

JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

EKMEKCIOGLU C

*Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert - zunehmende
Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink*

*Journal für Ernährungsmedizin 2000; 2 (2) (Ausgabe für
Österreich), 18-23*

Homepage:

**[www.kup.at/
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Mit Nachrichten der



**INTERDISZIPLINÄRES ORGAN FÜR PRÄVENTION UND
THERAPIE VON KRANKHEITEN DURCH ERNÄHRUNG**

Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert – zunehmende Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink

C. Ekmekcioglu

Die Spurenelemente finden sich in niedrigen Mengen sowohl im menschlichen Körper als auch in der Nahrung. Trotz dieses geringen Vorkommens sind einige dieser Elemente essentiell für den Organismus. Dies bedeutet, daß eine ungenügende Zufuhr eine Beeinträchtigung einer physiologisch wichtigen Funktion zur Folge hat, welche durch Supplementierung dieses Elements wiederhergestellt werden kann. Andererseits können alle Spurenelemente in hohen Dosen auch toxische Wirkungen entfalten. Im vorangegangenen Jahrhundert wurden viele neue Erkenntnisse über die physiologische Bedeutung der Spurenelemente, vor allem als Bestandteile von Enzymen, gewonnen. Zur Zeit mehren sich die Hinweise, daß einige Spurenelemente auch an der Genexpression beteiligt sind. Diese Übersichtsarbeit faßt das derzeitige Wissen über die physiologischen Funktionen der Spurenelemente Eisen, Kupfer, Selen und Zink zusammen. Des weiteren wird das Vorkommen dieser Elemente in der Nahrung und ihre intestinale Bioverfügbarkeit besprochen. Der umfangreichste Teil des Manuskripts beschäftigt sich mit pathologischen Veränderungen, welche im Rahmen eines Mangels oder Überschusses dieser vier Elemente auftreten können. Schließlich wird ein Überblick über die Möglichkeiten zur Bestimmung des Spurenelementstatus gegeben.

Schlüsselwörter: essentielle Spurenelemente, physiologische Funktionen, Nahrung, intestinale Bioverfügbarkeit, Mangelerscheinung, Toxizität, Bestimmung des Spurenelementstatus

Trace elements can be found in small quantities in the body and in the food. Despite of the low occurrence, some of these elements are essential because a reduction of their exposure below a certain limit can result in an impairment of a physiologically important function, which is reversible after supplementation of the respective element. On the other hand, all of the trace elements are potentially toxic at high doses. In the last century numerous efforts have been made to characterize new physiological functions of many of these elements, especially as components of enzymes. At present, there is growing evidence that some trace elements are also involved in gene expression. The intention of this review is to summarize the current knowledge about the physiological functions and intestinal bioavailability of the elements iron, copper, selenium and zinc. Furthermore foods with high amounts of these nutrients are presented. A large section of this manuscript deals with pathological symptoms, which can be found in cases of trace element deficiency or excess. Finally, major biochemical methods for the assessment of the body trace element status are listed and briefly described. *J Ernährungsmed* 2000; 2: 18–23.

Key words: essential trace elements, physiological functions, food; intestinal bioavailability, deficiency symptom, toxicity, assessment of trace element status

Spurenelemente sind Nährstoffe, welche in geringen Mengen im menschlichen Gewebe vorkommen ($< 6 \times 10^{-2}$ g/kg Körpermasse), dabei aber wichtige physiologische Funktionen erfüllen. Einige der im Organismus vorkommenden Spurenelemente sind essentiell [1]. Ein Spurenelement wird als essentiell für einen Organismus betrachtet [2], wenn

1. eine ungenügende Zufuhr des Spurenelements eine Beeinträchtigung einer physiologisch wichtigen Funktion zur Folge hat, welche durch die Supplementierung dieses Elements wieder hergestellt werden kann, und/oder
2. das Element ein integrativer Teil eines vitalen Organisms ist.

Nach dem derzeitigen Stand sind folgende Spurenelemente essentiell für den Menschen: Eisen (Fe), Jod (I), Kupfer (Cu), Mangan (Mn), Zink (Zn), Kobalt (Co), Molybdän (Mo), Selen (Se), Chrom (Cr), Zinn (Sn), Vanadium (V), Fluor (F), Silizium (Si) und Nickel (Ni).

Als Bestandteil von Vitamin B₁₂, Hormonen und Enzymen sind Spurenelemente an einer Vielzahl von Stoffwechselreaktionen beteiligt. Weiters scheint ihre Beteiligung an Immunreaktionen und bei der Genexpression als wahrscheinlich. Im vorliegenden Manuskript werden die Spurenelemente Eisen (Fe), Kupfer (Cu), Selen (Se) und Zink (Zn) hinsichtlich ihrer physiologischen Funktionen und intestinalen Bioverfügbarkeit, ihrem Vorkommen in der Nahrung und dem Auftreten von pathologischen Verände-

rungen bei Mangel oder Überschuß besprochen. Schließlich wird ein Überblick über die Möglichkeiten zur Bestimmung des Spurenelementstatus gegeben.

