

Department für Anästhesiologie (Leiter: Prof. F. W. Ahnfeld und Prof. W. Dick) des Zentrums für Interdisziplinäre Medizinische Einheiten der Universität Ulm

Die Bedeutung der Spurenelemente im Rahmen einer parenteralen Ernährung am Beispiel der Elemente Kupfer, Zink und Chrom*)

W. Seeling, F. W. Ahnfeld, W. Dick, L. Fodor und R. Dölp

Mit 6 Abbildungen

Das Ziel einer parenteralen Ernährung ist es, dem Organismus alle die Stoffe zukommen zu lassen, die er bei enteraler Ernährung resorbieren würde. Unsere Aufgabe ist es, den Bedarf des Organismus zu decken, Überschüsse aber dabei möglichst zu vermeiden. Eine weitere Frage ist es, ob und wann man bestimmte Substanzen wie Vitamine und Spurenele-

	0	I a b	II a b	III a b	IV a b	V a b	VI a b	VII a b	VIII
1		H 1							
2	He	Li 3	Be 4	B 5	C 6	N 7	O 8	F 9	
3	Ne 10	Na 11	Mg 12	Al 13	Si 14	P 15	S 16	Cl 17	
4	Ar 18	K 19	Ca 20	Sc 21	Ti 22	V 23	Cr 24	Mn 25	Fe 26 Co 27 Ni 28
		Cu 29	Zn 30	Ga 31	Ge 32	As 33	Se 34	Br 35	
5	Kr 36	Rb 37	Sr 38	Y 39	Zr 40	Nb 41	Mo 42	Tc 43	Ru 44 Rh 45 Pd 46
		Ag 47	Cd 48	In 49	Sn 50	Sb 51	Te 52	J 53	
6	X 54	Cs 55	Ba 56	Lanthanide 57 – 71	Hf 72	Ta 73	W 74	Re 75	Os 76 Ir 77 Pt 78
		Au 79	Hg 80	Tl 81	Pb 82	Bi 83	Po 84	At 85	
7	Rn 86	Fr 87	Ra 88	Actiniden					

Abb. 1. Biometalle und ihre Stellung im Periodensystem der Elemente. Na, Mg, K, Ca: Makroelemente; Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Se, Mo: Mikrometalle mit bekannter Funktion. Si, V, Ni, Sn, Pb: Mikrometalle mit vermuteter biologischer Funktion. Cd und Hg sind keine essentiellen Elemente, interferieren aber mit dem Zinkmetabolismus, W interferiert mit dem Molybdänmetabolismus.

*) Vorgetragen auf dem Symposium „Kohlenhydrate und Elektrolyte in der parenteralen Ernährung“ am 25. 4. 1975 in Erlangen

mente parenteral substituieren muß. So besitzen normal ernährte Menschen in der Leber ein Vitamin-A-Depot. Mangelerscheinungen sollen erst nach 2jähriger Vitamin-A-Mangelernährung auftreten (2). Gilt dies auch für die hier zur Debatte stehenden Spurenelemente?

Die Abbildung 1 zeigt Ihnen eine Übersicht über diejenigen metallischen Elemente, von denen man weiß oder vermutet, daß sie eine Funktion im Stoffwechsel der Säugetiere haben.

Von verschiedenen Autoren (15, 21) werden ausführliche Substitutionsanweisungen für die Übergangselemente Cr, Mn, Fe, Co, Cu und Zn in der parenteralen Ernährung gegeben.

Ich möchte die drei Übergangselemente Zn, Cu und Cr herausgreifen, um Ihnen anhand von Literatur und eigenen Untersuchungen zu zeigen, daß wir uns in der parenteralen Ernährung auch mit denjenigen Nahrungsbestandteilen befassen müssen, die in der anglo-amerikanischen Literatur „micro-nutrients“, bei uns Spurenelemente genannt werden.

