

Spurenelemente – was gibt es Neues?

Mette M. Berger



Einleitung

Während die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung bestens bekannt ist, sei es im allgemeinen wie auch bei Medizinalpersonen, so gilt dies nicht für die Spurenelemente (auch Oligoelemente genannt), deren Rolle oft verkannt wird. In Reklamen für verschiedene Nahrungszusätze findet man oft die Worte «Vitamine», «Mineralien», aber nicht den Begriff Spurenelemente. Weshalb also ein ganzer Artikel nur über dieses Thema? Zunächst sollen einige Grundbegriffe in Erinnerung gerufen werden (Tab. 1), um den Stellenwert der Spurenelemente, welche sie im Verlaufe der letzten Jahrzehnte in der Klinik bekommen haben, besser zu erfassen.

Die Spurenelemente (SpE) sind Ernährungsbestandteile ohne kalorischen Wert, jedoch für den Metabolismus unentbehrlich. Sie machen weniger als 0,01% des Körpergewichtes aus. 12 der 17 Elemente, die im Stoffwechsel bei Säugtieren eine Rolle spielen, werden für den Menschen als essentiell betrachtet. Es handelt sich um Metalle oder Metalloide: Bor, Chrom, Kobalt, Kupfer, Eisen Fluor, Iod, Molybdän, Mangan, Selen, Vanadium und Zink. Ihre Funktionen, Plasmakonzentrationen sowie ihr täglicher Bedarf sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Bor und Vanadium sind neu in dieser Liste – früher wurden sie lediglich als «vermutlich essentiell» bezeichnet.

Der Bedarf für die gesunde Bevölkerung ist durch Karenzversuche ermittelt worden. Die empfohlenen Mengen in der Nahrung (*Recommended Dietary Allowances* = RDA) sind bis anhin zehnmal überarbeitet worden: Sie geben den Bedarf für alle Altersklassen an, gelten jedoch gemäss Definition nicht für den besonderen Bedarf in pathologischen Situationen. Bei jeder Revision sind die empfohlenen Mengen nach oben korrigiert worden. Seit etwa 15 Jahren besteht das Konzept der Optimierung der Zufuhr aufgrund der Bestimmung der enzymatischen Funktionen, welche von Spurenelementen abhängig sind (z.B. Selen und Glutathion-Peroxidase). Die täglichen Dosen an SpE, um diese Funktionen zu optimieren, sind höher als jene, welche einen Ernährungsmangel verhindern. Dieses neue Konzept wird bei der Bestimmung der RDA berücksichtigt.

Diese Übersicht stützt sich auf eine Auswahl aus der Literatur der Humanmedizin zwischen 1993 und 2003. Aus mehr als 1000 Publikationen wurden jene ausgewählt, deren Ergebnisse für die Klinik wichtig sind.

Situation in der allgemeinen Bevölkerung und Auswirkungen auf die Akut-Medizin

Eine erste neue Erkenntnis betrifft die Epidemiologie und zeigt den Zustand in der Gesamtbevölkerung. Infolge verschiedener Ursachen, insbesondere dem Wechsel der Ernährungsgewohnheiten in den westlichen Ländern und infolge der Verminderung des Gehaltes an Reststoffen in den Nahrungsmitteln, besteht bei einem erheblichen Anteil der Bevölkerung ein Risiko zur Unterversorgung mit SpE. Kinder, junge Frauen und Personen über 65 Jahren sind am meisten gefährdet. Die am häufigsten fehlenden Spurenelemente sind Eisen, Iod, Selen und Zink.

Eisenmangel ist in Europa häufig: Wie mehrere europäische Studien mit Bestimmung des Ferritins und des Zinkprotamins als Eisenreserven belegen, sind Kinder und Frauen im gebärfähigen Alter besonders betroffen. Trotzdem geht die Eisenmangelanämie, welche einen fortgeschrittenen Mangel aufzeigt, leicht zurück infolge des Zusammentreffens von systematischer Anreicherung der Zerealien und des Gebrauchs oraler Kontrazeptiva.

Iodmangel und das daraus folgende Risiko zur Kropfbildung bleibt in der Schweiz aktuell, wie eine Studie im Kanton Waadt bei 348 Jugendlichen zeigt: Diese Gefährdung besteht trotz der Iodierung des Kochsalzes seit 1922 aufgrund der damals herrschenden Kropfendemie (Kretinismus der Alpenländer). Der Iodgehalt im Speisesalz wurde seither im Jahre 1962 und 1980 erhöht. Jetzt stellt sich die Frage nach einer Dosiserhöhung erneut, da in mehreren Kantonen eine Unterversorgung anhand der Iodausscheidung im Urin unterhalb der WHO-Limiten nachgewiesen wurde. Der Rückgang der Iodaufnahme erklärt sich durch den verminderten Konsum an Speisesalz, weil vermehrt Meersalz oder Salz aus Frankreich

Korrespondenz:
Frau Dr. Mette M. Berger
Präsidentin der Gesellschaft
für Klinische Ernährung
der Schweiz (GESKES)
Chirurgische Intensivpflege,
BH 08.660
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois CHUV
CH-1011 Lausanne

mette.berger@chuv.hospvd.ch

verwendet wird. Speisesalz macht lediglich 15% der täglichen Kochsalzeinnahme aus. Der Iodgehalt ist für Speisesalz anderer Herkunft nicht vorgeschrieben.

