

## Zur Resorption und Supplementierung von Eisen

### Absorption and Supplementation of Iron

K. Schümann<sup>1,2</sup>, G. Hunder<sup>1</sup>

**Zusammenfassung:** Die intestinale Eisenresorption ist homöostatisch reguliert, um Eisenmangel- und Überladungszuständen vorzubeugen. Neue, tierexperimentell und mit molekularbiologischen Methoden erhaltene Ergebnisse ermöglichen ein zunehmendes Verständnis der zugrunde liegenden physiologischen Prozesse. In eisenarmen duodenalen Segmenten von Ratten ist die Eisenretention im duodenalen Gewebe und die Abgabe von Eisen gegenüber eisenadäquaten Segmenten unverändert. Die duodenale Eisenaufnahme wird wahrscheinlich durch das 1997 geklonte Transportprotein DCT1 vermittelt und ist im Eisenmangel gesteigert. Die Expression dieses Proteins scheint durch das „iron regulatory protein“ an die Eisenversorgung der unreifen Enterozyten in den Mukosakrypten gekoppelt zu sein. Verfügbarkeit und Nebenwirkungsraten von Eisenpräparaten können durch galenische Kunstgriffe optimiert werden, z.B. in „quick duodenal release“ Präparaten und in „gastric delivery systems“. Die Eisenfortifikation von Nahrungsmitteln sollte auf die Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko für Eisenmangel ausgerichtet sein, um das Risiko für Eisenüberladungskrankheiten zu begrenzen. Gut verfügbare Eisensalze verändern häufig Geruch, Geschmack oder Farbe der Nahrungsmatrix durch Lipidperoxidation, was bei Einsatz des ebenfalls gut verfügbaren Hämeisens selten ist.

**Schlüsselwörter:** Eisen/Stoffwechsel; RNA Bindungsproteine/Stoffwechsel; Intestinale Resorption; Eisen/Verabreichung und Dosierung.

**Summary:** To prevent states of iron deficiency or iron overload intestinal iron absorption is homeostatically regulated. Recent results from animal experiments make possible a better understanding of the underlying physiological processes. In iron-deficient rat duodenal segments the retention of iron in the intestinal tissue and the transfer of iron into the body remain unaltered as compared to iron-adéquate segments. Duode-

nal iron uptake from the lumen is likely to be mediated by a transport protein DCT1 which was cloned in 1997. The expression of this protein is geared to the iron supply of the immature enterocyte in the mucosa crypts. There is evidence that this process is mediated by the “iron regulatory protein” (IRP). Availability of pharmaceutical iron preparations and the quantity of side effects can be optimised by galenic means as was done in “quick duodenal release” preparations and in “gastric delivery systems”. Iron fortification of food should be targeted to those segments of the population which show high risk for iron deficiency in order to reduce the risk of iron overload. Highly available iron salts may induce lipid peroxidation and deteriorate food properties like colour, taste, and odour. Such negative effects are rare when heme iron is used for fortification.

**Keywords:** Iron/metabolism; RNA Binding Proteins/metabolism; Intestinal Absorption; Iron/administration and dosage.

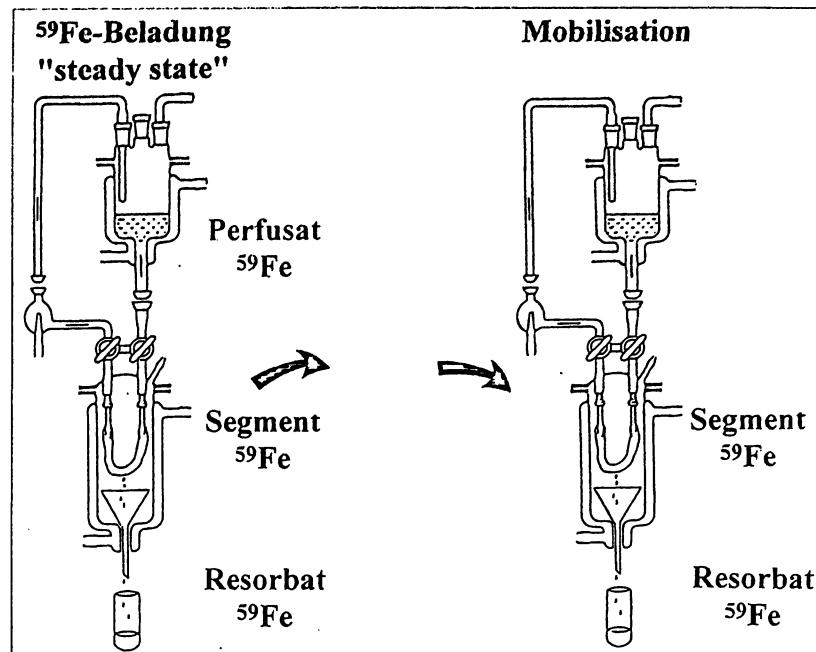
Eisen ist ein essentielles Spurenelement. In Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom C dient es der Bereitstellung zellulärer Energie; in Cytochrom P450 und der Ribonukleotidreduktase ist es am Xenobiotikametabolismus und an der DNA-Synthese beteiligt. Zur optimalen Versorgung des Organismus haben sich spezielle Resorptionsmechanismen für Eisen entwickelt. Dadurch sollen sowohl Mangelsituationen als auch Überladungen vermieden werden.