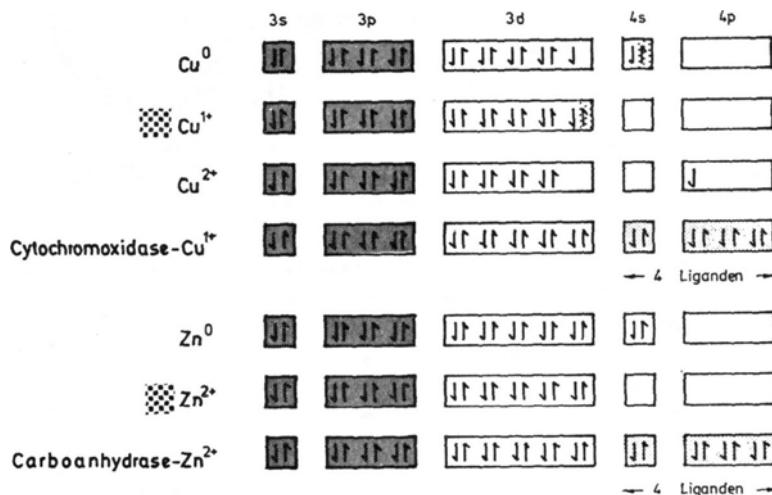


Abb. 2. Elektronenbesetzung der 3d- und 4s-Orbitale von Cu und Zn sowie ihrer verschiedener Oxidationsformen. Man erkennt die gleiche Orbitalstruktur von Cu^{1+} und Zn^{2+} . Freie 4s- und 4d-Orbitale werden mit einem freien Elektronenpaar eines Liganden besetzt.

Zink und Kupfer stehen im Periodensystem nebeneinander. Wie die Abbildung 2 zeigt, haben Cu^{1+} und Zn^{2+} die gleiche Elektronenbesetzung der 3d-Orbitale. Ein großer Teil der Biochemie dieser Elemente ist ein Ausdruck der räumlichen Anordnung der Orbitale. Zn und Cu unterscheiden sich aber dadurch, daß Zn im Organismus nur in einer Oxidationsform als Zn^{2+} , Cu dagegen in zwei Oxidationsformen (Cu^{1+} und Cu^{2+}) vorkommt, die leicht durch Elektronenaufnahme bzw. -abgabe ineinander übergehen können. Durch gleiche Elektronenanordnung interferieren Cu^{1+} und Zn^{2+} miteinander. Beide werden vom gleichen Bindungsprotein (Metallothionein) intrazellulär gebunden (Abb. 3). Ein Kupfermangel wird durch eine hohe Zinksubstitution verstärkt (9).

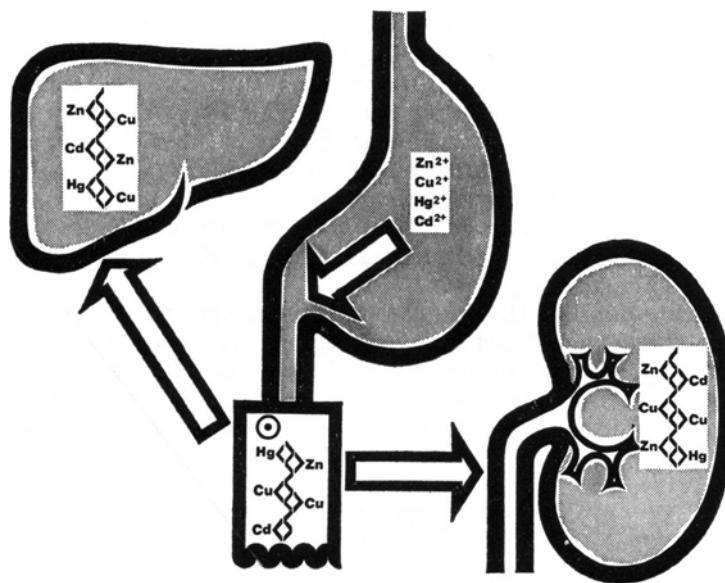


Abb. 3. Das Vorkommen des Metallothioneins in der Mucosazelle, der Leberzelle und in der Tubulusepithelzelle. Metallothionein ist ein sulfhydrylgruppenreiches Bindungsprotein für Cu, Zn, Cd und Hg.

