

# Fortschritte in der Diagnostik von Eisenstoffwechselstörungen\*

Professor Dr. Med. Walter Keiderling

Vorsitzender der Gesellschaft für  
Nuklearmedizin, Deutschland

Medizinischer Leiter der Firma  
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Deutschland

=抄 錄=

## 鐵代謝障礙의 診斷에 關한 最近動向

Prof. Walter Keiderling, M.D.

西獨 核醫學協會 會長 C.H. Boehringer Sohn 醫學研究所長

Freiburg 大學 內科教授



鐵代謝에 關한 研究는 過去 30 年동안 새로운 檢査方法의 導入으로 눈부신 發展을 이룩하였다. 1937 年 Heilmeyer 等에 依하여 Ortho-phenanthrolin 方法의 開發로 低色素性貧血의 原因이 究明되고 또한 이 에 對한 治療의 原則이 세워졌다.

그 후 甚한 感染이나 惡性腫瘍을 가진 患者에서 觀察되는 貧血에 對해서 하나의 假說을 세워 이를 說明하려 하였는데 이는 곧 血漿으로부터 鐵分이 迅速히 消失되어 網內系나 病變이 있는 局所部位에 主로 모여 들어 特殊한 防禦機能을 發揮한다는 것 으로 演者는 放射性同位元素를 利用하여 이 假說을 證明하였으며 이 研究에는 또한 李文鎬教授가 Freiburg 大學 留學中 參與한 바 있다.

鐵代謝를 把握하기 爲해서 <sup>59</sup>Fe 가 흔히 使用되는 데 이러한 放射性同位元素를 利用함으로써 다음 事

項들을 觀察할 수 있었다. 即

1. 消化臟器로 부터의 鐵吸收
2. 血漿에서의 鐵의 消失速度
3. 血漿內에서의 鐵交替率
4. 赤血球의 鐵利用
5. 生體內의 鐵分布
6. 鐵排泄의 定量的 分析

또한 近年에는 特殊한 機能을 發揮할 수 있는 同位元素를 利用하여 鐵吸收 및 代謝以外에도 赤血球의 壽命과 血液量等을 測定하게 되었다.

經口的으로 投與된 鐵은 大部分 十二指腸의 上部에서 吸收되고 無機鐵이 보다 쉽게 吸收되어 價의 狀態로 된다. 血漿에서는 transferrin 에 依해서 鐵이 運搬된다. 血漿鐵의 大部分은 血色素分解에서 由來되며 이는 다시 血色素의 再生에 利用되는데 血漿內 鐵交替率은 放射性鐵을 利用하여 測定할수 있다 이 외같이 放射性鐵을 利用하여 鐵代謝過程을 熟知함으로써 臨床에 應用하기에 이르렀으며 다음과 같은 疾患의 診斷에 特히 큰 도움을 준다.

A. 眞性鐵缺乏症: 血色素鐵 및 貯藏鐵을 包含한 生體內 全鐵分의 不足된 狀態로서 失血에 依한 것

\* Special speech given in the Korean Society of Nuclear Medicine(14. Nov. 1969, Seoul, Korea)

이 大部分이다. 이 경우 鐵吸收은 增加, 血漿鐵値는 低下, 鐵消失速度는 增加되며 血漿鐵 交替率은 亢進 或은 正常이다.

B. 甚한 炎症性 疾患: 이 경우에도 血漿鐵値의 低下, 消失速度의 增加, 交替率은 正常보다 4 배까지 增加할 수 있다. 骨髓에서 보다는 肝, 脾와 같은 網內系에 放射性鐵이 集結되는 것으로 보아 血色素鐵 보다는 貯藏鐵이 關與되는 것이다.

C. 原發性 血色素症 (Idiopathic hemochromatosis): 血漿鐵의 增加가 顯著하며 transferrin 濃度는 正常보다 낮으나 거의 大部分의 鐵分으로 飽和된다. 鐵吸收은 增加되고 鐵消失速度는 減少 되어 있으나 交替率은 亢進되어 있다. 血漿鐵은 肝, 脾 등의 器管으로 貯藏集結되어 鐵貯溜가 增大되므로 鐵利用症은 低下된다.

D. 先天性 無「트란스페린」症 (Congenital atransferrinemia): 放射性鐵을 利用한 診斷方法으로 Freiburg 에서 7 歲의 少女에서 發見한 症例인데 肝, 脾, 心의 肥大가 臨床적으로 認知되었고 重症의 鐵缺乏狀을 檢出할 수 있었다. 鐵吸收率의 上昇, 血漿鐵値의 減少, 血漿鐵消失速度의 增加, 血漿鐵交替率의 上昇 및 赤血球에서의 鐵分利用率의 低下를 ferrokintic study에서 알 수 있었고 肝에서 高度의 放射能이 檢出되는 反面, 脾에서는 極少, 骨髓에는 全혀 放射能이 들어가지 않았다. 이 症例와 같이 transferrin 이 없으면 鐵分은 쉽게 組織으로 들어가 hemosiderin 으로 貯藏되고 骨髓은 高度의 鐵缺乏症을 나타내어 器管鐵沈着症과 鐵缺乏性貧血이 同時에 나타나게 된다.

