

# **Bakkalaureatsarbeit**

im Rahmen der Lehrveranstaltung

**Physiologie**

zum Thema

**Eisenmangelanämie**

eingereicht bei:

Dr. Anna Gries

von:

Sandra Pirchheim, 0533232

Medizinische Universität Graz

28.06.2009

Jahr der Vorlage 2009

## **Ehrenwörtliche Erklärung:**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bakkalaureatsarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Graz, am 28.Juni 2009

Unterschrift

# Inhaltsverzeichnis

---

Einleitung.....	Seite 6
1. Erythrozyten.....	Seite 9
1.1. Zahl und Morphologie der Erythrozyten .....	Seite 9
1.2. Erythropoese .....	Seite 9
1.3. Lebensdauer und Abbau der Erythrozyten.....	Seite 10
1.4. Stoffwechsel der Erythrozyten.....	Seite 10
1.5. Osmotische Formveränderungen der Erythrozyten und Hämolyse .....	Seite 11
1.6. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.....	Seite 11
2. Hämoglobin.....	Seite 12
2.1. Verbindungen des Hämoglobins .....	Seite 12
2.2. Hämoglobinkonzentration im Blut und Erythrozyten-Kenngrößen.....	Seite 13
3. Eisen.....	Seite 14
3.1. Geschichtliches .....	Seite 14
3.2. Eisen in der Chemie .....	Seite 14
3.3. Vorkommen und Funktionen im Körper.....	Seite 15
3.4. Bedarf.....	Seite 15
3.5. Grundlagen des Eisenstoffwechsels.....	Seite 15
3.6. Physiologie des Eisenstoffwechsels.....	Seite 16
3.6.1. Hepcidin als Regulator der intestinalen Eisenresorption .....	Seite 17
3.7. Transport.....	Seite 18
3.8. Speicherung und Ausscheidung .....	Seite 18
3.9. Funktionen .....	Seite 19
3.9.1. Sauerstofftransport und Speicherung.....	Seite 19
3.9.2. Elektronentransport.....	Seite 19
3.9.3. Oxidation und Reduktion.....	Seite 19
4. Anämien .....	Seite 20
4.1. Definition .....	Seite 20
4.2. Epidemiologie .....	Seite 20
4.3. Ätiologie und Pathogenese.....	Seite 20
4.4. Symptome .....	Seite 21
4.5. Diagnostik.....	Seite 22
4.6. Therapie .....	Seite 22
5. Mangelanämien.....	Seite 23

6. Eisenmangelanämie .....	Seite 24
6.1. Definition und Stadien des Eisenmangels.....	Seite 24
6.2. Epidemiologie.....	Seite 25
6.3. Ätiologie und Pathogenese.....	Seite 25
6.4. Risikogruppen.....	Seite 26
6.4.1. Menstruierende und schwangere Frauen.....	Seite 26
6.4.2. Kinder und Jugendliche .....	Seite 27
6.4.3. Ältere Menschen .....	Seite 27
6.4.4. Blutspender .....	Seite 28
6.4.5. Sportler.....	Seite 28
6.4.6. Vegetarier und Veganer .....	Seite 28
6.5. Symptome .....	Seite 28
6.6. Diagnostik und Parameter des Eisenstoffwechsels.....	Seite 29
6.6.1. Blutbild .....	Seite 29
6.6.2. Hypochrome Erythrozyten.....	Seite 30
6.6.3. Retikulozytenhämoglobin .....	Seite 30
6.6.4. Knochenmark.....	Seite 30
6.6.5. Serumeisen.....	Seite 30
6.6.6. Ferritin.....	Seite 31
6.6.7. Transferrinsättigung .....	Seite 31
6.6.8. Lösliche Transferrinrezeptoren und TfR-F-Index.....	Seite 31
6.6.9. Zinkprotoporphyrin.....	Seite 32
6.7. Differentialdiagnose.....	Seite 32
6.8. Therapie .....	Seite 34
6.9. Verlauf und Prognose .....	Seite 36
7. Ernährung.....	Seite 37
7.1. Bedeutung einer ausgewogenen Ernährung in Mangelzuständen.....	Seite 37
7.2. Vegetarische und veganische Ernährungsformen .....	Seite 39
8. Hämochromatose .....	Seite 40
8.1. Definition .....	Seite 40
8.2. Epidemiologie.....	Seite 40
8.3. Ätiologie und Pathogenese.....	Seite 40
8.4. Symptome .....	Seite 41
8.5. Diagnostik.....	Seite 41

8.6. Differentialdiagnose.....	Seite 42
8.7. Therapie .....	Seite 42
8.8. Verlauf und Prognose .....	Seite 43
8.9. Komplikationen.....	Seite 43
Zusammenfassung.....	Seite 44
Glossar .....	Seite 46
Literaturverzeichnis .....	Seite 48
Abbildungsverzeichnis.....	Seite 49

# Einleitung

---

Die Eisenmangelanämie ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen des Menschen, wovon zirka 30% der Weltbevölkerung betroffen sind. Da sie meistens symptomlos verläuft, wird sie sehr oft spät oder gar nicht diagnostiziert.

Auch in meinem Fall wurde im Herbst 2007 ein schwerer Eisenmangel nur zufällig durch den Hausarzt festgestellt, da ich sehr blass wirkte und über Kälteüberempfindlichkeit berichtete. Das Blutbild bestätigte dann seinen Verdacht, denn der Hämoglobingehalt lag unter 10g/dl und die Erythrozytenzahl war ebenfalls vermindert. Mein Hausarzt erklärte sich die Erkrankung durch eine Mangelernährung, da ich nur sehr wenig Fleisch, vor allem Rindfleisch, zu mir genommen habe und dieses wiederum einen der Hauptlieferanten von Eisen darstellt. Behandelt wurde meine Anämie durch Eisentabletten (Ferretab) und zusätzlich wurde mir angeordnet, meine Ernährung dahingehend zu ändern, mehr dunkles Fleisch und eisenhaltiges Gemüse zu essen.

Im Februar 2008 wurde ich aufgrund von Magenkrämpfen, Bluterbrechen und Verdauungsstörungen zu einem Facharzt überwiesen, der bei mir eine Gastroskopie durchführte. Es wurde eine erosive Gastritis diagnostiziert, die durch das Bakterium *Helicobacter pylori* verursacht worden war. Die Behandlung erfolgte mittels Protonenpumpenhemmer (Pantoprazol Sandoz) und zwei Antibiotika zur Eliminierung des Bakteriums. Schnell trat eine Besserung der Magenbeschwerden ein und auch die Kontroll-Gastroskopie im Juli 2008 bestätigte den Therapieerfolg der medikamentösen Behandlung. Mir wurde lediglich gesagt, dass mein Magen zu einer vermehrten Säureproduktion neigt und ich deshalb auf Alkohol und auf Getränke mit Kohlensäure verzichten sollte.

Längere Zeit war ich so gut wie beschwerdefrei, doch noch im Herbst 2008 klagte ich erneut über Magenbeschwerden und erbrach Blut. Mein Bauch war aufgebläht und hart und ich konnte nicht viel mehr außer Brot und Suppe essen. Jegliches Gemüse oder Obst führte zu Blähungen und bereitete mir Schmerzen. Der Hausarzt verwies mich noch am selben Tag ins LKH Weiz, wo eine Notfall-Gastroskopie durchgeführt wurde. Der Arzt diagnostizierte jedoch keine Auffälligkeiten der Magenschleimhaut, des Ösophagus oder des Duodenums. Zusätzlich wurden kleine Gewebeproben aus der Schleimhaut entnommen und auf das Bakterium *H. pylori* hin untersucht, die sich als negativ herausstellten. Wieder wurde mir die doppelte Menge an Protonenpumpenhemmern verschrieben, die Abhilfe verschaffen sollten.

Im Laufe der Zeit habe ich dann sämtliche Allergietests, einen Fruktose-Toleranz-Test und einen Laktose-Test gemacht, doch alle führten zu einem negativen Ergebnis. Mittlerweile habe ich mich mit den Schmerzen im Oberbauch auseinandergesetzt und versuche sie, so gut wie möglich, mit der

Ernährung zu verhindern. Das Bluterbrechen jedoch bereitet mir sehr große Sorgen, weil es dafür einen Grund geben muss, den man scheinbar aber nicht ausfindig machen kann.

Auch meine Eisenmangelanämie und mein schlechtes Blutbild rückten durch meine Magenerkrankung in den Hintergrund und dürften sich vermutlich noch verschlechtert haben, da Protonenpumpenhemmer die Aufnahme von Eisen im Dünndarm zusätzlich reduzieren. Bisher konnte kein Arzt die wirkliche Ursache meiner Magenbeschwerden ausfindig machen, da durch die Diagnostik nichts festzustellen ist. Stattdessen werde ich immer durch irgendwelche aussagegelosen Erklärungen getröstet und weiter überwiesen.

Im Februar 2009 kontaktierte ich schlussendlich einen Internisten, der meine Bauchbeschwerden abklären sollte. Neben dem Ultraschall und einer Gastroskopie führte er auch zahlreiche Bluttests durch. Er diagnostizierte eine chronische Refluxerkrankung, eine kleine Hiatushernie und einen Speichereisenmangel mit einem Serumferritinwert von 18 ng/dl, einem Hämoglobin von 11,5 g/dl und einer reduzierten Erythrozytenzahl von 3,93 T/l. Zur Behandlung verschrieb er mir wieder Protonenpumpenhemmer bei Bedarf und gab mir sehr viele diätische Empfehlungen. Mein Eisenmangel benötigt noch keine medikamentöse Intervention, da es sich um eine leichte Form handelt, die man mit der richtigen Ernährung gut ausgleichen kann.