Kupfer ist Bestandteil einer Reihe von Enzymen, die Redoxprozesse katalysieren (Abb. 4). Die Auswirkungen eines Cu-Mangels, der bei normaler Ernährung kaum vorkommt, lassen sich der Minderaktivität kupferhaltiger Enzyme zuschreiben. Coeruloplasmin, dem man früher eine Kupfertransportfunktion zuschrieb, scheint ein multifunktionelles Protein zu sein. Seine Hauptaufgabe ist die Oxidation von Fe^{2+} zu Fe^{3+} . Deshalb wird es von Osaki et al. als Feroxidase I bezeichnet (13). Fe kann nur als Fe^{3+} vom Apotransferrin aufgenommen werden. Somit ist ein Zeichen eines Cu-Mangels eine Anämie. Außerdem oxidiert Coeruloplasmin aromatische Diamine, Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin. Somit könnte es den Plasmaspiegel verschiedener Amine kontrollieren (3).

Superoxid-Dismutases enthalten pro Mol Apoprotein 2 Mol Cu und 2 Mol Zn. Diese Enzyme werden auch Cytocupreine genannt. Sie disproportionieren im Stoffwechsel des Sauerstoffs entstehende freie Superoxidradikale (O_2^-) zu O_2 und H_2O_2 und schützen den Organismus vor wilder Oxidation (Lipidperoxidation) (4, 19).

Da das normale Nahrungsangebot an Cu und Zn den Bedarf übersteigt, gibt es in der Mucosazelle ein Bindungsprotein für diese beiden Elemente, das erwähnte Metallothionein, welches daneben noch Cd und Hg bindet. Es dient als Puffersystem bei der Resorption von Zn und Cu und verhindert gleichzeitig, daß Cd und Hg in größeren Mengen in den Organismus gelangen, weil die beiden letzteren die größere Affinität zum Metallothionein haben (3). Das gleiche Protein kommt in größerer Konzentration in der Leber und der Niere vor (20). Wir wissen, daß freie Metallionen, seien es auch solche, die essentiellen Charakter haben, dem Organismus

Cu-haltige Enzyme

Enzym	katalysierte Reaktion
Cytochromoxidase	Cyt.c e^- → Cyt.c O_2 → O_2^-
Feroxidase I (Ceruloplasmin)	$\text{Fe}^{++} \longrightarrow \text{Fe}^{+++}$
Superoxiddismutase (Cytocuprein)	$2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \longrightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$
Tyrosinase	
Catecholase (α -Diphenyloxidase)	
Laccase (μ -Diphenyloxidase)	
Ascorbinsäureoxidase	
Monoaminooxidase	
Dopaminhydroxylase	

Abb. 4. Cu-Metalloenzyme. Für die Monoaminooxidase ist keine Reaktionsskizziert.

durch Denaturierung von Enzymen gefährlich werden können. Cu ist einer der potentesten Enzyminhibitoren, und von Zn nimmt man an, daß es ein Hemmer der Atmungskette ist. Der hohe Zn-Gehalt im Sperma soll den oxidativen Stoffwechsel der Spermien verhindern.

Die Leber ist das Hauptdepotorgan schnell verfügbaren Cu und Zn. Über die Verfügbarkeit der in der Knochensubstanz festgelegten Metalle besteht in der Literatur keine einheitliche Meinung. Bei überwiegend kataboler Stoffwechsellage können aus dem Skelett Metallionen, in diesem Fall besonders Zn, freigesetzt werden. Das gilt auch für den katabolen Abbau des Metallothioneins. Es ist möglich, daß der Organismus seinen Spurenelementstoffwechsel vornehmlich über Synthese und Degradation solcher Bindungsproteine steuert. (7).