鐵代謝障礙面으로 보아 많은 未解決點이 남아 있으며 앞으로 자라나는 젊은 學徒들이 究明할 問題라고 믿는다.

大韓核醫學會 招請特別講演 (11. 14 1969)

Die Erforschung des Eisentoffwechsels hat in den letzten Dreijahrzehnten ausserordentliche Fortschritte gemacht. Ausgangspunkt dieser erfolgreichen Entwicklung bildete die Ausarbeitung hochempfindlicher und klinisch anwendbarer biochemischer und biophysikalischer Untersuchungsverfahren. Die biochemische Analyse ermöglichte die Erforschung der stationären Zustände im Eisentoffwechselgeschehen. Mit der klassischen Methodik der quantitativ-chemischen Analyse konnten die wichtigsten Daten über die Physiologie und Pathologie des Eisentoffwechsels erarbeitet werden. Bereits im Jahre 1937 führten Heilmeyer und Plötnner die o-Phenanthrolin-Methode in die Klinik ein. In einer Monographie berichteten sie über die physiologischen Gesetzmässigkeiten des Serumeisens und seiner Veränderungen bei der Eisenmangelkrankheit. Die Pathogenese der hypochromen Anämien wurde durch diese grundlegenden Arbeiten aufgeklärt und ihr gemeinsames Symptom der starken Herabsetzung des Plasmaeisens erkannt. Diese Erkenntnis bildete die Voraussetzung für die Richtlinien der Eisentherapie, die Heilmeyer 1944 wiederum in einer Monographie für die erfolgreiche Behandlung der hypochromen

Anämien aufgestellt hat. Diese Richtlinien sind in ihren Grundzügen bis heute gültig geblieben.

Eine wichtige Ausnahme dieser Gesetzmässigkeit wurde sehr bald bei solchen Anämien erkannt, die sich im Zusammenhang mit Infekten und malignen Tumoren entwickeln. Die Infekt- und Tumoranämien, die ebenfalls eine starke Plasmaeisenerniedrigung aufweisen, verhalten sich völlig refraktär gegenüber jeglicher Eisentherapie. Im Jahre 1941 haben wir in Jena deshalb die Hypothese aufgestellt, dass sich das mit hoher Geschwindigkeit aus dem Plasma abströmende Eisen im RES wie auch lokal im Entzündungsgebiet anreichert und dort offenbar bestimmte Schutzfunktionen übernimmt. In Freiburg konnte ich dann nach dem Krieg die Ferrokintik beim Infekt mittels der modernen Isotopentechnik studieren und die früher aufgestellte Hypothese über die infektbedingte Veränderung der Eisenverteilung und der temporären Eisenverwertungsstörung als Ursache der Infekt und Tumoranämie vollauf bestätigen. Bei diesen Untersuchungen war auch Professor Lee in Freiburg massgeblich beteiligt.

Nach Einführung der Isotopentechnik hat das Radioeisen für die ferrokintische Analyse der

physiologischen und pathologischen Gesetzmäßigkeiten des Eisenstoffwechsels eine zunehmende Bedeutung erlangt. Verwandt wird vorwiegend das  $^{59}\text{Fe}$ , wobei die beim radioaktiven Zerfall freigesetzte Gammastrahlung mit Szintillationszähler bestimmt wird. Mit der Radioeisentechnik kann man 1) die intestinale Eisenresorption, 2) die Geschwindigkeit der Eisenabwanderung aus dem Plasma, 3) den Plasmaeisenturnover, 4) die Eiseninkorporation in die Erythrozyten, 5) die Eisenverteilung in Körper und 6) die Eisenausscheidung quantitativ erfassen. Durch Herstellung von Radioeisenpräparaten mit hoher spezifischer Aktivität und durch Verbesserung der Messtechnik

wurde die ferrokinetische Methode innerhalb weniger Jahre vervollkommen und bis auf den heutigen Stand gebracht. Diese Untersuchungstechnik baut sich auf den Methoden der Statik und Kinetik des Eisenstoffwechsels auf. In vielen Kliniken wird sie heute schon routinemässig für die Beurteilung der Eisenresorption, der Eisenutilisation, der Erythrozytenlebensdauer und des Blutvolumens benutzt. Dabei werden vielfach  $^{59}\text{Fe}$  und  $^{51}\text{Cr}$  gemeinsam eingesetzt. Auf weitere technische Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen, Vielmehr möchte ich anhand von Abb. 1 einen kurzen Überblick über die Funktion und die chemische Struktur der wichtigsten Eisenver-