Beim Selen zeigt eine englische Studie eine kontinuierliche Abnahme des Plasma-Selengehaltes in der Bevölkerung während der letzten 20 Jahre – bedingt durch den Rückgang der Importe nordamerikanischer Zerealien. Dieses Phänomen betrifft die meisten europäischen Länder, wie Studien aus Frankreich, Deutschland, Belgien, den Niederlanden, Griechenland und aus Ex-Jugoslawien zeigen. In Finnland war die Situation besonders besorgniserregend, weshalb ein Zusatz im Dünger schon im Jahre 1984 festgesetzt wurde. Diese Massnahme im Sinne der öffentlichen Gesundheit brachte eine messbare Verbesserung mit einer Verdoppelung der Selenaufnahme durch Kuhmilch, Fleisch und Zerealien, was eine 70%ige Zunahme der Plasmakonzentration in der städtischen Bevölkerung brachte. Parallel dazu stieg die Plasmakonzentration der Glutathion-Peroxidasen (GSHPx) auf Normalwerte, so dass 1990 der gesetzliche Düngerzusatz vermindert werden konnte.

Die Situation in der Gesamtbevölkerung ist in der Regel derart besorgniserregend, dass in Frankreich eine Studie über Ernährungszugaben begonnen wurde: Die Studie SU.VI.MAX hat während 8 Jahren 13 000 Erwachsene in gutem Gesundheitszustand verfolgt und eine Dosis für Vitamine und SpE nahe der empfohlenen Menge (β -Karotin, Vitamin C und E, Selen und Zink) verwendet, welche Plazebo gegenübergestellt wird. Die primären Endpunkte in dieser Studie sind die Morbidität an Krebs und Kreislauferkrankungen. Die vorläufigen Resultate bestätigen die schon erwähnten Mängel in der Bevölkerung (Internet-Seite: www.suvimax.org).

Die Folgen sind als Veränderungen bei der Gesamtbevölkerung zu erkennen, d.h. eine nicht vernachlässigbare Zahl von Patienten, welche stationär aufgenommen werden, weisen eine suboptimale endogene Abwehr mit Antioxidantien auf (siehe Abschnitt: Antioxidantien). Zudem verursachen mehrere akute Krankheitszustände einen Verlust an SpE, sei es in-

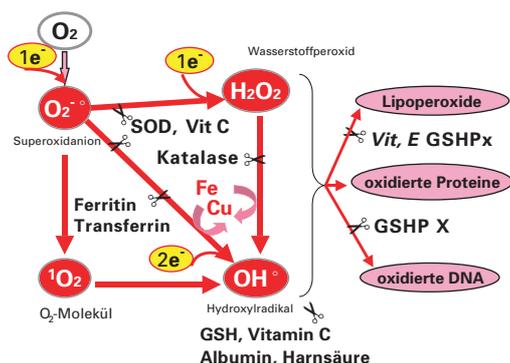
folge ihrer Pathophysiologie oder ihrer Behandlung (z.B. Dialyse, Drainage, Darmfisteln, Verbrennungen), so dass die Patienten einem rasch auftretenden Mangel ausgesetzt sind. Bei den schwersten Fällen ist eine künstliche Ernährung notwendig; die üblichen Nährlösungen bringen keine Korrektur dieses Defizits, da sie lediglich die empfohlenen Mengen für den normalen Bedarf enthalten.

