 u. 779.

[\*\*] Unter biologischer Halbwertszeit versteht man hier die halbe Verweildauer des in der Blutbahn zirkulierenden transferrin-gebundenen Eisens.

[52] M. Pollycove u. R. Mortimer, J. clin. Invest. 40, 753 (1961).

[53] M. Pollycove u. M. Maqsood, Nature (London) 194, 152 (1962).

[\*\*\*] Der Begriff des Erythrone umfaßt sämtliche Entwicklungs- und Altersstufen der Erythrocyten. Die Zeit für die Hämoglobinisierung des Erythrone ist die Zeit, die zur Synthese des Hämoglobins in den roten Vorstufen bis zur Ausreifung der Erythrocyten benötigt wird.

aus den Abbildungen 2 bis 4 und Tabelle 2<sup>[54]</sup> entnehmen.

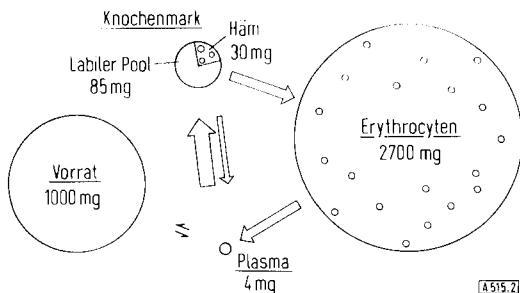


Abb. 2. Schema des Eisenaustauschs zwischen den Eisenverteilungsräumen (nach [54]). Die Zahlenwerte stimmen mit denen aus Tabelle 1 ungefähr überein (statt Hämoglobineisen ist hier das Erythrocyteisen, das ihm weitgehend entspricht, angegeben). Die Größe der Kreise ist dem Anteil der Körpereisenfraktionen proportional, die Fläche der Pfeile den Austauschgeschwindigkeiten.

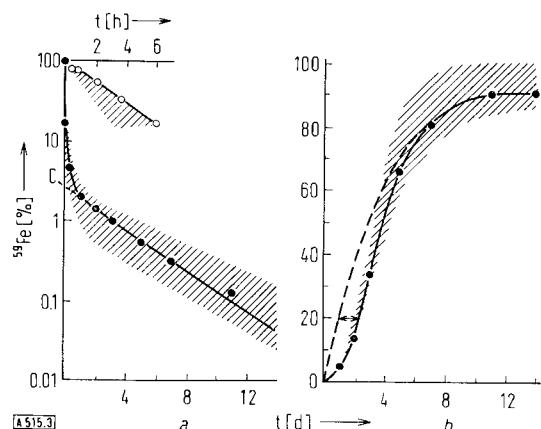


Abb. 3a.  $^{59}\text{Fe}$ -Gehalt des Plasmas, gemessen an einem gesunden Mann mit 70 kg Gewicht. Hämoglobin: 17,1 g/100 ml Blut. Hämoglobinsynthese: 6,6 g/Tag. Mittlere Lebensdauer des Erythrons: 122 Tage. C: mittlere effektive Zeit für die Hämoglobinisierung des Erythrons (nach [54]).

Ordinate: Im Plasma verbleibendes  $^{59}\text{Fe}$  [%].  
Abszisse: Zeit, oben Std., unten Tage nach intravenöser  $^{59}\text{Fe}$ -Injektion.  
Schraffiert: Normalbereich.

Abb. 3b.  $^{59}\text{Fe}$ -Aufnahme der Erythrocyten (gemessen) (—) und des Erythrons (berechnet) (- - - -). Am Doppelpfeil mittlere effektive Zeit für die Hämoglobinisierung des Erythrons. Versuchsperson wie bei Abb. 3a (nach [54]).

Ordinate: Eingeübtes  $^{59}\text{Fe}$  [%].  
Abszisse: Zeit [Tage] nach intravenöser  $^{59}\text{Fe}$ -Injektion.

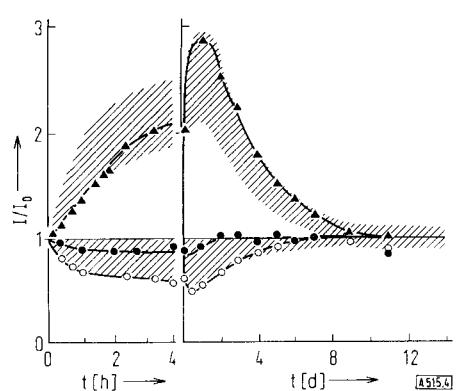


Abb. 4. Oberflächenradioaktivität, gemessen an einer gesunden Versuchsperson (nach [54]).

▲: Knochenmark (Kreuzbein); ●: Leber; ○: Milz.  
Schraffiert: Normalbereich, oben für Kreuzbein, unten für Leber u. Milz.  
Ordinate: Relative Radioaktivität der Körperoberfläche ( $I/I_0$ ).  
Abszisse: Zeit, links Std., rechts Tage nach intravenöser  $^{59}\text{Fe}$ -Injektion.