Physiologische Funktionen von Eisen, Kupfer, Selen und Zink

Eisen

Die Menge an Gesamtkörpereisen beträgt beim gesunden Erwachsenen etwa 2,5–4 g. Die wichtigsten Funktionen des Eisens sind die Beteiligung am Transport (Hämoglobin), der Speicherung (Myoglobin) und Verstoffwechslung (Cytochrome) von Sauerstoff [3, 4]. Eisen ist ferner Bestandteil der Katalase und von Peroxidasen, welche eine wichtige Rolle bei der Eliminierung von schädlichen Peroxiden spielen. Außerdem ist Eisen eine essentielle Komponente von vielen Nicht-Häm-Enzymen, wie z. B. der Xanthinoxidase. Neuerdings wird sowohl eine Beteiligung von Eisen an der NO-Synthese als auch eine Beeinflussung der Aktivität zweier, den Eisenstoffwechsel regu-

Tabelle 1. Funktionen von Eisen

Bestandteil von	Funktion
Hämoglobin	O ₂ -Transport
Cytochromen	Elektronentransport (z. B. Atmungskette, Biotransformation)
Myoglobin	O ₂ -Bindung und -Speicherung
Katalasen, Peroxidasen	Eliminierung von H ₂ O ₂
Nicht-Häm-Enzyme	Verschiedene Stoffwechselprozesse

Eingelangt am: 18. Februar 2000; angenommen am: 5. Juni 2000

Aus dem Institut für Physiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Cem Ekmekcioglu, Institut für Physiologie, Medizinische Fakultät, Universität Wien, Schwarzschanerstraße 17, A-1090 Wien; E-mail: cem.ekmekcioglu@univie.ac.at

lierender Proteine (IRP I und II) angenommen. Bezugnehmend auf aktuelle Untersuchungen scheint es weiters wahrscheinlich, daß Eisen an der Regulation der Genexpression beteiligt ist. Der empfohlene Tagesbedarf laut DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) beträgt 10–15 mg (10 mg/d männlich; 15 mg/d weiblich) und erhöht sich insbesondere bei menstruierenden und schwangeren Frauen auf Werte um 20–30 mg Eisen pro Tag.

Kupfer

Der Gesamtbestand des Körpers eines Erwachsenen an Kupfer beträgt 0,1–0,15 g. Im Organismus liegt Kupfer vorwiegend an Proteine gebunden vor, 80–90 % davon an Coeruloplasmin. Kupfer ist als Bestandteil verschiedener Enzyme an wichtigen Stoffwechselreaktionen beteiligt [5]. Dazu gehören Atmungskette (Cytochrom c-Oxidase), antioxidative Abwehr (Superoxiddismutase, Coeruloplasmin) sowie Synthese und Abbau von Katecholaminen (Dopamin- β -Hydroxylase, Monoaminoxidase). Des weiteren ist Kupfer an der Bildung und Funktion des Bindegewebes beteiligt (Lysyloxidase). Überdies beeinflusst Kupfer auch den Eisenstoffwechsel, indem es einerseits die Eisenresorption im Intestinaltrakt begünstigt und andererseits indirekt über das Coeruloplasmin, dessen eine Funktion der Eisentransfer zwischen den Geweben ist, für die Hämoglobinsynthese notwendig ist. Neuere Studien in niederen Eukaryoten lassen vermuten, daß Kupfer evtl. auch als essentielle Komponente von Transkriptionsfaktoren (Ace1, Amt1, Mac1) an der Genexpression (Proteinsynthese) beteiligt ist. Der Tagesbedarf an Kupfer beträgt zirka 1,5–3 mg (laut DGE).

Selen

Der Gesamtbestand an Selen im Organismus eines Erwachsenen beträgt etwa 3–20 mg. Ein großer Teil des Selen liegt in Form von Selenoproteinen vor [6]. Selen ist Bestandteil der Glutathionperoxidasen (GPX1–4), das sind Enzyme, die vor oxidativer Zellschädigung schützen (Umsetzung von schädlichen Lipidhydroperoxiden und/oder H_2O_2). Außerdem ist Selen als Bestandteil der Typ I-Iodothyronin 5'-deiodinase (Typ II und III beim Menschen fraglich) am Schilddrüsenstoffwechsel beteiligt [7]. Des weiteren ist Selen Bestandteil der Thioredoxinreduktase, einem Enzym, welches unter anderem bei der Synthese von Desoxyribonukleotiden und bei der antioxidativen Abwehr eine Rolle spielt. Zusätzlich zu diesen gesicherten Wirkungsmechanismen werden unter anderem folgende Wirkungen des Selen postuliert: Antimutagene Wirksamkeit, Entgiftung von Schwermetallen, Arsen-Antagonismus, Stimulation der Immunabwehr, Schutz vor Strahlenwirkungen und Leberschutz. Der Tagesbedarf an Selen wird auf 50–100 μ g geschätzt.