Antioxidative Abwehr

Die Produktion freier Sauerstoff-Radikale, auch «reactive oxygen species» (ROS) genannt, ist ein Teil des normalen oxidativen Stoffwechsels. Die ROS stammen hauptsächlich aus der Atmungskette in den Mitochondrien und von Leukozyten (Immunabwehr, Bakterizidie). Der Organismus besitzt Enzymsysteme und nicht-enzymatische Mechanismen, welche die Ausbreitung der ROS in Zellen und Geweben kontrollieren. Dennoch entkommen täglich etwa 1% der ROS der Kontrolle durch endogene Antioxidantien und fördern die Peroxidation der Fette in den Geweben: Die Theorie der Radikale ist zur Zeit einer der wichtigsten Thesen zur Alterung. Kupfer, Zink, Selen und Mangan sind für die enzymatische Abwehr unentbehrlich. Sie sind Bestandteil im Zytosol der CuZn-Superoxiddismutase (SOD), ebenso der Katalase (Cu, Fe). In Mitochondrien findet sich die Mn-SOD; ferner sind die SOD im Zytoplasma und Blutplasma nachweisbar; im Magendarmtrakt gibt es verschiedene Glutathion-Peroxidasen (GSHPx; Se). Die SOD initiieren den antioxidativen Prozess (Abb. 1), indem das Superoxyd anion zu Wasserstoffperoxyd umgewandelt wird. Dieses wird durch die Katalase metabolisiert, ein eisenhaltiges Enzym, welches Kupfer als Co-Faktor benötigt, sowie durch die GSHPx, welche verschiedene Peroxide intra- und extrazellulär neutralisiert. Das Gleichgewicht zwischen oxidativen und reduzierenden Kräften ist subtil. Kupfer, Selen und auch Eisen haben einen potentiellen prooxidativen Effekt, der in vitro auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften nachgewiesen ist. In der Humanmedizin spielen Störungen im Gleichgewicht zwischen der Produktion der ROS und der Verfügbarkeit der Antioxidantien in Hunderten von pathologischen Zuständen eine Rolle. Die Produktion der ROS ist in vielen akuten Situationen erhöht: Sepsis, Ateminsuffizienz, Pankreatitis, Polytraumata und schwere Verbrennungen sowie in allen Situationen einer Gewebeischämie. Auf Grund seiner strukturellen und funktionellen Aufgabe in der GSHPx nimmt Selen eine besondere Stellung ein, insbesondere in der Akutmedizin. Man findet bei den meisten reanimierten Patienten eine tiefe Selenkonzentra-

Abbildung 1.

Schema der Stufen bei der Bildung freier Sauerstoff-Radikale (ROS) sowie der Enzyme und endogenen Antioxidantien, welche bei deren Neutralisation beteiligt sind. Freies Eisen und Kupfer (rot) sind Prooxidantien. (Scheren bedeuten einen hemmenden Effekt).



tion im Plasma, obschon sie einem oxidativen Stress ausgesetzt sind. Dies kommt auch bei der mechanischen Ventilation mit erhöhtem, inspiratorischem Sauerstoffgehalt vor. Dieses Phänomen ist bei einem $\text{FIO}_2 > 50\%$ besonders deutlich.

In dieser Situation ist eine optimale enzymatische, antioxidative Abwehr notwendig, welche die GSHPx-Aktivität aufrechterhält, denn ein tiefes Selen reduziert ihre Aktivität. Im Tierversuch erhöht ein Selenmangel die toxische Wirkung der Hyperoxie, während das dadurch verursachte Lungenödem mit Selengaben vermindert wird. Antioxidative Abwehr und entzündliche Reaktionen sind eng miteinander verbunden.

Entzündungsreaktion

Jede Störung, auch eine kleinere, wird mit einer entzündlichen Reaktion der akuten Phase beantwortet und ist mit einem systemischen, entzündlichen Syndrom begleitet (= SIRS). Ein schweres und länger dauerndes SIRS ist ein Risikofaktor für das Entstehen von Organinsuffizienzen bei schwer betroffenen Patienten. Das schwere SIRS ist eine Antwort auf die Störung, die man korrigieren will.

Freie Radikale, Zytokine und verschiedene andere Mediatoren werden als Reaktion auf Störungen freigesetzt. Sie verursachen eine ganze Kaskade von intrazellulären Abläufen (in Leukozyten, aber auch in der Leber, in Endothelien etc.) mit Freisetzung von «nuclear transcription factor kappa B» (NFκB) ins Zytoplasma sowie seiner blockierenden Proteine IκB und IκB-Kinase. Die IκB, welche als Drehpunkt im Entzündungsablauf erkannt wurde, gelangt anschliessend in den Zellkern, wo sie sich dem DNA anlagert und den Beginn des genetischen Transkriptionsprozesses anregt (Abb. 2). Dieser Faktor kontrolliert die Produktion der Mediatoren für die Entzündung in der akuten Phase wie $\text{TNF-}\alpha$, IL-2 und seine Rezeptoren, die ihrerseits die NFκB aktivieren, was