[54] M. Polycove in [1], S. 148.

Tabelle 2. Plasmaeisen austausch [54] (siehe dazu Abbildung 2).

Aufgenommenes Eisen	[mg/Tag]	Abgegebenes Eisen	[mg/Tag]
Erythrocyten	21	Erythropoetischer labiler Eisenpool	32
Speichereisen	1	Speichereisen	1
Extrazelluläre Flüssigkeit	1	Extrazelluläre Flüssigkeit	1
Absorption	1	Ausscheidung und Verlust	1
Erythropoetischer labiler Eisenpool	11		
	35		35

Die Untersuchungstechnik mit  $^{59}\text{Fe}$  zur Bestimmung der Abwanderungsgeschwindigkeit des Eisens aus dem Plasma, des täglichen oder stündlichen Eisenumsatzes, der Eisenutilisation der Erythrocyten sowie der Verteilung des Eisens in den Organen hat Eingang in die klinische Diagnostik gefunden und zu wertvollen Erkenntnissen bei Eisenstoffwechselstörungen geführt.

### III. Eisenassimilation durch die Zellen

Über die Eisenaufnahme der Körperzellen liegen bisher lediglich Untersuchungen an roten Vorstufen<sup>[\*]</sup> und Leberzellen vor. Mazur und Carleton<sup>[33]</sup> untersuchten den Einbau von plasmagebundenem Eisen in das Ferritin von Leberschnittpräparaten und Leberzellhomogenaten. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß der Einbau des Eisens hier unter Mitwirkung von ATP und Ascorbinsäure abläuft, wobei die Ablösung des transferrin gebundenen Eisens unter Bildung eines Komplexes aus zwei Mol ATP, einem Mol Ascorbinsäure und dem Transferrinmolekül vorstatten gehen soll. Ein ähnlicher Mechanismus wurde für den Eiseneinbau in die roten Vorstufen angenommen<sup>[55]</sup>. Dabei soll das Eisen nach seiner Ablösung vom Transferrin zunächst an Ferritin gekoppelt werden, bevor es zur Hämoglobinsynthese weiterverwendet wird.

Die Eisenübertragung vom Transferrin auf die hämoglobinbildenden Zellen ist in den letzten Jahren mit Hilfe der Indikatortechnik verfolgt worden. Jandl, Katz und weitere Mitarbeiter<sup>[15, 56-59]</sup> führten Inkubationsversuche mit  $^{131}\text{I}$ -markiertem Transferrin durch, an das  $^{59}\text{Fe}$  gekoppelt war, und fanden, daß das Transferrin spezifisch an der Oberfläche junger roter Zellen<sup>[\*]</sup> fixiert wurde. Das Transferrinmolekül bleibt ungefähr eine Minute an der Zelloberfläche haften. Während dieser Zeit wird das Eisen mit Hilfe eines energieverbrauchenden Prozesses vom Transferrin abgespalten und in die Zelle aufgenommen. Die Autoren fanden, daß die Affinität eisenbeladener Transferrinmoleküle zu den hypothetischen Rezeptoren an der Zelloberfläche größer ist als diejenige eisenfreier Moleküle. Dadurch läßt sich die Verdrängung von Transferrinmolekülen,

[\*] Rote Vorstufen sind kernhaltige rote Zellen, die normalerweise nur im Knochenmark vorkommen. Junge rote Zellen findet man im peripheren Blut. Sie enthalten keinen Zellkern, sondern nur noch Zellkernreste.

[55] A. Mazur u. A. Carleton, J. biol. Chemistry 238, 1817 (1963).

[56] D. W. Allen u. J. H. Jandl, Blood 15, 71 (1960).

[57] J. H. Jandl, J. K. Inman, R. L. Simmons u. D. W. Allen, J. clin. Invest. 38, 161 (1959).

[58] J. H. Jandl u. J. H. Katz, Trans. Ass. Amer. Physiol. 1961, 72.

[59] J. H. Katz u. J. H. Jandl in [1], S. 103.

die ihr Eisen bereits an die Zelle abgegeben haben, durch anschließend austreffende eisenbeladene Transferrinmoleküle erklären. Die Zahl der Rezeptoren wurde zu 50000 pro Reticulocyt berechnet. Morgan und Laurell<sup>[60]</sup> kamen allerdings zu dem Ergebnis, daß Transferrin mit oder ohne Eisen gleich fest an die Reticulocyten-Oberfläche gebunden wird und die Eisenaufnahme – unabhängig von der Transferrinkonzentration – der Eisenkonzentration proportional ist.

