

Gisela Jacobasch

Eisen, das Damoklesschwert im Hochleistungssport

Gefährlich wird der Leichtsinns erst dadurch, dass der Leichtsinns nicht weiß, was Leichtsinns ist

Lü Bu-we um 240 v. u. Z.

Eisen ist in geringen Mengen für nahezu alle Lebensprozesse essentiell. Es ist erforderlich für den Sauerstofftransport, die aerobe Energiegewinnung über die Atmungskette, die Zellteilung und damit für Wachstum, für zahlreiche Abwehr- und Entgiftungsreaktionen des Organismus und die Katalyse vieler Enzyme. Auf Grund der Fähigkeit von Eisenionen, mit koordinierenden Liganden Komplexe zu bilden, sind sie im wässrigen Milieu zur Elektronenübertragung befähigt. Daraus leitet sich die große biologische Bedeutung des Eisens ab, zugleich aber auch die Gefahr zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die stark toxisch sind. Zu ihnen zählt das Hydroxylradikal, das oxidative Schäden an Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren hervorrufen kann. Um die Elektronen übertragende Eigenschaft des Eisens biologisch effektiv nutzen zu können, mußten in der Evolution Schutzsysteme entwickelt werden, damit oxidative Zellschädigungen unter normalen Bedingungen verhindert werden. Zu diesen speziellen Schutzsystemen zählen die Peroxidasen, Superoxiddismutasen und Oxygenasen. Außerdem versucht der Organismus sich dadurch zu schützen, daß er Eisen ausschließlich gebunden an Eiweiß transportiert und speichert; die Folge davon ist, daß Eisen nicht über die Niere ausgeschieden werden kann. Von dem täglich aus dem Abbau gealterter roter Blutzellen anfallenden Eisen und dem Abbau anderer Proteine ergibt sich ein Umsatz von 24mg im Organismus, nur wenig geht verloren. Lediglich ein Defizit um 1mg Eisen resultiert aus abgeschilferten Zellen der Darmschleimhaut, Schweißverlust, abgeschnittenen Haaren, Finger- und Fußnägeln. Es besteht somit eine hohe Ökonomie des endogenen Eisenumsatzes, die durch Regulationsmechanismen so fein ausbalanciert wird, daß die intrazellulären Eisenspiegel gering gehalten werden.

Die Resorption von Eisen aus der aufgenommenen Nahrung erfolgt im proximalen Dünndarmabschnitt, dem Duodenum und oberen Jejunum. Die Regulation der intestinalen Eisenresorption ist in die Mechanismen, die die Eisenbalance kontrollieren, eingebunden. Dieses Wechselspiel wird bestimmt durch den Eisenstatus des Organismus, der repräsentiert wird durch die Eisenspeicher in der Leber, im retikuloendothelialen System und in den roten Blutzellen. Aus diesen Parametern leitet sich ab, wie groß die Rate der intestinalen Eisenresorption sein muß. Sie beträgt unter normalen Bedingungen für einen erwachsenen Mann etwa 1mg/Tag, etwas mehr für geschlechtsreife Frauen und das Doppelte für Schwangere. Die Resorptionsrate ist bei verschiedenen Erkrankungen, bei Sauerstoffmangel und bei Leistungssportlern variierbar ebenso bei Umgehung der Resorption z.B. durch Bluttransfusionen. Kurzzeitig können derartige Abweichungen durch einen unterschiedlichen Füllungszustand der Eisenspeicher ausgeglichen werden, lang anhaltende nicht. Die Folgen, die sich daraus ergeben, sind entweder ein Eisenmangel oder ein Eisenüberschuß. Wann sind diese Eisenimbilanzen behandlungsbedürftig? Am Beispiel des Eisenmangels möchte ich erläutern, warum die Antwort auf diese einfache Frage schwierig ist.

Eisenmangel

Etwa 30% aller Menschen sind anämisch, bei rund einer Milliarde ist dafür ein Eisenmangel die Ursache. Berücksichtigt man noch den latenten Eisenmangel, d. h. ein Eisendefizit ohne Anämie, liegt die Zahl wahrscheinlich doppelt so hoch. Davon sind Frauen doppelt so oft betroffen wie Männer. An dieser Situation hat sich seit vielen tausend Jahren nichts geändert. Aus der umfangreichen Literatur, die über den Eisenmangel existiert, geht u.a. hervor, daß Eisenmangel die Resistenz für Infektionskrankheiten durch Beeinträchtigung der bakteriziden Eigenschaften der Leukozyten und der zellulären Immunabwehr herabsetzt (1). Eine Ursache dafür ist, daß das Schlüsselenzym der DNA-Synthese, die Ribonukleotidreduktase, Eisen abhängig ist und dadurch bei einem Eisenmangel die Proliferation der Leukozyten gehemmt wird (2). Trotzdem können offensichtlich Menschen mit Eisenmangel gegenüber gefährlichen Infektionskrankheiten Widerstand leisten. Der Schlüssel zu diesem scheinbaren Widerspruch liegt in den Wechselbeziehungen, die Mensch und Mikroorganismus bei einer Infektion eingehen (3). Das Wachstum und die Vermehrung von Bakterien, die einen Wirtsorganismus infiziert haben, wird durch die Verfügbarkeit von Eisen begrenzt. Aerobe Bakterien nutzen deshalb sogenannte Siderophoren, um Eisen vom Wirt zu erwerben. Diese binden Ei-

sen(III) der Wirtsproteine mit hoher Affinität und Spezifität in chelatartigen Komplexen. Diese Komplexe werden von den Bakterien aufgenommen. Intrazellulär wird das Eisen reduziert und zur Aktivierung Eisen regulierter Promotoren verwendet (4). Der Patient versucht, über mehrere Mechanismen, diesen Eisenentzug zu verhindern. Das gelingt ihm aber nur, wenn der Eisenbestand knapp ist. Vermutlich wurden deshalb intuitiv Aderlässe zur Therapie bei Infektionskrankheiten im Mittelalter vorgenommen. Aber erst in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde durch wissenschaftliche Studien belegt, daß bakterielle Infektionen bei Eisenmangel seltener auftreten (5,6). Trotzdem wurden bis Ende der 80er Jahre gezielte Studien zur Supplementierung von Eisen vorgenommen mit einem fatalen Ausgang für die Betroffenen, Flüchtlinge in Somali, Neugeborene und Kleinkinder in Polynesien und Neuguinea (7,8). Die Fälle an tödlicher Neugeborenenroseptikose stiegen bei den mit Eisen behandelten Säuglingen deutlich an, ebenso die Häufigkeit an Malariaerkrankungen bei Kleinkindern, sofern sie nicht an einer α -Thalassämie litten (9). Auch die Erwachsenen erkrankten nach der Eisengabe signifikant häufiger an Infektionskrankheiten und die Manifestationen der Erkrankungen waren deutlich schwerer im Vergleich zu nicht behandelten Personen in der Studie. Eisengabe steigerte auch deutlich das Risiko für Hepatitis-B- und -C-Erkrankungen.

1988 wurden Ergebnisse zur Häufigkeit von Tumorerkrankungen in einer Langzeitstudie mit 14000 Erwachsenen publiziert (10,11). Sie zeigten, daß die Anzahl an Malignomen bei Personen mit einem hohen Eisenbestand größer war als bei Personen mit normalem oder vermindertem Eisenbestand.

Vor dem Einsatz der Antibiotika, d.h. vor Beendigung des 2. Weltkrieges, war die Pneumonie eine der häufigsten Todesursachen. An ihr starben in Deutschland ein Drittel weniger geschlechtsreife Frauen als Männer (2). Dieser Befund erklärt sich aus den wesentlich geringeren Eisenspeichern der Frauen im Vergleich zu denen der Männer. Statistisch belegbar ist weiterhin, daß Frauen länger leben und gegenüber Infektionskrankheiten widerstandsfähiger sind. Diese Beispiele verdeutlichen, wie gefährlich und schädlich eine Eisensupplementierung sein kann, wenn sie nicht auf dem Nachweis eines klinisch manifesten Eisenmangels basiert.

Eisen wirkt sich nur effektiv auf den Stoffwechsel aus, wenn sein erforderlicher Bestand in engen Grenzen konstant gehalten und die durch freies Eisen initiierte Bildung von toxisch wirkenden Radikalen verhindert wird. Die Natur hat deshalb in der Evolution einen enormen Aufwand getrieben, um die intestinale Eisenresorption durch ein ganzes System von Kontrollme-

chanismen exakt dem Bedarf anzupassen. Erst jetzt, mit der Aufklärung von genetischen Defekten von Proteinen, die an der Kontrolle des Resorptionsprozesses von Eisen beteiligt sind, beginnen wir diese Komplexität zu verstehen und zu bewundern.