Durch meine persönliche Krankengeschichte hat die Auswahl des Themengebietes für meine Bakkalaureatsarbeit eine enorme Bedeutung und sollte mir helfen, mich mit meiner Erkrankung näher zu beschäftigen und auseinanderzusetzen. Da auch viele andere Menschen auf der Welt von diesem Mangel betroffen sind und es ein weit verbreitetes Problem in Entwicklungsländern darstellt, möchte ich mich mit den folgenden Fragen näher beschäftigen:

- Wer unterliegt primär der Gefahr, einen Eisenmangel auszubilden?
- Wie kann man aus ernährungsphysiologischer Sicht gegen diese Mangelkrankung vorgehen?

Zu Beginn meiner Arbeit bin ich auf die Erythrozyten eingegangen, da das Eisen einen wichtigen Stellenwert in der Bildung des roten Blutfarbstoffes, des Hämoglobins einnimmt.

Das zweite Kapitel handelt vom Hämoglobin, welches ein wichtiger Bestandteil des Erythrozyten ist und in dem das Eisen als zweiwertiges Atom vorliegt.

Danach habe ich das Spurenelement Eisen in groben Zügen beschrieben und bin vor allem auf die Physiologie, den Transport und die Speicherung des Eisens näher eingegangen.

Die anschließenden Teile meiner Arbeit widmete ich ganz der Pathologie, indem ich hauptsächlich die Eisenmangelanämie als eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen beschrieben habe. Da

Menschen nicht nur Eisenmangelzustände aufweisen, sondern auch von Überladungsstörungen betroffen sind, bin ich im letzten Teil meiner Arbeit noch auf die Hämochromatose eingegangen.

# 1. Erythrozyten

## 1.1 Zahl und Morphologie der Erythrozyten

Erythrozyten sind runde, bikonkave und kernlose Scheiben mit einem mittleren Durchmesser von  $7,5\mu\text{m}$  (*Normozyten*), einer Randdicke von  $2\mu\text{m}$  und weisen im Zentrum eine Dicke von  $1\mu\text{m}$  auf. Die Erythrozytendurchmesser variieren aber erheblich, wie man auf einer Price-Jones-Kurve deutlich erkennen kann. Kommt es zu einer pathologischen Verschiebung nach rechts, spricht man von einer *Makrozytose*, wobei die Erythrozytenzahl mit einem Durchmesser von  $>8\mu\text{m}$  zugenommen hat. Eine *Mikrozytose* hingegen, bedeutet eine Verschiebung der Price-Jones-Kurve nach links. Hier haben sich die Erythrozyten mit einem Durchmesser von  $<6\mu\text{m}$  vermehrt. Bei gleichzeitig vermehrten Makro- und Mikrozyten flacht die Price-Jones-Kurve immer weiter ab. In diesem Fall liegt eine *Anisozytose* vor. Der Mann besitzt durchschnittlich 5,1 Millionen Erythrozyten, während die Frau einen Erythrozytenpool von 4,6 Millionen in  $1\mu\text{l}$  Blut aufweist. Die kernlosen Zellen haben ein außergewöhnliches Fließverhalten im Blut, denn sie erweisen sich in den Kapillaren als sehr gut verformbar. Das mittlere Zellvolumen (MCV) beträgt  $92\text{fl}$  und ist in der Diagnostik einer Anämie von großer Bedeutung.

## 1.2. Erythropese

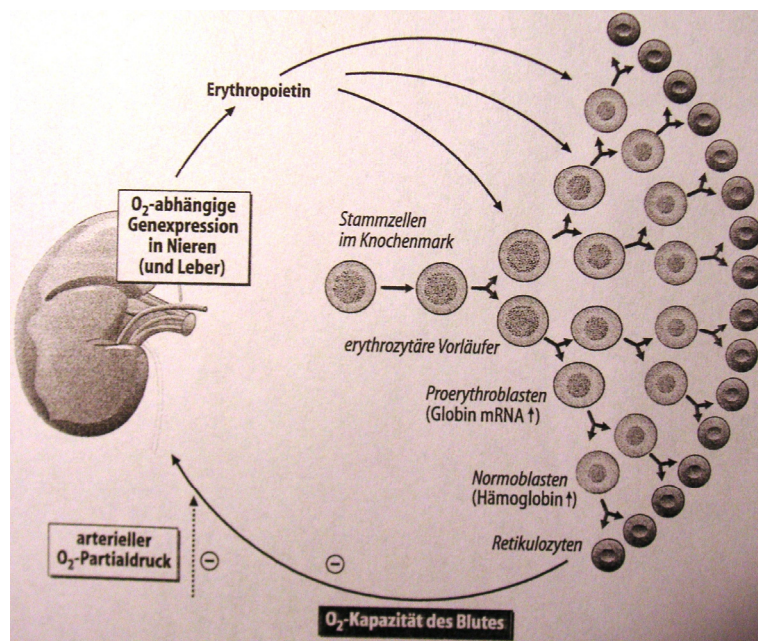


Abb. 1: Regelkreis der Erythropese (Schmidt & Lang 2007, p.532)

Die Bildung von Erythrozyten und auch aller anderen Blutzellen übernimmt im Körper das rote Knochenmark, welches sich beim Erwachsenen in den platten Knochen und in den Enden der langen Röhrenknochen befindet. Hier werden pluripotente somatische Stammzellen gebildet, die sich über determinierte Stammzellen in erythroid-determinierte Vorläuferzellen umwandeln. Diese sind Bestandteil des Proliferationspools (CFU-Zellen = colony forming uni cells), in dem alle

determinierten Vorläuferzellen vereinigt sind. Eine weitere Differenzierung dieser Vorläuferzellen in Proerythroblasten, Erythroblasten und Normoblasten nimmt weitere 4-6 Tage in Anspruch und wird durch das Hormon Erythropoietin (EPO) reguliert. Zu den stimulierenden Faktoren der Erythropoese zählen Androgene, Wachstumshormone und Thyroxin. Vom Abschluss der Erythropoese spricht man, wenn der pyknotische Zellkern aus den Normoblasten ausgestoßen wurde, was man in der Fachsprache „Enukleation“ nennt. Die kernlosen Erythrozyten wandern in den Blutkreislauf und verlieren somit die Fähigkeit zur Zellteilung.

Die Vorstufen der ausgereiften roten Blutkörperchen werden als Retikulozyten bezeichnet. Sinkt der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe, wird das in der Niere produzierte Hormon Erythropoietin ausgeschüttet, welches im roten Knochenmark die Erythropoese anregen kann.

### **1.3. Lebensdauer und Abbau der Erythrozyten**

Die Erythrozyten kreisen bis zu 120 Tage in der Blutbahn und werden dann von den Zellen des mononukleären Phagozytensystems in Milz, Leber und Knochenmark abgebaut. Die Abbaurrate beträgt 0,8% in 24 Stunden, das bedeutet, dass beim Erwachsenen 160 Millionen Erythrozyten in einer Minute wieder neu gebildet werden. Gealterte Erythrozyten weisen eine reduzierte Enzymaktivität, unflexible Zellmembranen und auch einen beeinträchtigten Zellstoffwechsel auf. Bei der Phagozytose werden sie durch Retikulumzellen und Makrophagen abgebaut, wobei das daraus entstandene Abbauprodukt Bilirubin zur Leber gebracht und über Gallenwege und Darm ausgeschieden wird. Andere Proteinbestandteile und auch das Eisen verbleiben im Blutkreislauf und können erneut verwertet werden.

### **1.4. Stoffwechsel der Erythrozyten**

Während die kernhaltigen Vorstufen und die Retikulozyten noch einen oxidativen Stoffwechsel aufweisen, besitzen die reifen Erythrozyten einen ganz speziellen Energiestoffwechsel. Hierbei spricht man von einem glykolytischen Abbau der Glukose, wobei die Glykolyse und der Pentosephosphatzyklus die einzigen Energielieferanten des Erythrozyten sind. Wenn man von der Glykolyse spricht, meint man auch noch den 2,3- Bisphosphoglyceratzyklus, bei dem der Hauptanteil der Glukose abgebaut wird und die Reduktionsäquivalente  $\text{NADH}_2$  und  $\text{NADPH}_2$  entstehen. Sie werden benötigt um Glutathion aufbauen zu können, welches oxidationsempfindliche SH-Gruppen von Enzymen, von Hämoglobin und der Erythrozytenmembran schützen kann.  $\text{NADH}_2$  besitzt ebenfalls die Fähigkeit, das ständig entstehende Methämoglobin zu reduzieren.

## 1.5. Osmotische Formveränderungen der Erythrozyten und Hämolyse

Da die Erythrozyten eine sehr hohe Eiweißkonzentration aufweisen, besitzen sie einen höheren kolloidosmotischen Druck als das Blutplasma. Die Ionenkonzentration liegt aber unter derjenigen des Plasmas, welche durch einen aktiven Ionentransport, der  $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -ATPase in der Membran der kernlosen Scheiben, bewerkstelligt wird. Wird der Ionentransport gehemmt, kommt es im Zellinneren durch die hohe Eiweißkonzentration zu einem osmotischen Überdruck. Dadurch gelangt Wasser in die Zelle, der Erythrozyt schwillt an und seine Membran wird für das Hämoglobin durchlässig. Sobald das Hämoglobin vom Erythrozyten in das Plasma übertritt, spricht man von Hämolyse.

Befindet sich der Erythrozyt in einer Lösung, deren osmotischer Druck niedriger als der des Blutplasmas (hypotone Lösung) ist, dringt ebenfalls Wasser in die Zelle. In diesem Fall nimmt der Erythrozyt eine kugelförmige Gestalt an und wird zum Sphärozyten.

Umgekehrt weist der Erythrozyt in einer hypertonen Lösung mit erhöhtem osmotischen Druck unter Faltung seiner Membran eine Stechapfelform auf. Bei diesem Vorgang strömt Wasser aus der Zelle aus.