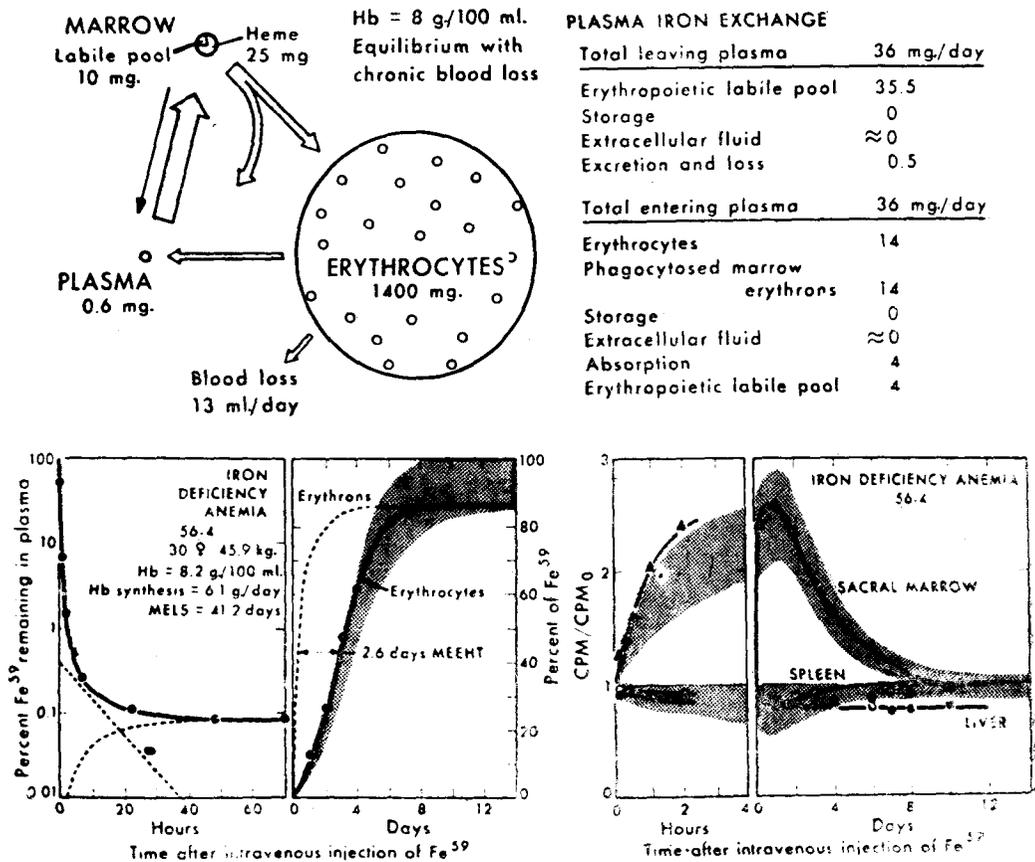


Fig. 1. Quantitative aspects of iron kinetics in patients with iron-deficiency anemia with distribution of iron in various compartments and measurements of radio-iron in the plasma and erythrocytes and surface radioactivity in a patient with iron-deficiency anemia. The interrupted curve, showing cumulative fixation of radio-iron in the erythrocytes, and the mean effective erythron hemoglobinization time (M.E.E.H.T.) are calculated.

bindungen im menschlichen Organismus geben.

Über die Physiologie des Eisenstoffwechsels liegt ein so umfangreiches Material vor, dass eine umfassende Darstellung hier nicht möglich ist. Die wichtigsten Gesetzmässigkeiten finden sie aber schematisch in Abb. 2 dargestellt. Der Hauptanteil des oral zugeführten Eisens wird im oberen Abschnitt des Duodenums resorbiert. Aber auch die übrigen Abschnitte des Magen-Darm-Traktes sind zur Eisenresorption befähigt.

Anorganische Eisenverbindungen werden besser als Nahrungseisen resorbiert. Nach allgemeiner Ansicht wird Eisen in der 2-wertigen Form assimiliert. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass es die Darmzelle offenbar in einem niedermolekularen Komplex passiert. Die Passage durch die Epithelzelle vollzieht sich ausserordentlich rasch, wie man mit der Markierungstechnik gezeigt hat.

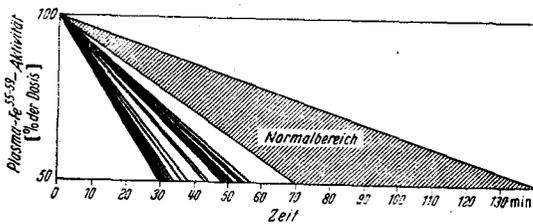


Fig. 2. Plasma iron clearance rate in 18 cases of infectious diseases.

Die Aufgabe des Eisentransportes im Plasma erfüllt ein spezifisches Transportprotein, das Transferrin bzw. Siderophilin genannt wird. Die reversible Bindung des Eisens an Transferrin ermöglicht seinen raschen Austausch zwischen Resorptions-, Speicher- und Verbrauchsorganen. Aus methodischen Gründen wird die Transferrinkonzentration üblicherweise als totale Eisenbindungskapazität des Serums angegeben. Man versteht darunter die Menge Eisen, die von 100 ml Serum spezifisch gebunden wird. Normalerweise beträgt die totale Eisenbindungskapazität 250/300 mcg%.