Intestinale Eisenresorption und ihre Regulation

Die Eisenresorption wird durch eine große Anzahl von Faktoren reguliert, die den Umfang der Eisenspeicher und die Erythropoese einschließen. Auf Grund der hohen inneren Eisenökonomie muß der erwachsene Mensch nur 1mg Eisen/Tag im Duodenum resorbieren, das entspricht etwa 10% der mit der Nahrung aufgenommenen Menge. In der Nahrung kann Eisen gebunden in Häm oder in ionischer Form auftreten. Der Resorptionsvorgang unterscheidet sich für beide Eisenquellen. Das ionische Eisen kann 2- und 3-wertig vorliegen. Resorbiert wird es an der luminalen Wand der Bürstensaumzellen nur in 2-wertiger Form. Die Reduktion des 3-wertigen Eisens erfolgt durch eine Membran gebundene Ferrireduktase (Dcytb), die ein Cytochrom-b-Enzym enthält. Das 2-wertige Eisen wird dann mit einem divalenten Metallionentransporter (DMT1), der auch Kupfer und Zink transportiert, über einen aktiven Protonen gekoppelten Mechanismus in die Enterozyten gepumpt (12). Hier kann es, gebunden an das Speichereiweiß Ferritin in Vesikeln aufbewahrt oder ans Plasma abgegeben werden. Der Transporter Ferroportin (auch Ireg1 genannt) transportiert das 2-wertige Eisen durch die basolaterale Membran (13). Um im Plasma an das Vehikel, Transferrin, gebunden zu werden, muß es wieder durch eine Membran gebundene Ferroxidase, Hephaestin, einem Ceruloplasminhomolog, oxidiert werden (14). Das nicht vom Organismus benötigte, in den Enterozyten gespeicherte Eisen, gelangt bei der Zellausschilferung in den Darm und wird mit dem Faeces ausgeschieden.

Häm wird durch einen spezifischen Rezeptor von den Enterozyten aufgenommen und intrazellulär das Eisen aus dem Häm durch eine Hämoxxygenase freigesetzt. Der Transport ins Plasma verläuft analog wie für ionisches Eisen. Der Hämeisengehalt in der Nahrung variiert entsprechend der Ernährungsgewohnheiten. Im Allgemeinen konsumieren Australier und Amerikaner mehr rotes Fleisch als Europäer. Rotes Fleisch stimuliert die Aufnahme von Eisen in ionischer Form über einen noch nicht aufgeklärten Mechanismus.

Das im Körper vorhandene Transferrin kann insgesamt ca. 3mg Eisen binden; dieses wird täglich 10 mal ausgetauscht. Es transportiert sowohl intestinal resorbiertes als auch das bei der Mauserung der roten Blutzellen freigesetzte Eisen.

Ein weiteres Eisen bindendes Eiweiß ist Laktoferrin. Es tritt im Speichel, Vaginalschleim, Nasensekret, in der Seminal- und Tränenflüssigkeit, Galle sowie Milch auf. Es wird bei der Entzündung durch aktivierte neutrophile Leukozyten freigesetzt und spielt eine Rolle in der unspezifischen Immunantwort bei Infektionskrankheiten. Es wird vermutet, daß Laktoferrin durch eine Bindung an DNA die Transkription spezifischer Gene und damit das Immunsystem der Zelle beeinflussen kann (15).

Um Eisen aus dem Plasmatransferrin in die Zellen zu bringen, muß wieder eine Barriere überwunden werden. Das geschieht mit Hilfe von Transferrinrezeptoren (TfR), die sich an den Oberflächen der Zellen befinden. Sie binden das Eisen beladene Transferrin, nehmen es durch Endozytose auf und bringen es in eine Zellvakuole. In der Leberzelle wird Eisen an Ziträt, ATP, GTP, Inositolphosphate und andere Phosphatester gebunden. Das Eisen freie Transferrin wird aus der Zelle befördert und im Plasma wieder als Transporter eingesetzt. Der intrazellulär geschaffene, sehr geringe Eisenpool dient der Synthese Eisen enthaltender Proteine. Durch ein hohes Angebot kann der Eisenspiegel in den Zellen erhöht werden. Das Eisen wird dann an Ferritin gebunden und gespeichert. Ferritin nimmt 2-wertiges Eisen auf, oxidiert es und lagert es als unlösliches hydratisiertes Ferrioxid. Die Mobilisierung von Eisen aus der Speicherform erfolgt über einen Reduktionsschritt. Anschließend kann es über einen polaren und einen nicht polaren Kanal ins Plasma abgegeben werden.

Ferritin besteht aus 24 Untereinheiten (16). Im Inneren bildet es ein Eisen(III)-Hydroxidcor, um das sich bis zu 4500 Eisenatome/Mol fest einlagern können. Die Untereinheiten des Ferritins können H- (schwere) und L- (leichte) Polypeptidketten sein. Sie weisen 50% Aminosäureidentität auf. Der Anteil an H- und L-Ketten (H₂₄/L₀ bis H₀/L₂₄) unterscheidet sich in den Ferritinen der einzelnen Organe und variiert auch bei verschiedenen Erkrankungen. Bei Eisenüberladung nimmt z. B. der Anteil der L-Ketten zu. Normalerweise sind Leber und Milz reicher an L-Ketten als Herz und Gehirn. Die H-Ketten verfügen über einen Metallbindungsort, an dem Eisen II zu Eisen III oxidiert werden kann. In Lysosomen kann Ferritin in das unlösliche Hämosiderin umgewandelt werden. Die Ferritine der Bakterien sind ausschließlich Homopolymere.

Auch die Transferrinrezeptorausstattung der Zellen unterscheidet sich (15). Zwei verschiedene TfRs sind bekannt. Die Hepatozyten und zirkulierenden Monozyten exprimieren TfR₂, die erythroiden Zellen, Enterozyten u.a. Zellen TfR₁. Entsprechend dem Eisenangebot wird die Synthese der TfRs und die der Ferritinuntereinheiten synchron reguliert. Das geschieht mit Hilfe

von „iron regulatory proteins“ (IRPs), die an sogenannte „iron response elements“ (IREs) in der mRNA binden, die entweder im 3` oder 5` nichttranslatierbaren (UTR) Bereich lokalisiert sind (17). In der mRNA des H-Ferritins liegt IRE in der 5`-UTR, in der TfR1 mRNA in der 3`UTR. Die IRPs üben auch Effekte auf die Synthese bestimmter Eisen enthaltender Enzyme aus. Dazu zählt u.a. das Schlüsselenzym der Hämoglobinsynthese, die erythroid-spezifische 5-Aminolävulinsäuresynthase, deren mRNA eine spezifische IRP-Sequenz in der 5`UTR-Region aufweist. Bindung von IRPs in der 5`UTR hemmt die Translation des Proteins. Bindung von IRPs an die 3`UTR blockiert den Nuklease vermittelten mRNA-Abbau und stabilisiert dadurch die mRNA, so daß die durch sie kodierten Proteine vermehrt gebildet werden können.

Zwei IRPs wurden identifiziert. IRP-1 verfügt über ein 4Fe-4S-Zentrum, diese Verbindung entspricht der zytologischen Akonitase. Geht eines der Eisenatome verloren, z. B. im Eisenmangel, erlischt die Enzymaktivität und es entsteht ein IRP mit hoher Affinität zur IRE-Bindungsstelle. IRP-2 hat keine Akonitaseaktivität. Dieses zytoplasmatische Protein wird, wenn der intrazelluläre Eisenspiegel hoch genug ist, proteolytisch abgebaut. Mutationen, die die IRPs inaktivieren, bewirken eine erhöhte Bildung von L-Ferritin-Ketten, was zu einem Anstieg des Plasmaferritinspiegels führt.

1996 wurde auf dem Chromosom 6p das Hämochromatose-Gen entdeckt. Es kodiert ein als HFE bezeichnetes Protein, das an der Kontrolle der Eisenresorption beteiligt ist (18). Es wird in den Epithelzellen des Duodenums und in den Kupfferschen Sternzellen der Leber exprimiert. HFE ist ein transmembranöses Glykoprotein, das eine Homologie zu MHC-Klasse I- Proteinen aufweist. Für die extrazellulären Schleifen des HFE-Proteins sind 2 Disulfidbrücken charakteristisch, durch die sich 3 Domänen unterscheiden lassen (a1, a2 und a3). An die a1-Domäne ist β 2-Mikroglobulin an der Zelloberfläche gebunden. HFE reagiert mit dem TfR1 in der Kryptenzelle der Mucosa des Duodenums. Über diese Wechselwirkung wird der Eisenstatus dieser Zellen moduliert und dadurch die Expression des luminalen und basolateralen Ionentransporters in den reifen Zellen im Bürstensaum kontrolliert. HFE hemmt die Eisenresorption dadurch, daß es die Affinität des TfR1 für Transferrin vermindert. Zwei Interpretationen werden für den Mechanismus favorisiert; entweder benötigt der HFE/TfR1-Eisentransferrinkomplex mehr Zeit für den Durchtritt durch die basolaterale Membran oder die Freisetzung von Eisen aus dem Transferrin ist verlangsamt. HFE reagiert dagegen nicht mit TfR2. Beide Proteine enthalten auch keine IREs, d.h. ihre Expression ist nicht vom zellulären Eisenspiegel abhängig. Im Eisenmangel werden DMT1,

Ferroportin und TfR1 in wenigen Stunden hochreguliert, während Ferritin herunter reguliert wird. Bei Eisenüberschuß verläuft die Regulation entgegengesetzt. Kontrollparameter ist der intrazelluläre Eisenspiegel; er bestimmt die Aktivität der IRPs. Die Kontrolle erfolgt in den Epithelzellen, die noch in der Krypte lokalisiert sind, da nur in ihnen das Expressionsmuster verändert werden kann. Sie wandern dann, ausgestattet mit den geforderten Resorptions-eigenschaften in die Bürstensaumregion des Duodenums. Die IRP-Aktivität ist aber noch in den Bürstensaumzellen durch das intestinale Eisenangebot variierbar.