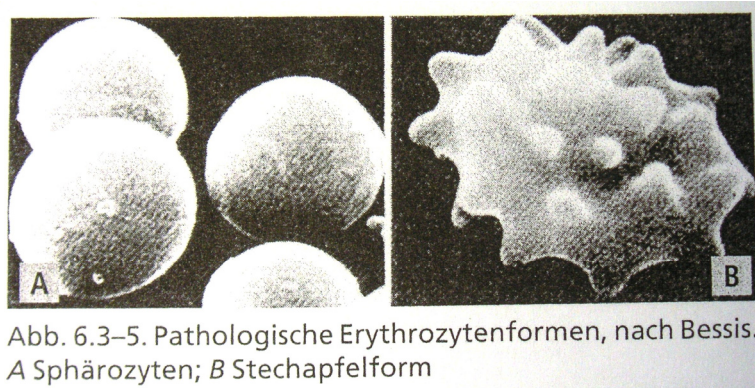


Abb. 6.3-5. Pathologische Erythrozytenformen, nach Bessis.  
A Sphärozyten; B Stechapfelform

Abb. 2: Sphärozyten und Stechapfelform  
(Thews et al. 2007, p.138)

## 1.6. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Bei dieser Bestimmungsmethode wird Venenblut in Spezialpipetten aufgezogen und nach einer Stunde wird die Höhe des Blutplasmas anhand von Säulen abgelesen.

Nachdem die Blutprobe mit Citrat gerinnungsunfähig gemacht worden ist, sinken die zellulären Bestandteile des Blutes aufgrund ihrer höheren Dichte schneller zu Boden als das Blutplasma. Im Normalfall beträgt die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beim Mann max. 10 mm und bei der Frau max. 15 mm pro Stunde. Alle Überschreitungen dieser Werte werden als pathologisch angesehen, wobei die Ursache meist in einer Zusammenballung der Erythrozyten zu so genannten Agglomeraten liegt. Bei dieser Agglomeration verbinden sich bestimmte Plasmaproteine zu geldrollenartigen oder klumpigen Gebilden und weisen somit eine höhere Sedimentationsgeschwindigkeit auf als einzelne Erythrozyten. (Thews et al. 2007, pp.135-138)

## 2. Hämoglobin

Das Hämoglobin, als roter Blutfarbstoff, ist der wohl wichtigste Bestandteil des Erythrozyten und seine Hauptfunktionen liegen im Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport und in der Pufferfunktion des Blutes.

Dieses Chromoprotein wird aus vier Polypeptidketten mit je einer Farbstoffkomponente, die als Häm bezeichnet wird, aufgebaut. Seine kugelförmige Gestalt kommt durch die Tertiär- und Quartärstruktur zustande, wobei die Hämgruppen oberflächlich eingelagert sind. Ein Hämoglobinmolekül besteht aus vier Farbstoffkomponenten, die ein Protoporphyringerüst enthalten, mit einem Eisen als Zentralatom, welches zweiwertig vorliegt. Jedes dieser

Protoporphyringerüste beinhaltet wieder vier Pyrrolringe, die über Methinbrücken miteinander in Verbindung stehen und Seitenketten tragen. Wird das Eisen in die zwei Haupt- und Nebervalenzen eingebaut, spricht man vom Häm.

Der größte Teil des Hämoglobins besteht aus Eiweißkomponenten, wobei das Hämoglobin des Erwachsenen aus zwei  $\alpha$ -Polypeptid-Ketten und zwei  $\beta$ -Polypeptid-Ketten aufgebaut wird.

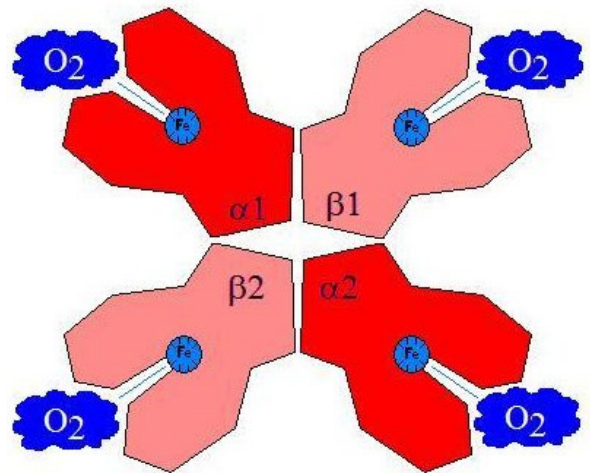


Abb. 3: Modell des Hämoglobinmoleküls  
(Henner 2009)

### 2.1. Verbindungen des Hämoglobins

Sauerstoff kann sich an das Eisenatom im Zentrum des Häms, welches in der zweiten Oxidationsstufe ( $\text{Fe}^{\text{II}}$ ) vorliegt, koordinativ anlagern. Hierbei wird das Hämoglobin (Hb) zum Oxyhämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ), ohne die Oxidationsstufe des Eisens zu verändern. Dieser Vorgang wird als Oxygenierung bezeichnet. Kommt es zu einer  $\text{O}_2$ -Abspaltung, spricht man von Desoxygenierung.

Nicht nur Sauerstoff kann sich ohne Wertigkeitsänderung an das Eisenatom binden sondern auch Kohlenmonoxid. Das Produkt bezeichnet man als Kohlenmonoxidhämoglobin (Carboxyhämoglobin,  $\text{HbCo}$ ).

Methämoglobin (Hämoglobin), welches nicht mehr zum Sauerstofftransport fähig ist, entsteht, wenn zweiwertiges in dreiwertiges Eisen übergeht. Hierbei spricht man von Oxidation, wobei nur 0,5 bis 1% des gesamten Hämoglobins in oxidierte Form vorliegen. Methämoglobin wird durch die NADH-abhängige Methämoglobinreduktase reduziert, denn 40-60% an Methämoglobin können zu Atemnot und Zyanose führen und 60-80% sind bereits tödlich.

## 2.2. Hämoglobinkonzentration im Blut und Erythrozyten-Kenngrößen

Die Hämoglobinkonzentration (cHb) beträgt beim Mann um die 158 g/l und bei der Frau rund 140 g/l, wobei die Werte individuell verschieden sein können. Beim Neugeborenen z.B. fällt der Wert 195 g/l innerhalb des ersten Lebensjahres auf 115 g/l ab, um dann wieder langsam auf den Wert des Erwachsenen anzusteigen. Der Grund hierfür ist, dass Feten gleich wie Personen, die sich in großen Höhen aufhalten (> 3000 m) eine sehr hohe Hämoglobinkonzentration aufweisen. In beiden Fällen passt sich der Körper an das verminderte Sauerstoff-Angebot an und gewährleistet somit die optimale Versorgung der Organe.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist die mittlere korpuskuläre Hämoglobin- Konzentration (MCHC), wobei cHb durch den Hämatokritwert dividiert werden muss. Er sollte einen Mittelwert von 335 g/l ergeben.

Ebenfalls kann die mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Masse (MCH) berechnet werden, indem man die Hämoglobinkonzentration (cHb) durch die Erythrozytenzahl dividiert. Dieser Wert sollte 31 pg betragen, stellt eine wichtige Kenngröße für die Beurteilung der Blutbildung dar und besitzt Aussagekraft in der Abgrenzung der verschiedenen Anämieformen. Besitzen die Erythrozyten normale MCH-Werte, werden sie als *normochrom* bezeichnet. Bei einer Erniedrigung spricht man von *hypochromen*, bei einer Erhöhung von *hyperchromen* Erythrozyten. (Thews et al. 2007, pp.139-142)

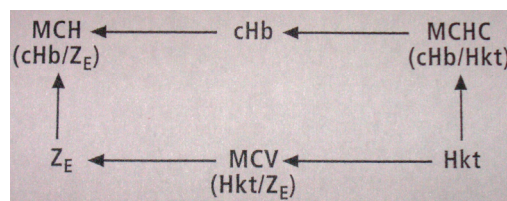


Abb. 4: Die Berechnungsbeziehungen der o.a. Kenngrößen  
(Thews et al. 2007, p.142)

### 3. Eisen

---

#### 3.1. Geschichtliches

- 1681:** SYDENHAM setzte als erster Eisen in der Medizin ein.
- 1832:** FODISCH beschrieb das Krankheitsbild einer Anämie mit einem niedrigen Eisengehalt.
- 1936:** REIMANN et al. stellten fest, dass Eisen ein Bestandteil des Hämoglobins ist.
- 1974:** HOMBERG und LAURELL entdeckten, dass Eisen im Plasma-Transferrin enthalten ist.
- 1953:** SCHODEN et al. fanden heraus, dass das Ferritin eine Speicherform von Eisen darstellt.
- 1974:** SIMES et al. entdeckten, dass das Molekül Transferrin als Transportmedium für Eisen im Blut auftritt. (Elmadfa & Leitzmann 1988, p.196)

Weitere Meilensteine in der Erforschung des Eisenstoffwechsels:

- 1987/8:** HENTZE und KLAUSNER entdeckten die IRPs als Kontrollproteine der Translation und der Stabilität der mRNA von Ferritin und Transferrinrezeptoren.
- 1996:** identifizierten FEDER et al. die C282Y-Mutation im HFE-Gen als Ursache der hereditären Hämochromatose Typ 1.
- 1997:** GUNSHIN et al. entdeckten den DMT1, der für den Eisentransport im Darm verantwortlich ist.
- 1998/2000:** McKIE beschrieb den IRE1/Ferroportin als basolateralen Eisentransporter.
- 2001:** ANDREWS, PIGEON et al. und NICOLAS et al. identifizierten das Heparin und seinen Zusammenhang mit der Eisenüberladung. (Nielsen 2008)

#### 3.2. Eisen in der Chemie

Eisen findet man im Periodensystem in der 8. Nebengruppe und es besitzt ein Atomgewicht von 55,847 g. Es kann Wertigkeiten von -2 bis +6 annehmen, wobei es im menschlichen Organismus nur als zweiwertiges und dreiwertiges Ion vorliegt. Das zweiwertige Eisen wird in wässriger Lösung sofort zu einem schwer löslichen  $\text{Fe}^{3+}$ -Hydroxid umgewandelt, deshalb besitzen Organismen bestimmte Proteine und niedermolekulare Chelatoren, die Eisen binden und biologisch verfügbar machen können.