Der Weg, den das Eisen nach seiner Aufnahme durch die roten Vorstufen bis zu seinem Einbau in das Hämoglobin zurücklegt, ist weitgehend unbekannt. Es ist nicht sicher, ob Ferritin als Zwischenstufe fungiert<sup>[55]</sup> und vielleicht das Substrat des von Polycove<sup>[53]</sup> geforderten labilen Eisenpools darstellt, oder ob das Eisen möglicherweise ebenfalls über niedermolekulare Komplexe intracellulär weitertransportiert wird. Den Einbau des Eisens in das Protoporphyrin katalysiert ein spezifisches Enzym, die Hämsynthetase, wie Goldberg und Mitarbeiter<sup>[61,62]</sup> nachweisen konnten.

Andere Vorstellungen über die Eisenübertragung auf die roten Vorstufen entwickelten Bessis und Breton-Gorius<sup>[63,64]</sup> auf Grund eindrucksvoller elektronenoptischer Bilder der Rhopheocytose[\*]. Dabei sollen Ferritinmoleküle von den Reticulumzellen im Knochenmark direkt auf die Erythroblasten übertragen werden. Die Frage bleibt offen, woher die Reticulumzellen ihr Eisen empfangen, ob vom Transferrin oder direkt aus dem Hämoglobin zugrundegegangener Erythrocyten (Erythrophagocytose).

Der Ablauf des Eisenaustausches zwischen Transferrin und den übrigen Körperzellen, insbesondere des reticuloendothelialen Systems, ist noch nicht geklärt. Wie auch eigene Untersuchungen zeigten, scheint jedoch eine wesentliche Aufgabe des Transferrins darin zu bestehen, die nicht hämoglobinbildenden Körperzellen gerade daran zu hindern, größere Mengen an Eisen aufzunehmen und den Organismus vor einer Siderose zu bewahren.

#### IV. Eisenausscheidung

Der tägliche Eisenverlust beträgt nach Finch<sup>[65]</sup> beim Mann ungefähr 0,6 mg und bei der Frau im geschlechtsreifen Alter etwa das 2- bis 3-fache davon. In der Schwangerschaft erhöht er sich durch den placentaren Eisentransport auf 3 bis 4 mg täglich. Das Eisen geht normalerweise mit Eiweißverbindungen, Galle, anderen Sekreten und Körperzellen verloren. Der Verlust der Körperzellen stellt den Hauptanteil des täglichen Eisenverlustes dar. Lediglich bei Blutungen kann es unter der Voraussetzung eines normalen Ange-

[60] E. H. Morgan u. C.-B. Laurell, Brit. J. Haematol. 9, 471 (1963).

[61] A. Goldberg, H. Ashenbrucker, G. E. Cartwright u. M. M. Wintrobe, Blood 11, 821 (1956).

[62] A. Goldberg, Brit. J. Haematol. 5, 150 (1959).

[63] M. Bessis u. J. Breton-Gorius, Rev. Hématol. 14, 165 (1959).

[64] M. Bessis u. J. Breton-Gorius, Blood 19, 635 (1963).

[\*] Der Begriff der Rhopheocytose beschreibt die Versorgung der kernhaltigen roten Vorstufen im Knochenmark mit Eisen durch die Übertragung von Ferritinmolekülen von den Reticulumzellen auf die roten Vorstufen, ohne daß es zu einer Spaltung des Ferritin-Eisen-Komplexes kommt.

[65] C. A. Finch in [1], S. 452.

botes und einer ungestörten Resorption zu einer negativen Eisenbilanz kommen. Nach Moore<sup>[25]</sup> ist die Tatsache, daß erwachsene Männer und nicht menstruierende Frauen (bei einer normalen Kost mit einem Eisengehalt von 12 bis 15 mg, von denen 5 bis 10 % resorbiert werden), keinen Eisenmangel und keine Hämochromatose entwickeln, der bisher beste Beweis dafür, daß die Ausscheidung zwischen 1 und 1,5 mg pro Tag liegt.

#### C. Pathologie des Eisenstoffwechsels

Aus der großen Zahl von Krankheitsbildern, die mit einer Störung des Eisenstoffwechsels einhergehen, können im Rahmen dieser Abhandlung nur einige markante Formen herausgegriffen und besprochen werden.

##### I. Eisenstoffwechsel beim Infekt

Ausgangspunkt für die ferrokinetischen Untersuchungen beim Infekt war die Beobachtung, daß sich die mit Eintritt der entzündlichen Erkrankung einsetzende Hypothesämie (Erniedrigung der Serum-eisenkonzentration) durch enterale oder parenterale Eisengaben nicht oder nur wenig beeinflussen läßt. Beim Infekt müssen also besondere Bedingungen vorliegen.