In Makrophagen ist HFE an der Kontrolle des Eisenstatus beteiligt; denn HFE-Knockout-Mäuse sind für eine Eisenüberladung resistent.

Lange ist bekannt, daß die Erythropoeserate und auch der Sauerstoffmangel die Eisenresorption beeinflussen. Bei Hypoxie und Anämie wird die Expression von Ferroportin (Ireg1) und Dcytb gesteigert.

Ein Durchbruch zum Verständnis der Regulation des Eisenstoffwechsels gelang 2001 mit der Entdeckung eines aus 25 Aminosäuren bestehenden Peptids, genannt Hecpudin (19). Es wird in der Leber gebildet, kann ans Blut abgegeben und auf Grund des kleinen Molekulargewichtes auch über die Niere ausgeschieden werden. Hecpudin ist der lange gesuchte Sensor, über den die Leber die Eisenresorption, -Homöostase, -Speicherung, die Aktivität der erythroiden Stammzellen und Milzmakrophagen kontrolliert. Das Peptid hemmt die Eisenresorption im Duodenum, den Eisentransport durch die Plazenta und die Eisenfreisetzung aus Makrophagen (20). Die Hecpudin-Bildung wird durch die Aufnahme von Transferrin gebundenem Eisen durch TfR2 in den Hepatozyten bestimmt. Dafür spricht, dass ein TfR2-Defekt über eine verminderte Hecpudin-Sekretion die Eisenresorption erhöht. Deshalb bewirken sowohl TfR2- als auch Hecpudinmutationen eine erhöhte Eisenakkumulation im Organismus. An der Kontrolle der Hecpudin-Expression sind außer TfR2 auch TfR1 und HFE entsprechend der Konzentration des zirkulierenden Eisentransferrins beteiligt. Warum kann Hecpudin diese Prozesse kontrollieren? Hecpudin ist an dem gleichen Regulationsprozeß wie HFE beteiligt. Das Peptid wird wahrscheinlich für eine direkte Wechselwirkung mit dem HFE/ β 2-Mikroglobulin/Transferrinrezeptor-Komplex benötigt. Außerdem ist Hecpudin für die Kontrolle der Eisenspeicher in Makrophagen erforderlich. Sein Ausfall vermindert ebenso wie der des HFE-Proteins den Eisenspiegel in Makrophagen trotz einer erhöhten intestinalen Eisenresorption. Für den Kontrollmechanismus ist wichtig, daß Eisen beladenes Transferrin an den TfR1 besser als an HFE bindet und der TfR1 wiederum besser als der TfR2 Eisentransferrin bindet. Bei Eisenmangel liegt nur eine geringe Menge an Eisentransferrin

im Plasma vor; deshalb wird mehr HFE an den Tfr1 gebunden. Gleichzeitig ist ein höherer Anteil des Tfr2 ungebunden. Beides signalisiert der Leber, die Bildung von Hepcidin zu vermindern. Daraus resultiert eine höhere Eisenresorption (21). Bei hoher Eisenbeladung dagegen ist auch der Eisentransferrinspiegel erhöht, so daß größere Mengen an freiem Eisen auftreten. Zusätzlich ist ein größerer Anteil des Tfr2 mit Eisentransferrin gesättigt. Unter diesen Bedingungen wird der Leber signalisiert, die Hepcidinbildung zu steigern. Diese Interpretation wird durch Ergebnisse mehrerer experimenteller Arbeiten unterstützt (22,23). Aus *in vitro* Experimenten läßt sich die Schlußfolgerung ableiten, daß die Expression von Hepcidin auch durch nicht an Transferrin gebundenes Eisen herunter reguliert werden kann.

Tritt im Hämochromatose-Gen eine Mutation auf, die zum Ausfall der Disulfidbrücke führt, so kann kein β 2-Mikroglobulin mehr gebunden werden und die Komplexbildung mit dem Tfr1 wird unmöglich. Diese Situation tritt bei der am häufigsten vorkommenden Mutation auf, bei der im HFE- Kodon 282 Cystein gegen Aspartat ausgetauscht ist (C282Y-Mutante) (18). Die Mutation bewirkt einen „Eisenmangel“ in der Darmepithelzelle. Das führt zu einer kompensatorischen Hochregulation des mukosalen DMT1- und des basolateralen Ferroportintransporters; denn beide mRNAs verfügen über IREs, DMT1 in der 3' UTR, Ferroportin in der 5' UTR. Die Hepcidinexpression in der Leber wird dabei gering gehalten (24).

Die Bedeutung der Leber für die Kontrolle der intestinalen Eisenresorption veranschaulichen auch Analysen bei Patienten mit Lebertransplantationen. Die Eisenakkumulation, die bei Patienten mit der hereditären HFE-Mutation induziert werden kann, ist vollständig aufhebbar durch die Implantation einer normalen Leber mit dem Wildtyp HFE. Umgekehrt resultiert bei Patienten mit dem Wildtyp HFE, die eine Leber von einem Menschen mit der C282Y-Mutation transplantiert bekommen, eine Eisenüberladung in der Leber (25).

Eisen und Leistungssport

Seit der 19. Olympiade 1968 in Mexiko-Stadt wird gezielt versucht, den Höhenvorteil für das Leistungstraining zu nutzen. In der Sauerstoff ärmeren Höhenluft entsteht bei gleicher Trainingsintensität wie im Flachland ein größeres Sauerstoffdefizit, was eine verstärkte Neubildung roter Blutzellen bewirkt. Dabei steigt die Zellzahl über den Normwert an. Ein zweiter Effekt besteht darin, daß unter diesen Bedingungen die Erythrozyten einen größeren Anteil an Glukose über einen Nebenweg, den 2,3-Bisphosphoglyzeratweg, abbauen. Der Spiegel des 2,3 Bisphosphoglyzerates steigt dadurch an. Der

Metabolit ist zugleich ein Effektor der Sauerstoffsättigungskurve, deren sigmoiden Verlauf er nach rechts verschiebt (26). Dadurch wird eine größere Abgabe von Sauerstoff aus dem Hämoglobin an die Muskelzelle und andere Zellen bei relativ hohem Sauerstoffpartialdruck ermöglicht. Durch eine vermehrte Ausschüttung des Hormons Erythropoietin (siehe Beitrag C. Bauer in diesem Band) steigt die Anzahl der roten Blutzellen, und parallel dazu nimmt die Rate der Eisenaufnahme in die Knochenmarkzellen zu. Dazu wird die Anzahl der Transferrinrezeptoren auf der Oberfläche der Erythroblasten vermehrt. Dadurch erhöht sich die Rate der Transferrininternalisierung und damit die intrazelluläre Eisenakkumulation. Bei den dabei ablaufenden Signalübertragungen, spielen Phosphorylierungen, die von Isoenzymen der Proteinkinase-C (PK-C) katalysiert werden, eine wichtige Rolle (27,28). Die Differenzierung der Promonozyten im Knochenmark z.B. kontrolliert PKC- β . Sie verfügt in der 5' UTR ihrer mRNA über eine IRE-Sequenz. Wird die PK-C- β hochreguliert, arrestieren die Promonozyten in der G1/S-Phase des Zellzyklus (29). Ist ausreichend Eisen vorhanden, differenzieren sie zu Monozyten/Makrophagen; bei Eisenmangel dagegen unterliegen sie der Apoptose. Ein ausreichender Eisenspiegel ist auch für die Expression von Genen notwendig, die den Zellzyklus kontrollieren (30).

Doping bewirkt Kurz- und Langzeitschäden. Letztere resultieren aus einer verstärkten Eisenakkumulation im Organismus parallel zur Verringerung der Muskelmasse und des Blutvolumens nach Beendigung der aktiven Laufbahn als Sportler.