Tabelle 2. Funktionen von Kupfer

Bestandteil von	Funktion
Coeruloplasmin	Redox-Reaktionen, Abfangen von $O_2^{\cdot-}$, Oxidation von Fe^{2+} , Beteiligung am Fe-Transport
Cu-Zn-Superoxiddismutase (zellulär und extrazellulär)	$O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$
Cytochrom c-Oxidase	Atmungskette: Reduktion von O_2 mit Bildung von H_2O + ATP
Monoaminoxidase	Inaktivierung von Katecholaminen
Dopamin- β -Hydroxylase	Bildung von Noradrenalin aus Dopamin
Lysyloxidase	Querverbindung von Kollagen und Elastin
Tyrosinase	Melaninsynthese
Ferrooxidase II	Oxidation von Eisen

Zink

Der Gesamtbestand an Zink im Körper eines Erwachsenen wird mit 1,4–2,5 g angegeben. Zink ist als Bestandteil von zahlreichen Enzymen für eine normale Funktion des Stoffwechsels und für das Wachstum [8] notwendig. Mittlerweile wird angenommen, daß Zink konstruktiver und/oder aktiver Bestandteil von über 200 Enzymen ist. Zink ist z.B. bedeutend für den Vitamin A-Stoffwechsel und daher für das Nachtsehen (Synthese des retinolbindenden Proteins). Es ist außerdem beteiligt an der Verdauung von Proteinen (Carboxypeptidase A und B) und Kohlenhydraten (α -Amylase), an der Zellreplikation (z. B. t-RNA-Synthetase, DNA-RNA-Polymerasen) und beim Säure-Basen-Haushalt (Carboanhydrase). Zink wirkt außerdem als Stabilisator biologischer Membranen und ist Bestandteil DNA-bindender Proteine („Zn-Finger“). Weitere Wirkungen sind die Speicherung von Insulin in der Bauchspeicheldrüse in Form des Zink-Insulin-Komplexes, Beteiligung an der Wundheilung und Immunabwehr sowie an der Bildung des Testosterons. Der empfohlene Tagesbedarf an Zink beträgt laut DGE 12–15 mg (15 mg/d männlich; 12 mg/d weiblich).

Vorkommen von Eisen, Kupfer, Selen und Zink in der Nahrung

Eisen

Die höchsten Eisenmengen finden sich in Fleisch, Fleischprodukten und Innereien (in Form von Fe^{2+}), im Getreide, wie z. B. in Kleie und Hirse, und in Hülsenfrüchten (in Form von Fe^{3+}). Weitere Lebensmittel mit einem hohen Eisengehalt sind: Schnittlauch, verschiedene Pilze, Petersilie, Sesamsamen und Pistazienkerne [9].

Kupfer

Die Kupferkonzentrationen sind am höchsten in Hülsenfrüchten, Champignons, Nüssen, Innereien und Scha-

Tabelle 3. Funktionen von Selen

Bestandteil von	Funktion
Glutathionperoxidasen (GPX1–4)	Antioxidative Funktion
Selenoprotein P	Fragliche antioxidative Wirkung im Plasma und im Extrazellulärraum
Selenoprotein W	Fragliche Wirkung im Muskelstoffwechsel
Spermien-Selenoprotein	Spermatogenese im Tierversuch
Iodothyronin-deiodinase (Typ I)	Schilddrüsenstoffwechsel
Thioredoxinreduktase	Regulation von Redox-Reaktionen, antioxidative Funktion, Synthese von Desoxyribonukleotiden

Tabelle 4. Ausgewählte Funktionen von Zink

Bestandteil von	Funktion
Carboanhydrase	CO_2/HCO_3^- -Verteilung und Säure-Basen-Haushalt
Alkoholdehydrogenase	Entgiftung von Alkohol
Alkalische Phosphatase	Knochenbildung
Carboxypeptidasen	Verdauung von Proteinen und Kohlenhydraten
t-RNA-Synthetase	Proteinsynthese
DNA-RNA-Polymerasen	Zellreplikation
Thymulin	Stimulation der T-Lymphozyten-Aktivität
Zink-Insulin-Komplex	Speicherung von Insulin im Pankreas
Laktatdehydrogenase	Kohlenhydratstoffwechsel

lentieren. Die geringsten Kupfermengen weisen Milchprodukte auf [1]. Die Kupferkonzentrationen im Trinkwasser unterliegen sehr starken Schwankungen, können jedoch regionalbedingt bis zu 50 % zur täglich aufgenommenen Menge beitragen.

Selen

Die durchschnittliche Aufnahme von Selen mit der Nahrung variiert in verschiedenen Ländern und beträgt z. B. 9–11 µg/d in selenarmen Regionen in China [10], 170–980 µg/d in selenreichen Gebieten von Venezuela [11], 62–216 µg/d in den USA [10] und 36,5–67,8 µg/d in Österreich (Diät-Studie 1996, Prof. Dr. Pfannhauser, Graz). Der empfohlene Selenbedarf scheint zwischen 50 und 100 µg/d zu liegen, wobei höhere Selen-Zufuhraten (150–300 µg/d) als wünschenswert beschrieben worden sind. Die zwei am häufigsten vorkommenden Formen des Selen in der Nahrung sind Selenomethionin, welches größtenteils in pflanzlichen Produkten zu finden ist, und Selenocystein, welches überwiegend in tierischer Nahrung vorkommt. Lebensmittel mit einem hohen Gehalt an Selen sind: Hülsenfrüchte, Fleisch und Innereien, Fisch, Zerealien (insbesondere Roggen und Roggenprodukte) und Spargel [1].

Zink

Als hauptsächliche Zink-Lieferanten in der Nahrung kommen neben Meeresfrüchten und Fischen auch Lebensmittel tierischer Herkunft in Frage. Dabei haben insbesondere Innereien wie Leber, Niere und Herz einen hohen Gehalt an Zink. Hülsenfrüchte, Soja und Vollkornprodukte können ebenfalls zur Zinkversorgung beitragen [1].