Methodisch setzt sich die ferrokinetische Untersuchung aus vier Teilen zusammen: 1. Der quantitativ-chemischen Bestimmung des Serum-eisens sowie der durch Einführung der Radioisotopen-technik möglich gewordenen Ermittlung 2. der Eisenabwanderungsgeschwindigkeit aus dem Plasma, 3. der Eiseneinbaugeschwindigkeit in die Erythrocyten sowie 4. der Eisenverteilung in Knochenmark, Leber, Milz und Herz. Aus der Abwanderungsgeschwindigkeit des <sup>59</sup>Fe aus dem Plasma und der ermittelten Eisenkonzentration läßt sich bei bekanntem Plasmavolumen der Eisenumsumsatz pro Zeiteinheit berechnen. Mit Hilfe der Indikatortechnik kann man nicht nur die intermediären, sondern auch die exogenen Eisenstoffwechselvorgänge näher untersuchen.

Wir bestimmten am Meerschweinchen zunächst die Resorptionsquote und die Resorptionsgeschwindigkeit nach oraler Verabfolgung von <sup>59</sup>FeSO<sub>4</sub> unter Normalbedingungen und nach parenteraler Applikation von Diphtherietoxin. Dabei nahmen die Diphtherietoxintiere mehr Eisen aus dem Magen-Darm-Kanal auf als die Normaltiere<sup>[66-68]</sup>. In jüngster Zeit konnten wir durch Bilanzstudien an 19 erwachsenen Patienten mit floriden Infekten die Erhöhung der Eisenresorption auch beim Menschen bestätigen<sup>[69]</sup>. Im intermediären Eisenstoffwechsel kommt es bei Infekten zu tiefgreifenden Veränderungen. Die Abwanderungsgeschwindigkeit des Eisens aus dem Plasma ist stark erhöht, so daß trotz einer meist deutlich erniedrigten Plasma-eisenkonzentration ein gesteigerter Umsatz resultiert, der mehr als das Vierfache des Normalen erreichen kann (siehe Tabelle 3).

Normalerweise werden Abwanderungsgeschwindigkeit und Umsatz des Eisens durch die erythropoetische Ak-

[66] W. Keiderling, Schweiz. med. Wschr. 1958, 965.

[67] W. Keiderling u. H. A. E. Schmidt in W. Keiderling: Eisenstoffwechsel. Beiträge zur Forschung und Klinik. G. Thieme, Stuttgart 1959, S. 155.

[68] W. Keiderling, M. Lee u. H. A. E. Schmidt, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1962, 356.

[69] W. Keiderling, W. Dischler, H. Wagner u. O. Lorenz, Dtsch. med. Wschr. 1964, 719.

Tabelle 3. Plasmaeisenumsatz beim Infekt (Normalbereich: 0,36 bis 0,52 mg Fe/24 Std.·kg Körpergewicht).  
Fall 1–14: floride Infekte; Fall 15–19: abgeklungene Infekte.

Fall	Krankheit	Eisenumsatz [mg/24 Std.·kg]
1	Meningitis tbc	1,78
2	Lungentbc	1,64
3	Peritonitis tbc	1,56
4	Endocarditis lenta	1,08
5	Monocytentangina	1,08
6	Monocytentangina	1,06
7	Lungentbc	1,02
8	Lungentbc	0,98
9	Lungentbc	0,86
10	Endocarditis (Sensibilisierungsphase)	0,70
11	Lungentbc	0,63
12	Angina	0,62
13	Mesenterialdrüsentrbc	0,58
14	Lungentbc	0,58
15	Encephalomeningitis	0,50
16	Lungentbc	0,49
17	Miliartrbc	0,47
18	Angina	0,32
19	Lungentbc	0,27

tivität des Knochenmarks bestimmt. Im Gegensatz dazu wird die infektbedingte Umsatzsteigerung weniger durch die Hämoglobineisen- als vielmehr durch die Speichereisenfraktion (Ferritin) hervorgerufen. Durch die Messung der Radioaktivität an der Körperoberfläche konnte nachgewiesen werden, daß beim Infekt der Hauptanteil des zugeführten  $^{59}\text{Fe}$  nicht den Blutbildungsstätten im Knochenmark, sondern den reticuloendothelialen Geweben insbesondere in Leber und Milz zufließt. Beim Infekt wird das Eisen langsamer in das Hämoglobin eingebaut, andererseits aber schneller wieder freigesetzt, da die Lebenszeit der roten Blutkörperchen beim Infekt verkürzt ist.

Zusammenfassend läßt sich die Umstellung des Eisenstoffwechsels beim Infekt dadurch charakterisieren, daß die Eisenresorption aus dem Magen-Darm-Kanal erhöht, die Eisenabwanderungsgeschwindigkeit und der Umsatz des Plasmaeisens gesteigert, die Geschwindigkeit und Größe der Eisenverwertung für die Hämoglobinbildung herabgesetzt und die Freisetzungsgeschwindigkeit des Hämoglobineisens aus den zirkulierenden Erythrocyten bei einer verkürzten Überlebenszeit erhöht wird. Das beim Infekt vermehrte umgesetzte Eisen fließt vorwiegend in das reticuloendotheliale System ab und häuft sich außerdem als Hämosiderin im Entzündungsgebiet an<sup>[70]</sup>.