Eisenmangelerscheinungen sind selten lebensbedrohlich und meist reversibel. Sie betreffen allerdings ca. 20% der Weltbevölkerung. Ursachen für den Eisenmangel sind u.a. fleischarme Ernährung und hoher Bedarf, z.B. während des Wachstums und in der Schwangerschaft. Eisenüberladungszustände sind erheblich seltener, können aber durch Funktionsausfälle siderotischer Organe lebensbedrohlich sein. So betrifft die hereditäre Hämochromatose nur ca. 0,3-0,45% der männlichen weißen Bevölkerung [1, 2]. Freies Eisen katalysiert nach den von Fenton und Haber/Weiß beschriebenen Mechanismen die Bildung von Sauerstoffradikalen und die Lipidperoxidation. Gestützt auf epidemiologische Befunde wird diskutiert, ob nicht bereits ein Eisenstatus im oberen Normbereich das Risiko für Arteriosklerose [3] und Kolonkarzinome [4] steigert. Diese Vorstellung scheint jedoch nicht uneinge-

Nach einem Vortrag auf der 13. Jahrestagung der Gesellschaft für Mineralien und Spurenelemente, 24.-25. Oktober 1997 in Dresden

<sup>1</sup>Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der LMU, München

<sup>2</sup>Korrespondenzadresse: PD Dr. Klaus Schümann, Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der LMU, Nußbaumstr. 26, D-80336 München. Fax: +49-89-5160-7207  
Eingegangen: 30. April 1998



**Abbildung 1** Untersuchung der Eisenresorption in isoliert perfundierten duodenalen Segmenten in zwei Phasen. In der Beladungsphase wird das Segment mit  $^{59}\text{Fe}$ -haltigem Perfusat durchströmt, bis für Resorption und Segmentbeladung nach 45 Minuten ein „steady state“ erreicht ist. In einem zweiten Perfusionsgerät wird die Perfusion ohne luminales  $^{59}\text{Fe}$ -Angebot fortgesetzt. Alles  $^{59}\text{Fe}$ , das während dieser zweiten Phase im Resorbat erscheint, muß aus dem Segment mobilisiert worden sein. Dieser zweiphasige Ansatz erlaubt Beladung, Retention und Mobilisation von Eisen während des Resorptionsvorgangs parallel zu bestimmen.

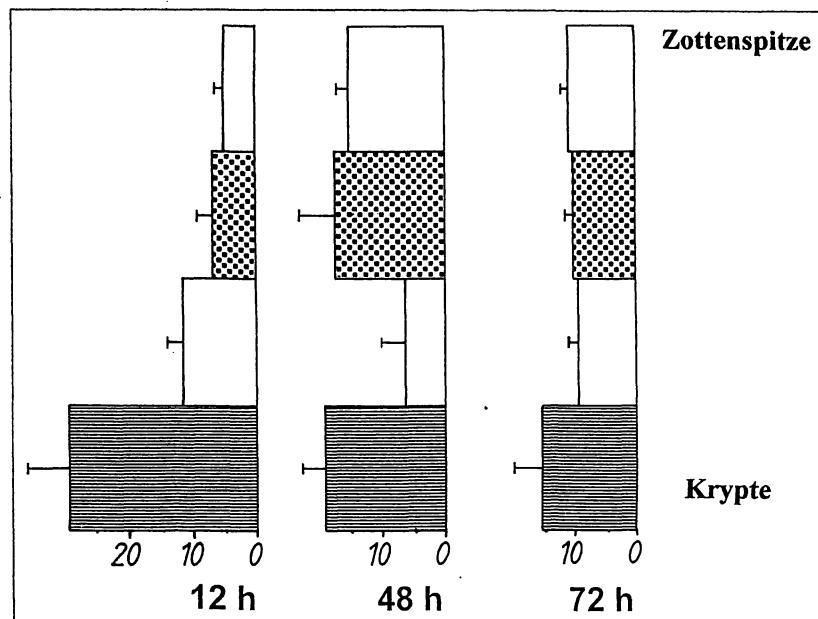
schränkt haltbar [5, 6] und sollte auf keinen Fall dazu führen, die Eisensubstitution im Bedarfsfalle zu verweigern [7]. Da es für Eisen keine regulierten Ausscheidungsmechanismen gibt [8], kann der Organismus den Eisenstatus nur über die intestinale Resorption steuern, deren Regulation durch die jüngsten molekulärbiologischen und kinetischen Entwicklungen zunehmend besser verstanden wird.