Eisen, als vierthäufigstes Element der Erdkruste, kommt meist als Hämatit, Limonit oder Magnetit vor. Diese Erze werden zu metallischem Eisen verarbeitet und finden in der Schwerindustrie oder als Magnetbänder ihre Verwendung. (Biesalski et al. 2002, p.137)

### **3.3. Vorkommen im Körper**

Eisen ist mengenmäßig das wohl wichtigste Spurenelement im menschlichen Organismus. Spurenelemente benötigt der Körper zwar nur in kleinen Mengen, jedoch sind sie für uns unentbehrlich, denn ohne sie könnten klinisch relevante Mangelkrankungen auftreten. (Schmidt & Lang 2007, p.856) Die Eisenkonzentration beträgt beim Menschen etwa 50 mg/kg Körpergewicht, wobei das Eisen meist in komplex gebundener Form vorliegt und verschiedene Funktionen ausübt. Erstens ist Eisen ein Bestandteil der Hämproteine wie Hämoglobin und Myoglobin, in denen das Eisen zweiwertig vorliegt. Bis zu 80% des Gesamteisenbestandes können ins Hämoglobin eingebaut werden, welches für den Sauerstofftransport verantwortlich ist. 4% des Eisens gehen an das Myoglobin, welches Sauerstoff im Gewebe speichern und bei Bedarf abgeben kann.

Zweitens spielt Eisen in der Atmungskette eine bedeutende Rolle, wobei es in Cytochrome eingebaut wird. In diesen Coenzymen wird  $\text{Fe}^{\text{III}}$  in die zweiwertige Form überführt.

Auch in weiteren Enzymen wie Peroxidasen, Katalasen, Oxygenasen kommt Eisen als dreiwertiges Ion vor. (Elmadfa & Leitzmann 1988, pp.196-197)

### **3.4. Bedarf**

Die benötigte Zufuhrmenge leitet sich aus dem täglichen Eisenverlust und der Resorptionsrate von 10-20% des Angebots ab. Infolgedessen empfiehlt man Säuglingen und Kleinkindern 1 mg Fe/kg/d Körpergewicht und Frühgeborenen eher 2 mg/d/kg Körpergewicht aufzunehmen. Jugendliche benötigen eine größere Eisenzufuhr, da durch das Wachstum die Hämoglobinkonzentration von 135 auf 150 g/l steigt. Männer benötigen es für den Muskelaufbau und junge Frauen müssen ihre Eisenverluste durch die Menstruationsblutungen kompensieren.

Schwangeren, sowie männlichen und weiblichen Heranwachsenden empfiehlt man eine tägliche Eisenzufuhr von 10, 12 und 15 mg/d, wobei erwachsene Männer und Frauen nach der Menopause mit 10 mg/d in der Nahrung auskommen. (Biesalski et al. 2002, p.138)

### **3.5. Grundlagen des Eisenstoffwechsels**

Der menschliche Organismus will seinen Eisenbestand möglichst konstant halten, wobei eine aktive Ausscheidung von Eisen nicht möglich ist. Einmal verloren gegangenes Eisen lässt sich nicht so leicht wieder ersetzen. Aus diesem Grund ist die Eisenmangelanämie eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen der Bevölkerung. Auf der anderen Seite kann überflüssiges Eisen im Körper zu schweren, lebensbedrohlichen Eisenüberladungsstörungen führen.

Ein Erwachsener verfügt über 3-5 g Eisen, wobei ca. 75% (35-40 mg/kg) auf funktionell aktive Verbindungen, wie den Eisen-Porphyrin-Komplex des Hämoglobins und des Myoglobins entfallen

und die restlichen 25% (10-15 mg/kg) sind in proteingebundener Form als Ferritin und Hämosiderin innerhalb der Zelle gespeichert und nicht am Stoffwechsel beteiligt. (Classen et al. 2004, p.706)

### 3.6. Physiologie des Eisenstoffwechsels

Durch die tägliche Nahrung kann der Mann 10 mg Eisen und die Frau bis zu 20 mg Eisen aufnehmen. In Mangelzuständen (z.B. nach Blutungen) kann der Anteil an absorbiertem Eisen bis zu 25% des Körpereisenbestandes betragen. Eisen aus tierischen Nahrungsquellen wie Fleisch, Fisch, Geflügel liegt vorwiegend gebunden in den Proteinen Myo- und Hämoglobin vor und kann sehr gut aufgenommen werden. Das pflanzliche Eisen der vegetarischen Kost jedoch ist komplex an die Phytinsäure in Getreideprodukten, an Oxalsäure oder an Tannine gebunden und weist nicht so

eine gute Bioverfügbarkeit auf wie das Fleisch-Eisen. (Schmidt & Lang 2007, pp.895-896)

Die Eisenaufnahme erfolgt hauptsächlich im Duodenum, aber auch das obere Jejunum kann mitbeteiligt sein. Beide Formen des Nahrungseisens, sowohl das zweiwertige Häm-Eisen als auch das ionisierte Eisen können resorbiert werden, wobei das

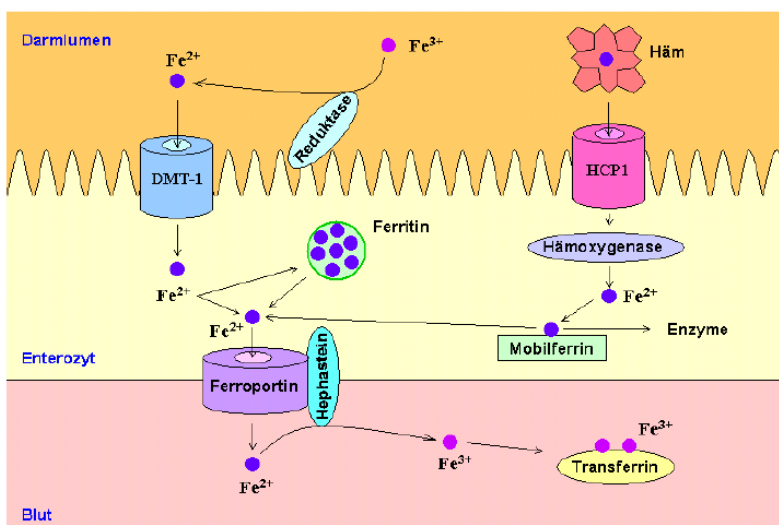


Abb. 5: Eisenresorption (Hastka et al. 2007, p.2)

pflanzliche Eisen überwiegend als  $Fe^{3+}$  vorliegt. (Hastka et al. 2007) Da nur zweiwertiges Eisen aufgenommen werden kann, muss das dreiwertige Eisen zuerst im sauren Magenmilieu aus der Nahrung herausgelöst und dann zur zweiwertigen Form reduziert werden. Reduzierende

Bedingungen schaffen hier Bestandteile der Nahrung wie Vitamin C, Zitrat, SH-Gruppen in Proteinen oder auch die Ferrireduktase im Bürstensaum. Durch die Salzsäure im Magen lagert sich auch Muzin an, wodurch es im Duodenum gut löslich gehalten werden kann. Anschließend wird das pflanzliche (Non-Häm) Eisen über einen  $Fe^{2+}$ ,  $H^+$  - Symporter vom Typ DMT1 = DCT1 der

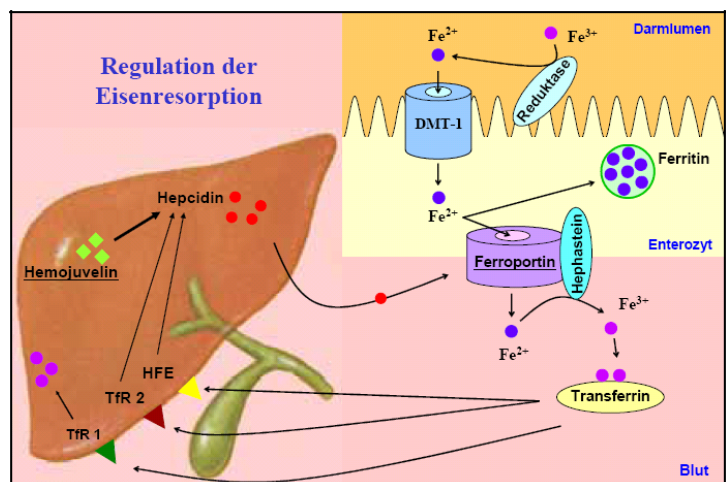


Abb. 6: Regulation der Eisenresorption (Hastka et al. 2007, p.3)

apikalen Zellmembran in die Enterozyten des Duodenums absorbiert.