Hauptausscheidungsorgan für Cu ist die Leber (3). Lysosomen sequenzieren überschüssiges Cu zur biliären Exkretion. Zn wird besonders pankreatisch und mit den Sekreten des Dünndarmes ausgeschieden. Damit ist für beide Metalle die Hauptausscheidung nicht so leicht erfassbar wie z. B. für Cr, das vorwiegend renal eliminiert wird (12).

Eine der wichtigsten Aufgaben des Zn im Organismus ist seine Beteiligung an der Proteinbiosynthese. Es kann kein Zweifel mehr daran bestehen, daß ein Zn-Mangel eine gestörte Proteinsynthese zur Folge hat (10, 18). Dadurch ist bei Zn-Mangel die Wundheilung gestört, wenn wir auch nicht der Meinung sind, daß sich bei einem normalen Zn-Status durch zusätzliche Zinkzufuhr eine Beschleunigung von Heilungsvorgängen erreichen läßt. Wir haben gelernt, daß schnelle Schwankungen des Zn-Serumspiegels Ausdruck potenter Regulationsmechanismen sind, aber keinen erhöhten Zinkbedarf signalisieren.

Im Tierexperiment treten Zn-Mangelerscheinungen beim wachsenden Tier nach wenigen Tagen einer Zn-Mangelfütterung auf (1, 14). Es kommt zur Abnahme der Proteinsynthese, erkennbar an Wachstumsminderung und Läsionen an Haut und Schleimhäuten sowie Störungen der Sexualfunktion.

Deshalb sind wir der Meinung, daß Zn in einer parenteralen Ernährung substituiert werden muß (5, 6).

Als Basis für die parenterale Ernährung empfehlen wir eine reine Bedarfsdeckung. Dies entspricht auch den Angaben *Schwandlers* (15). Dazu genügen etwa 0,1 mMol Zn/Tag (6,5 mg Zn/Tag). *Wretlind* empfiehlt mit 0,3 μ Mol/kg KG und Tag eine geringere Menge (21).

Einen erhöhten Bedarf sehen wir bei polytraumatisierten, beatmeten und infektgefährdeten oder mit einer manifesten Infektion belasteten Intensivpatienten, bei denen allein durch die erhöhte renale Zn-Ausscheidung etwa 0,03–0,15 mMol Zn/Tag verlorengehen. Wir müssen daran denken, daß bei septischen Prozessen Mikroorganismen große Mengen an Zn verbrauchen (17). Selbst wenn wir annehmen, daß die enterale Zn-Ausscheidung nicht erhöht ist, so muß der Zn-Bedarf dieser Patienten höher als derjenige der Gesunden angesehen werden. Unsere Empfehlungen von 0,1–0,2 mMol Zn/24 Std. scheinen Minimalwerte zu sein. Abb. 5 zeigt die verschiedenen Empfehlungen zur Zinksubstitution, die in der Literatur angegeben werden.

Wir müssen uns allerdings davor hüten, Bilanzmessungen zu hoch zu bewerten. Eine positive Zn-Bilanz sagt über den Zn-Bedarf nichts aus. Überschüssige Metallionen werden intrazellulär festgelegt und suggerieren einen nicht bestehenden erhöhten Bedarf.

Zn und Cu sind in normalen Infusionslösungen und intravenös verabreichbaren Medikamenten als Kontamination nur in geringster Menge enthalten. Blut und Humanalbumin decken den Zn-Bedarf in keinem Fall.

Wann bei parenteraler Ernährung eine Cu-Substitution einsetzen muß, ist nicht sicher anzugeben. Bei einem Neugeborenen mit ausgedehnter Darmresektion entwickelten sich nach 7 Monaten einer parenteralen Ernährung Zeichen eines Cu-Mangels (Anämie, verzögertes Knochenwachstum). Nach Cu-Substitution besserten sich diese Symptome (11). Vorläufige Empfehlungen für die Höhe der Cu-Substitution in der parenteralen Ernährung zeigt Abb. 5. Nach der Erkenntnis, daß Zn-Zufuhr einen Cu-Mangel verstärkt, sollten bei regelmäßiger Zn-Substitution auch geringe Mengen Cu substituiert werden.