die Entzündungskaskade wiederum verstärkt. Im SIRS entsteht eine Umverteilung der Vitamine und Spurenelemente aus dem Plasma in die von der Entzündung betroffenen Organe: Dies betrifft besonders Selen und Zink, deren Plasmakonzentration sinkt, während Kupfer und Mangan ansteigen. Der Mechanismus der Umverteilung ist kürzlich geklärt worden. In einem Tiermodell bewirkt ein oxidativer Stress, gekennzeichnet durch ein vermindertes Verhältnis von hepatischem Glutathion (GSH) zum oxydierten Glutathion (GSSG), eine Zunahme der Synthese von Metallo-Thionein, dem Trägerprotein für Zink. Der Gehalt an Metallo-Thionein in der Leber erhöht sich rasch infolge der erhöhten Produktion seiner mRNA. Dies bewirkt eine Abnahme der Serumkonzentration von Zink spiegelbildlich innerhalb 12 Stunden zur Konzentration in der Leber. Unter dem Effekt der Zytokine verschiebt sich Zink aus seinen Speicher (Muskel, Haut, Knochen) in jene Gewebe, vorwiegend Thymus, Knochenmark und Leber, in welchen die Zellproliferation und Proteinsynthese erhöht sind. Die Umverteilung der Mikronährstoffe endet in einem Ungleichgewicht der zirkulierenden Antioxidantien, welche die Produktion von NFκB regulieren. Zahlreiche endogene Antioxidantien wie α -Tokopherol, GSH, Metallo-Thionein (Zn), Zöruoplasmin (Cu), Superoxiddismutase (Cu, Zn, Mn), Katalase (Cu, Fe), Glutathionperoxidasen (Se) und Ascorbinsäure haben eine regulatorische Wirkung auf NFκB (Abb. 1). Die Wirkung des Selen ist besonders in der letzten Stufe der Aktivierung entscheidend.

In Bereich der Intensivpflege zeigte eine Studie mit Selengaben bei 42 Patienten mit einem septisch bedingten SIRS, dass dieser Selen-Zusatz mit einer Wiederherstellung der Aktivität der GSHPx begleitet war. Ferner nahm die akute Niereninsuffizienz signifikant ab, während die Mortalität nicht signifikant zurückging.

Immunabwehr

Kupfer, Eisen, Selen und Zink sind für verschiedene Stufen der Immunantwort unentbehrlich. Die neuen Erkenntnisse betreffen die Funktion des Selen, welches bei Immunitätsvorgängen eine vorherrschende Rolle spielt, insbesondere bei Virusinfekten, wo sich ein Schutzeffekt herausgestellt hat. Die Wirkung des Selen ist oft gemeinsam mit jener des Vitamin E, da diese beiden Stoffe in verschiedenen Stufen ablaufende antioxidative Wirkungen zeigen. Selen verstärkt die Immunabwehr durch seine antioxidative Wirkung, die sich zugleich im Wirtsorganismus und bei den Mikroorganismen abspielt:

Abbildung 2.
Wirkungsorte der endogenen Antioxidantien und der Spurenelemente beim Ablauf zur Aktivierung von NFκB.

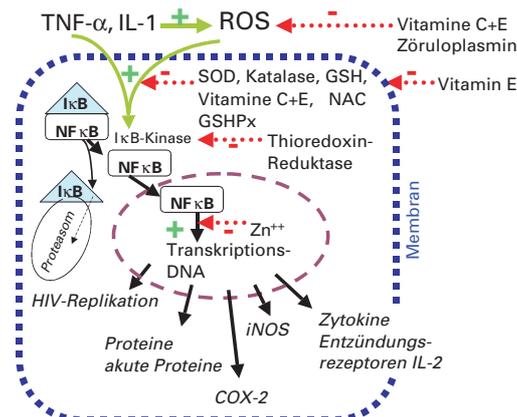


Tabelle 1. Bereiche, in welchen die Erkenntnisse über die Rolle von Spurenelementen Fortschritte erzielt haben.

Bereich	Wirkungen und Mechanismen	Element
Situation in der allgemeinen Bevölkerung	Zunahme der Häufigkeit eines «Grenzzustandes» und Mangels, in Zusammenhang mit der Veränderung von Ernährungsgewohnheiten sowie infolge von Nahrungsmitteln, die arm an Reststoffen sind.	Eisen, Selen, Zink
Antioxidative Abwehr	Spurenelemente sind essentiell, da Bestandteil der hauptsächlichsten antioxidativen Enzyme: SOD (Cu, Zn, Mn), GSHPx (Se), Katalase (Cu, Fe).	Kupfer, Selen, Zink, Eisen, Mangan
Entzündungsreaktion	Veränderung der Aktivität der NFkB. Umverteilung der Spurenelemente in die metabolisch aktiven Gewebe.	Selen, Zink
Wundheilung	Die Expression der Integrine der Keratinozyten, verantwortlich für ihre Zelladhäsion und ihre Migration, ist in vitro vom Zink abhängig.	Kupfer, Zink
Krebs	Zunahme der Neoplasien vom Typ Karzinom in geographischen Gegenden mit selenarmen Böden. Selen vermindert die mutagene Aktivität in vitro und in vivo zahlreicher karzinogener Substanzen.	Selen
Endokrinologie	Hypothyreoidismus bei Selenmangel, trotz korrektem Iodstatus, durch Blockierung der Deiodinase vom Typ I in der Leber.	Selen

- es verstärkt die Aktivität der immun-kompetenten Zellen;
- es schwächt die Virulenz der Viren.