So genannte Eisenregulationsproteine spielen hier eine große Rolle, welche für die Expression des Transporters zuständig sind und den Eisenbedarf an den Organismus anpassen. Nicht nur  $\text{Fe}^{2+}$ , sondern auch andere Spurenelemente wie Zink, Cobalt, Kupfer oder Magnesium können durch diesen Transporter befördert werden. Weiters wird das Eisen im Zytosol an Mobilferrin (mukosales Transferrin) gebunden und an die basolaterale Membran gebracht, wo der Transfer durch das Membranprotein Ferroportin bewerkstelligt wird. Hepcidin, das Regulatorpeptid, welches von den Leberzellen produziert wird, kann an das Ferroportin binden und es in seiner Aktivität hemmen. Das aus dem Enterozyten abgegebene zweiwertige Eisen kann durch die kupferhaltige Ferroxidase Hephastin zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert und an das Plasma-Transferrin gebunden, zu den notwendigen Zellen gebracht werden. Eisen, welches keine Verwendung findet, kann unter der Bildung von Ferritin gespeichert werden. (Schmidt & Lang 2007, pp.895-896)

Das Häm-Eisen kann 20-35% des Eisenbedarfs im Organismus abdecken und besitzt einen eigenen Hämrezeptor, den HCP 1 (heme carrier protein 1) an der luminalen Oberfläche des Enterozyten. Wenn es erst einmal in die Darmzelle aufgenommen wurde, kann es durch die Hämoxygenase aus dem Porphyrinring herausgelöst werden und sich an das Mobilferrin binden, um die Synthese von eisenhaltigen Enzymen gewährleisten zu können. Diese wiederum werden bei Bedarf dem Körper zur Verfügung gestellt. (Hastka et al. 2007)

### **3.6.1. Hepcidin, als Regulator der intestinalen Eisenabsorption**

Dieses antimikrobiell wirksame Peptid wurde im menschlichen Urin entdeckt und stellt einen wichtigen Regulator des Eisenstoffwechsels dar. Es kann an das Ferroportin binden und hemmt somit den Eisentransport an der basolateralen Membran. Hepcidin wird in der Leber produziert, wobei die Synthese an die Leber- und Plasmaeisenkonzentration angepasst ist, sodass bei Eisenmangel weniger und bei Eisenüberladung vermehrt Hepcidin gebildet wird. Die Eisenaufnahme dürfte auch von anderen Faktoren beeinflusst werden, die mit dem Eisenstoffwechsel nicht unmittelbar etwas gemeinsam haben. So wird bei Sauerstoffmangel vermehrt und bei erhöhtem Spiegel von Interleukin 6 weniger Eisen aufgenommen. Deshalb kommt es auch bei Infektionen, Entzündungen und Tumorerkrankungen zu einer Hemmung der Eisenabsorption. (Nielsen 2008)

Die Regulation der Freisetzung und der Produktion dieses Peptidhormons übernehmen die Transferrinrezeptoren (TfR1 und TfR 2), sowie das HFE und das Hämojuvelin. Soll vermehrt Eisen resorbiert werden, kommt es durch eine Hochregulation zu einer verstärkten Expression von DTM-1, DCYTB, Hephastin, Ferroportin und HCP 1. (Hastka et al. 2007)

### 3.7. Transport

Der Transport von Eisen wird durch das Transferrin, einem 80kDa Protein im Plasma bewerkstelligt, wobei es physiologisch zu etwa  $\frac{1}{3}$  gesättigt ist. In Mangelzuständen steigt die Transferrinkonzentration im Plasma und weist eine Sättigung von nur 10% auf. Transferrin, welches mit Eisen beladen ist, dockt an die Transferrinrezeptoren an der Zelloberfläche an und kann anschließend von Phagosomen in die Zellen aufgenommen werden. Durch ein saures pH-Milieu kann Eisen aus dem Komplex herausgelöst werden und ins Zytosol eindringen. Das Apotransferrin oder der TfR-Komplex kehrt anschließend an die Oberfläche zurück und kann sich somit erneut der Eisenaufnahme widmen.

Alte Erythrozyten werden durch das retikuloendotheliale System abgebaut, wobei Eisen freigesetzt wird und erneut der Erythropoese dienen kann. Dieser Kreislauf beträgt aber nur 1% des erythrozytären Eisenpools. Die Eisenverteilung zwischen den einzelnen Organen wird durch die Interaktion von zytoplasmatischen Proteinen, den „Iron regulatory Proteins“ (=IRP1 und 2) bewerkstelligt. Sie sind mit speziellen RNA-Schleifenstrukturen ausgestattet, den so genannten „Iron responsive Elements“ (IREs). Einfluss auf die Bindungsaffinität zwischen den IRPs und den IREs hat nicht nur der Eisenbedarf in der Zelle, sondern auch andere Faktoren wie Radikale oder Hypoxie. Dadurch kommt es durch die Ferritintranslation, die von der IRP-Regulation abhängig ist, zur Speicherung von Eisen in der Zelle. (Biesalski 2002, p.140)

### 3.8. Speicherung und Ausscheidung

Das Apoferritin ist ein Makromolekül, welches aus 24 Polypeptidketten besteht und ein Leichtketten- und ein Schwerketten-Ferritin (L- bzw. H-Ferritin) bildet. Durch seine Oberfläche besteht die Möglichkeit zweiwertiges Eisen zu dreiwertigem zu oxidieren und als kolloidalen Eisenkern zu speichern. Besteht ein Mangelzustand im Gewebe kann das Eisen jederzeit wieder freigesetzt werden. Die Speicherform, das Ferritin, ist Bestandteil jeder Zelle, insbesondere der Zellen in Leber und Milz. Durch den Zelltod im Magen-Darm-Trakt und Abschilferung der Haut, geht man von einem täglichen Eisenverlust von 1 mg aus. Die Halbwertszeit von Eisen ergibt also einen Wert von 10 Jahren, wenn man mögliche akute oder chronische Blutverluste außer Acht lässt. Eisen, welches im Körper nicht verwertet werden kann, wird in Ferritin oder Hämosiderin gespeichert, da eine aktive Ausscheidung über Niere und Darm nicht möglich ist. (Biesalski 2002, pp.140-141)

### **3.9. Funktionen**

#### **3.9.1. Sauerstofftransport und Speicherung**

Der Sauerstofftransport von den Lungen zum Gewebe, wo die terminale Oxidation stattfindet, ist die wohl bedeutendste Aufgabe des Eisens. Der Sauerstoff kann sich reversibel an die vier  $\text{Fe}^{2+}$ -Moleküle im Hämoglobin binden. Dieses tetramere Protein besteht aus zwei gleichwertigen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten und übernimmt 75% des Gesamteisenbestandes im Körper. Inwieweit sich der Sauerstoff an das Hämoglobin binden lässt, hängt vom pH-Wert, vom  $\text{pCO}_2$ , der Anwesenheit organischer Phosphate und der Temperatur ab (Bohr-Effekt). Myoglobin ist ein einkettiges Hämprotein, welches die Diffusion von Sauerstoff aus den Erythrozyten in das Zytosol und die Mitochondrien der Muskulatur fördert.

#### **3.9.2. Elektronentransport**

Eisen ist auch am Elektronentransport von molekularem Sauerstoff zur Bildung von  $\text{H}_2\text{O}$  beteiligt: Verantwortlich für diesen Vorgang sind sechs Cytochrome, in denen das im Porphyrinring gebundene  $\text{Fe}^{\text{III}}$  als Elektronenempfänger auftritt und zur zweiwertigen Form überführt wird.

#### **3.9.3. Oxidation und Reduktion**

Eisen kommt in verschiedenen eisenhaltigen Enzymen vor. Das eisenhaltige Enzym Ribonukleotidreduktase spielt vor allem an Oxidations- und Reduktionsschritten des Metabolismus eine wichtige Rolle, weil es für den die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmenden Schritt der DNA-Synthese verantwortlich ist. Weiters können Aminosäuremonooxygenasen die Bildung von 5-Hydroxytryptophan, einem Serotoninvorläufer und dem L-Dopa, einem Dopaminvorläufer katalysieren. Auch die Cytochrom-P450-Familie übernimmt viele Reaktionen im Fremdstoffwechsel, wobei die meisten eisenhaltigen Enzyme eine große Substratspezifität aufweisen und man deshalb von gemischtfunktionellen Oxidasen spricht. Zum Aufgabenspektrum der mikrosomalen P450-Enzyme gehören der Aufbau der Steroidhormone und des Vitamins  $\text{D}_3$ , die Verstoffwechslung von Medikamenten und aromatischen Kohlenwasserstoffen sowie die Gallensäuresynthese. Weitere eisenabhängige Enzyme sind neben den Fettsäuredesaturasen, die Lipoxigenasen, Peroxidasen, die NO-Synthasen, aber auch die Akonitase im Citratzyklus der Mitochondrien, die Guanylatcylase und die Aminophosphoribosyltransferase der Purinsynthese. (Biesalski 2002, pp.141-143)

## **4. Anämien**

---

Wenn man von einer Anämie spricht, meint man kein eigenständiges Krankheitsbild sondern es handelt sich hierbei um ein Krankheitssymptom als Begleitung unerkannter Grunderkrankungen oder Mangelzustände. Deshalb spielt die diagnostische Abklärung der Anämie eine sehr bedeutende Rolle. Hervorgerufen werden kann sie durch eine reduzierte oder qualitativ abnorme Bildung von Erythrozyten, einen erhöhten Verlust roter Blutkörperchen durch Verteilungsstörungen oder durch kombinierte und unbekannte Entstehungsmechanismen. (Classen et al. 2004, p.699)

### **4.1. Definition**

Eigentlich steht die Anämie für eine reduzierte Hämoglobinkonzentration, wobei die Werte unter dem alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereich liegen. Die mittlere Hämoglobinkonzentration pro Erythrozyt (MCHC) weicht im Wesentlichen nicht stark ab und stellt somit einen relativ konstanten Faktor dar. Das ist auch der Grund, weshalb man die Hämoglobinkonzentration als das wichtigste diagnostische Kriterium zur Bestimmung einer Anämie heranzieht.

### **4.2. Epidemiologie**

Die Anzahl der Neuerkrankungen und die Krankheitshäufigkeit einer Anämie variieren sehr stark hinsichtlich der Altersverteilung, der Ernährungsgewohnheiten und dem Infektionsstatus einer Population. Nach Angaben der WHO sind 1% der erwachsenen Männer und 14% der erwachsenen Frauen betroffen.