Oxidative Belastung und Eisenakkumulation bei Leistungssportlern

Die meisten Sportarten erfordern von Leistungssportlern Schnelligkeit, Kraft und Ausdauer. Das Ziel des Trainings ist es deshalb, einen optimalen Energiestoffwechsel in der Skelett- und Herzmuskulatur zu erreichen. Dazu zählen: Zunahme der Muskulatur und Steigerung der Leistungsfähigkeit der Muskelfasern sowie der effektiven Bildung von chemisch verwertbarer Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). ATP für den schnellen kurzzeitigen Energiebedarf wird aus der Glykolyse bereitgestellt. Vorbedingung dafür ist, daß die durch Insulin regulierte Glukoseaufnahme in die Muskelzelle gesteigert wird. Bei Ausdauersportarten überwiegt die aerobe mitochondriale Energiegewinnung über die Atmungskette. In ihr werden entsprechend dem Elektronenfluß durch die einzelnen Komplexe der Atmungskette, Protonen durch die innere Mitochondrienmembran transloziert. Die Protonen bewegende Kraft nutzt die ATP-Synthase zur ATP-Bildung. Dieser Schritt ist

begrenzend für die aerobe ATP-Gewinnung. Durch intensives Training kann erreicht werden, daß die Konzentration der ATP-Synthase in der inneren Mitochondrienmembran zunimmt und dadurch die Energiebereitstellung für den Muskelstoffwechsel ansteigt. In der Skelettmuskulatur wird durch intensives Training ein anderes PK-C Isoenzym als in den Promonozyten in seiner Aktivität verändert. Es ist die PK-C- ζ/λ , deren Aktivität im Skelettmuskel gesteigert wird. Untersuchungen von Biopsien der Beinmuskulatur vor, während und nach einer ergometrischen Belastung, ergaben bei Sportlern eine Translokation des Enzyms vom Zytosol an die Membranfraktion. Dieser Vorgang ist mit einer vierfachen Aktivierung der PK-C verbunden, die über längere Zeit erhalten bleibt. Interessant ist, daß dieser Effekt auch in dem ergometrisch nicht belasteten Bein auftritt (31). Dieser Befund deutet darauf hin, daß auch im Skelettmuskel PKC-Isoenzyme an der Signalübertragung beteiligt sind und durch Training deren Genexpression und Aktivierung verändert wird. Die Optimierung der Enzymausstattung in der Muskelzelle auf eine maximale Energiebereitstellung ist aber nur von Nutzen, wenn über den Blutweg ausreichende Mengen an Sauerstoff nachgeliefert und in der Muskelzelle freigesetzt werden.

Bisher zielen alle Maßnahmen im Leistungssport darauf ab, die Entwicklung eines Eisenmangels zu verhindern. Tatsächlich belegen mehrere Studien bei Läufern und Fußballern, daß durch intensives Training bei normaler Ernährung sich eine leichte Anämie entwickelt (32,33,34,35). Gezielte Untersuchungen mit markiertem ^{59}Fe ergaben die erwartete erhöhte Eisenresorption und einen verminderten Eisenspeicher in der Leber im Vergleich zur Kontrollgruppe. In Ruhephasen unterschied sich die Eisenausscheidung mit dem Faeces nicht. Bei intensivem Training stieg sie dagegen durch Blutverluste von 5-6ml auf das 4-fache an.

Auf Grund dieser Befunde wurde eine Empfehlung ausgesprochen, bei Leistungssportlern die Eisenzufuhr bis über 100mg/Tag zu erhöhen, um Imbalancen zwischen Eisenresorption und Trainings bedingten Eisenverlusten auszugleichen (36).

Wenig untersucht wurde bisher der Effekt eines intensiven Trainings auf die zelluläre Eisenakkumulation. Bei intensivem Schwimmtraining steigt der Spiegel an freiem Eisen im Plasma an. Das kann als ein Ausdruck dafür gewertet werden, daß die Kontrolle über den Transferrin/Transferrinrezeptor-Mechanismus überfordert wird. Dafür spricht, daß nach einer mehrmonatigen Adaptationsphase an die körperliche Belastung sich die freie Eisenkonzentration im Plasma wieder durch einen verstärkten Influx von Eisen ins Stroma der Knochenmarkzellen verringert (37). Ob das über eine Hochregulation der

Transferrinrezeptoren oder über einen unspezifischen Mechanismus erfolgt, ist ungeklärt. Freies Eisen initiiert die Bildung von toxisch wirkenden Radikalen insbesondere durch den Angriff auf Phospholipide in den Zellmembranen, was strukturelle und funktionelle Veränderungen zur Folge hat. Sie können zu höheren unspezifischen Eisenaufnahmen führen. Dieser Vorgang wird von einigen Autoren als Schutzmechanismus gewertet, da er der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies entgegenwirkt. Ein anderer Mechanismus besteht darin, einen schnelleren Abbau von Sauerstoffradikalen zu erreichen. Kontinuierliches Training steigert z.B. bei Marathonläufern die Ausstattung der roten Blutzellen an Superoxiddismutase. Dieses Enzym katalysiert zwei Dismutationsreaktionen, durch die aus dem Superoxidradikal Wasserstoffperoxid gebildet wird, das anschließend über die Glutathion abhängigen Oxydasen und Reduktasen zu Wasser umgesetzt wird. Diese experimentellen Befunde belegen, wie notwendig es ist, die Dauer und Intensität der körperlichen Belastung im Training so zu gestalten, daß die Konzentration an freiem Eisen im Plasma möglichst gering gehalten wird. Parameter zur Einschätzung der Bildung von Hydroxylradikalen und Lipidperoxiden sind der Aldehyd 4-Hydroxynonenal und Malondialdehyd (MDA). Die Konzentration beider Parameter steigt bei intensivem Training an. Parallel dazu erhöht sich die Konzentration an lose gebundenem Eisen in der belasteten Skelettmuskulatur. Dieser Effekt ist bei kontinuierlich trainierenden Sportlern schwächer als bei sporadisch trainierenden ausgeprägt. Letztere zeigen eine schwere oxidative Belastung des Organismus, da bei ihnen die reaktiven Sauerstoffspezies sowohl langsamer über die Leber weggeschafft als auch auf Grund höherer Konzentrationen an lose gebundenem und freiem Eisen verstärkt gebildet werden (38).

Besonders groß ist die Gefahr zur überhöhten Akkumulation von Eisen im Organismus bei Leistungssportlern nach der Beendigung ihrer Sportkarriere. Das Blutvolumen nimmt ab, ebenso die Muskelmasse. Damit werden aus dem Hämoglobin und Myoglobin große Mengen Eisen frei, die nicht ausgeschieden werden können. In Tab. 1 sind die Plasmaferritinspiegel von ehemaligen Leistungssportlern zusammengefaßt. Die Befunde verdeutlichen, daß erhöhte Ferritinspiegel nachweisbar sind, erwartungsgemäß häufiger bei Männern als bei Frauen, da letztere durch die Menstruation mehr Eisen verlieren. Die Ferritin-Konzentrationen lagen bei Sportlern, die einmal zum Olympiakader zählten, deutlich höher als bei denen, die nur an regionalen oder nationalen Wettkämpfen teilnahmen. Hervorzuheben ist, daß die Sportler, die regelmäßig Blut spendeten, keine pathologisch erhöhten Ferritinspiegel im Plasma aufwiesen. Keiner dieser Sportler war während des

Abtrainierens auf das Risiko einer möglichen Eisenakkumulation hingewiesen worden. In keinem Fall bestimmte der Sportarzt, der sie zuvor betreut hatte, nach dem Abtrainieren den Grad der Eisensättigung des Transferrins oder den Ferritinspiegel. Natürlich erfolgte es auch nicht durch den Hausarzt. Eigene Anfragen bei einem deutschen Olympiazentrum ergaben, daß das offensichtlich auch heute noch nicht der Fall ist. Das ist um so unverständlicher, da damit zu rechnen ist, daß z. B. in jeder Fußballmannschaft bei zwei Spielern ein Defekt im Hämochromatose-Gen vorliegt, der das Risiko zur Entwicklung der Eisenspeicherkrankheit erhöht. Die Konsequenzen, die aus einer Eisenbelastung des Organismus resultieren, lassen sich am besten am Beispiel der hereditären Hämochromatosen erläutern, obwohl die Kontrollmechanismen z.T. anders als die bei einem HFE-Defekt sind.