Bei einem normalen Serumeisenspiegel von 100 mcg% ist das Transferrin somit nur zu einem

Drittel mit Eisen gesättigt.

Der Hauptanteil des im Plasma transportierten Eisens entstammt dem Hb-Abbau. Die ökonomische Regulierung des Eisenstoffwechsels kommt vor allem darin zum Ausdruck, dass das aus den abgebauten Erythrozyten freigesetzte Eisen grösstenteils für die Neubildung von rotem Blutfarbstoff benutzt wird.

Der tägliche Eisenbedarf der blutbildenden Gewebe beträgt bei einer Erythrozyten-Lebenszeit von 110-120 Tagen 25/30mg. Zur Deckung allein dieses Bedarfs muss das im Plasma vorhandene Transporteisen, dessen Menge 3~4 mg beträgt, täglich 8- bis 10 mal eingesetzt werden.

Dieser Umsatz erhöht sich noch durch den Austausch des Speicher-, Myoglobin und Zellhämmeisens sowie das resorbierte und ausgeschiedene Eisen. Insgesamt lässt sich ein Plasmaeisenumsatz von durchschnittlich 0.42mg Fe/24 h/kg Körpergewicht berechnen. Die Geschwindigkeit des Eisenaustausches im Plasma lässt sich durch die Radioeisenmarkierung ebenso bestimmen wie der tägliche bzw. stündliche Plasmaeisenumsatz. Eine schematische Darstellung des Eisenaustausches zwischen den verschiedenen Eisenverteilungsräumen beim Gesunden gibt Abb. 3.

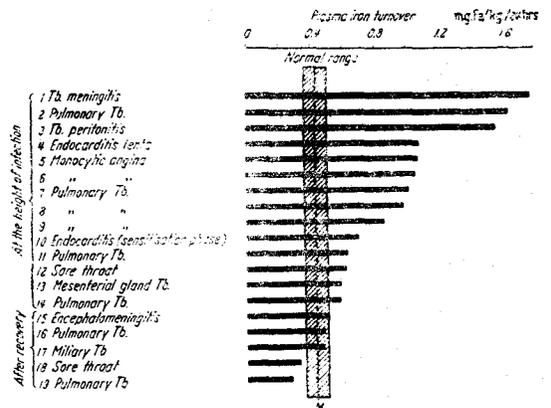


Fig. 3. Plasma iron turnover in 19 cases of various infectious or other inflammatory diseases: 1-14 at the height of the infection; 15-19 after recovery.

**Table 1. Body components containing iron**

Occurrence	Iron bound as	Mode of linkage	Function	Iron content	
				Total (a)	% of body iron
Blood system	Hemoglobin	Heme	O <sub>2</sub> transport	3 g	65.4
	Plasma	Transferrin	Fe transport	4 mg	0.1
Tissues	Functional iron (myoglobin, cell hemes)	Heme	Cell respiration	650 mg	13.9
	Storage iron	Ferritin Hemosiderin	Iron pool Detoxication	1 g	21.5
				4.65 g	100.0

(a) Approximate values

Die Untersuchungstechnik mit <sup>59</sup>Fe zur Bestimmung 1) der Abwanderungsgeschwindigkeit des Eisens aus dem Plasma, 2) des Plasmaeisenturnovers, 3) der Eisenutilisation der Erythrocyten sowie 4) der Eisenverteilung in den Organen hat Eingang in die klinische Diagnostik gefunden und zu wertvollen Erkenntnissen bei Eisenstoffwechselstörungen geführt. Aus der Vielzahl von Krankheitsbildern, die mit einer Störung des Eisenstoffwechsels einhergehen, kann ich aus zeitlichen Gründen nur wenige markante Beispiele anführen.

Beim echten Eisenmangel liegt bekanntlich eine Verminderung des Gesamteisenbestandes im Körper vor. Hb- und Speichereisen und vielfach auch das Zellhaemeneisen sind reduziert. Ursächlich sind vorwiegend Blutverluste verantwortlich zu machen, von denen die geschlechtsreife Frau durch Menstruationsblutungen und Schwangerschaften besonders betroffen wird.

Prüft man im Bilanzversuch mit Radioeisen die Eisenresorption, findet man regelmässig erhöhte Werte. Das Plasma-Eisen ist stark erniedrigt.