### Tierexperimentelle Befunde zur Aufnahme, Gewebebindung und Abgabe von Eisen im Duodenum

Im proximalen Dünndarm ist die Eisenresorption reguliert. Sie ist energieabhängig, sättigbar, und abhängig von einer intakten Proteinsynthese, was für einen aktiven, durch Carrier vermittelten Transportvorgang spricht. Regulierte Carrierpopulationen könnten in der luminalen oder basolateralen Membran der Enterozyten lokalisiert sein, zudem könnte die Bindung von Eisen während der Passage durch die Mukosa reguliert sein [9]. Da sich longitudinale Unterschiede im Resorptionsverhalten derzeit nicht in Zellkulturen erfassen lassen, haben wir die Kinetik des Resorptionsvorgangs in isoliert perfundierten duodenalen Segmenten von Ratten untersucht. Duodenale Segmente wurden in einer ersten Phase mit  $^{59}\text{Fe}$ -haltigem Perfusat durch-

strömt, bis die Beladung mit  $^{59}\text{Fe}$  und die Resorption einen „steady state“ erreicht hatten (Abb. 1). Die Segmente wurden dann in einen zweiten Perfusor überführt, wo die Perfusion ohne luminales  $^{59}\text{Fe}$ -Angebot fortgesetzt wurde.  $^{59}\text{Fe}$ , das in dieser zweiten Phase im Resorbat erschien, muß also aus dem Segment mobilisiert worden sein. Für die Mobilisation von  $^{59}\text{Fe}$  aus dem duodenalen Gewebe in das Resorbat lässt sich ein asymptotisches Maximum berechnen. Wenn man den maximal mobilisierbaren Anteil des  $^{59}\text{Fe}$  von der Gesamtbeladung im „steady state“ abzieht, so ist die  $^{59}\text{Fe}$ -Retention im eisenarmen und normalen Duodenalgewebe gleich. Duodenale Segmente beladen sich jedoch im Eisenmangel signifikant höher mit  $^{59}\text{Fe}$ . Im Eisenmangel wird also mehr Eisen resorbiert, weil die Aufnahme in die Mukosa gesteigert ist, nicht weil die Retention gesenkt ist. Nachfolgend resorbiertes, unmarkiertes Eisen kann  $^{59}\text{Fe}$  vermehrt aus dem duodenalen Gewebe verdrängen und in das Resorbat freisetzen. Der Eisentransfer aus dem Duodenum in den Organismus steigt proportional zum verfügbaren Anteil der Eisenbeladung. Diese Verhältnisse sind kennzeichnend für eine einfache Diffusion oder für den Transport durch eine nicht regulierte, ungesättigte Carrierpopulation [10]. Dieses Experiment belegt somit, daß weder die Eisenretention im Dünndarm noch der Transfer von  $^{59}\text{Fe}$  aus dem Dünndarm in den Organismus für die Anpassung der Eisenresorption verantwortlich ist. Sie scheint ausschließlich durch bedarfsgerechte Expression von Eisentransportproteinen in der Bürstensaummembran zu erfolgen.

Ein duodenales Transportprotein für Eisen wurde kürzlich identifiziert und geklont [11]. Es wurde „di-



**Abbildung 2**  $^{59}\text{Fe}$  Aktivität in unterschiedlichen Schichten entlang der Krypten-Zotten-Achse duodenaler Segmente der Ratte nach i.v.-Applikation. 12 Stunden nach i.v.-Applikation findet sich  $^{59}\text{Fe}$  fast ausschließlich in der Kryptenregion. Die Aktivität ist nach 48 h zu einem großen Teil mit den reifenden Enterozyten an die Zottenspitze gewandert, z.T. mit anderen Zellen in der Krypten verblieben. Nach 72 h sind die  $^{59}\text{Fe}$ -haltigen Enterozyten in das Lumen abgeschilfert.