### **4.3. Ätiologie und Pathogenese**

Grundsätzlich liegt die Ursache zur Ausbildung einer Anämie in der verminderten Produktion von Erythrozyten. Hierbei kann die Stimulation der Erythropoese durch das Hormon Erythropoietin unzureichend sein oder die Funktion des Knochenmarkes kann gestört sein. Da Anämien auch viel komplexer entstehen können, durch Kombination vieler Mechanismen, ist eine klare Trennung der verschiedenen Formen nicht immer möglich. (Classen et al. 2004, p.699)

Die wesentlichsten Klassifikationen der Anämien sind:

- **Erythrozytenverlust**
  - akute oder chronische Blutung
  - gesteigerter Abbau von Erythrozyten mit Hämolyse
    - intravaskulär: korpuskuläre erythrozytäre Defekte, Hämoglobinvarianten, Enzymdefekte (G-6-PD), Membranproteinddefekte, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
    - extravaskulär: Immunhämolyse, mechanische Hämolyse, toxische Hämolyse (Chemikalien, Erreger)
- **Verteilungsstörung**
  - Gravidität
  - Hypersplenismus
- **Chronische Erkrankungen**
  - Tumor- oder Infektanämie
  - Anämie bei endokrinen Erkrankungen, Lebererkrankungen etc.
- **Verminderte Erythropoese**
  - Erythropoetinmangel bei Niereninsuffizienz
  - Suppression der Erythropoese im Knochenmark
    - Aplastische Anämien: kongenital, erworben, immunvermittelt
    - Schädigung durch Medikamente, Bestrahlung oder Chemotherapie
  - Verdrängung der Erythropoese durch akute Leukämien, myeloproliferative Erkrankungen, solide Tumoren
- **Ineffektive Erythropoese bei Mangelzuständen**
  - Folsäuremangel
  - Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel
  - Eisenmangel
- **Ineffektive Erythropoese bei Bildungsstörungen**
  - Kongenitale dyserythropoetische Anämien
  - Hämoglobinopathien (Thalassämien)
  - Sideroachrestische Anämien (Eisenverwertungsstörung) (Biesalski et al. 2002, p.456)

#### 4.4. Symptome

Auffällig bei Personen mit „Blutarmut“ ist ihre blasse Farbe der Haut und der Schleimhäute. Da die Hämoglobinkonzentration reduziert ist, kann nicht soviel Sauerstoff mit dem Blut transportiert werden und die Ausbildung einer anämischen Gewebehypoxie kann begünstigt werden, welche nur

durch eine gesteigerte Durchblutung ausgeglichen werden kann. Aus diesem Grund muss das Herz mehr Arbeit leisten und die Herzfrequenz wird erheblich gesteigert. Ebenfalls wird durch die zerebrale Gewebhypoxie die Atmung verstärkt angekurbelt, wobei das subjektive Gefühl einer Atemnot (Dyspnoe) hervorgerufen werden kann. Die unzureichende Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff führt beim Patienten öfters zu Schwindel und Schwarzwerden vor den Augen, vor allem bei schnellen Positionsveränderungen, z.B. vom Liegen zum Stehen. Hinzu kommt eine rasche Ermüdung bei der Muskelarbeit. (Thews et al. 2007, p.142)

#### **4.5. Diagnostik**

Zur Bestimmung einer Anämie werden grundsätzlich mehrere Werte herangezogen, die eine genaue Auskunft über das Blutbild geben. Bedeutende diagnostische Kriterien sind somit die Hämoglobinkonzentration (Hb), die Erythrozytenzahl und die mittlere Erythrozytengröße (MCV). Aus ihnen werden die weiteren Parameter, wie der Hämatokrit und der mittlere Hämoglobingehalt (MCH) errechnet. Unterscheiden lassen sich somit die:

- mikrozytäre, hypochrome Anämie (MCV und MCH vermindert)
- normozytäre, normochrome Anämie (MCV und MCH normal)
- makrozytäre, hyperchrome Anämie (MCV und MCH erhöht)

Weitere bedeutende Parameter in der Anämiediagnostik sind die Retikulozytenzahl und das Serumferritin, die eine Basis zur weiterführenden Abklärung darstellen.

In der Regel geht man davon aus, dass es sich um eine Eisenmangelanämie bei ambulanten Patienten und um eine Anämie hervorgerufen durch chronischer Erkrankung bei hospitalisierten Personen handelt, weil sie mit 60% die häufigsten Anämieformen sind. (Classen et al. 2004, pp.700-701)

#### **4.6. Therapie**

Die Behandlung richtet sich auch bei der Anämie nach der jeweiligen Ursache, also kausal. In einer Akutsituation oder bei einer schweren Anämie sollten Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden, wobei man sich hierbei an Symptomen und möglichen Komplikationen orientiert. Langfristig kann eine Behandlung mit Erythropoietin in Erwägung gezogen werden, da das Infektionsrisiko und die Gefahr der Eisenüberladung, gegenüber einer Transfusion, wegfällt. (Classen et al. 2004, pp.701-702)

## **5. Mangelanämien**

---

Bei Mangelanämien handelt es sich, im Gegensatz zu den anderen Anämieformen, um qualitative Störungen oder „ineffektive Erythropoiese“. Durch die qualitativ gestörte Erythropoiese werden weniger Retikulozyten ausgebildet und somit sind auch die funktionsfähigen Erythrozyten im Blut reduziert. Die Erythroblastenzahl im Knochenmark ist erhöht, wobei die meisten noch vor der Ausreifung zum Erythrozyten absterben (daher „ineffektiv“).

Mangelzustände bilden sich durch eine reduzierte Zufuhr, eine verminderte Aufnahme oder einem erhöhten Bedarf an Faktoren, welche für die Blutbildung unabdingbar sind, aus. Weiters kann die Gabe von spezifischen Antagonisten zu einer Mangelanämie führen.

Ein Extrembeispiel stellt die mangelhafte Ernährung von Anorektiker/innen dar, die neben trophischen Störungen, auch eine Knochenmarksaplasie mit prominenter Anämie verursachen kann.

### Die beiden bedeutsamsten Mangelanämien:

- Eisenmangel kann zu einer mikrozytären, hypochromen Anämie führen.
- Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel begünstigen eine makrozytäre, hyperchrome Anämie.

Doch nicht jede mikrozytäre, hypochrome Anämie entsteht auf der Basis eines Eisenmangels, sondern kann auch auf einer gestörten Hämoglobinsynthese beruhen, wobei der Erythrozyt Veränderungen aufweist.

### Formen der mikrozytären, hypochromen Anämie:

Bei einem „echtem Eisenmangel“ ist der Körpereisenbestand verringert. Wenn genug Eisen im Körper vorhanden ist, es aber aus den Speichern durch eine Entzündung nicht abgegeben werden kann, liegt eine mikrozytäre, hypochrome Anämie der chronischen Erkrankung vor. Weiters gibt es die Thalassämie, wo die Störung in der Synthese des Globinmoleküls liegt. Auch in diesem Fall spricht man von einer mikrozytären, hypochromen Anämie. (Classen et al. 2004, pp.705-706)

## 6. Eisenmangelanämie

---

### 6.1. Definition und Stadien des Eisenmangels

Der Gesamteisenbestand im Körper ist bei Eisenmangel reduziert, wobei die Hämoglobinkonzentration unter dem alters- und geschlechtstypischen Referenzwert liegt. Laut WHO beträgt dieser Wert für Frauen 12 g/dl und für Männer 13 g/dl.

Da sich der Eisenmangel stufenweise entwickelt, unterscheidet man verschiedene Ausprägungsstadien bzw. Schweregrade. Hierbei differenziert man den Speichereisenmangel (Stadium I), die eisendefizitäre Erythropoese (Stadium II) und die Eisenmangelanämie (Stadium III).

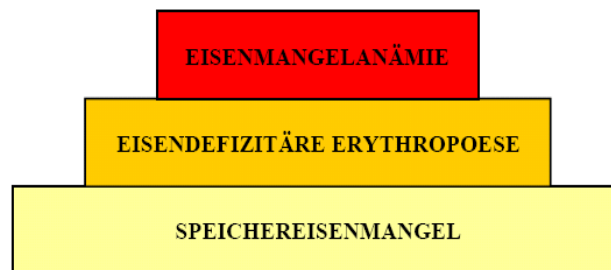


Abb. 7: Stadien des Eisenmangels (Hastka et al. 2007, p.8)

**Stadium I:** Kann der tägliche Eisenbedarf nicht abgedeckt werden, führt dies zunächst zu einer Abnahme des Speichereisens, wobei noch genügend Eisen für die Erythropoese zur Verfügung steht. Auf dieser Stufe ergeben sich noch keine funktionellen Störungen, dennoch sollte man die Ursachen der negativen Eisenbilanz diagnostisch abklären lassen.

Erst ab **Stadium II** (auch als funktioneller Eisenmangel bekannt) kommt es zu einer unzureichenden Eisenbereitstellung für die Erythropoese, wobei die erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark mangelversorgt werden. In diesem Stadium kommt es noch zu keiner pathologischen Verschiebung der Hämoglobinwerte, nichtsdestotrotz kann man bereits von einer „Erkrankung“ sprechen, da die Eisenversorgung der Zellen unzulänglich ist.