Die Abwanderungsgeschwindigkeit des Eisens aus dem Plasma weist eine erhebliche Steigerung auf, was dazu führt, dass der Plasmaeisenturnover nur wenig reduziert oder manchmal normal ist. Das im Plasma umgesetzte Eisen wird nahezu vollständig in das Hb eingebaut. Beim Eisenmangel

ist die Eisenstoffwechselveränderung also dadurch charakterisiert, dass nahezu alles mobilisierbare Eisen den erythropoetischen Geweben zugeführt wird, um es für die Hb-Synthese zur Verfügung zu stellen. Eine schematische Darstellung dieser Veränderungen bei der Eisenmangelkrankheit gibt Abb. 4.

Mit Eintritt eines Infektes oder dem Beginn eines entzündlichen Krankheitsprozesses kommt es regelmässig zu einer interessanten Umstellung des Eisenstoffwechsels. Unabhängig davon, ob sich bereits eine Infekt-Anämie entwickelt hat, liegt regelmässig wie beim Eisenmangel eine starke Verminderung des Plasmaeisens vor. Auch die Abwanderungsgeschwindigkeit des Eisens aus dem Plasma ist erheblich beschleunigt, woraus ein Plasmaeisen-turnover resultiert, der bis auf das Vierfache der Norm erhöht sein kann. Diese infektbedingte Umsatzsteigerung wird weniger durch die Hb-Eisen als vielmehr durch die Speichereisenfraktion bedingt. Verfolgt man die Verteilung des Radioeisens an der Körperoberfläche durch Messung der Gammaaktivität, dann ergibt sich, dass der Hauptanteil des Radioeisens nicht den Blutbildungsstätten im Knochenmark, sondern vielmehr den retikuloendothelialen Geweben in Leber und Milz zufließt. In Übereinstimmung damit wird das Eisen beim Infekt meist verlangsamt in das Hb eingebaut. Andererseits wird das

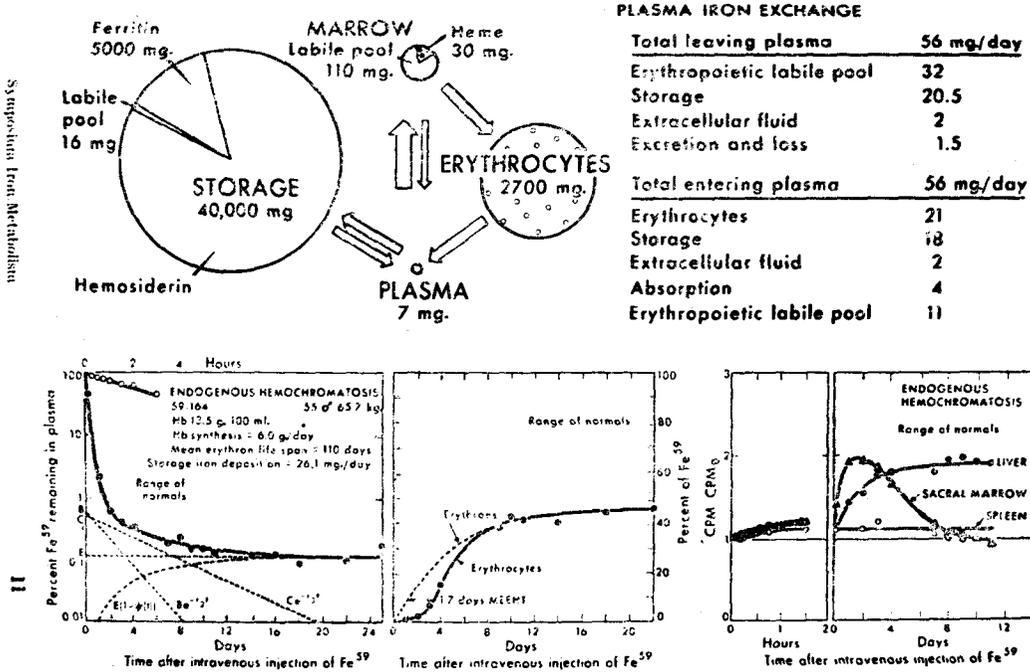


Fig. 4. Quantitative aspects of iron kinetics in patients with endogenous hemochromatosis with distribution of iron in various compartments and measurements of radio-iron in the plasma and erythrocytes and surface radioactivity in a patient with endogenous hemochromatosis. The interrupted curve, showing cumulative fixation of radio-iron in the erythrocytes, and the mean effective erythron hemoglobinization time (M.E.H.T.) are calculated.