Intestinale Bioverfügbarkeit von Eisen, Kupfer, Selen und Zink aus der Nahrung

Allgemein

Der Begriff „Bioverfügbarkeit“ kann definiert werden als die Fraktion des oral aufgenommenen Nährstoffs, welche für die physiologischen und metabolischen Funktionen des Körpers verwendet werden kann [12]. Eine wichtige Determinante der Bioverfügbarkeit bezieht sich auf die Verdauung und Resorption der Nährstoffe im Darm. Es ist bekannt, daß mit der Nahrung aufgenommene Spurenelemente nur zu einem bestimmten Prozentsatz aus dem Darm ins Blut resorbiert werden. Die intestinale Bioverfügbarkeit wird zum einen durch intraluminalen Faktoren, welche vorwiegend die Löslichkeit des Elements beeinflussen, und zum anderen durch transepitheliale Faktoren, die vor allem die Resorptionsrate des Elements modulieren können, determiniert.

Eisen

Die Eisenresorption findet hauptsächlich im Duodenum statt. In der Nahrung liegt Eisen entweder als dreiwertiges Nicht-Häm-Eisen (Resorptionsrate 5–20 %) oder ein kleinerer Teil als zweiwertiges Häm-Eisen vor (Resorptionsrate 15–35 %). Die Resorptionsrate des Häm-Eisens wird im wesentlichen nicht von anderen Faktoren beeinflusst, wohingegen die intestinale Verfügbarkeit von Nicht-Häm-Eisen durch die Anwesenheit verschiedener Nährstoffe bzw. gastrointestinaler Faktoren stimuliert oder gehemmt wird. Zu den Stoffen, welche die Resorption von Nicht-Häm-Eisen durch Bildung von unlöslichen Komplexen reduzieren, gehören unter anderem Phytin- und Oxal-säure sowie Polyphenole [13]. Phytinsäure ist Bestandteil von Getreidekörnern und Hülsenfrüchten. Oxalsäure kommt unter anderem im Spinat und Rhabarber vor. Phenolische

Substanzen finden sich in pflanzlichen Produkten und beinhalten Phenolsäuren, Flavonoide und ihre Polymerisationsprodukte. Insbesondere Getränke wie Tee, Kaffee, aber auch Rotwein weisen hohe Konzentrationen von phenolischen Verbindungen auf. Einer der stärksten Inhibitoren der Eisenresorption ist Tannin, welches hauptsächlich im schwarzen Tee vorkommt. Zu den Promotoren der Resorption von Nicht-Häm-Eisen wird vor allem Ascorbinsäure gezählt, welche Fe³⁺ zu Fe²⁺ reduziert und in einen löslichen Zustand überführt. Die Salzsäure des Magens hat einen ähnlichen Effekt. Eine Reihe von wissenschaftlichen Untersuchungen bestätigt die Hypothese, daß Fe²⁺ deutlich besser aufgenommen wird als Fe³⁺, und daß am Reduktionsprozeß ein büstensaummembranassoziiertes Enzym beteiligt ist [14].

Kupfer

Kupfer wird hauptsächlich im Duodenum und Jejunum resorbiert (Resorptionsrate 35–70 %). Sowohl Muttermilch, tierisches Protein und Fruktose als auch ein niedriger Nahrungsgehalt an Kupfer haben einen fördernden Effekt auf die Kupferresorption. Im Gegensatz dazu wird, experimentellen Untersuchungen zufolge, die intestinale Aufnahme von Kupfer durch einen hohen Gehalt an Nahrungskupfer, pflanzliches Protein, Zink, Eisen, Molybdän, Vitamin C, Kalzium, Phosphor und Antazida erniedrigt [15]. Die Supplementation von Zink kann auch therapeutisch genutzt werden, um die Kupferresorption im Rahmen der Wilson-Krankheit zu hemmen [16].

Selen

Selen wird in hohem Ausmaß im Dünndarm resorbiert, wobei organische Formen, wie z. B. Selenomethionin, eine intestinale Bioverfügbarkeit von bis zu 90 % besitzen. Im Gegensatz dazu werden anorganische Verbindungen, wie z. B. das Selenit, nur zu zirka 60 % ins Blut aufgenommen. Allerdings spielen anorganische Selenverbindungen in der Ernährung des Menschen, abgesehen von einer Selen-Therapie, keine Rolle.

Eine Reihe von Nährstoffen scheint die intestinale Verfügbarkeit von Selen zu beeinflussen. Zu den fördernden Faktoren gehören Methionin/Protein, Vitamin E und hohe Konzentrationen an Vitamin A und Antioxidantien, wohingegen Schwermetalle und Schwefel einen hemmenden Effekt auf die Resorption haben. Diese Erkenntnisse basieren jedoch größtenteils auf Ergebnissen aus Tierversuchen und sind daher bezüglich der Übertragbarkeit auf den Menschen mit Vorbehalt zu betrachten.