Ganz andere Verhältnisse finden wir beim Chrom. Eine organische Cr-Verbindung, die dem Dinicotinato-Tetraquo-Cr³⁺ ähnlich ist – die

Autor	Jahr	Cu	Zn [μ Mol/Tag/70 kg]
Zellner et al.	1965	60	
James, McMahon	1970		90–100
Wretlind	1972	5	20
v. Way et al.	1973		100
Schwandler	1974	8–32	75–100
Fodor et al.	1973		100–200

Abb. 5. Empfehlungen verschiedener Autoren für die Cu- und Zn-Substitution in der parenteralen Ernährung.

genaue Struktur ist noch unbekannt –, wird als Glukosetoleranzfaktor (GTF) bezeichnet. GTF wirkt zusammen mit Insulin an der Membran insulinempfindlicher Zellen (8, 12). Bei Cr-Mangel ist die Insulinwirkung vermindert. Das Zusammenwirken von Insulin und GTF an der Fett- und der Leberzelle sowie beim Einbau verschiedener Aminosäuren in Proteine an den Ribosomen zeigt die Abbildung 6. Den täglichen Chrombedarf schätzt man auf etwa 19 nMol (1 μ g). Schwandler (15) empfiehlt diese Menge in der parenteralen Ernährung zu substituieren. Nun haben wir aber festgestellt, daß Cr als Kontamination in größeren Mengen in verschiedenen Infusionslösungen enthalten ist (16). Überschlagsmäßige Berechnungen haben ergeben, daß die Chromzufuhr bei der von uns durchgeföhrten parenteralen Ernährung in der Größenordnung von 2,4–4,8 μ Mol (150–300 μ g) in 24 Stunden zu veranschlagen ist. Allerdings muß dieses

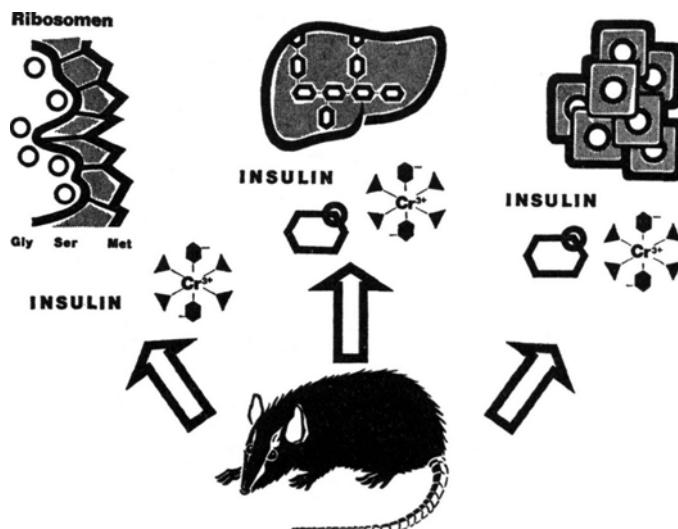


Abb. 6. Zusammenwirken von Insulin und GTF. An der Membran der Fettzelle und der Leberzelle wirkt GTF bei der Fixierung des Insulinmoleküls an der Zellmembran, an den Ribosomen kommt es bei Zusammenwirken von Insulin und GTF zu einem gesteigerten Einbau von Glycin, Serin und Methionin in das Protein.

anorganische Chrom erst in GTF umgewandelt werden, was mehrere Tage dauert (8). Nach unseren bisherigen Kenntnissen ist zumindest die Substitution von anorganischem Chrom in der parenteralen Ernährung unnötig.