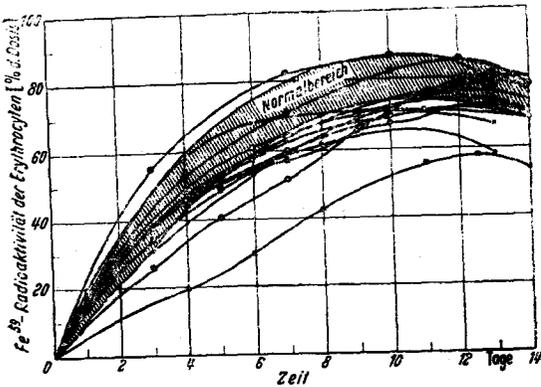


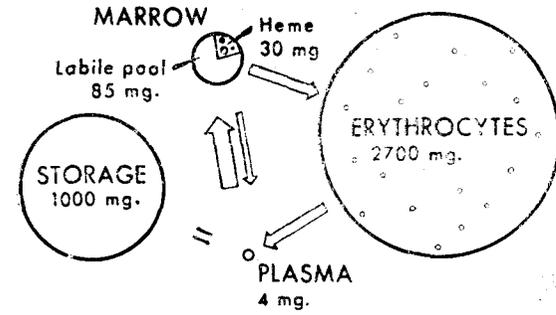
Fig. 5. Radioactivity of  $^{59}\text{Fe}$  of erythrocytes in 12 infectious cases.

Hb-Eisen aber beschleunigt wieder freigesetzt, da die Lebenszeit der roten Blutkörperchen beim Infekt meist verkürzt ist.

Offenbar spielt das Eisen bei der Infektabwehr eine wichtige Rolle, indem es im RES eine

protektive Wirkung gegenüber verschiedenen Toxinen entfaltet. Es erscheint deshalb sinnvoll, dass sich der intermediäre Eisenstoffwechsel während eines Infektes derart umstellt, dass das Eisen aus dem Plasma, dem Magendarmkanal und sogar auch aus der Erythropoese vermehrt mobilisiert und in das Abwehrzellsystem verlagert wird. Die Gesetzmässigkeit dieser Veränderungen sind in den folgenden Abb. 5, 6, 7 und 8 dargestellt.

Bei der idiopathischen Hämochromatose steht die Vermehrung des Speichereisens ganz im Vordergrund des pathologischen Geschehens. Im exogenen und intermediären Eisenstoffwechsel liegen charakteristische Veränderungen vor. Die Serum-eisenkonzentration ist regelmässig stark erhöht. Das Transferrin liegt in einer gegenüber der Norm geringeren Konzentration vor und ist fast vollständig mit Eisen gesättigt. Der Bilanzver-



PLASMA IRON EXCHANGE

Total leaving plasma	35 mg/day
Erythropoietic labile pool	32
Storage	1
Extracellular fluid	1
Excretion and loss	1
<hr/>	
Total entering plasma	35 mg/day
Erythrocytes	21
Storage	1
Extracellular fluid	1
Absorption	1
Erythropoietic labile pool	11

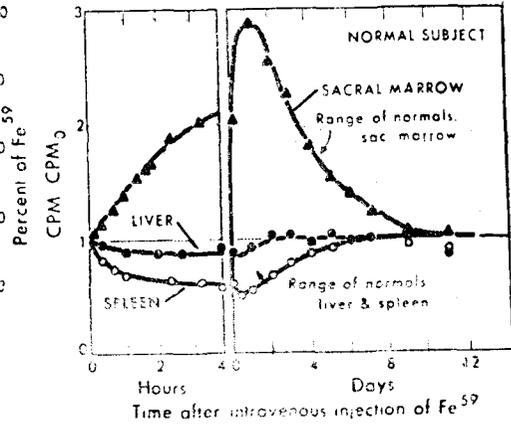
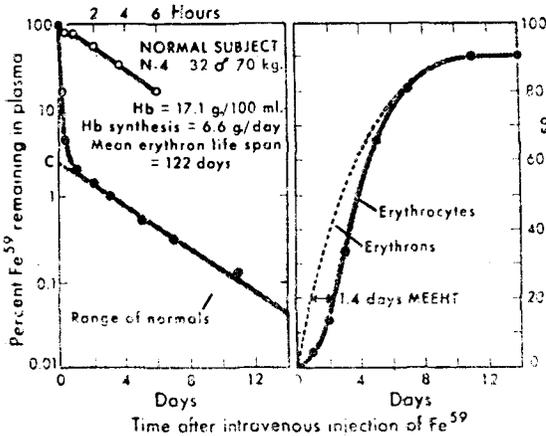


Fig. 6. Quantitative aspects of normal iron kinetics with distribution of iron in various compartments and measurements of radio-iron in the plasma and erythrocytes and surface radioactivity in a normal subject. The interrupted curve, showing cumulative fixation of radio-iron in the erythrons, and the mean effective erythron hemoglobinization time (M.E.E.H.T.) are calculated.