Zink

Die intestinale Bioverfügbarkeit von Zink beträgt zirka 20–40 %. Einen hemmenden Effekt auf die Resorptionsrate von Zink haben insbesondere Phytate (Myoinositol-Hexaphosphat), Oxalate und Polyphenole (Tannin). Außerdem wurde beschrieben, daß andere bivalente Metalle mit ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften, wie z. B. Kupfer, Kalzium und Eisen, die Zinkresorption behindern können. Krankheiten wie Diabetes mellitus, Pankreasinsuffizienz, Zöliakie, M. Crohn und chronischer Alkoholismus scheinen ebenfalls die Zinkresorption zu vermindern.

Pathologische Veränderungen bei Mangel oder Überschuß an Eisen, Kupfer, Selen und Zink

Eisenmangel

Ein Eisenmangel entwickelt sich langsam und progressiv und kann je nach Schweregrad in die drei Stufen prälatent, latent und manifest unterteilt werden. Die be-

kannteste Folge eines Eisenmangels ist die Anämie. In Epithelien und Mukosa kann es zu Entzündungen, wie Stomatitis, Glossitis mit schmerzhafter Dysphagie (Plummer-Vinson-Syndrom) und atrophischer Gastritis, sowie zu Störungen des Haar- und Nagelwachstums kommen. Auch das Immunsystem scheint des öfteren bei Patienten mit Eisenmangel betroffen zu sein. Bei Studien wurden unter anderem abgeschwächte T-Zell-Funktionen und sowohl eine veränderte Phagozytose-Tätigkeit als auch eine gestörte Myeloperoxidase-Aktivität von Granulozyten beschrieben [17]. Auch die Leistungsfähigkeit des Organismus ist insbesondere aufgrund der Anämie und der verminderten Energiegewinnung in der Atmungskette beeinträchtigt. In neueren Studien wurde außerdem beschrieben, daß ein Eisenmangel in der frühen Kindheit zu einer Behinderung der psychomotorischen und kognitiven Entwicklung führen kann [18, 19].

Eisentoxizität

Ein Überschuß an Eisen kann sowohl zu einer akuten als auch zu einer chronischen Eisentoxizität führen, wobei die Hämochromatose die häufigste chronische Eisenvergiftung ist. Eisen ist über eine Fenton-Reaktion ein potenter Katalysator der Bildung von freien Radikalen wie OH^{\bullet} , wodurch eine Lipidperoxidation initiiert werden kann [20]. Hydroxylradikale können DNA und Proteine schädigen, und daher wäre es denkbar, daß eine Eisenüberladung die Karzinogenese begünstigt [21]. In der Literatur der letzten Jahre wird außerdem eine Kausalität zwischen Eisen und Atherosklerose bzw. koronarer Herzkrankheit (KHK) beschrieben [22], wobei neuere Studien gezeigt haben, daß das Auftreten einer KHK mit erhöhten Eisenkonzentrationen korreliert [23]. Diese Erkenntnisse konnten jedoch in weiteren Studien nicht sicher bestätigt werden. Trotzdem ist aufgrund der Redox-Eigenschaften von Eisen eine Beziehung zwischen Eisentoxizität und KHK durchaus denkbar.

Obwohl Eisen einen positiven Effekt auf das Immunsystem ausübt, scheint eine Eisenüberladung des Körpers, z. B. bei einer Hämochromatose oder bei chronischen Bluttransfusionen, die Virulenz von Bakterien im Rahmen von Infektionskrankheiten zu verstärken. Dies wiederum könnte zu einer klinischen Verschlechterung des Krankheitsbildes führen [24]. Schließlich wird neuerdings auch ein Zusammenhang zwischen erhöhten Eisenspeichern und dem Auftreten von Diabetes mellitus angenommen [25].

Kupfermangel

Es bestehen kontroverielle Meinungen hinsichtlich der Frage eines alimentär bedingten Kupfermangels. Im Tierversuch zeigt sich bei experimentell induziertem Kupfermangel sowohl eine Abnahme der Aktivität des Coeruloplasmins als auch eine Beeinträchtigung der Eisenresorption und der Hämoglobinsynthese. Vereinzelt Studien haben gezeigt, daß sich Symptome eines Kupfermangels vor allem bei frühgeborenen und mangelernährten Kindern manifestieren können [26]. Eine mögliche Relation zwischen einem Kupfermangel und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde ebenfalls beschrieben, ist jedoch bisher nur unzureichend untersucht worden [27].

Kupfertoxizität

Kupfer kann bei erhöhter Aufnahme auch toxische Wirkungen entfalten. Im Rahmen des Morbus Wilson zum Beispiel kommt es zu einer protrahierten Speicherung von Kupfer, vor allem in der Leber und den Basalganglien mit

dem Auftreten einer Leberzirrhose. Die Rolle von Kupfer bei der Oxidation von LDL soll hier ebenfalls erwähnt werden. Oxidiertes LDL spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression der Atherosklerose. In welchem Ausmaß Kupfer, das LDL *in vitro* oxidieren kann, bei der Oxidation von LDL *in vivo* beteiligt ist, bleibt jedoch umstritten. Laut WHO (1993) sollte der Kupfergehalt im Trinkwasser 2,0 mg/l nicht übersteigen, und an Tierversuche angelehnt wird eine maximale Aufnahme von 0,5 mg/kg Körpermasse mit der Nahrung empfohlen.