Selen verändert die Funktion der Neutrophilen und der T- und NK-Lymphozyten. Bei Gesunden erhöht ein Zusatz von 200 µg pro Tag – d.h. etwa die sechsfache empfohlene Dosis – die Proliferation von Lymphozyten bei der Reaktion auf Substanzen, welche die Zellteilung anregen.

Zahlreiche Infektionen sind von einem Selenmangel begleitet, sei es bei Mensch oder Tier, so z.B. AIDS, Hepatitis B, Cocksackie-Virus B3, Keshan-Krankheit (Cocksackie B4). Gewisse Viren wie z.B. Influenza A verändern die antioxidative Situation im Wirtsorganismus mit einer Abnahme der Konzentrationen von Glutathion, Vitamin C und Vitamin E, was die endogene Abwehr aus dem Gleichgewicht bringt. Andererseits sind zahlreiche Retroviren, wie HIV, durch eine apoptotische Zytotoxizität charakterisiert, welche die Empfindlichkeit der Lymphozyten auf ROS erhöht. Die endogenen Antioxidantien blockieren diese Apoptose und vermindern gleichzeitig die virale Proliferation. Bei HIV-infizierten Patienten ist die Überlebenschance bei Selenmangel geringer, unabhängig von der Zahl der CD₄-Lymphozyten [29]. In vitro blockiert Selen die HIV-Aktivität. Die Abnahme der Inzidenz von Hepatitis B, welche bei Mensch und Tier mit Selenzusätzen erreicht wird, stellt ein weiteres Beispiel der Immunmodulation dar.

Die Virulenzzunahme des Cocksackie-B-Virus bei Mäusen mit Selenmangel, wobei Myokardläsionen auftreten, ist ein Beispiel für den

Einfluss des Selen auf die Stabilität des viralen Genoms. Diese Phänomen zeigt die Pathogenese von Kardiomyopathien bei der Keshan-Krankheit, bei welcher man heute eine kombinierte Ursache annimmt, ernährungsbedingt und infektiös: Der endogene Selenmangel verursacht eine Herzvergrößerung nur bei Patienten, die mit Cocksackie-Virus infiziert sind. Die Zugabe von Selen zum Speisesalz hat eine Abnahme der Häufigkeit von Kardiomyopathien gebracht.

Die Zusätze von Mikronährstoffen, insbesondere Selen, sind daher eine Massnahme, welche die Immunabwehr verbessern. Klinische Studien haben eine signifikante Abnahme der Infektion bei gesunden, alten Personen gezeigt, jedoch auch bei sehr stark gefährdeten Patienten wie z.B. bei schweren Verbrennungen.

Wundheilung

Kupfer, Eisen und Zink sind für die Wundheilung unentbehrlich. Kupfer ist für den Zellstoffwechsel essentiell als Co-Faktor der Lysyloxidase, welche zur Maturation des Kollagens beiträgt. Dieses kupferhaltige Enzym oxidiert die Überreste von Lysyl zu Kollagen, was zu Brücken zwischen den Fasern führt und die Wunde verfestigt.

Eisen ist für die Aktivität der Ribonucleotidreduktase notwendig und somit für die DNA-Synthese: es spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Zellvermehrung. Zudem verursacht ein Eisenmangel eine Inappetenz, die bis zur Anorexie führen kann. Die Anämie ist ein Spätzeichen des Eisenmangels.

Zellwachstum, Zellvermehrung und Wundheilung sind direkt vom Zink abhängig. Bei Verbrennungen, Verletzten und bei operierten Patienten nimmt die Konzentration an Kupfer, Selen und Zink in der Haut während der Wundheilung ab. Die frühzeitige intravenöse Zugabe von Spurenelementen wirkt sich bei Verbrennungen in einer Erhöhung der Gewebkonzentration von Selen und Zink aus.

Kürzlich erschienene Arbeiten erklären den günstigen Effekt des Zinks auf die Wundheilung. Im Ablauf der Wundheilung erfordert die Steuerung der Fibroblastenproliferation verschiedene Stoffe aus der Nahrung. Die Expression der Integrine durch die Keratinozyten, welche für ihre Wanderung und Zelladhäsion verantwortlich sind, wird in vitro stark von mehreren Spurenelementen stimuliert, vor allem durch Zink: Dies erklärt die Beschleunigung der Wundheilung, welche mit Zinkzugaben beobachtet wird.