Primäre Hämochromatosen

	mutiertes Gen	Chromosom
•	HFE1 HFE	6p21
•	HFE2 unbekannt (juvenil)	1q21
•	Hepcidin	19
•	unbekannt (neonatal)	3q23-24
•	HFE3 TfR-2	7q22
•	HFE4 Ferroportin	2q32
•	HFE5 L-Ferritin	19q13.1
•	H-Ferritin	11q13
•	Eisenakkumulationen bei Afrikanern	
•	Azäruoplasmin	3q23-24
•	Friedreich's Ataxie	9q13

Erworbene Hämochromatosen

- Häufige Transfusionen
- Hochleistungssport

Sekundäre Hämochromatosen

•	Thalassämien	11p15, 16p13.1
•	Pyruvatkinase	1q21-22
•	Glukose-6-phosphatdehydrogenase	Xq28
•	Glukose-6-phosphatisomerase u. a.	19cen-q12
•	<i>Sphärozytosen, Elliptozytosen</i> :	
•	α -Spektrin	1q22-25
•	β -Spektrin	14q23-24,2
•	Bande 3	17q12-21)
•	Glykophorin	2q14-21
•	Protein 4.1	1q34-36

Tab. 1: Klassifikation der Hämochromatosen

Hämochromatosen

	Ferritin ng/ml	+/- s	n
Männer			
Hochleistungssportler (Kugelstoßen, Rudern, Laufen)	553,8	165,6	6
Leistungssportler (Schwimmen, Laufen, Speerwerfen)	185,3	65,6	6
Kontrollen	77,0	41,0	50
Frauen			
Leistungssportler (Lauf)	104,0	53,4	6
Leistungssportler / Blutspender (Lauf, Volleyball)	46,0	21,9	6
Kontrollen	47,0	26,0	50

Tab. 2: Plasmaferritinspiegel von Sportlern 10 bis 20 Jahre nach Beendigung der aktiven Laufbahn

Krankheiten, die durch eine erhöhte Eisenspeicherung charakterisiert sind, werden unter der Bezeichnung Hämochromatose zusammengefaßt (Tab. 2). Sie bewirken pathologische Veränderungen zahlreicher Organfunktionen. Sie können primär bedingt sein durch eine erhöhte Eisenresorptionsrate oder sekundär durch eine gestörte Eisenumsetzung im Organismus. Dabei wird aus dem Abbau roter Blutzellen mehr Eisen freigesetzt als für die neue Synthese verwendet wird. Letzteres trifft z.B. für Anämien mit einer uneffektiven Erythropoese zu. Ist die Halbwertszeit der defekten roten Blutzellen stark verkürzt, bleibt ihre Zellzahl trotz eines Anstiegs der Neubildung bis zu zwei Größenordnungen unter der Norm. Der daraus resultierende Hypoxieeffekt steigert die intestinale Eisenresorption. Außerdem wird durch die vorzeitige Zerstörung der roten Blutzellen sehr viel Eisen freigesetzt. Dieses wird durch eine gesteigerte Synthese des Speicherproteins Ferritin vermehrt gebunden und über das Blut nicht nur ins Knochenmark sondern auch zu anderen Geweben transportiert, wo es abgelagert wird. Eine Therapie mit Bluttransfusionen verstärkt diesen Effekt dramatisch und begünstigt die Entwicklung lebensbedrohender Organschäden. Ist die sekundäre Hämochromatose noch kombiniert mit einer genetisch bedingten primären Hämochromatose, ist das

Ausmaß der pathologischen Folgen entsprechend verstärkt. Das Risiko dafür ist relativ hoch.

Die autosomal vererbare Hämochromatose wurde vor 150 Jahren zuerst von Troussou beschrieben (39). 80 Jahre später wurde vermutet, daß die Erkrankung auf eine erhöhte Eisenaufnahme zurückzuführen ist. 1976 erkannte man, daß das dafür verantwortliche Gen auf dem Chromosom 6 eng mit dem HLA-Locus (human leucocyte antigen) A4B14 gekoppelt ist (18,40). Das 1996 identifizierte Gen kodiert ein aus 343 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, von dem beim Processing 22 Aminosäuren abgespalten werden. Das HFE bildet mit β 2-Mikroglobulin Heterodimere. Dieser Komplex übt einen negativen Effekt auf die Eisenresorption aus. Fällt die HFE-Wirkung aus, kann eine verstärkte Eisenresorption resultieren.

Vor ca. 2000 Jahren entstand vermutlich bei den Kelten eine Punktmutation in der Nukleotidposition 845 durch einen Basenaustausch von Guanin gegen Adenin. Diese Veränderung hat zur Folge, daß bei der Translation statt Cystein die Aminosäure Tyrosin im Kodon 282 eingebaut wird. Die Mutante wird als C282Y bezeichnet. Sie kann durch den Verlust der schwefelhaltigen Aminosäure nicht mehr die Disulfidbrücke ausbilden, die für eine effektive Expression des HFE-Proteins und seine Lokalisation auf der Zelloberfläche notwendig ist. Das defekte Protein bleibt dadurch in der Zelle am endoplasmatischen Retikulum liegen und kann nicht mehr mit β 2-Mikroglobulin assoziieren. Der negative Modulationseffekt auf die intestinale Eisenresorption entfällt dadurch. Umfangreiche Studien ergaben, daß die C282Y-Mutante die häufigste Ursache der primären Hämochromatose ist. Unterschiede bestehen in der geographischen Prävalenz der Mutation. Nahezu 100% beträgt sie bei Patienten keltischgermanischer Abstammung und weißer Australier, 80% bei weißen USA-Bürgern. Für einige Mittelmeerländer werden 64% angegeben. Sehr viel seltener ist die C282Y-Mutante Ursache von primären Hämochromatosen bei Afrikanern, Indern, Chinesen, Japanern, den Ureinwohnern Australiens und Askhenasi-Juden (40,41,42,43,44). Als Ursache der Eisenüberladung bei Afrikanern wird ein Polymorphismus im Ferroportingen postuliert (45).

Der Anteil der heterozygoten Merkmalsträger für die C282Y-Mutante beträgt in Deutschland 15%! Das bedeutet, daß 0,5% der Bevölkerung homozygot sind. Nur wenige Homozygote entwickeln aber eine klinische Manifestation der Erkrankung, d.h. die Penetranz scheint relativ gering zu sein, wenn nicht zu viel Eisen aufgenommen wird. Aus diesem Grunde wird sogar ein Selektionsvorteil für geschlechtsreife Frauen zur Kompensation der Eisen-

verluste bei Schwangerschaften diskutiert, wie bei einem balancierten Polymorphismus. Eine Analyse über Konsequenzen, die sich aus einem HFE-Defekt bei Leistungssportlern während der aktiven Laufbahn ergeben, gibt es nicht.

In den letzten Jahren ist die Suche nach weiteren Gendefekten, die die Entwicklung einer Hämochromatose initiieren, fortgesetzt worden. Dabei wurde eine weitere Mutation im HFE-Gen festgestellt. Sie betrifft einen Basenaustausch im Nukleotid 187 von Cytosin gegen Guanin, der zu einem Wechsel des Aminosäureeinbaus im Kodon 63 von Histidin zu Aspartat führt. Die H63D-Mutante kann Heterodimere mit β 2-Mikroglobulin bilden, wird auch an der Zelloberfläche der Enterozyten exprimiert, kann aber nicht die Funktion des Wildtyps voll ausüben, so daß eine leicht erhöhte Eisenresorption resultiert. Daraus ergibt sich eine höhere Sättigung des Transferrinspiegels. Der Homozygotenanteil ist in der Bevölkerung wesentlich geringer als der für C282Y. Häufig treten aber compound Heterozygote für beide Mutationen des HFE-Gens auf. In einem Allel wurden beide HFE-Mutationen dagegen nicht gefunden. Inzwischen wurden weitere Mutationen und Polymorphismen im HFE-Gen nachgewiesen (S65C, I105T und G93R), deren klinische Bedeutung noch unklar ist (40,46,47).

Hämochromatose Typ2 ist eine seltene, aber sehr schwere Erkrankung, die bei Jugendlichen bereits nach dem ersten Lebensjahrzehnt manifest wird. Dieser juvenile Typ der Hämochromatose, HFE2, wird durch eine noch nicht identifizierte Mutation eines Gens im Bereich des Chromosoms 1q21 verursacht. Auch eine Mutation im Hpcidin-Gen (C70r) kann dem Krankheitsbild zu Grunde liegen. Die Eisenüberladung des Organismus tritt schneller und massiver als bei Trägern der C282Y-Mutante auf (48,49).

Ein Typ 3 der Hämochromatose (HFE3) ist mit noch nicht identifizierten Mutationen im Transferrinrezeptor-2-Gen (TfR 2) verbunden, das auf dem Chromosom 7q22 lokalisiert ist (50).

Hämochromatose Typ 4 (HFE4) ist im Gegensatz zu den vorher angeführten Krankheitsbildern, die alle autosomal rezessiv vererbt werden, durch einen autosomal dominanten Erbgang charakterisiert. Pietrangelo et. al. untersuchten eine große Familie, in der 53 Mitglieder eine Eisenüberladung aufwiesen. Ergebnisse von Mikrosatellitenanalysen schlossen eine Verbindung zum HFE-Gen aus (51). Dieser Typ der Eisenüberladung wird durch eine Mutation im Ferroportin-Gen verursacht, das auf dem Chromosom 2q32 lokalisiert ist. Der Defekt in diesem Protein bewirkt eine frühe Eisenakkumulation in Makrophagen und beeinträchtigt dadurch besonders die Immunabwehr.

Hämochromatose Typ 5 (HFE5) wird ebenfalls autosomal dominant vererbt. Die Ursache dieser Erkrankung ist eine Mutation in der 5' UTR-Region des H-Ferritin-Gens (52). Dem Hyperferritinämie-Kataraktsyndrom liegt eine Punktmutation in der hoch konservierten IRE-Sequenz im UTR-Bereich des L-Ferritin-Gens zugrunde. Dadurch erlischt die Möglichkeit, über die IRP-Bindung die Synthese von L-Ferritin herunter zu regulieren. Ferritin akkumuliert in den Zellen und bewirkt dadurch im Auge die Linsentrübung (53).