Selenmangel

Chinesische Wissenschaftler zeigten Ende der 70er Jahre, daß Selenmangel zu Krankheiten beim Menschen führen kann. Sie stellten den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer endemischen juvenilen Kardiomyopathie (Keshan-Krankheit) in bestimmten Regionen Chinas und der mangelhaften Aufnahme von Selen mit der Nahrung fest (selenarmer Boden). Eine ähnliche Situation wurde bei der Kashin-Beck-Krankheit, einer chronischen Osteoarthropathie, welche hauptsächlich Kinder im Wachstumsalter (5–15 Jahre) betrifft, beschrieben. Durch orale Supplementierung von Selen konnte das Auftreten beider Krankheiten verhindert werden. Auch nichtendemische Krankheiten, welche auf Selenzufuhr ansprachen, wurden beschrieben, wie z. B. Kardiomyopathien, die im Rahmen von parenteraler Ernährung mit inadäquatem Selengehalt in der Infusionslösung auftraten.

Die normale Funktion der Schilddrüse ist unter anderem von einer ausreichenden Selenzufuhr abhängig. Das menschliche Schilddrüsengewebe weist eine relativ hohe Gewebe-Selenkonzentration auf [7] und damit verbunden eine hohe Expression von selenabhängigen antioxidativen Enzymen. Diese werden benötigt, um das Schilddrüsengewebe vor oxidativer Zellschädigung, vornehmlich durch H_2O_2 , das ständig in hoher Konzentration gebildet wird, zu schützen. Daher ist es verständlich, daß Selen für eine regelrechte Funktion der Schilddrüse essentiell ist. Es wurde z. B. beschrieben, daß der myxödematöse Kretinismus, eine Erkrankung, die in bestimmten Regionen mit endemisch gehäufte Struma in Afrika auftritt, durch einen kombinierten Jod-Selen-Mangel verursacht wird. Außerdem ist bei Selenmangel möglicherweise auch die Plasma-T4:T3-Ratio erhöht [28].

Selenmangel wird häufig mit dem Auftreten von verschiedenen Krebserkrankungen in Verbindung gebracht. Dabei scheint ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen Selenzufuhr und einem erhöhten Auftreten von Krebsfällen zu bestehen, wobei unter anderem Korrelationsstudien gezeigt haben, daß Lungen-, Dickdarm-, Prostata- und Brustkrebspatienten niedrige Selenspiegel aufweisen. Des Weiteren haben neuere Untersuchungen ergeben, daß bei selensupplementierten Personen (200 µg/d) das Risiko, an bestimmten Krebsarten zu erkranken, geringer ist als bei nichtsupplementierten [29]. Zu den Mechanismen, über die Selen möglicherweise antimutagen bzw. antikanzerogen wirkt, gehören [30]: 1. Abwehr von DNA-schädigenden Radikalen, 2. Beeinflussung der Aktivität von verschiedenen antikanzerogenen Enzymen, 3. Beeinflussung der Expression von Genen, welche antikanzerogene Funktionen ausüben (z. B. p53), und 4. direkter Effekt auf Proliferation und Apoptose von Krebszellen.

Selen spielt höchstwahrscheinlich auch eine Rolle bei der Immunabwehr des Organismus [31]. Bei Kindern mit Down-Syndrom zum Beispiel erhöhte sich der Serum-

IgG₂-Spiegel nach Gabe von Selen. Die Supplementierung von Selen scheint auch die altersabhängige Immunsuppression zu verhindern.

Selentoxizität

Selen besitzt im Vergleich zu anderen Spurenelementen eine relativ geringe therapeutische Breite. Bereits die chronische Aufnahme von > 500 µg Selen/d kann evtl. laborchemische Veränderungen bewirken, und Mengen von mehr als 3000 µg/d über längere Zeit eingenommen, können zu toxischen Symptomen wie Haarausfall, Nagelverlust und neurologischen Symptomen (z. B. Parästhesien) führen. Dieses Krankheitsbild wird als Selenosis bezeichnet und wurde erstmalig in der Enshi-Region in China beschrieben. Empfehlungen für eine Obergrenze der täglichen Aufnahme von Selen sind in der Literatur nur spärlich zu finden. Bezugnehmend auf die derzeitigen Erkenntnisse ist es jedoch wahrscheinlich, daß eine längerdauernde Aufnahme von maximal 5 µg Selen/Tag pro kg Körpermasse zu keinerlei gesundheitlichen Störungen führt [11, 32].

Zinkmangel

Akute und chronische Zinkmangelzustände beim Menschen stellen ein weltweites Problem dar. Die Prävalenz

des Zinkmangels ist hoch in Populationen, die große Mengen an Zerealien konsumieren. Zu den Risikogruppen für einen Zinkmangel gehören vor allem Schwangere und Stillende, Alkoholiker, Senioren und Kranke, weil diese unter anderem einen erhöhten Zinkbedarf haben. Da Zink an der DNA- und Proteinsynthese beteiligt ist, zeigt sich ein Zinkmangel insbesondere auch bei Kindern und kann zu Wachstumsstörungen und zur Beeinträchtigung der psychomotorischen Entwicklung führen [33]. Außerdem wurde in einer Reihe von Studien beschrieben, daß Zinkmangel zu einer Beeinträchtigung der Immunabwehr führen kann, und daß eine Supplementierung von Zink sowohl das Auftreten als auch den Heilungsprozeß von verschiedenen Infektionen, wie z. B. Diarrhoe, respiratorische und grippale Infekte, verhindern bzw. verbessern kann [34]. Weitere Symptome, die je nach Schweregrad des Zinkmangels auftreten können, sind: 1. Appetitlosigkeit, 2. Verminderung der Geschmacksempfindung, 3. Diarrhoe, 4. Wundheilungsstörungen, 5. verzögerte sexuelle Entwicklung, 6. Haut- und Schleimhautschäden, 7. Störungen der Dunkeladaptation, 8. Oligospermie, 9. Alopezie, 10. Mentale Störungen [35].