Wie Heilmeyer und Mitarbeiter<sup>[71]</sup> zeigten, besitzen Eisensalze, Ferritin und Hämosiderin offenbar eine protektive Wirkung gegenüber verschiedenen Toxinen. Allem Anschein nach spielt das Eisen bei der unspezifischen Infektabwehr eine wichtige Rolle. Es erscheint deshalb sinnvoll, daß sich der intermediäre Eisenstoffwechsel während eines Infektes derart umstellt, daß das Eisen aus dem Plasma, dem Magen-Darm-Kanal und sogar aus der Erythropoiese vermehrt mobilisiert und in das Abwehrzellsystem verlagert wird.

Nach Untersuchungen von Schäfer<sup>[72]</sup> führt ein einzelner Reiz auf das reticuloendotheliale System, beispielsweise eine

[70] F. Wöhler in [67].

[71] L. Heilmeyer, W. Keiderling u. F. Wöhler, Dtsch. med. Wschr. 1958, 1965.

[72] K. H. Schäfer in [1], S. 280.

Injektion einer speicherfähigen Substanz (kolloidales Silber), zu ähnlichen Veränderungen des intermediären Eisenstoffwechsels wie ein Infekt. Werden derartige Injektionen häufig wiederholt, kommt es zu einer Blockade des reticuloendothelialen Systems, d.h. es spricht auf weitere Reize nicht mehr an. Gleichzeitig verschwindet der normale Tag-Nacht-Rhythmus des Serumseinspiegels, der dadurch charakterisiert ist, daß der höchste Wert während des Morgens und der tiefste am späten Nachmittag erreicht wird. Bei zwei Kindern, deren reticuloendotheliales System offensichtlich durch eine Transfusionshämosiderose blockiert war, war der Tag-Nacht-Rhythmus spontan verschwunden. Diese Befunde sprechen dafür, daß das reticuloendotheliale System schon normalerweise den intermediären Eisenstoffwechsel nicht unwe sentlich beeinflußt. Ob es diesbezüglich das Erfolgsorgan höherer Zentren ist und auf welchem Wege die Reize gegebenenfalls übermittelt werden, konnte bisher noch nicht geklärt werden.

## II. Eisenstoffwechsel bei Eisenmangel

Beim echten Eisenmangel liegt eine Verminderung des Gesamteisenbestandes des Körpers vor. Dies äußert sich nicht nur in einer Herabsetzung des Hämoglobin- und Speichereisen, sondern vielfach auch des Zellhämoseinsgehalts, was eine Reihe der klinischen Symptome zu erklären vermag. Ursächlich kommen für den Eisenmangel insbesondere eine Mangelernährung sowie Blutverluste in Betracht, wobei bei der geschlechtsreifen Frau die Menstruationsblutung eine wichtige Rolle spielt.

Die Prüfung der Eisenresorption bei Eisenmangel ergibt regelmäßig erhöhte Werte. Bei einem erniedrigten Plasmaseinspiegel ist die Abwanderungsgeschwindigkeit stark erhöht, so daß in manchen Fällen der Eisenumsatz nur leicht erniedrigt oder sogar normal sein kann. Das im Plasma umgesetzte Eisen wird nahezu vollständig in das Hämoglobin eingebaut. Der Eisenstoffwechsel beim Eisenmangel ist also dadurch charakterisiert, daß nahezu alles mobilisierbare Eisen in das erythropoetische Gewebe verlagert wird, um dort für die Hämoglobinsynthese zur Verfügung zu stehen.

Neuere Untersuchungen von Heilmeyer<sup>[73]</sup> haben ergeben, daß es beim Eisenmangel zu interessanten Veränderungen im Porphyrinstoffwechsel kommt. In den Erythrocyten steigt die Proto- und Koproporphyrinkonzentration an, im Urin wird vermehrt  $\delta$ -Aminolävulinsäure und Koproporphyrin, jedoch weniger Porphobilinogen ausgeschieden. Bei Inkubationsversuchen mit Hämolysaten aus Erythrocyten, die von Eisenmangel-Patienten stammten, wurden aus  $\delta$ -Aminolävulinsäure weniger und langsamer Porphyrine synthetisiert als mit normalen Hämolysaten. Setzt man aber einem Hämolysat aus gesunden Erythrocyten  $\delta$ -Aminolävulinsäure und Protoporphyrin zu, so sinkt die Synthesegeschwindigkeit ähnlich wie bei dem Eisenmangelhämolysat ab. Bei schwerem Eisenmangel, bei dem die für die Hämsynthese verfügbare Eisenmenge vermindert ist, scheint also die Porphyrinsynthese ebenfalls gehemmt zu sein, um den Organismus vor einer Anhäufung der toxischen Porphyrine zu schützen.