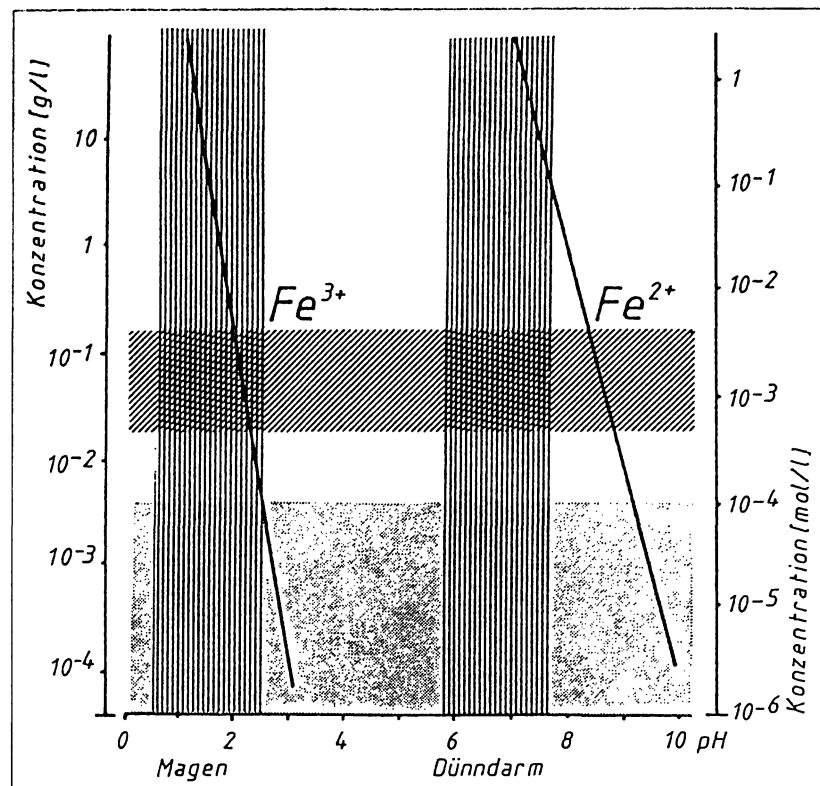
valent cation transporter 1" (DCT1) genannt, da es bei Expression in *Xenopus*-Oozyten neben  $\text{Fe}^{2+}$  auch  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  und  $\text{Pb}^{2+}$  transportiert. Das könnte die Interaktionen zwischen diesen Spurenelementen bei der Resorption zumindest teilweise erklären [12]. Die cDNA des DCT1 besteht aus 4409 Basenpaaren und kodiert ein Protein aus 561 Aminosäuren. In Ratten war der Gehalt an DCT1-mRNA in der Kryptenregion des Duodenums am höchsten und im Eisenmangel an dieser Stelle sogar gesteigert. Die Expression des Genproduktes in der duodenalen Bürstensaummembran ist derzeit jedoch noch nicht morphologisch belegt. DCT1-mRNA wurde auch in Niere, Thymus, Testes, Substantia nigra und im Plexus choroideus gefunden. DCT1 scheint auf dem Nramp-Gen kodiert zu sein [13] und in 3'UTR Position eine Basenschleife aufzuweisen, die mit dem „iron regulatory protein“ (IRP) reagieren kann.

### Zum Regulationsmechanismus der duodenalen Eisenresorption

Enterozyten benötigen etwa 48 h für ihre Teilung, Differenzierung und Wanderung von den Krypten zur Zottenspitze [14], dem eigentlichen Ort der Eisenresorption [15]. Eisenisotope lassen sich 12 h nach i.v.-Gabe fast ausschließlich in den Enterozyten der Krypten nachweisen (Abb. 2). Die eisenbeladenen Enterozyten erreichen die Zottenspitzen erst nach 48 h. Im Eisenmangel sind die hepatischen Eisenspeicher erniedrigt und die Eisenresorption ist etwa auf das Doppelte gesteigert. Wird eisenarmen Ratten Eisen i.v. appliziert, so normalisiert sich der Eisenstatus in der

Leber innerhalb von 12 h. Die intestinale Eisenresorption bleibt jedoch erhöht und normalisiert sich erst nach 48 h [16]. Die Regulation der Eisenresorption erfolgt also mit einer zeitlichen Verzögerung, die dem Zeitbedarf für die Anpassung der Eisenresorption an Veränderungen im Eisenstatus entspricht.