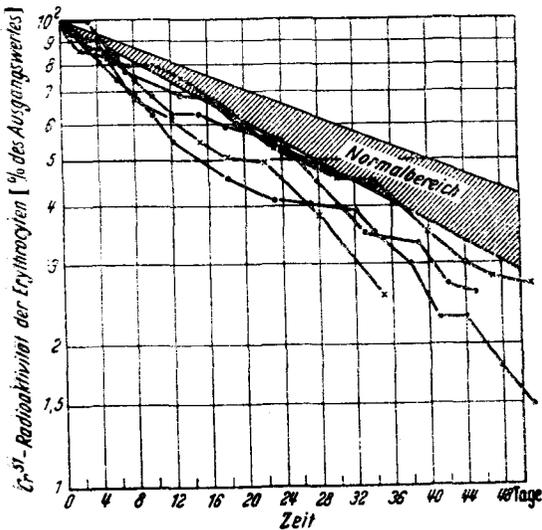


Fig. 7. Life span in tuberculous patients.

sich mit Radioeisen ergibt eine gesteigerte Eisenresorption. Die Eisenabwanderung aus dem Plasma erfolgt verlangsamt. Trotzdem ist der Plasma-Eisenturnover infolge der Hypersiderämie erhöht. Das im Plasma umgesetzte Eisen fließt vorwiegend in die Depotorgane Leber und Milz, wie man durch Aussenkörpermessung der Gammaaktivität sowie durch den Nachweis des verminderten Radioeiseneinbaues in die Erythrozyten leicht nachweisen kann. Ursache der nur scheinbar herabgesetzten Eisenutilisation ist jedoch nicht eine verminderte erythropoetische Aktivität des Knochenmarks, sondern vielmehr stark vergrößerte Eisenpool. Einen Überblick über die Eisenstoffwechselveränderungen bei der Hämochromatose gibt

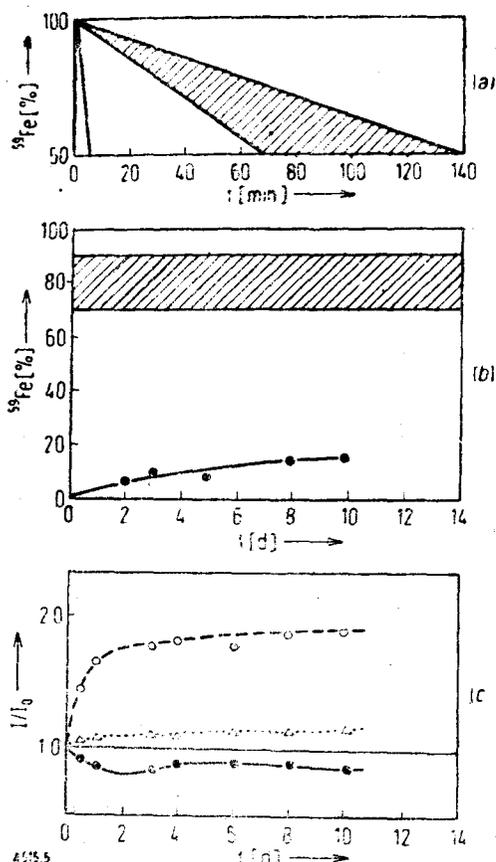


Fig. 8. Ferrokinesics in a girl aged 7 years suffering from transferrin deficiency.

- (a) Migration of  $^{59}\text{Fe}$  from the plasma.  
 Ordinate:  $^{59}\text{Fe}$  remaining in plasma (%).  
 Abscissa: Time (min) after injection of autologous plasma incubated with  $^{59}\text{Fe}$  citrate.  
 Shaded area: normal range.
- (b) Incorporation of  $^{59}\text{Fe}$  into the erythrocytes.  
 Ordinate:  $^{59}\text{Fe}$  incorporated into the erythrocytes.  
 Abscissa: Time (days) after injection of autologous plasma incubated with  $^{59}\text{Fe}$  citrate.  
 Shaded area: normal range.
- (c) Surface radioactivity.  
 ○ liver; △ spleen; ● sacrum.  
 Ordinate: Relative radioactivity of the body surface.  
 Abscissa: Time (days) after injection of autologous plasma incubated with  $^{59}\text{Fe}$  citrate.

Abb. 8.

Mit der ferrokinetischen Untersuchungstechnik haben wir in Freiburg bei einem 7 jährigen Mädchen das hochinteressante Krankheitsbild einer

kongenitalen Atransferrinämie aufdecken können. Das Kind war in seiner körperlichen Entwicklung stark zurückgeblieben. Bereits im Alter von  $3\frac{1}{2}$  Monaten bestand eine schwere Therapierefraktäre Anämie. Klinisch war eine Vergrößerung von Leber, Milz und Herz auffällig. Hämatologisch fanden sich im peripheren Bult und im Knochenmarkpunktat die Zeichen eines schweren Eisenmangels. Die Leberbiopsie ergab hingegen einen zirrhotischen Umbau mit schwerster Siderose. Die Plasmaeisenkonzentration war mit  $14 \text{ mcg } \%$  erniedrigt. Die ferrokinetische Untersuchung lies eine extreme Beschleunigung der Eisenabwanderung aus dem Plasma, einen erhöhten Plasmaeisenturnover und einen herabgesetzten Eiseneinbau in die Erythrozyten erkennen. Bei der Aussenkörpermessung fand sich ein hoher Aktivitätsanstieg über der Leber, während die Milz nur wenig und das Knochenmark kein Radioeisen aufnahmen. Im Bilanzversuch mit Radioeisen war die Eisenresorptionsrate gesteigert.