Zinktoxizität

Zink besitzt im Vergleich zu anderen Spurenelementen eine große therapeutische Breite, daher sind unter norma-

Tabelle 5. Ausgewählte Methoden zur Ermittlung des Eisen-, Kupfer-, Selen- und Zinkstatus*

Element	Methode	Anmerkung
Eisen	Hb, Erythrozytenanzahl- und indizes, Hämatokrit	Basisdiagnostik
	Serumeisen	Zur Abschätzung des Fe-Status ungeeignet
	Serumferritin	Sensitiver Parameter; erhöht bei Entzündungen, Tumoren, Hepatopathien
	Serumtransferrin und -sättigung (%)	Erweiterte Basisdiagnostik. Bei Hepatopathien, Akute-Phase-Reaktionen und in der Schwangerschaft evtl. verändert
	Serumtransferrinrezeptor (sTfR)	Aktueller, sensitiver Indikator. Abgrenzung der Anämie aufgrund chronischer Erkrankungen vs. Fe-Mangelanämie [37]
	sTfR/Ferritin-Ratio; sTfR/(log Ferritin)-Index	Aktuelle, vielversprechende Quotienten in der Diagnostik des Status [37]
	Zink-Protoporphyryn (ZPP) in Erythrozyten, ZPP/Häm-Ratio	Sensitiver Indikator für den funktionellen Eisenstatus, insbesondere in der Pädiatrie. Bedeutsam vor allem bei normalen oder grenzwertigen Ferritinwerten
Kupfer	Serumkupfer	Variabel; evtl. nur aussagekräftig bei schwerem Mangel oder Überschuß [38]
	Serumcoeruloplasmin und -aktivität	Nicht sicher aussagekräftig bei marginalem Kupfermangel; erhöht bei Infektionen und Tumoren
	Cu/Zn-Superoxiddismutaseaktivität der Erythrozyten	Sensitiver Marker; unabhängig vom Alter, Geschlecht und Hormonen; möglicherweise erhöht bei oxidativem Streß
	Cytochrome c-Oxidaseaktivität in Thrombozyten	Sensitiver Indikator des Kupferstatus [38]
	Serum-Diaminoxidaseaktivität	Anlehnend an aktuelle tierexperimentelle Daten möglicherweise ein sensitiver Indikator des Kupferstatus
Selen	Serumselen	Informiert über einen kurzen Zeitraum
	Erythrozytenselen	Angaben über Bedeutung widersprüchlich; wahrscheinlich Langzeitindikator [39]
	Vollblutselen	Informiert möglicherweise über einen längeren Zeitraum [39]
	GPX-Aktivität in Erythrozyten und Vollblut	Vor allem aussagekräftig bei Patienten, die über längere Zeit geringe Selenmengen aufnehmen [39]
	GPX-Aktivität in Thrombozyten	Sensitiver Indikator des Selenstatus [39]
	T4:T3-Ratio	Möglicherweise aussagekräftig
Zink	Serumzink	Aufgrund homöostatischer Regulationen erst aussagekräftig bei höhergradigem Zinkmangel [40]
	Leukozytenzink	Aufwendig, heterogene Zellen, derzeit noch unklare Bedeutung [40]
	Alkalische Phosphataseaktivität im Serum	Nützliche, etablierte, leicht durchführbare Methode; beeinflusst durch Knochen-Turnover, Leberfunktion, Kalziumversorgung [40]
	Metallothionein in Erythrozyten	Vielversprechender Indikator für den Zinkstatus [40]
	Thymulin im Serum	Möglicherweise sensitiver Indikator für einen frühen Zinkmangel

* Die Tabelle erhebt nicht den Anspruch der Vollständigkeit. Für eine sichere Beurteilung des Spurenelementstatus sollten vorzugsweise mehrere Methoden verwendet werden.

len Lebensbedingungen Vergiftungen mit diesem Element eher nicht zu erwarten. Trotzdem ist es jedoch empfehlenswert, längerdauernde Therapien mit sehr hohen Zinkmengen zu vermeiden, da in diesen Fällen ein toxischer Effekt, z. B. auf das Immunsystem oder den Eisen- und Kupferhaushalt, nicht restlos ausgeschlossen werden kann [36].