In Leber und Knochenmark wird die zelluläre Eisenversorgung durch posttranskriptive Regulation von Ferritin und der Transferrinrezeptoren-Population an den Bedarf angepaßt. Dieser Vorgang wird durch das „iron regulatory protein“ (IRP) vermittelt, das im eisenadäquaten Zustand der Zelle Akonitaseaktivität aufweist und mit sehr niedriger Affinität an eine Basenschlinge der mRNA für Schlüsselproteine des zellulären Eisenstoffwechsels bindet. Diese Basenschlinge wird „iron responsive element“ (IRE) genannt und befindet sich in der mRNA für Ferritin und den Transferrinrezeptor in 5'UTR bzw. 3'UTR Position. Die mRNA des Transferrinrezeptors wird durch diese Bindung stabilisiert, während die des Ferritins beschleunigt abgebaut wird. Dadurch steigt die Expression des Transferrinrezeptors und eisenarme Gewebe werden über Transferrin besser mit Eisen versorgt [17]. Die Akonitase hat ein eisenbindendes Sulfurcluster, das sich im Eisenmangel verändert und mit sehr hoher Affinität an das IRE der mRNAs bindet. Sie wird zu einem endogenen Sensor für den zellulären Eisenstatus und gleichzeitig zu einem Steuerinstrument für die Proteine, die die intrazelluläre Verfügbarkeit des Eisens regulieren. Das IRP wird aber auch durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  und NO aktiviert. Sauerstoffradikale und NO steigern so die Eisenaufnahme und senken die Eisenbindung an Ferritin. Dadurch steigt die freie Eisenkonzentration in den Zellen entzündlicher Gewebe und kann die Bil-



**Abbildung 3** Die Konzentration von gelöstem  $Fe^{3+}$  und  $Fe^{2+}$  in wässriger Lösung in Abhängigkeit vom pH-Wert [nach 31]. Links der schrägen Linie sind die  $Fe^{3+}$  und  $Fe^{2+}$  Salze gelöst. Die senkrechte Schraffur kennzeichnet den im Magen und Dünndarm vorliegenden pH-Bereich. Der horizontal markierte Bereich (schräge Schraffur) kennzeichnet die bei Gabe pharmazeutischer Eisenpräparate zu erwartenden Eisenkonzentrationen im Magen-Darm-Trakt (0,5-5,0 mmol/l). Bei Angebot von Nahrungseisen liegen die Konzentrationen meist unter 100  $\mu$ mol/l (gepunkteter Bereich).

dung weiterer Sauerstoffradikale induzieren [18], was die Entzündung durch einen circulus vitiosus weiter unterhält. Die Bedeutung dieses Mechanismus für die Pathophysiologie chronischer Entzündungen ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung [19].

Das IRP ist ein idealer Kandidat für die Übersetzung niedriger Eisengehalte in der Mukosa in eine gestiegerte Zahl von Transportproteinen in der duodenalen Bürstensaummembran, zumal die DCT1-mRNA ein IRE-Motiv in 3'UTR Position aufzuweisen scheint [11]. Um diese Hypothese zu verfolgen, wurde die Kinetik von Veränderungen der IRP-Aktivität entlang der Krypten-Zotten-Achse nach parenteraler Eisengabe untersucht. Mit einem Gefriermikrotom wurde in eisenadäquaten und eisenarmen Tieren, sowie 12 und 48 h nach der i.v.-Eisengabe im Eisenmangel, Material von der Zottenspitze und von deren Basis gewonnen. Die eisenhaltigen Enterozyten sind in diesen Zeiträumen unterschiedlich weit zur Zottenspitze gewandert. In diesen Gewebeproben wurde mit Hilfe des „bandshift assays“ die IRP-Aktivität bestimmt [20].

Im eisenadäquaten Zustand liegt die IRP-Aktivität in den Krypten und Zottenspitzen der Rattenmukosa unter 50% eines durch Zusatz von 2-Mercaptoethanol zu bestimmenden Maximums; im Eisenmangel steigt sie in beiden Regionen auf 80-90%. D.h., das Eisentransportprotein in der Bürstensaummembran sollte im Eisenmangel etwa doppelt so stark induziert sein, was

der o.g. Steigung der intestinalen Eisenresorption entspricht [20]. Zwölf Stunden nach i.v. Eisengabe hatte sich die IRP-Aktivität in den Krypten bereits normalisiert. An der Zottenspitze war sie jedoch noch ebenso hoch wie im Eisenmangel und sank hier erst nach 48 h, d.h. mit der selben Verzögerung, die auch bei der Normalisierung der Eisenresorption beobachtet wurde [20]. Diese zeitliche und quantitative Korrelation zwischen dem Absinken der Eisenresorption und der IRP-Aktivität spricht dafür, daß die Expression des Eisentransportproteins in der Bürstensaummembran über IRP geregelt wird. Der Beweis durch Kopplung der Carrier-mRNA an das IRP steht noch aus, da die DCT1-mRNA bisher nicht kommerziell verfügbar ist.