Krebs

Selen ist besonders bei der Prävention verschiedener Krebsarten beteiligt. Im allgemeinen weisen Krebspatienten niedrigere Selenkonzentrationen im Blut auf als Gesunde. Neoplasien sind in Gegenden mit geringem Selengehalt im Boden häufiger, wobei eine umgekehrte Proportion zwischen der Selenaufnahme und dem Auftreten von Krebs besteht. In den Niederlanden zeigte eine Studie mit 3000 Probanden eine umgekehrte Relation zwischen dem Selenstatus und Neoplasien der Lunge. Eine griechische Studie hat eine signifikant niedrigere Konzentration in Blut und Haaren bei Krebspatienten gegenüber Kontrollpersonen nachgewiesen, unabhängig vom Krebsstadium. In Ex-Jugoslawien wirkt sich der niedrige Selengehalt im Boden auf die ganze Nahrungskette aus und zeigt sich in einem Selenmangel bei der Bevölkerung: Dieser endemische Mangel ist mit zwei Pathologien vergesellschaftet, der endemischen Balkannephropathie und mit Tumoren des Harntraktes. Wie zuvor besprochen, schützt Selen die Gewebe vor oxidativen Schaden über die Aktivität von GSHPx. Beim Tier konnte gezeigt werden, dass Selen die mutagene Wirkung zahlreicher bekannter (in vivo und in vitro wirksamer) Kanzerogene abschwächt. Dies vermutlich infolge seiner Rolle bei der Thioredoxin-Reduktase, einem selenhaltigen Enzym, welches die Aktivität der NFkB beeinflusst.

Eine Substitutionsstudie aus Nordamerika, welche 1312 Patienten mit Hautkrebs umfasst, konnte mit Zugaben von 200 µg Selen pro Tag (etwa die vierfache empfohlene Menge) im Vergleich mit Placebo zeigen, dass nach einigen Jahren die Häufigkeit von Lungen-, Darm- und

Prostatakrebs in signifikanter Weise (39%) sinkt mit einer parallelen Abnahme der Krebsmortalität.

Endokrinologie und Glukosestoffwechsel

Studien in Kropfendemie-Gebieten in Afrika ermöglichten, die Selenwirkung im Schilddrüsenstoffwechsel zu verstehen. Selen ist unentbehrlich für die Funktion der Deiodinasen vom Typ II in der Leber, welche für die periphere Wirkung von Thyroxin und Triiodthyronin (T3) verantwortlich sind. Im akuten oxidativen Stress (welcher das vorhandene Selen verbraucht) [47] oder bei Selenmangel sinkt die Aktivität der Deiodinase bei gleichzeitigem Anstieg des inaktiven Reverse-T3 und Verminderung des freien und totalen T3. Der Boden dieser Region im ehemaligen Kongo war arm an Iod und Selen, was verständlich macht, weshalb die Zugabe von Iod den Hypothyreoidismus nicht beheben konnte.

Der Glukosestoffwechsel ist von drei Elementen abhängig: Chrom, Zink und Vanadium. Die Wirkungen von Chrom und Zink sind seit langem bekannt, während die Rolle des Vanadiums erst kürzlich entdeckt wurde. Zink und Vanadium verhindern bei Stress einen Hyperinsulinismus, ebenso wie das Interleukin-1 (IL-1). IL-1 und Vanadium können Insulin während mehrerer Stunden ersetzen und den Glukosestoffwechsel steuern. Vanadium, dessen therapeutische Breite sehr eng ist, wirkt in einer insulinahnenden Wirkung in den Zielorganen und -geweben dieses Hormons: Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Leber. Zugaben von Vanadium normalisieren den Glukosespiegel bei Ratten mit Streptozocin-induziertem Diabetes. Vanadium, Zink und IL-1 verhindern den Zinkverlust der β -Zellen im Pankreas. Zink bildet mit Metallo-Thionein Komplexe in den β -Zellen, welche sie gegen die Peroxidation der ROS schützt. Zudem gehört Vanadium zu den Spurenelementen, welche die Aktivität von NFkB beeinflussen.

Schlussfolgerungen

In Europa, wo die Übergewichtigkeit immer häufiger wird, haben Ernährung und Nahrungsmittel dazu beigetragen, die Aufnahme von Mikronährstoffen in der Bevölkerung unter die empfohlenen Mengen zu reduzieren (ANC oder RDA). Diese Tendenz ist in der ganzen Welt verbreitet. Man kann sie unter dem Begriff «*dysnutrition*» zusammenfassen. Die Spurenelemente sind für die Funktion der antioxidativen Abwehr, die Immunantwort und die Entzündungsreaktion unentbehrlich. Epidemiologische Studien zeigen, dass eine ungenügende Aufnahme, insbesondere von Selen, mit einer

Tabelle 2. Übersicht der 12 essentiellen Spurenelemente (GSPHx = Glutathion-Peroxydase; SOD = Superoxid-dismutase), ihrer hauptsächlichsten biochemischen Funktionen, klinischen Wirkungen, Plasmakonzentrationen und empfohlenen Mengen bei normaler Ernährung (ANC) und künstlicher Ernährung [1, 3, 6, 49].