## III. Eisenstoffwechsel bei Hämochromatose

Bei der idiopathischen Hämochromatose steht die außerordentlich starke Vermehrung der Speichereisenfraktion im Vordergrund. Dies führt zu einer Reihe charakteristischer Veränderungen im exogenen und in-

[73] L. Heilmeyer in [1], S. 201.

termediären Eisenstoffwechsel. Die Serum-eisenkonzentration ist stark erhöht, so daß das meist in geringerer Konzentration vorliegende Transferrin fast vollständig mit Eisen gesättigt ist. Die Eisenresorption ist gesteigert, was durch Bilanzuntersuchungen mit  $^{59}\text{Fe}$  nachgewiesen werden konnte<sup>[74]</sup>. Die Eisenabwanderung aus dem Plasma ist verlangsamt, bei dem erhöhten Serum-eisenspiegel ist aber der Umsatz dennoch erhöht. Das im Plasma umgesetzte Eisen fließt vorwiegend in die Depotorgane (Leber, Milz) ab, wie durch Außenkörpermessung und den vermindernden Einbau in die Erythrocyten nachgewiesen wurde<sup>[75]</sup>. Ursache der herabgesetzten Eisenutilisation ist jedoch nicht eine verminderte erythropoetische Aktivität des Knochenmarks, sondern der stark vergrößerte Eisenpool.

Die Pathogenese der Hämochromatose liegt heute noch im Dunkeln, wenn auch interessante Theorien über eine mögliche Rolle des Pankreassekretes<sup>[47]</sup> oder der Galle bei der erhöhten Eisenresorption wieder in den Vordergrund getreten sind. Daneben werden Störungen in der Regulierung der Ferritinsynthese diskutiert, wobei das im Überschuß produzierte Ferritin sekundär in Hämosiderin umgewandelt werden soll.

#### IV. Eisenstoffwechsel bei Atransferrinämie

Bei dem in Freiburg untersuchten Fall einer kongenitalen Atransferrinämie<sup>[76]</sup> handelte es sich um ein siebenjähriges Mädchen, das in seiner körperlichen Entwicklung zurückgeblieben war und bei dem schon im Alter von  $3\frac{1}{2}$  Monaten eine schwere therapie-refraktäre Anämie festgestellt wurde. Klinisch beobachtete man eine Hepatosplenomegalie sowie eine Herzvergrößerung. Hämatologisch fanden sich sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmarkspunktat die Zeichen eines schweren Eisenmangels, während die Leberbiopsie eine schwere Siderocirrhose ergab.

Die Plasma-eisenkonzentration war auf 0,014 ppm erniedrigt (Normalbereich: 0,08–0,13 ppm). Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, zeigten sich bei der ferrokinetischen Untersuchung mit  $^{59}\text{Fe}$  eine extreme Beschleunigung der Eisenabwanderung aus dem Plasma, ein erhöhter Plasma-eisenumsatz und eine stark herabgesetzte Eisenaufnahme der Erythrocyten. Durch Außenkörpermessung der  $^{59}\text{Fe}$ -Verteilung ließ sich ein hoher Aktivitätsanstieg über der Leber nachweisen, während die Milz nur wenig und das Knochenmark kein  $^{59}\text{Fe}$  aufnahmen. Die im Bilanzversuch mit  $^{59}\text{Fe}$  ermittelte Eisenresorption war höher als normal.

Bei der Autopsie nach dem plötzlichen Tode der Patientin fanden sich teilweise excessive Eisenablagerungen in der Leber, dem Herzen, der Niere, dem Pankreas und der Schilddrüse.

Dieser sehr lehrreiche Fall zeigt anschaulich die Bedeutung des Transferrins für den geregelten Ablauf des Eisenstoffwechsels. Beim Ausfall des Eisentransportsystems strömt das Eisen offenbar ungehindert in die

[74] J.-C. Dreyfus u. G. Schapira in [1], S. 296.

[75] W. Keiderling, I. Reissner, W. Dischler u. G. Hoffmann in W. Keiderling u. G. Hoffmann: Radioisotope in der Hämatologie. I. internat. Symposium. F.-K. Schattauer, Stuttgart 1963, S. 81.

[76] L. Heilmeyer, W. Keller, O. Vivell, W. Keiderling, R. Betke, F. Wöhler u. H. E. Schultze, Dtsch. med. Wschr. 1961, 1745.