Azärolplasminämie: Ursache dieser seltenen Erkrankung ist eine Mutation im Zärolplasmingen, die eine Expression des Genproduktes unmöglich macht. Symptome dieser Erkrankung sind Diabetes und neurodegenerative Symptome. Der Ausfall dieses Proteins vermindert die Plasmaferroxidaseaktivität und zelluläre Freisetzung von Eisen. Dadurch wird eine fortschreitende Eisenakkumulation in der Leber, im Pankreas und im Gehirn gefördert (54).

Symptome der Eisenüberladung bei primären Hämochromatosen

Frühe Symptome sind: Schmerzen an den Fingergelenken, Müdigkeit, Depression und ein gesteigertes Infektionsrisiko. Mit fortschreitender Erkrankung werden Leberveränderungen manifest. Zunächst entwickelt sich eine Fibrose, aus der später eine Zirrhose entstehen kann. Mit ihr steigt die Inzidenz für ein hepatozelluläres Karzinom.

Ablagerungen von Eisen in den Herzmuskelzellen sind die Ursache für das Auftreten von Kardiopathien, die zu Arrhythmien führen. Auch endokrine Funktionen werden durch zu viel Eisen beeinträchtigt. Charakteristisch dafür ist die Entwicklung von Diabetes und Hypogonadismus.

Welche Veränderungen und Symptome treten in den einzelnen Geweben auf?

Gelenke und Skelett

Typische Symptome der Eisenüberladung sind Beschwerden im Bereich des 2. und 3. Mittelhandknochens. Zum Teil treten sie auch an den proximalen Zwischenhandgelenken auf. Außerdem besteht eine Neigung zu schmerzhafter Pseudogicht, einer Chondrokalzinose, die durch Ablagerungen von Kalziumpyrophosphat hervorgerufen wird. Sie kann sich als eine akute Entzündung der Gelenkkapsel manifestieren. Radiologisch sind Verschmälerungen der Gelenkspalte, Gelenknorpelverluste, Zysten und hakenförmige Osteophyten (umschriebene reaktive Knochenneubildungen, die vom Periost ausgehen) an den Köpfen der Mittelhandknochen festzustellen. Subartikuläre Zysten korrelieren mit den Orten der Eisenablagerung.

Die Arthritissymptomatik ist mit Aderlässen nicht zu beheben. Um das in den Zellen abgelagerte Eisen zu entfernen, ist der Einsatz von Chelatbildnern erforderlich, die das Eisen binden, so daß es als wasserlösliche Verbindung über die Niere ausgeschieden werden kann.

Leber

In der Leber wird Ferritin und Hämosiderin in den Hepatozyten abgelagert. Nur bei sekundären Hämochromatosen erfolgt die Eisenablagerung in den Kupfferschen Sternzellen. Die Eisenakkumulation resultiert daraus, daß die Rate der Eisenaufnahmen die der Eisenfreisetzung übersteigt. Wenn zuviel Eisen zu transportieren ist, reicht die Steigerung der Transferrinsättigung mit Eisen nicht aus, um alles zu binden, so daß ein nicht an Transferrin gebundener Überschuß auftritt. Die Hepatozyten nehmen dann Eisen aus beiden Quellen auf und speichern es. Ist Eisen im Ferritin sehr eng gepackt, wie es bei einer Überladung der Fall ist, treten Spuren an freiem Eisen auf, die reaktive Sauerstoffspezies bilden. Diese entkoppeln die oxidative Phosphorylierung, wodurch die Energiegewinnung uneffektiv wird. Außerdem fällt der reduzierte Glutathionspiegel als Ausdruck der oxidativen Belastung ab. Die in der normalen Leber „ruhenden“ Lipozyten (Itozellen) werden jetzt aktiviert; sie nehmen die Form von Myofibroblasten an und synthetisieren Kollagen und andere Matrixproteine.

Unspezifische abdominale Schmerzen und plötzlich auftretende Diarrhöen sind oft die ersten Symptome. Betroffene Personen sind auch empfindlicher für Alkohol bedingte Leberschäden. Häufig ist eine Lebervergrößerung nachweisbar, ohne daß die Transaminasewerte im Plasma erhöht sind. Die Leberschädigung nimmt in dem Maße zu, wie die bindegewebige Umwandlung der Leber zu einer Fibrose fortschreitet. Die Eisen induzierte Zirrhose, die nachfolgend auftritt, verursacht einen portalen Hochdruck mit entsprechenden Folgeschäden. Selbst in diesem fortgeschrittenen Krankheitszustand ist eine Therapie durch Aderlässe noch erfolgreich. Die schwerste Komplikation ist die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, das Risiko dafür wird durch massive Eisenablagerungen um das 200-fache erhöht.

Herz

Die kardiale Schädigung korreliert mit der Eisenmenge, die hauptsächlich im Myokard der Ventrikel und im Bereich des Reizleitungssystems zu finden ist. Sie führt zur Dilatation beider Ventrikel. Es treten gefährliche Rhythmusstörungen und Bradykardien auf. Die Blutansammlung nimmt im Herzen zu und führt zu seinem Versagen. Die Ausbildung einer Fibrose ist im Herzen sehr viel geringer als in anderen Organen.

Endokrine Störungen

Pankreas: Mit der Progression der Erkrankung entwickelt sich eine Störung der Glukosetoleranz bis zum Auftreten eines Diabetes Typ1 oder Typ2. Durch die toxische Wirkung des in den β -Zellen des Pankreas abgelagerten Eisens wird die Insulinsynthese vermindert. Außerdem entwickelt sich auf Grund der Schädigung der Hepatozyten eine Insulinresistenz. Es wird vermutet, daß Chrommangel bei der Manifestation des Diabetes eine Rolle spielt. Er ist darauf zurück zu führen, daß bei hoher Eisenresorption Chrom durch Eisen vom Transferrin verdrängt wird. Der Hyperferritinidiabetes läßt sich durch Chelatbildner besser als durch Phlebotomie behandeln.

Hypophyse: Eisen induzierte Schädigung der Hypophyse hemmt die Freisetzung von FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon), was zur Ausbildung eines hypogonadotropen Hypogonadismus führt, der häufig übersehen wird. Er kann sowohl bei Frauen als auch Männern vorkommen. Symptome sind bei Frauen Infertilität, Amenorrhoe und eine vorzeitig einsetzende Menopause, bei Männern Sterilität, bilaterale testinale Atrophie und Impotenz.

Als Folge der Hypophysenschädigung kann sich auch eine Osteoporose entwickeln. Häufiger als normal ist ein Hypothyroidismus zu beobachten. Er resultiert aus einer Fibrose der Schilddrüse und der Wirkung von Thyroidantikörpern.

Hämatologie

Eisenüberladung kann paradoxer Weise auch zu einer Anämie führen, wenn das Eisen in die Knochenmarkzellen nicht aufgenommen werden kann. Dieser Befund wird oft in der Diagnostik nicht berücksichtigt. Diese Anämie wird aufgehoben, wenn das überschüssige Eisen aus dem Organismus entfernt wird. Knochenmarkuntersuchungen haben wenig Aussagegewert, da die Eisenablagerung im Knochenmark nur wenig mit dem Gesamtbestand im Organismus korreliert.

Haut

Hautveränderungen sind späte Symptome. Sie eignen sich deshalb nicht zur Diagnostik der Erkrankung. Die Eisenüberladung ruft an Licht exponierten Stellen eine metallisch graue bis Bronze-farbige Tönung der Haut wie bei Färbern hervor. Sie werden durch direkte Hämosiderinablagerungen in der Haut verursacht. Dadurch wird eine Eisen induzierte Stimulation der Melanozyten bewirkt. Außerdem nimmt die Photosensitivität mit der Eisenakkumu-

lation in der Haut zu. Ein Haarausfall ist besonders in den Achselhöhlen, im Brust- und Genitalbereich sowie an den Brauen auffällig.

Neuropsychiatrische Symptomatik

Plötzlich auftretende Depressionen, die nicht dem persönlichen Charakterbild entsprechen, sind typisch. Auch eine milde Demenz kann sich als Folge der Eisenablagerung im Gehirn entwickeln. Ein neuropeptidähnliches Verteilungsmuster von Transferrinrezeptoren läßt vermuten, daß Transferrin eine modulierende Funktion in Gehirnzellen ausübt. Periphere Neuropathien und Tinnitus (Ohrgeräusche) können ebenfalls durch eine Eisenüberladung verursacht werden

Infektionen und Tumorgenese

Eisenüberladung begünstigt eine Reihe von Infektionen (3). Dazu zählen u.a. Hepatitis B und C, Malaria und HIV. Auch das Risiko für gastrointestinale Infektionen z.B. durch *Yersinia enterocolitica* oder *Vibrio vulnificus* ist erhöht. Ein Mangel an neutrophilem Lactoferrin steigert das Risiko sowohl für gram-negative als auch gram-positive bakterielle Infektionen und Pilzkrankungen. Außer dem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom steigt auch das für kolorektale Karzinome und hämatologische Tumorerkrankungen.