ET	biochemische Funktion	klinische Mangelerscheinungen	Normwerte für Plasma-Konzentrationen	ANC für Erwachsene	i.v.-Bedarf pro Tag bei Erwachsenen	akute Krankheitszustände mit erhöhtem Bedarf
B	Energiestoffwechsel, Mineralstoffwechsel (Ca, Mg) sowie Cu (Cu-Zn-SOD), Synthese von 17 β -Östradiol	ossäre Defekte? endokrinologische Veränderungen?	0,1–0,2 μ g/ml	1–13 mg	nicht bestimmt	unbekannt
Co	Bestandteil von Vitamin B ₁₂	perniziöse Anämie	0,1–0,3 μ g/l	\emptyset	3–5 μ g	unbekannt
Cr	Insulin-Aktivität, Stoffwechsel der Lipoproteine, genetische Expression	Glukoseintoleranz: Diabetes, Gewichtsverlust oder Wachstumsrückstand, periphere Neuropathien, Ataxie, Hypercholesterinämie	5–37 nmol/l	50–200 μ g*	10–15 μ g	totale parenterale Ernährung mit Glukoseintoleranz, Darmfisteln, entzündliche Darmerkrankungen?
Cu	Antioxidantien: Cu-Zn-Superoxiddismutase, Zöroluplasmin Ferroxidase), Elektronentransport: Zytochromoxidase Kollagensynthese, Elastin Myelinsynthese, Synthese der Katecholamine und der Neuropeptide, zelluläre Immunität	hypochrome Anämie, Gefässaneurysmen, kardiale Arrhythmien, Neutropenie, Knochendemineralisation, subperiostale Blutungen, Ataxie	15–25 μ mol/l	1,5–3 mg*	0,5–1,5 mg	schwere Verbrennungen, Darmfisteln
Fe	Sauerstofftransport: Hämoglobin, Myoglobin, Elektronentransport: Zytochrom, Immunität, Muskelstoffwechsel	Astenie, Konzentrationsstörungen, Muskelschwäche, verminderte IgA, IgM und Komplement, Anämie, Wachstumsrückstand, Risiko zu Frühgeburten	10–27 μ mol/l	10 mg	1,0–2,5 mg	Eisenmangelanämie
F	Knochenmineralisation und Bestandteil des Zahnschmelzes (Kalzium-Fluorid-Apatit)	Osteoporose, Zahnkaries	0,5–10,5 μ mol/l	1,5–4 mg	nicht bestimmt	unbekannt
I	Stoffwechsel von Thyroxin und Triiodthyronin	Hypothyreoidismus, Kropf, Kretinismus	0,3–0,47 μ mol/l	150 μ g	1–2 μ g/kg	unbekannt
Mn	Antioxidantien: Mn-SOD, Enzymaktivatoren: Hydrolasen, Karboxilasen, Kinasen, Transferasen	Insulin-resistenter Diabetes, Hypocholesterinämie, Knochen- und Knorpeldefekte, Gewichtsverlust, Wachstumsrückstand	7–19 nmol/l	2–5 mg	150–800 μ g	unbekannt
Mo	Xanthinoxidase (Stoffwechsel der DNA und der Harnsäure), Sulfoxidase (Schwefelstoffwechsel)	Intoleranz auf schwefelhaltige Aminosäuren, Tachykardie, Nachtblindheit, Lethargie, Koma, Nierensteine (Xanthin)	3–12 nmol/l	75–250 μ g	20–25 μ g	unbekannt
Se	Antioxidation durch die GSHPx (3 Formen: Zytosol, an Phospholipidmembran gebunden, im Plasma oder extrazellulär), Schilddrüsenstoffwechsel: 5'-Iodothyronin, Deiodinase Typ I in der Leber	Kardiomyopathien (Keshan-Krankheit), Hypothyreoidismus, Myopathien der Skelettmuskulatur, Skelettanomalien, Kaschin-Beck-Krankheit, Veränderungen an Haaren und Nägeln (Pseudoalbinismus), Sterilität: Veränderungen der Motilität und der Morphologie der Spermatozoiden, Krebs	0,8–2,6 μ mol/l	70 μ g	30–60 μ g	extrarenale Ausscheidung, ARDS («acute respiratory distress syndrome»), schwere Verbrennungen, Polytraumata, Sepsis, Pankreatitis?
V	Steuerung der Na/K-ATPase, Adenylatzyklase und Proteinkinase, Steuerung des Glukosestoffwechsels, Appetitregulation und Förderung der Glukoseabsorption im Gehirn	kardiovaskuläre Veränderungen, Glukoseintoleranz: Diabetes, Adipositas?	0,016–0,94 ng/ml	10–30 μ g	nicht bestimmt	unbekannt

Tabelle 2. Fortsetzung.