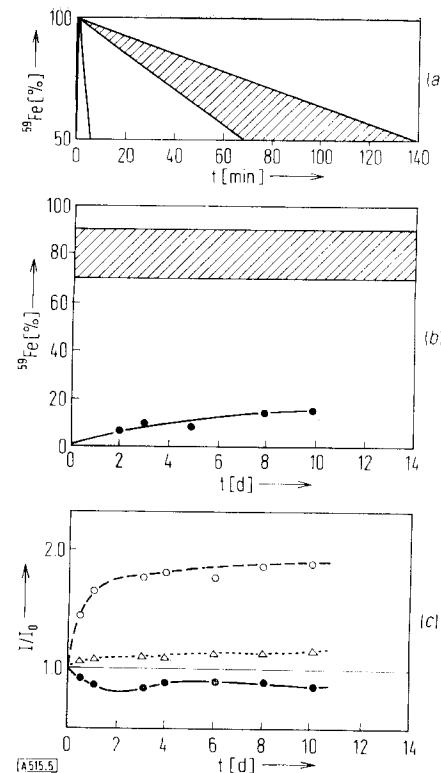


Abb. 5. Ferrokinetik bei einem 7-jährigen Mädchen mit Transferrinmangel.

(a):  $^{59}\text{Fe}$ -Abwanderung aus dem Plasma.  
Ordinate: Im Plasma verbleibendes  $^{59}\text{Fe}$  [%].  
Abszisse: Zeit [min] nach Injektion von autologem, mit  $^{59}\text{Fe}$ -Citrat inkubiertem Plasma.

Schraffiert: Normalbereich.

(b):  $^{59}\text{Fe}$ -Einbau in die Erythrozyten.  
Ordinate: In die Erythrozyten eingebautes  $^{59}\text{Fe}$  [%].  
Abszisse: Zeit [Tage] nach Injektion von autologem, mit  $^{59}\text{Fe}$ -Citrat inkubiertem Plasma.

Schraffiert: Normalbereich.

(c): Oberflächenradioaktivität.  
○: Leber; △: Milz; ●: Kreuzbein.  
Ordinate: Relative Radioaktivität der Körperoberfläche ( $I/I_0$ ).  
Abszisse: Zeit [Tage] nach Injektion von autologem, mit  $^{59}\text{Fe}$ -Citrat inkubiertem Plasma.

Gewebe ab, wird dort als Hämosiderin abgelagert und führt zu Cirrosen und brauner Induration. Das Knochenmark wird demgegenüber höchst mangelhaft mit Eisen versorgt, so daß das paradoxe Bild der schweren Eisenmangelanämie und der hochgradigen Organ siderose entsteht. Außerdem lassen die Untersuchungs ergebnisse den Schluß zu, daß das Transferrin bei der Eisenresorption sicher von untergeordneter Bedeutung ist.

#### V. Eisenstoffwechsel bei den sideroachrestischen Anämien

Die sideroachrestischen Anämien werden in idiopathische Formen eingeteilt, bei denen man eine kongenitale (Anaemia hypochromica sideroachrestica hereditaria)<sup>[77, 78]</sup> und eine erworbene Art (Anaemia refractaria sideroblastica)<sup>[79, 80]</sup> unterscheidet und in sympto-

[77] L. Heilmeyer, J. Emmrich, H. H. Hennemann, H. Schubothe, W. Keiderling, M. Lee, R. Bilger u. B. Bernauer, Schweiz. med. Wschr. 87, 1237 (1957).

[78] L. Heilmeyer, J. Emmrich, H. H. Hennemann, W. Keiderling, M. Lee, R. Bilger u. H. Schubothe, Folia haematol. NF 2, 6 (1958).

[79] S. E. Bjorkman, Blood 11, 250 (1956).

[80] L. Heilmeyer, W. Keiderling, R. Bilger u. H. Bernauer, Folia haematol. NF 2, 49 (1958).

matische Formen bei Bleivergiftung und anderen Intoxikationen, bei Pyridoxinmangel sowie gelegentlich bei Blutneoplasien und bei der Osteomyelosklerose im Initiat stadium<sup>[81]</sup>. Diese Krankheiten äußern sich zunächst wie die Blutarmut; später treten Komplikationen auf, bedingt durch die abnorme Eisenablagerung in der Leber.

Pathogenetisch ist allen Formen eine gestörte Eisenverwertung bei der Hämoglobinsynthese gemeinsam. Die Krankheitsentstehung wurde durch die Bestimmung der Hämvorstufen (Uroporphyrin, Koproporphyrin, Protoporphyrin) in den Erythrocyten und durch Inkubationsversuche mit Hämolsaten aus Knochenmark und peripherem Blut unter Zugabe von Hämvorstufen sowie δ-Aminolävulinsäure oder Porphobilinen untersucht<sup>[81, 82]</sup>.

Normalerweise werden vor dem Zusammenschluß des Eisens, des Protoporphyrins und des Globins zum Hämoglobin in den kernhaltigen roten Vorstufen diese drei Stoffe in annähernd stöchiometrischen Mengen gebildet. Nach der Synthese in den Erythrocyten sind sie bis auf kleinste Mengen verbraucht.