Diagnostik

Ein wichtiger Parameter in der Diagnostik ist die Transferrinsättigung mit Eisen. 98% aller HFE-Patienten haben Werte >45%. Der Anstieg der Transferrinsättigung ist ein frühes Symptom, das auf eine Akkumulation größerer Eisenmengen hinweist. Im fortgeschrittenen Stadium reflektiert der Ferritin Spiegel im Plasma exakter das Krankheitsbild. Der Verdacht auf eine Hämochromatose besteht, wenn die Ferritinkonzentration Werte >200-300ng/ml erreicht (40). Differentialdiagnostisch sind andere Ursachen einer Hyperferritinämie auszuschließen. Es ist zu erwarten, daß zukünftig die Bestimmung des Hepcidinspiegels im Plasma für die Diagnostik an Bedeutung gewinnt.

Eine Abschätzung der Eisenspeicher in den Organen kann mit invasiven und nicht invasiven Methoden vorgenommen werden. Besonders empfindliche Bestimmungen lassen sich mit der „Superconducting quantum interference device“- (SQUID) Methode durchführen (55). Bei Bilanzmessungen wird der Eisengehalt entnommener Blutproben mit der resorbierten Eisenmenge verglichen. Wenn 2,4 g Eisen durch die Abnahme von 12x500ml Blut innerhalb von 3 Wochen entfernt werden, ohne einen Eisenmangel hervorzu-rufen, liegt eine Eisenüberladung des Organismus vor.

Leberbiopsien liefern nur Informationen über den Fettgehalt, die Eisenverteilung und den Grad der Zirrhose. Aus dem Eisenindex (Quotient aus mikromol Eisen/g Leber und Patientenalter) läßt sich die Eisenakkumulationsrate bewerten. Als diagnostischer Wert gilt ein Eisenindex $>1,9$ (56). Dabei ist aber zu beachten, daß der Lebereisengehalt nicht gut mit dem Alter korreliert. Jede Verdachtsdiagnose ist deshalb durch eine genetische Analyse zu bestätigen. Oft reicht der Nachweis einer C282Y Mutation, die in ca. 90% der Fälle die Krankheit hervorruft.

Prognose und Therapie

Wie keine andere Erkrankung ist die primäre Hämochromatose und die durch den Leistungssport provozierte Eisenüberladung durch Prävention vollständig zu verhindern, wenn die Behandlung im präsymptomatischen Stadium einsetzt. Das Ziel der Therapie besteht darin, die zu großen Eisenspeicher so rasch wie möglich zu entleeren, um Organschäden zu minimieren. Das geschieht durch Phlebotomie. 500 ml Blut werden je nach Dringlichkeit 1-2 mal pro Woche abgenommen (der erwachsene Mensch toleriert 4-5 Aderlässe/Woche, ehe er anämisch wird). Mit 500 ml Blut werden in Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt 200-250 mg Eisen entfernt. Das Knochenmark gleicht den Blutverlust durch eine Steigerung der Erythropoese wieder aus und nutzt dafür das Eisen aus den Gewebespeichern. Es ist zu empfehlen, durch die Blutentnahmen einen Ferritinspiegel im Plasma von $<10\text{ng/ml}$ einzustellen. Anhand der MCV-Werte (mittleres korpuskuläres Volumen der roten Blutzellen) läßt sich ableiten, wie groß der Anteil junger, neu gebildeter roter Blutzellen ist; denn diese sind größer als die alten. Außerdem zeigt der MCV-Wert auch an, ob für die Hämoglobinsynthese ausreichend Eisen zur Verfügung steht. Ist das nicht der Fall, sinken die Werte unter den Normbereich ab. Ist durch die Blutentnahmen der angestrebte Ferritinspiegel erreicht, genügt bei Patienten eine Erhaltungstherapie mit 2 Aderlässen pro Monat, die lebenslanglich beizubehalten ist. Bei Sportlern kann zu diesem Zeitpunkt die Therapie beendet werden, sofern sie nicht Träger eines HFE-Defektes sind.

Alkohol ist wegen seiner Lebertoxizität von HFE-Patienten und Sportlern zu meiden. Zurückhaltung ist auch bei Nahrungsmitteln zu empfehlen, die reich an Eisen und Ascorbinsäure sind.

Eine Alternative zur Phlebotomie ist die Eisenchelationstherapie mit Deferoxamin, Deferipron und/oder ICL670 (40,57). Das gebundene Eisen kann bei dieser Therapie über die Niere ausgeschieden werden. Diese Methode ist jedoch weniger effizient, nicht frei von Nebenwirkungen, körperlich belastend und teuer. Sie wird vorrangig zur Therapie von sekundären Hämochrom-

atosen eingesetzt, wo die Grunderkrankung Aderlässe ausschließt. Bei primären Hämochromatosen wird auf Chelatbildner nur bei spezifischen Symptomen zurück gegriffen.

Die Folgen der Eisenüberladung, die aus dem Leistungssport resultieren, wurden bisher unterschätzt, obwohl bei ihnen die hohe Infektanfälligkeit dafür ein Indiz ist. Trainingsmethoden, stark gesteigerte Eisenzufuhr und Doping haben in den letzten Jahrzehnten die Gefahr der Eisenüberladung bei Leistungssportlern stark erhöht. Besonders groß ist die Gefahr nach Beendigung der aktiven Laufbahn. Zu diesem Zeitpunkt werden die Sportler nicht mehr von Sportärzten betreut. Auf Grund der weit verbreiteten Unkenntnis über den Eisenstoffwechsel werden Leistungssportler auch nicht durch ihre Hausärzte dazu angehalten, das Ausmaß der Eisenüberladung kontrollieren oder entsprechend behandeln zu lassen. Es ist zu vermuten, daß die hohe Anzahl von Herzinfarkten bei ehemaligen Leistungssportlern in relativ jungen Jahren darin ihre Ursache hat. Rechtzeitig vorgenommene Aderlässe hätten das wahrscheinlich verhindern können. Aus epidemiologischen Untersuchungen in Finnland und in den Niederlanden läßt sich belegen, daß ein erhöhter Eisengehalt im Organismus das Risiko für Herzinfarkte steigert. Blutspender dagegen haben ein vermindertes Risiko für koronare Herzerkrankungen (58,59). Nicht Transferrin gebundenes Eisen (NTBI) kann durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies die „low density Lipoproteins“ (LDL) leichter oxidieren und dadurch zur Entwicklung der Arteriosklerose beitragen (60). Diese Befunde unterstützen die mehr als 20 Jahre alte Hypothese, die besagt, daß die höhere Inzidenz und Mortalität koronarer Herzerkrankungen bei Männern im Zusammenhang mit Unterschieden in den Eisenspeichern beider Geschlechter steht (61).

Auf Grund der Häufigkeit des Auftretens der C282Y-Mutation im HFE-Gen ist zu fordern, Spitzensportler auf das Vorliegen des Defektes zu screenen. Im positiven Fall ist die Eisenzufuhr individuell anzupassen und eine entsprechende Nachsorge nach Beendigung des Leistungssportes vorzunehmen, um eine pathologische Eisenakkumulation zu verhindern.

Es ist notwendig, aus dem bekannten Wissen Konsequenzen zu ziehen.

Literatur

1. Brock, J. H.: Iron and Immunity. *J .Nutr. Immunol.* 2(1993), 47–106
Brock, J.H.; Mulero, V.: Cellular and molecular aspects of iron in immune function. *Pro. Nutr. Soc.* 59(2000), 537–540