Zn Wirkung bei ca. 300 Enzymen (Bestandteil oder Co-Faktor) des Intermediärstoffwechsels oder der Proteinsynthese, Steuerung des Glukosestoffwechsels, zelluläre und humorale Immunität, genetische Transskription, Bestandteil von Hormonen (Insulin, Thyroxin etc.), Antioxidantien: Cu-Zn-SOD, Sehvermögen	Verlust der Geschmacksempfindung, Apathie, Nachtblindheit, Alopezie, Diarrhoe, Hautausschläge, Parakeratose, verminderte zelluläre und humorale Immunität, schwere bakterielle, virale und Pilzinfektionen, Störung der Wundheilung und des Wachstums, endokrine Störungen: Hypothyreoidismus, Hypogonadismus,	10–21 µmol/l	15 mg	3,0–6,5 mg	Diarrhoe, Darmfisteln, extrarenale Ausscheidung, katabole Situationen, Infektionen, schwere Verbrennungen, Leberinsuffizienz, Polytraumata
---	--	--------------	-------	------------	--

Quintessenz

- Die Aufnahme von Spurenelementen in der Ernährung, insbesondere von Eisen, Iod, Selen und Zink, ist für einen Grossteil der Bevölkerung in Europa geringer als die empfohlene Menge.
- Selen und Zink spielen eine essentielle Rolle in der Abwehr mit endogenen Antioxidantien. Die Situation beim Selen scheint ein entscheidender Faktor bei der Krebsentstehung zu sein.
- Die Vorbeugung von Mangelsituationen ist eine Aufgabe der öffentlichen Gesundheitspolitik und kann wirksam mit Zugaben in Zerealien (Eisen), im Speisesalz (Iod) und im Dünger (Selen) sowie mit Ernährungszusätzen bekämpft werden.
- Patienten mit schweren Erkrankungen zeigen oft einen veränderten Zustand in bezug auf Spurenelemente, insbesondere Selen. Dessen Substitution geht mit einer Abnahme von Infekt komplikationen und Organinsuffizienzen (wie Niereninsuffizienz) einher.

zunehmenden Häufigkeit an Krebserkrankung und kardiovaskulären Krankheiten verbunden ist.

Die kürzlich eingeführte Unterscheidung zwischen den Mengen an Spurenelementen, die einem Mangel vorbeugen und jenen Dosen, welche die Enzymfunktionen optimieren, erklärt, weshalb die ANC mehrmals nach oben korrigiert worden sind. Auf Grund der heutigen Erkenntnisse wird diese Tendenz vermutlich weitergehen; dies gilt auch für die Zusätze bei künstlicher Ernährung. Bei hospitalisierten Patienten mit akuten Erkrankungen ist der Bedarf an Spurenelementen infolge erhöhten Stoffwechsels und oxidativen Stresses erhöht. Diese Patienten müssen oft künstlich ernährt werden, so dass die Zugaben konsequent zu beachten sind. Für die allgemeine Bevölkerung lohnt es sich, die Resultate von laufenden Studien abzuwarten (z.B. SU.VI.MAX), um eine generelle Substitution von antioxidativ wirkenden Spurenelementen zu fordern. Immerhin darf als gesichert angenommen werden, dass die alleinige Zugabe von Vitaminen ungenügend ist, welche die antioxidative Abwehr und die Immunreaktionen wirksam verstärken könnte. (Übersetzung: Dr. med. Martin Schilt)

Literatur

- 1 WHO. Trace elements in human nutrition and health. In: WHO, ed. Geneva: WHO;1996.
- 2 King J. The need to consider functional endpoints in defining nutrient requirements. *Am J Clin Nutr* 1996;63:983S–4.
- 3 Fleury Y, van Melle G, Woringer V, Temler E, Gaillard RC, Portmann L. Apport iodé et prévalence du goitre chez les adolescents dans le canton de Vaud. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1831–8.
- 4 Rayman MP. Dietary selenium: time to act. *BMJ* 1997;314:387–8.
- 5 Herberg S, Galan P, Preziosi P, Roussel AM, Arnaud J, et al. Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:3–20.
- 6 Berger MM, Chioléro RL. Key vitamins and trace elements in the critically ill. In: Cynober L, Moore F, eds. *Nutrition and Critical Care*. Vol. 8. Basel: Karger;2003. p.99–118.
- 7 Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807–13.
- 8 Ding HQ, Zhou BJ, Liu L, Cheng S. Oxidative stress and metallothionein expression in the liver of rats with severe thermal injury. *Burns* 2002;28:215–21.
- 9 Levander OA, Beck MA. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biol Trace Elem Res* 1997;56:5–21.
- 10 Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1957–63.

Weitere Literaturangaben sind bei der Autorin erhältlich.