Ab **Stadium III** liegt eine Eisenmangelanämie vor, wobei die Hämoglobinkonzentration deutlich unter dem alters- und geschlechtsspezifischen Normwert liegt. (Hastka et al. 2007)

Es gibt auch eine andere Einteilung des Eisenmangels, welche die gängigere Variante darstellt:

1. prälatenter Eisenmangel = erschöpfte Eisenspeicher und dadurch erniedrigtes Serumferritin
2. latenter Eisenmangel= Störung des Eisentransportes mit reduziertem Serumeisen und einer erhöhten totalen Eisenbindungskapazität
3. manifeste Eisenmangel = Störung der Erythropoese mit erniedrigtem Hämoglobin- Wert (Nielsen 2008)

Beim prälatenten Eisenmangel, welcher hauptsächlich bei Blutspendern und menstruierenden Frauen auftritt wird vermehrt Eisen über den Darm aufgenommen und die Beladung des Makrophagen mit Eisen ist vermindert. Schädliche Metalle wie Cadmium, Blei, Nickel oder Plutonium können somit verstärkt aufgenommen werden. Beim latenten Eisenmangel sind die Eisenspeicherbestände erschöpft, wobei das erythrozytäre Protoporphyrin erhöht ist und als Anzeichen für eine mangelhafte Versorgung des Knochenmarkes mit Eisen herangezogen werden kann. Das letzte Stadium entspricht der mikrozytär, hypochromen Eisenmangelanämie, wobei alle vorher genannten Symptome auftreten und für die Diagnose bedeutend sein können. (Biesalski et al. 2002, p.143)

## **6.2. Epidemiologie**

Die Eisenmangelanämie ist eine sehr häufige Stoffwechselkrankheit des Menschen, wobei nach Schätzungen der WHO ca. 500 Millionen Menschen betroffen sind. Risikopersonen sind Säuglinge, Kleinkinder, Jugendliche im Wachstumsalter, Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangere. Die Prävalenz zeigt erhebliche geografische und soziale Unterschiede, wobei 1-2% der Männer und 5-10% der Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind. (Classen et al. 2004, p.708)

## **6.3. Ätiologie und Pathogenese**

Die Hauptursache der Erkrankung sieht man bei Kleinkindern und Frauen in einer unzureichenden Eisenversorgung, da durch Wachstum, Schwangerschaft und Menstruation ein erhöhter physiologischer Bedarf besteht, der oft nicht adäquat abgedeckt wird. Bei erwachsenen Männern und Frauen in der Menopause hingegen nimmt man größere Blutverluste als Hauptgrund an, die zu einem Eisenmangel führen können.

Größere Blutverluste können den Eisenkörperbestand sehr rasch verändern, wobei der Speichereisenbestand in den Funktionseisenbestand umverteilt wird. Kleinere, chronische Blutverluste und inadäquate Eisenzufuhr mit der Nahrung führen vorerst nur zu einer Verminderung der Eisenreserve. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten intestinalen Eisenaufnahme, zur

Abnahme der Serumferritinkonzentration und letztendlich zu einer vermehrten Transferrinsynthese.  
(Classen et al. 2004, p.708)

<b>Blutverlust</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gastrointestinal: Refluxösophagitis, Hernien, Ulcera, Polypen, Karzinome, chronische Entzündung, Angiodysplasien, M. Osler, u.a.</li><li>• Menstruation</li><li>• häufige Blutspende</li><li>• Dialyse</li><li>• Urogenitaltumoren</li><li>• pulmonale Häm siderose</li></ul>
<b>erhöhter Bedarf</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Schwangerschaft</li><li>• Wachstum</li><li>• Hochleistungssport</li><li>• chronische intravasale Hämolyse, z.B. bei PNH</li></ul>
<b>verminderte Aufnahme</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• inadäquate Ernährung</li><li>• atrophische Gastritis, Achlorhydrie, Magenresektion</li><li>• Malabsorption, Zöliakie, M. Whipple</li><li>• chronisch-entzündliche Darmerkrankungen</li></ul>

Abb. 8: Ursachen eines Eisenmangels (Hastka et al. 2007, p.5)

Zu den weiteren Ursachen eines Eisenmangels gehören eine radikale Diät, Anorexie, strenge vegetarische Ernährungsformen, eine atrophische oder Helicobacter pylori positive Gastritis, eine Dauertherapie mit Antazida, eine Gastrektomie oder ein Wurmbefall des Darmtraktes. Vor allem in den Entwicklungsländern treten sehr häufig Hakenwurminfektionen auf, die einen Eisenmangel begünstigen können. (Hastka et al. 2007)

## 6.4. Risikogruppen

### 6.4.1. Menstruierende und schwangere Frauen

Der monatliche Blutverlust der Frauen durch die Menstruation beträgt im Mittelwert 60 - 80 ml, wobei 15 mg Eisen verloren gehen. Diese Werte sind über die Zeit relativ konstant, können aber je Frau sehr unterschiedlich sein. Da Eisen im Körper selbst nicht gebildet werden kann, sind Frauen auf eine tägliche Eisenaufnahme von bis zu 2,8 mg angewiesen, damit die Eisenbilanz ausgeglichen werden kann. Im Gegensatz zu den Männern, die nur 1 – 1,5 mg Eisen pro Tag benötigen, sind Frauen und vor allem junge menstruierende Frauen einem erhöhten Risiko ausgesetzt, einen Eisenmangel zu entwickeln.

Auch Schwangere zeigen häufig die Anzeichen eines Eisenmangels, da der Eisenbedarf für eine neunmonatige Schwangerschaft für eine 55 kg schwere Frau insgesamt bei 740 mg (= 230 mg Eisen als Basalverlust, 270 mg Eisen für Plazenta und Nabelschnur und ca. 150 mg für den Blutverlust bei der Geburt) liegt.

Damit die Muttermilchproduktion gewährleistet werden kann, benötigt die Frau erneut 0,3 bis 0,6 mg Eisen pro Tag, wobei diese Werte für die Eisenbilanz einen geringen Einfluss darstellen.

Die Schwangerschaft und die Geburt erweisen sich als erhebliche Risikosituationen zur Ausbildung eines Eisenmangels und sollten daher prophylaktisch behandelt werden, vor allem bei Frauen, die schon vor der Schwangerschaft von einem Eisenmangel betroffen waren.

Laut Literatur besteht im Falle einer schweren Eisenmangelanämie ohne routinemäßige Eisenmedikation in der Schwangerschaft die Gefahr einer Frühgeburt, eines niedrigen Geburtsgewichtes und gesundheitlicher Probleme beim Neugeborenen. Vor allem bei Frauen in der dritten Welt zeigt sich häufig dieses Phänomen.

Auch Frauen mit einem leichten Eisenmangel (erniedrigtem Serum-Ferritin) sollten pro Tag 100 mg Eisen in Form von Eisentabletten zu sich nehmen um die Eisenbilanz konstant zu halten. (Nielsen 2008)

#### **6.4.2. Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche benötigen durch die starken Wachstumsphasen, in denen sie innerhalb kürzester Zeit vermehrt Blut bilden sollen und auch die Muskelmasse zunimmt, eine erhöhte Zufuhr von Eisen. Das Alter und das Geschlecht spielen eine bedeutende Rolle, da Mädchen mit Beginn ihrer Periode einen Eisenverlust von 10 bis 30 mg/ Menstruation aufweisen.

Bei Adoleszenten kann Eisenmangel auch ohne Anämie einen Einfluss auf die kognitive Gehirnentwicklung haben und zu Störungen in der Wahrnehmung und im Denken führen.

Die Ursache, weshalb Kinder sehr leicht zu einer geringen Eisenversorgung neigen, stellt die mangelnde Zufuhr an besonders wertvollem Häm-Eisen dar. Diese Eisenform ist vor allem in Fleisch vorhanden und gerade in der Wachstumsphase essentiell für die Jugendlichen. Mädchen tendieren immer mehr zur vegetarischen Kost, deshalb empfiehlt man in vielen Fällen die prophylaktische Therapie mit oralen Eisenpräparaten. (Nielsen 2008)

#### **6.4.3. Ältere Menschen**

Keine Risikogruppe zur Ausbildung eines Eisenmangels stellen gesunde ältere Menschen dar, wobei die Erkrankungshäufigkeit bei Personen über 80 Jahre enorm ansteigt. Ein Grund kann in der unzureichenden Versorgung (<10 mg Eisen/Tag) mit besonders wertvollem Häm-Eisen liegen. Das Ernährungsverhalten und auch der Appetit können durch soziale, körperliche und psychische Probleme beeinflusst werden und somit stark vermindert sein. Ebenfalls beeinträchtigen medizinisch relevante Erkrankungen (z.B. Schluckbeschwerden, schlechter Zahnzustand) die Nahrungsaufnahme.

Besonders ältere Menschen mit Angiodysplasien, vor allem im Colon, Tumoren im Darmbereich, Hiatushernien, „Wassermelonen“-Magen, erosiver Gastritis bei chronischer Einnahme von

nichtsteroidalen Antirheumatika, die zu akuten oder chronischen Blutungen führen können, sind von Eisenmangel betroffen. Sobald dieses Symptom festgestellt wurde, sollte eine umfassende Blutungsdiagnostik durchgeführt werden.

Wenn man durch eine eisenreiche Ernährung nichts erreichen konnte, sollte man ältere Menschen zeitweise mit einem niedrig dosierten Eisenpräparat therapieren, wobei 30 mg Eisen/ Tag zugeführt werden. Bei einer Eisenmangelanämie jedoch können 100mg Eisen/ Tag verabreicht und parallel dazu kann eine umfangreiche Diagnostik durchgeführt werden. (Nielsen 2008)

#### **6.4.4. Blutspender**

Auch Dauerblutspender sind einem erhöhten Risiko zur Ausbildung eines Eisenmangels ausgesetzt, da bei der Entnahme von einem halben Liter Blut etwa 250 mg Eisen verloren gehen. Deshalb dürfen laut Transfusionsgesetz die Frauen jährlich nur 2000 ml und die Männer nicht mehr als 3000 ml Blut spenden. (Nielsen 2008)

#### **6.4.5. Sportler**

Ausdauersportler, vor allem Läufer, tendieren sehr häufig dazu, durch eingeschränkte Eisenaufnahme und erhöhten Eisenverlust durch Schweiß, Urin und Stuhl einen Eisenmangel auszubilden. Festgestellt wurde, dass besonders diese Sportler ein vermindertes Serum-Ferritin aufweisen und wenig anfärbbares Knochenmark-Eisen besitzen. Der Grund dafür könnte in der erhöhten Abbaurate der roten Zellen liegen, wobei sich hierbei die Eisenspeicher von den Makrophagen zugunsten der Parenchymzellen (z.B. Hepatozyten der Leber) verschieben. Somit kann das erniedrigte Serum-Ferritin durch gut gefüllte parenchymale Eisenspeicher ausgeglichen werden und es muss nicht unbedingt immer zu einem Eisenmangel kommen. (Nielsen 2008)

#### **6.4.6. Vegetarier und Veganer** (s.S.31, unter dem Kapitel „Ernährung“)

### **6.5. Symptome**

Das wohl bedeutendste Kennzeichen des Eisenmangels ist die hypochrome, mikrozytäre Anämie. Letztere spielt vor allem in der geistigen und körperlichen Belastbarkeit eine große Rolle und kann Konzentrationsschwächen und Lernstörungen hervorrufen. Wichtige Organe wie Hirn, Herz und Nieren sind auf die luxuriöse Durchblutung angewiesen und werden durch die Glykolyse und die Glukoneogenese unterschiedlich stark mit Energie versorgt. Deshalb zeigen sich Leistungseinbußen erst bei körperlicher Beanspruchung. Durch die „Gewebeanämie“, eine gestörte ATP-Produktion durch Eisenmangel verstärkt sich die Leistungseinschränkung noch zusätzlich.