### Einflüsse auf die Eisenverfügbarkeit im Darmlumen

Oral zugeführtes Nonhämäisen ist notorisch schlecht verfügbar.  $Fe^{3+}$  ist bei den pH-Verhältnissen im Dünndarm um etwa 17 Größenordnungen weniger löslich als  $Fe^{2+}$  (Abb. 3) und ungebundenes  $Fe^{2+}$  wird im Dünndarm rasch zu  $Fe^{3+}$  oxidiert. Die Oxidation verläuft langsamer, wenn Eisen an Liganden gebunden wird. Nahrungsliganden können die Resorption von Eisen dabei unterschiedlich beeinflussen. Sehr stabile Komplexe können, in Abhängigkeit von ihrer Lipophi-

lie als Ganzes resorbiert, verteilt, und ggf. sogar als Komplex ausgeschieden werden; sie können aber auch als Ganzes im Lumen verbleiben [21]. In beiden Fällen ist die Nutzung des Eisens im Organismus eingeschränkt. Resorptionsfördernde Komplexe sind stabil genug, um die Bildung von Eisenhydroxid zu verhindern. Sie sind andererseits aber nicht zu stabil, um ihr Eisen an die Mukosa abzugeben. Eisen verteilt sich im Darmlumen nach dem Massenwirkungsgesetz zwischen resorptionsfördernden und resorptionshemmenden Liganden. Die Verteilung ist abhängig von der Konzentration beider Komplexpartner, von der Bildungskonstanten des Komplexes, von der Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung und vom pH-Wert im Lumen [21].

## Die Eisenfortifikation von Nahrungsmitteln

Die Eisenzufuhr mit fortifizierten Nahrungsmitteln ist erheblich billiger als mit Medikamenten [22]. Sie ist aber auch weniger an die individuellen Bedürfnisse angepaßt. Salz, Fischsoße, Brot oder Reis werden auch von Menschen mit hochnormalem Eisenstatus verzehrt, was bei Fortifikation dieser Matrices zu Eisenüberladungen führen kann. Wegen der potentiellen Schädlichkeit von Eisen sind ungezielte Fortifikationsprogramme deshalb in die Diskussion gekommen [1], insbesondere in Schweden und den USA, wo sie gesetzlich verankert waren und wo die Prävalenz des Eisenmangels in den Jahrzehnten seit dem Krieg stark gesunken ist [23]. Immer noch positiv bewertet werden Fortifikationsprogramme in der 3. Welt, insbesondere wenn sie auf Risikogruppen wie Kleinkinder, Heranwachsende oder auf Schwangere ausgerichtet sind.

Der RDI für erwachsene Männer liegt bei 10 mg Fe/d. Der Bedarf kann bei Schwangeren und Frühgeborenen jedoch bis auf das 5fache steigen und läßt sich dann nur durch medikamentöse Eisengaben decken [24]. Für reifgeborene Säuglinge und Kleinkinder liegt der RDI bei etwa 1 mg Fe/kg/d [25], für heranwachsende Jugendliche und menstruierende Frauen zwischen 12 und 15 mg/d. Durch vegetarische Nahrung ist ein Bedarf in dieser Größenordnung wegen der schlechten Verfügbarkeit des Eisens kaum zu decken. Deshalb wird die gezielte Fortifikation von Beikost bzw. Schulspeisung mit Eisen besonders in Entwicklungsländern empfohlen. Die durch Fortifizierung zusätzlich zugeführten Eisenmengen liegen dabei in der Größenordnung des RDI. 10-15 mg Fe/d und 30 mg Fe/d werden z.B. mit eisenfortifiziertem Speisesalz und Anchovis zugeführt; 5 mg Fe/d bzw. 8-10 mg Fe/d mit eisenfortifiziertem Zucker und Reis. Entsprechend wurde in Schweden etwa 40% der gesamten diätetischen Aufnahme durch Eisenfortifikation von Nahrungsmitteln zugeführt [22].

Eine weitere Überlegung gilt der Wahl des Eisen-salzes. Leider sind gut lösliche und gut verfügbare Ei-

sensalze chemisch am reaktivsten. Sie katalysieren oxidative Reaktionen, wodurch die fortifizierten Nahrungsmittel sich in Geruch, Geschmack und Farbe ändern können.  $\text{FeSO}_4$  reagiert so intensiv mit der Nahrungsmatrix, daß es nur in frischen Backwaren eingesetzt wird, die rasch verzehrt werden. Im Vergleich dazu sind Eisenphosphate inert. Ihre Bioverfügbarkeit liegt jedoch nur bei 5% von der des  $\text{FeSO}_4$ . Auch sehr fein verteilt elementares Eisen oder z.B. Fe-EDTA als 1:1 Komplex, in Fischsoßen oder Zucker, hat eine sehr viel geringere Bioverfügbarkeit als  $\text{FeSO}_4$  [22]. Komplexe mit dem resorptionsfördernden Ascorbat haben eine bessere Verfügbarkeit, sind jedoch für breit angelegte Fortifikationsprogramme zu teuer.