Bei der Anaemia refractoria sideroblastica und bei vielen symptomatischen Formen ist der Zusammenschluß von Eisen und Protoporphyrin gestört, so daß sich Porphyrin und Eisen in den Erythrocyten ansammeln. Es ist nicht geklärt, ob die Störung durch einen Enzymmangel, eine Schädigung der Mitochondrienstruktur oder eine Entgleisung des intracellulären Eisenstoffwechsels zustandekommt. Beim Pyridoxinmangel und bei Anaemia hypochromica sideroachrestica hereditaria wird das Protoporphyrin infolge einer Störung der Porphyrinsynthese verzögert angeliefert, wobei die Störung bei der Anaemia hypochromica sideroachrestica here-

[81] L. Heilmeyer: Die Störungen der Bluthämsynthese. G. Thieme, Stuttgart 1964.

[82] L. Heilmeyer, Schweiz. med. Wschr. 1962, 1285.

ditaria hauptsächlich im Übergang vom Kopro- zum Protoporphyrin liegen dürfte.

Die gestörte Hämoglobinsynthese führt aber nicht nur zu einer Anhäufung des Eisens im erythropoetischen System, sondern auch in den Reticulumzellen des Knochenmarks und in der Leber. Nach jahrelanger Dauer der Krankheit werden auch andere Organe wie Pankreas, Lymphknoten und Herzmuskel mit Eisen überladen, so daß das Bild einer sekundären Hämochromatose entstehen kann.

Die ferrokinetische Untersuchung mit <sup>59</sup>Fe ergibt eine normale Plasmaabwanderung des Eisens, einen erhöhten Plasmaeisenumsatz und einen stark verringerten Eiseneinbau in die Erythrocyten. Der Hauptanteil des injizierten <sup>59</sup>Fe reichert sich in der Leber an, während Knochenmark und Milz nur wenig Eisen aufnehmen<sup>[78, 80]</sup>.

### Schlußbetrachtung

Die Forschungsarbeit auf dem Gebiet des Eisenstoffwechsels hat in den letzten Jahren neue und eindrucksvolle Ergebnisse gebracht. Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen über den intracellulären Eisentransport, der möglicherweise über niedermolekulare Komplexe abläuft und bei der Eisenresorption durch die Darmmucosazelle sowie bei der Eisenaufnahme durch die hämoglobinbildenden Zellen offenbar von großer Bedeutung ist. Daneben beanspruchen die Synthesewege der einzelnen Körpereisenfraktionen unsere besondere Aufmerksamkeit. Wenn wir auch heute noch weit davon entfernt sind, die hierfür verantwortlichen chemischen Reaktionsketten zu erkennen, so haben doch die bisherigen Forschungsergebnisse dazu beigetragen, das Verständnis des Eisenstoffwechsels und seiner Störungen zu erleichtern.

Eingegangen am 22. Februar 1965 [A 515]

## ZUSCHRIFTEN

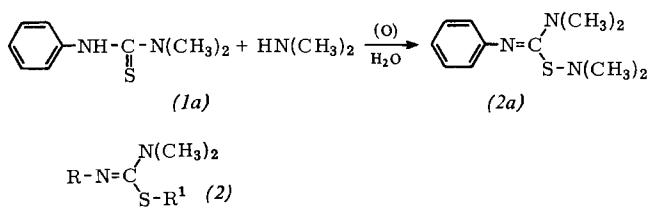
### S-Aminierung von Thioharnstoffen und Thiourethanen

Von Dr. K. Ley und Dr. U. Eholzer

Wissenschaftliches Hauptlaboratorium  
der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen

Herrn Professor A. Lüttringhaus zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Oxidation von di- und trisubstituierten Thioharnstoffen, z.B. (1a), mit wäßriger Alkalihypochloritlösung in Gegenwart von sekundären oder cyclischen primären Aminen führt in meist sehr guten Ausbeuten zu S-Amino-isothioharnstoffen (2), z.B. (2a).



R	R <sup>1</sup>	Reaktion in	Ausb. [%]	Aussehen, Fp [°C]
Phenyl	Morpholino	CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O	85	gelbl., nichtdest. Öl
Phenyl	Cyclohexylamino	CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O	90	gelbl., nichtdest. Öl
2,5-Dichlorphenyl	Dimethylamino	CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O	77	farbl. Krist., 74–75
p-Nitrophenyl	Dimethylamino	DMF/H <sub>2</sub> O	90	grünelbe Krist., 107
p-Methylphenyl	Cyclohexylamino	CH <sub>3</sub> OH/DMF/H <sub>2</sub> O	47	farbl. Krist., 60
p-Äthoxyphenyl	Cyclohexylamino	CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O	90	farbl. Krist., 51
Cyclohexyl	Dimethylamino	CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O	82	hellgelbe Krist., 64