Methoden zur Bestimmung des Spurenelementstatus

Prinzipiell gibt es neben der klinischen Anamnese und Untersuchung vier Möglichkeiten zur Ermittlung des Spurenelementstatus:

1. Bestimmung des Spurenelementgehalts in der Nahrung und Berechnung der Zufuhr
2. Bilanz-Studien
3. Spurenelementanalysen in verschiedenen Proben: a) Blut, b) Harn, c) Haar, [d) Organewebe]
4. Bestimmung der Aktivität oder Konzentration der spurenelementspezifischen Enzyme, Speicherproteine und Rezeptoren

Bestimmungen des Spurenelementgehalts in der Nahrung und Berechnung der Zufuhr bzw. Bilanzstudien sind als Methoden in der medizinischen Diagnostik eher zu vernachlässigen, weil sie unter anderem sehr aufwendig sind. Für den Mediziner sind sowohl Analysen von Spurenelementkonzentrationen im Blutplasma und in den zellulären Blutbestandteilen als auch die Bestimmung der Aktivität oder Menge der spurenelementspezifischen Enzyme, Speicherproteine und Rezeptoren im Blut von Relevanz. Ein wesentlicher Aspekt, welcher bei der Interpretation dieser Daten berücksichtigt werden sollte, ist die Tatsache, daß vor allem die Plasma- oder Serumkonzentrationen der Spurenelemente einen zeitlich-punktuellen Wert widerspiegeln. Im Gegensatz dazu informieren Enzymaktivitäten und zelluläre Spurenelementmengen im allgemeinen über eine längere Zeitspanne. Verschiedene Faktoren, wie z. B. Hormone oder zirkadiane Rhythmen, können die Daten beeinflussen. In Tabelle 5 werden einige Methoden angeführt, welche derzeit für die Ermittlung des Eisen-, Kupfer, Selen- und Zinkstatus in der medizinischen Diagnostik von Bedeutung sind.

Literatur:

1. Pfannhauser W. Essentielle Spurenelemente in der Nahrung. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1988.
2. Mertz W. Review of the scientific basis for establishing the essentiality of trace elements. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 185–91.
3. Boldt DH. New perspectives on iron: an introduction. *Am J Med Sci* 1999; 318: 207–12.
4. Ponka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int* 1999; 55: S2–S11.
5. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (5 Suppl): 952S–959S.
6. Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 1–16.
7. Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie* 1999; 81: 527–33.
8. Rimbach G, Markant A, Pallauf J, Kramer K. Zinc – update of an essential trace element. *Z Ernährungswiss* 1996; 35: 123–42.
9. Elmadfa I, Fritzsche D, Cremer H-D. Die große Vitamin und Mineralstofftabelle. Gräfe und Unzer Verlag, München, 1984.
10. Reilly C. Selenium. Physiology, dietary sources and requirements. In: Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (eds). *Encyclopedia of human nutrition*. Vol 3. Academic Press, San Diego London, 1999; 1752–8.
11. Bratter P, Negretti de Bratter VE. Influence of high dietary selenium intake on the thyroid hormone level in human serum. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10: 163–6.
12. Jackson MJ. The assessment of bioavailability of micronutrients: introduction. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 (Suppl 1): S1–S2.
13. Gillooly M, Bothwell TH, Torrance JD, MacPhail AP, Derman DP, Bezwoda WR, Mills W, Chariton RW, Mayet F. The effects of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. *Br J Nutr* 1983; 49: 331–42.
14. Ekmekcioglu C, Feyertag J, Markt W. A ferric reductase activity is found in brush border membrane vesicles isolated from Caco-2 cells. *J Nutr* 1996; 126: 2209–17.
15. Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Suppl): 1054S–1060S.
16. Brewer GJ. Recognition, Diagnosis, and Management of Wilson's Disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 39–46.
17. Murakava H, Bland CE, Willis WT, Dallman PR. Iron deficiency and neutrophil function: different rates of correction of the depressions in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment. *Blood* 1987; 69: 1464–8.
18. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325: 687–94.
19. Hurtado EK, Claussen AH, Scott KG. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 115–9.
20. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529–42.
21. Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 553–66.
22. de Valk B, Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1542–8.
23. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 1998; 97: 1461–6.
24. Sunder-Plassmann G, Patruta SI, Hörl WH. Pathobiology of the role of iron in infection. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: S25–S29.
25. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssönen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and noninsulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998; 317: 727.
26. Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Suppl 5): 1012S–1016S.
27. Saari JT, Schuschke DA. Cardiovascular effects of dietary copper deficiency. *Biofactors* 1999; 10: 359–75.
28. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. *Am J Clin Nutr* 1993; 57 (Suppl 2): 236S–239S.
29. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL Jr, Park HK, Sanders BB Jr, Smith CL, Taylor JR. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 1996; 276: 1957–63.
30. Coombs GF Jr. Chemopreventive mechanisms of selenium. *Med Klin* 1999; 94 (Suppl 3): 18–24.
31. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M. Selenium and immune function. *Z Ernährungswiss* 1998; 37 (Suppl 1): 506.
32. Barceloux DG. Selenium. *Clin Toxicol* 1999; 37: 145–72.
33. Black MM. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (2 Suppl): 464S–469S.
34. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (2 Suppl): 447S–463S.
35. Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 5–46.
36. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225–7.
37. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693–708.
38. Milne DB. Assessment of copper nutritional status. *Clin Chem* 1994; 40: 1479–84.
39. Gibson RS. Assessment of trace element status in humans. *Prog Food Nutr Sci* 1989; 13: 67–111.
40. Roth HP, Kirchgessner M. Diagnosis of zinc deficiency. *Z Gerontol Geriatr* 1999; 32 (Suppl 1): 155–63.