Das Kind kam plötzlich unter den Zeichen eines Herz und Kreislaufversagens ad exitum. Die Autopsie zeigte exzessive Eisenablagerungen in Leber, Herz, Niere, Pankreas und Schilddrüse. Die Veränderungen im Eisenstoffwechsel sind schematisch in Abb. 9 dargestellt.

Dieser Fall weist besonders anschaulich auf die grosse Bedeutung des Transferrins für den geregelten Ablauf des Eisenstoffwechsels hin. Beim Ausfall dieses Eisentransportproteins kann das Eisen offenbar ungehindert in die Gewebe abfließen, wo es als Hämosiderin abgelagert wird und schliesslich zu schwerster Zirrhose und brauner Induration führt. Das Knochenmark wird demgegenüber nur höchst mangelhaft mit Eisen versorgt, so ergibt sich das paradoxe Bild des Nebeneinanders von schwerster therapierefraktärer Eisenmangelanämie und hochgradiger Organsiderose.

Leider kann ich wegen der fortgeschrittenen Zeit auf die anderen Störungen des Eisenstoffwe-

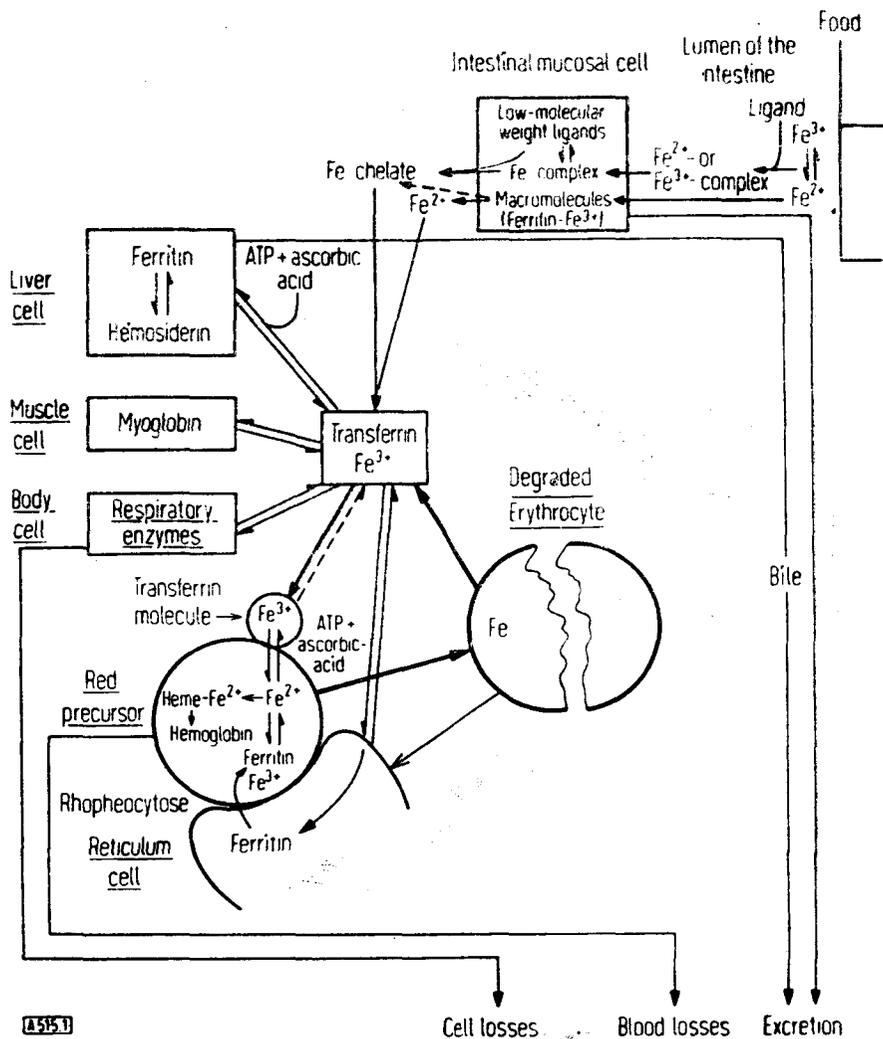


Fig. 9. Scheme of the physiology of iron metabolism.

chsels nicht eingehen. Ich hoffe jedoch, dass Ihnen die wenigen markanten Beispiels gezeigt haben, wie reizvoll und fruchtbringend die Beschäftigung mit den Probleme des Eisenstoffwechsels sein kann und welche Vorteile der gezielte Einsatz der ferrokinetischen Eisenstoffwechelana-

lyse bietet.

Auf dem Sektor der Eisenstoffwechselstörungen gibt es noch viele offene Probleme, die der Aufklärung harren. Zu dieser Aufklärungsarbeit ist vor allem die heranwachsende Forschergeneration aufgerufen.