Als stabiler organischer Eisenkomplex katalysiert Hämeisen die Oxidation der Nahrungsmatrix erheblich weniger als Nonhämäisen. Andererseits hat es eine Bioverfügbarkeit von etwa 20%, bei normaler Eisenversorgung also etwa das Doppelte wie  $\text{FeSO}_4$ . Wegen seiner intensiven Eigenfarbe ist der Zusatz von Hämin auf dunkle Nahrungsmatrizes beschränkt. So wurden in einem Schulspeisungsprogramm in Chile 5 mg Eisen täglich mit Schokoladenkeksen verabreicht, was bei einer Verfügbarkeit von 20% einer zusätzlichen Aufnahme von 1 mg Fe/d entspricht [26]. Die Verträglichkeit war bei 3jährigem Einsatz an insgesamt 1 Million Schulkindern ausgezeichnet. Leider hatte sich die Eisenversorgung der Kontrollgruppe im Versuchszeitraum so verbessert, daß der Anstieg der Hämoglobin-Konzentration nicht signifikant geringer war als der in der eisenfortifizierten Gruppe. Das ist bei einer anderen derzeit anlaufenden Interventionsstudie mit Hämineisen in Bohnenmus in Guatemala nicht zu erwarten. Bohnenmus ist die landesübliche Beikost für Kleinkinder. Die Inzidenz der Eisenmangelanämie beträgt bei diesen Kindern fast 50%, weil Tortillas und Bohnenmus einen sehr hohen Phytatgehalt haben und so die Bioverfügbarkeit von Nonhämäisen stark beeinträchtigen. In dieser Nahrungsmatrix sollte Hämeisen dem  $\text{FeSO}_4$  weit überlegen sein.

## Medikamentöse Eisensupplemente

Die Eisenresorption hat ihr Maximum im Duodenum. In retardierten Darreichungsformen ist es an dieser Lokalisation jedoch nur teilweise verfügbar. Die Gabe von gelöstem Eisen, z.B. als Brausetablette, ist wegen der Bindung an resorptionshemmende Nahrungsliganden im Magen ebenfalls nicht optimal. Zudem reizen freie Eisenionen konzentrationsabhängig die Magenschleimhaut und führen bei Dosen von etwa 150 mg Fe/d bei etwa 1/3 der Patienten zu Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen [27].

Das „gastric delivery system“ (GDS) bietet eine galenische Lösung für das Verfügbarkeitsproblem. Die Eisensalze sind in zwiebelartig geschichteten Mikroperlen gebunden: Jede zweite Schicht ist gasbildend und verleiht der Mikroperle Auftrieb, so daß sie auf dem Magensaft schwimmt und nicht in das Duodenum

abgegeben wird. Die jeweils darunter liegenden Schichten geben über Stunden kontinuierlich niedrige Eisenkonzentrationen in den Magensaft und damit in das Duodenum ab. Die Magenschleimhaut wird durch die sehr niedrigen Eisenkonzentrationen nicht gereizt. Zudem werden Eisenionen in niedrigen Konzentrationen durch das in seiner Kapazität beschränkte aktive Transportsystem im Duodenum zu einem höheren Prozentsatz resorbiert [28]. GDS-Präparate für Eisen sind derzeit nicht im Handel.

Im Handel sind jedoch sog. „quick duodenal release“ Präparate, die ihr Eisen schlagartig im Duodenum freisetzen. Die Reizung des Magens und die Bindung an resorptionshemmende Liganden während der Verweildauer im Magen wird in diesen Präparaten durch eine magensaftresistente Verkapselung umgangen. Bei Freisetzung im Duodenum kann ein erheblich größerer Prozentsatz von Eisenionen die resorbierende Mukosaoberfläche erreichen, bevor Eisenhydroxid oder resorptionshemmende Komplexe entstehen. Als Konsequenz wird Eisen aus solchen Präparaten bei Gabe zu den Mahlzeiten besser resorbiert als lösliches Eisen [29], während Nebenwirkungen im oberen Magen-Darm-Trakt selten auftreten [30].