Zusammenfassung

Biochemische Funktion und biologische Bedeutung von Cu, Zn und Cr werden kurz dargestellt. Im Rahmen einer langfristigen parenteralen Ernährung sind Kupfer- und Zinkmangelerscheinungen zu erwarten. Ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel werden diskutiert, und eine frühzeitige Zinksubstitution wird empfohlen. Bei Kupfer können die Autoren keine entsprechende Empfehlung geben. Eine Chromsubstitution bei parenteraler Ernährung scheint nicht notwendig zu sein, da verschiedene untersuchte Infusionslösungen mit Chrom verunreinigt sind.

Summary

Biochemical function and biological significance of Cu, Zn and Cr are reviewed briefly. During a longterm parenteral nutrition a depletion of the organism of copper and zinc is to be expected. Therefore, in parenteral nutrition, an early substitution of zinc seems to be usefull. Up to now a similar recommendation for copper cannot be given. As many infusion solutions are contaminated with chromium, there is no need to substitute this element in parenteral nutrition.

Literatur

1. Diamond, I., H. Svenerton, L. S. Hurley, *J. Nutr.* **101**, 77-84 (1971). - 2. Domagk, G. F., J. Eisenburg, K. Kramer, *Ernährung, Verdauung, Intermediärstoffwechsel*, in: *Physiologie des Menschen*, Bd. 8, 47-51 (München-Berlin-Wien 1972). - 3. Evans, G. W., *Physiol. Rev.* **53**, 535-570 (1973). - 4. Fee, J. A., H. D. Teitelbaum, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **49**, 150-158 (1972). - 5. Fodor, L., R. Dölp, J. Eschner, F. W. Ahnefeld, *Anaesthesia* **22**, 393-399 (1973). - 6. Fodor, L., A. Zentai, F. W. Ahnefeld, *Der Einfluß der Langzeitintensivtherapie auf den Zinkstoffwechsel*, in: *Elektrolyte und Spurenelemente in der Intensivmedizin* (Berlin 1974). - 7. Günther, T., B. Ruhe, J. Schmalbeck, N. Tehrani, *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* **12**, 327-335 (1974). - 8. Hambidge, K. M., *Amer. J. Clin. Nutr.* **27**, 505-514 (1974). - 9. Hill, C. H., G. Matrone, *Fed. Proc.* **29**, 1474-1481 (1970). - 10. Hsu, J. M., W. L. Anthony, *J. Nutr.* **105**, 26-31 (1975). - 11. Karpel, J. T., V. H. Peden, *J. Pediat.* **80**, 32-36 (1972). - 12. Mertz, W., *Physiol. Rev.* **49**, 163-238 (1969). - 13. Osaki, S., D. A. Johnson, E. Frieden, *J. Biol. Chem.* **246**, 3018-3023 (1971). - 14. Pallauf, J., M. Kirchgessner, *Int. Z. Vitaminforschg.* **41**, 543-553 (1971). - 15. Schwandler, D., B. Kohlschütter, *Infusionstherapie* **1**, 185-197 (1973/74). - 16. Seeling, W., R. Dölp, F. W. Ahnefeld, W. Dick, *Infusionstherapie* **2**, 144-150 (1975). - 17. Smith, J. C., E. G. McDaniel, L. D. McBean, F. S. Doft, J. A. Halstead, *J. Nutr.* **102**, 711 (1972). - 18. Somers, M., E. J. Underwood, *Aust. J. Biol. Sci.* **22**, 1277-1282 (1969). - 19. Weser, U., *Struct. Bonding* **17** (Heidelberg-Berlin-New York 1973). - 20. Weser, U., H. Rupp, F. Donay, F. Linnemann, W. Voelter, W. Voetsch, G. Jung, *Eur. J. Biochem.* **39**, 127-140 (1973). - 21. Wretlind, A., *Nutr. Metabol.* **14**, 1-57 (1972).

Anschrift der Verfasser:

W. Seeling, Department für Anästhesiologie des Zentrums für
Interdisziplinäre Medizinische Einheiten der Universität Ulm, 7900 Ulm