2. Betke, K.: Balancierter Polymorphismus bei Blutanomalien. *Nova acta Leopoldina NF65,277(1991)*, 151–161
3. Weinberg, E.D.: The iron-withholding defence system. *Am. Soc. Microbiol. News* 59(1993), 559–562
4. Escolar, L.; Perez-Martin, J.; De Lorenzo, V.: Opening the iron box: Transcriptional metalloregulation by the Fur protein. *J. Bacterol.* 181(1999), 6223–6229
5. Masawe, A. E. J.; Muindi, J.M.; Swal, G. B. K.: Infection in iron deficiency and other types of anaemia in the tropics. *Lancet II* (1974), 314–317
6. Pinchmann, M.; Ganzoni, A. M.: Increased resistance to iron deficient mice to *Salmonella* infection. *Infect. Immun.* 17(1977),663
7. Murray, M. J.; Murray A.; Murray, C. J.: The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Brit. J.IV*(1978), 1113–1115
8. Barry, D. M. J.; Reeve, A. M.: Increased incidence of gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 60(1977), 908
9. Oppenheimer, S. J.: Iron and infection: the clinical evidence. *Acta Paediatr. Scand. Sppl.* 361(1989), 53–62
10. Weinberg, E. D. Iron depletion: a defence against intracellular infection and neoplasia. *Life science* 50(1992), 1289–1297
11. Stevens, R. G.; Yones, D. Y.; Micozzi, M. S.; Taylor, P. R.: Body iron stores and the risk of cancer. *New Engl. J. Med.* 319(1988), 1047–1052
12. Gunshin, H.; Mackenzie, B.; Berger, U. V. et al.: Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388(1997), 482–488
13. Donovan, A.; Brownlie, Y.; Zhou, Y. et al.: Positional cloning of zebrafish ferroportin identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 403(2000), 776–781
14. Kuo, Y.M.; Su, T.; Chen, H. et. al.: Mislocalisation of hephaestin, a multicopper ferroxidase involved in basolateral intestinal iron transport, in the sex linked anaemia mouse. *Gut* 53(2004), 201–206
15. Arosio, P.; Cairo, G.; Levi, S.: The molecular biology of iron-binding proteins. In: De Sousa M.; Brock, J.H. (eds). *Iron in immunity, cancer and inflammation.* John Wiley & Sons LTD., Chichester, (1989),55–79
16. Harrison, P.M.; Arosio, P.: The ferritins; properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochem. Biophys. Acta* 1275(1996), 161–203
17. Hentze, M. W.; Kühn, L.: Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93(1996), 8175–8182
18. Feder, J. N.; Guirke, A.; Thomas, W. et al.: A novel MHC-class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat. Genet.* 13(1996), 399–408
19. Park, C. H., Valore, E. V.; Waring, A. J.; Ganz, T.: Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 276(2001), 7806–7810
20. Ganz, T.: Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102(2003), 783–788

21. Bridle K. R.; Frazer, D. M.; Wilkins, S. J. et al.: Hepcidin in HFE-associated hemochromatosis: another piece of the “iron” puzzle. *Gastroenterol.* 126(2004), 615–616
22. Pigeon, C.; Ilyin, G.; Courseland, B. et al.: A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 276(2001), 7811–7819
23. Mazur, A.; Feillet-Coudray, C.; Romier, B. et al.: Dietary iron regulates hepatic hepcidin 1 and 2 mRNA in mice. *Metabolism* 52(2003), 1229–1231
24. Bridle, K. R.: Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron. *Lancet* 361(2003), 669–673
25. Frazer, D. M.; Anderson, G. J.: The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues. *Blood Cells Mol. Dis.* 30(2003), 288–297
26. Benesch, R.; Benesch, R. E.: The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 26(1967), 162–167
27. Koury, M. J.; Bondurant, M. C.: Erythropoietin retards DNA breakdown and prevent programmed death in erythroid progenitor cells. *Science* 248(1990), 378–381
28. Alcantara, O.; Obeid, L.; Hannun, Y. et al.: Regulation of protein kinase C (PKC) expression by iron: effects of different iron compounds on PKC-beta and PKC-alpha gene expression and role of the 5'-flanking region of the PKC-beta in the response to ferric transferrin. *Blood* 15(1994), 3510–3517
29. Alcantara, O.; Kalidas, M.; Baltathakis, I.; Boldt, D. H.: Expression of multiple genes regulating cell cycle and apoptosis in differentiating hematopoietic cells is dependent on iron. *Exp. Hematol.* 29(2001), 1060–1069
30. Kuvibidila, S. R.; Poretta, C.; Baliga, B. S.: Iron deficiency alters the progression of mitogen-treated murine splenic lymphocytes through the cell cycle. *J. Nutrition* 131(2001), 2028–2033
31. Perrini, S.; Henriksson, J.; Zierath, J. R.; Widegren, U.: Exercise-induced protein kinase C isoform-specific activation in human skeletal muscle. *Diabetes* 53(2004), 21–24
32. Escanero, J. F.; Villanueva, J.; Herrera, A. et al.: Iron stores in professional athletes throughout the sport season. *Physiol. Behav.* 62(1997), 811–814
33. Malczewska, J.; Raczyński, G.; Stupnicki, R.: Iron status in female endurance athletes and in non-athletes. *Int. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 10(2000), 260–276
34. Nachtigall, D.; Nielsen, P.; Fischer, R. et al.: Iron deficiency in distance runners. A reinvestigation using Fe labelling and non-invasive liver iron quantification. *Int. J. Sports Med.* 17(1996), 473–479
35. Newhouse, I. J.; Clement, D. B.: Iron status in athletes. An uptake. *Sports Med.* 5(1988), 337–352
36. Nielsen, P.; Nachtigall, D.: Iron supplementation in athletes. Current recommendation. *Sport Med.* 26(1998), 207–216

37. Ming, Q. Z.; Sheng, X. D.; Lai, T. P.: Changes of transferrin-free iron uptaken by bone marrow erythroblasts in strenuously exercicited rats. *J. Nutr. Biochem.* 11(2000), 367–377
38. Jenkins, R. R.; Krause, K.; Schofield, L. S.: Influence of exercice on clearance of oxidant stress products and loosely bound iron. *Med. & Sci. in Sports and Exercise* 25(1993)213–217
39. Sheldon, J. H.: Haemachromatosis. Oxford Medical Publications (1935), 164–51
40. Beutler, E.; Hoffbrand, A. V.; Cook J. D.: Iron deficiency and overload. *Hematol* 40(2003), 1–16
41. Merryweather-Clarke, A.; Pouton, J.; Sherman, J. et al.: Global prevalence of putative haemochromatosis mutation. *J. Med. Genet.* 34(1997), 275–280
42. Åsberg, A.; Ilvoo, K.; Thorstonsen, K. et al.: Screening for hemochromatosis: Ihigh prevalence and low morbidity in an unselected population of 65238 persons. *Scand. J. Gastroenterol.* 36(2001); 1108–1115
43. Piperno, A.; Sampietro, M.; Pietrangelo A. et al.: Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. *Gastroenterol.* 114(1998), 996–1002
44. Bomford, A.: Genetics of haemochromatosis. *Lancet* 360(2002), 1673–1681
45. Barton, J. C.; Acton, R. T.; Rivers, C. A. et al.: Genotypic and phenotypic heterogeneity of African Americans primary iron overload. *Blood Cells Mol. Dis.* 31(2003), 310–319
46. Njajou, O. T.; Vaessen, N.; Joosse, M. et al.: A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat. Genet.* 28(2001), 213–214
47. Pietrangelo, A.; Montosi, G.; Totaro, A. et al.: Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *The New Engl. Med.* 341(1999), 725–732
48. Papanikolaou, G.; Samuels, M.E.; Ludwig, E. H. et al.: Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q linked juvenile hemochromatosis. *Nat. Genet.* 36(2004), 77–82
49. Roetto, A.; Daraio, F.; Porporato, P. et al.: Screening hepcidin for mutations in juvenile hemochromatosis identification of a new mutation (c70r). *Blood* (2003) in press
50. Camaschella, C.; Roetto, A.; Cali, A. et al.: The gene encoding transferrin receptor 2 is a new type of hemochromatosis mappen to 7q22. *Nat. Genet.* 25(2000), 14–15
51. Pietrangelo, A.: The ferroportin disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 32(2004), 131–138
52. Kato, J.; Fujikawa, K.; Kanda, M. et al.: A mutation in the iron response element of H-ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am. J. Human. Genet.* 69(2001), 191–217
53. Beaumont, C.; Leneuve, P.; Devaux, I. et al.: Mutation in the iron response element of the L ferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinaemia and cataract. *Nat. Genet.* 11(1995), 444–446

54. Nielsen, P.: Gendiagnostische Möglichkeiten der hereditären Hämochromatose: Handbuch der Molekularen Medizin. Monogen bedingte Erbkrankheiten 1. S. 454–475. Hrsg. Ganten, D.; Ruckpaul, K. Springer Verlag 1999
55. Nielsen, P.; Fischer, R.; Engelhardt R. et. al.: Neue Möglichkeiten in der Diagnose der hereditären Hämochromatose. Dtsch. Ärzteblatt 46(1998), C2059–C2065
56. Adams, P. C.; Bradley, C.; Henderson, A. R.: Evaluation of the hepatic iron index as a diagnostic criterion for genetic hemochromatosis. J. Lab. Clin. Med. 130(1997), 509–514
57. Olivieri, N. F.; Brittenham, M.D., Matsui, D. et al.: Iron-chelating therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. N.E.J.M. 332(1995), 918–922
58. Salonen, J. T.; Nyyssönen, K.; Korpela, H. et al.: High stored iron level are associated with excess of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation 86(1992), 803–811
59. Klipstein-Grobisch, K.; Grobbee, D. E.; den Breeijen, J. H. et al.: Dietary iron and risk of myocardial infarction in the Rotterdam study. Am. J. Epidemiol. 149(1999), 421–428
60. Sempos, C. T.; Looker, A. C.: Iron status and risk of coronary heart disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 9(1999), 294–303
61. Sullivan J. L.: Iron and the sex difference in heart disease risk. Lancet 1(1981), 1293–1294