## Literatur

1. Bothwell T H. The pros and cons of iron fortification. *S Afr Med J Suppl* 1994;24-26.
2. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgan D, Drummond C, Skolnick M, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988;318:1355-62.
3. Salonen JT, Nygård K, Korpela H, Tuomilehti J, Seppänen R, Salonen R. High serum iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-11.
4. Knekt P, Reunanan A, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer* 1994;56:379-82.
5. Sempers CT, Looker AC, Gillum RF, Makug DM. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;330:1119-24.
6. Elinder CG. Iron. In: Fridberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. *Handbook of the Toxicology of Metals* Vol. II, Chpt. 13. Amsterdam (NL): Elsevier, 1986:276-97.
7. Schümann K, Golly I. Birgt die indikationsgerechte Eisengabe Gefahren für die Gesundheit? *Dtsch Med Wschr* 1996;121:179-84.
8. Green R, Charlton R, Sefteil H, Bothwell T, Maget F, Adams B, Finch C, Layrisse M. Body iron excretion in man. *Am J Med* 1968;45:336-53.
9. Flanagan PR. Mechanisms and regulation of intestinal uptake and transfer of iron. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;361:21-30.
10. Snape S, Simpson RJ, Peters TJ. Subcellular localization of recently-absorbed iron in mouse duodenal enterocytes: Identification of a basolateral membrane iron-binding site. *Cell Biochem Funct* 1990;8:107-15.
11. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482-8.
12. Elsenhans B, Schümann K, Forth W. Toxic metals: interactions with essential metals. In: Rowland IR, ed. *Nutrition, Toxicity, and Cancer*. Boca Raton (USA): CRC Press, 1991:223-58.
13. Fleming MD, Trenor CC, Su MA, Poernzler D, Beier DR, Dietrich WF, Andrews NC. Microcytic anaemia mice have a mutation in *Nramp2*, a candidate iron transporter gene. *Nature Genetics* 1997;16:383-6.
14. King IS, Paterson IYF, Peacock MA, Smith MW, Syme G. Effect of diet upon enterocyte differentiation in the rat jejunum. *J Physiol* 1983;344:465-81.
15. O'Riordan DK, Debnam ES, Sharp PA, Simpson RJ, Taylor EM, Srai SK. Mechanisms involved in increased iron uptake across rat duodenal brush-border membrane during hypoxia. *J Physiol* 1997;500:379-84.
16. Schümann K, Elsenhans B, Ehtechami C, Forth W. Increased intestinal iron absorption in rats with normal hepatic iron stores. Kinetic aspects of the adaptive response to parenteral iron repletion in dietary iron deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1990;1033:277-81.
17. Klausner RD, Ronault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell* 1993;72:19-28.
18. Pantopoulos K, Hentze M. Rapid response to oxidative stress mediated by iron regulatory protein. *EMBO J* 1995;14:2917-24.
19. Peeters HRM, Jongen-Laurencic M, Vreugdenhil G, Swaak AJG. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996;55:739-44.
20. Schümann K, Moret R, Künzle H, Kühn LC. Use of the iron regulatory protein as an endogenous tool to monitor available low molecular iron in the rat intestinal mucosa in vivo. Possible implications for the regulation of intestinal iron absorption. *J Biol Chem*, in preparation.
21. Forth W, Rummel W. Iron absorption. *Physiol Rev* 1973;53:724-92.
22. Cook JD, Reusser ME. Iron fortification: an update. *Am J Clin Nutr* 1983;38:648-59.
23. Herbert V. Recommended dietary intakes of iron in humans. *Am J Clin Nutr* 1987;45:679-86.
24. Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Lang DR, Cornel AM, Cox M, Skinner CT. Iron status of very-low-birth-weight infants during the first 15 months of infancy. *Can Med Assoc J* 1990;143:733-7.
25. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993;329:190-3.
26. Walther T, Hertrampf E, Pizzaro F, Olivares M, Llaguno S, Letelier A, Steckel A. Effect of bovine-hemoglobin-fortified cookies on iron status of school children: a nation-wide program in Chile. *Am J Clin Nutr* 1993;57:190-7.
27. Ganzoni AM, Töndung G, Rhymer K. Orale Eisenmedikation. Verträglichkeit von Eisensulfat und Eisensulfat + Bernsteinsäure. Einfluß auf die Hämoglobinkonzentration Gesunder. *Dtsch Med Wschr* 1974;99:1175-8.
28. Cook JD, Carriaga M, Kahn SG, Schalch W, Skikne BS. Gastric delivery system for iron supplementation. *Lancet* 1990; 1136-1139.
29. Cook JD, Lipschitz DA, Skikne BS. Absorption of controlled release iron. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32:531-9.
30. Dietzfelbinger H. Therapie von Eisenmangelkrankungen. Anwendungsbeobachtungen Ferosanol Duodenal. *Der Kassenarzt* 1991;39:30-6.
31. Goldberg L, Martin LE. The absorption, distribution and utilization of iron in fat soluble form. *Life Sci* 1964;3:1465-74.