Weiters kann Eisenmangel schädigende Auswirkungen auf das Gewebe mit hoher Zellmauser haben, wobei es zur Atrophie der Mundschleimhaut, Zunge und Darmschleimhaut kommen kann und die Resorptionsrate somit herabgesetzt ist. Auch Mundwinkelrhagaden, Schluckstörungen, brüchige Haare und Nägel können die Folgen sein. Ebenfalls kann schwerer Eisenmangel eine beeinträchtigte Thermoregulation des Körpers verursachen.

Außerdem besteht die erhöhte Gefahr von Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht und auch ein erhöhtes Sterberisiko (wie bereits oben beschrieben) kann die Folge eines schweren Eisenmangels sein. Wachstumsstörungen konnten durch Untersuchungen aber nicht belegt werden und wurden eher kritisiert. Weiters lassen sich Verhaltensstörungen vor allem bei Kindern nachweisen, die am Pica- Syndrom leiden. Hierbei spricht man von der Aufnahme von Stoffen, die nicht für den Verzehr bestimmt sind, wie z.B. Erde (Geophagie) oder Eiswürfel (Pagophagie).

Ein erhöhtes Infektionsrisiko im Eisenmangel konnte durch verschiedene epidemiologische Studien nicht nachgewiesen werden, wobei das zelluläre Immunsystem durch eine Anämie eher Beeinträchtigungen aufweist als die humorale Immunantwort.

Bakterien und Parasiten benötigen Eisen um gedeihen zu können, also ist die Reduktion des extrazellulären Eisens eine Form der Infektabwehr. Auch Monozyten reagieren auf eine Entzündung im Gewebe mit Freisetzung des Interleukin 1, welches wiederum die Abgabe von Laktoferrin aus neutrophilen Granulozyten fördert. Laktoferrin wandert dann zum Entzündungsort und kann bei niedrigem pH-Wert 200-mal stärker Eisen binden als Transferrin. Im selben Zug kann das Interleukin durch Fieberauslösung die Teilungsrate und den Eisenbedarf der Bakterien steigern und verursacht eine Versorgungsknappheit im Bakterienstamm. (Biesalski et al. 2002, pp.143-145)

## **6.6. Diagnostik und Parameter des Eisenstoffwechsels**

### **6.6.1. Blutbild**

Bei der Eisenmangelanämie lassen sich im Blut hypochrome ( $MCH < 28 \text{ pg}$ ) und mikrozytäre ( $MCV < 80 \text{ fl.}$ ) Erythrozyten nachweisen. Charakteristisch weisen die meisten eine Ringform auf und haben einen erniedrigten Hämoglobingehalt. In der Fachsprache bezeichnet man sie als Anulozyten. Die Anzahl der Retikulozyten, Vorläuferzellen der Erythrozyten, ist meist normal oder erniedrigt, kann jedoch bei wiederkehrenden Blutungen erhöht sein.

### **6.6.2. Hypochrome Erythrozyten**

Mit speziellen Blutbildgeräten kann man den Hämoglobingehalt in jedem Erythrozyten messen, wobei sich anschließend der Anteil der hypochromen Erythrozyten einfach berechnen lässt. Liegt der Anteil der HYPOs unter 2,5% kann man von einem Eisenmangel des ersten Stadiums ausgehen, über 10% spricht man bereits von einer eisendefizitären Erythropoese. Noch bevor es zur

mikrozytären Veränderung des Blutbildes kommt, steigen die HYPOs über die alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte an und erweisen sich somit als gute Parameter zur Beurteilung eines Eisenmangels.

### 6.6.3. Retikulozytenhämoglobin

Mit modernen Blutbildanalytoren kann man wiederum die Retikulozyten hinsichtlich ihres Volumens und ihres Hämoglobingehaltes (CHr = content of hemoglobin in reticulocytes) messen. CHr-Werte lassen sich als sehr frühe Parameter der eisendefizitären Erythropoese heranziehen, wobei Werte unter 26 pg typisch für dieses Krankheitsbild sind.

### 6.6.4. Knochenmark

Bei besonders unklaren Fällen kann die Berliner-Blau-Färbung herangezogen werden, wobei man die Eisenreserven im Knochenmark sehr gut feststellen kann. Diese Untersuchung wird als Goldstandard bezeichnet, sie wird jedoch nur mehr in Ausnahmefällen eingesetzt. Hierbei können eisengranulohaltige Normoblasten, die sogenannten Sideroblasten, nachgewiesen werden, die einen Beweis für die Eisenversorgung der Erythropoese darstellen. Normalerweise liegt die Sideroblastenzahl zwischen 15 und 50%, weist sie jedoch Werte unter 15% auf, kann man von einer eisendefizitären Erythropoese ausgehen.

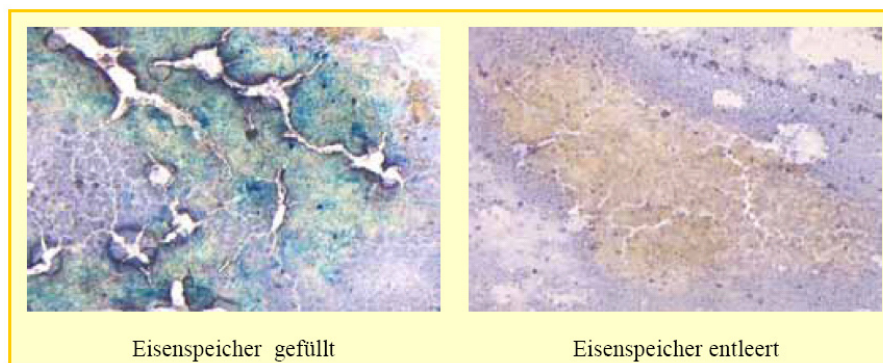


Abb. 9: Berliner-Blau-Färbung des Knochenmarkes.  
Die Intensität der Blaufärbung des Knochenmarkbröckel spiegelt den Eisengehalt in den Speichern wieder.  
(Hastka et al. 2007, p.10)

### 6.6.5. Serumeisen

Das Serumeisen stellt keinen sehr wichtigen Parameter in der Diagnostik eines Eisenmangels dar, weil es auch bei der Anämie hervorgerufen durch chronische Erkrankung (ACD) vermindert sein kann.

### 6.6.6. Ferritin

Der wohl bedeutendste Parameter zur Bestimmung einer Anämie ist das Serum-Ferritin, da er bereits im Stadium I erfasst wird und eine enge quantitative Beziehung zum Speichereisen aufweist. Werte unterhalb des Referenzbereiches (Männer: 20 µg/l und Frauen: 15 µg/l) deuten auf einen

Speichereisenmangel hin. Da diese Kenngröße auch als Akut-Phase-Protein auftritt, kann das Ferritin auch bei Entzündungen, Leberschaden und malignen Erkrankungen erhöht sein und einen Eisenmangel verschleiern. Deshalb empfiehlt man in der Diagnostik die zusätzliche Abklärung durch die BKS (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) und CRP (C-reaktives Protein).

### 6.6.7. Transferrinsättigung

Ein weiteres Kennzeichen für die eisendefizitäre Erythropoese und auch für das Funktionseisen ist die Transferrinsättigung, welche nach folgender Formel berechnet werden kann:

$$\text{Transferrinsättigung [\%]} = \frac{\text{Serumeisen } [\mu\text{mol/l}]}{\text{Transferrin im Serum [mg/dl]}} \times 398$$

Abb. 10: Berechnung der Transferrinsättigung  
(Hastka et al. 2007, p.10)

Normalerweise geht man von einer Transferrinsättigung zwischen 16 und 45% aus. Sie kann aber auch Werte unter 15% annehmen, wobei bereits eine eisendefizitäre Erythropoese vorliegt. Auch in akuten oder chronisch entzündlichen Prozessen kann die Transferrinsättigung vermindert sein.

### 6.6.8. Lösliche Transferrinrezeptoren

Transferrinrezeptoren findet man nicht nur auf Oberflächen von Zellen, sondern sie kommen auch in geringer Konzentration im Serum vor. Es handelt sich hierbei um Monomere, welche von der Erythropoese und vom Eisenstatus abhängig sind. Bei gesteigerter Erythropoese (Hämolyse, Thalassämie, Polyzythämia usw.) und auch in Mangelzuständen lassen sich erhöhte sTFR-Werte (sTFR = soluble [löslicher] Transferrinrezeptor) beobachten, wobei sie erst ab dem Stadium der eisendefizitären Erythropoese nachzuweisen sind. Im Stadium des Speichereisenmangels hingegen liegen die Werte noch im Normbereich. Diese Parameter sind vor allem in der Differentialdiagnose von großer Bedeutung, da bei einer Anämie als Folge chronischer Erkrankungen keine Abweichungen festzustellen sind und die Werte im Referenzbereich liegen.

Eine weitere Kenngröße stellt der TfR-F-Index dar, welcher vom Speichereisen, von der Verfügbarkeit des Eisens in der Erythropoese und von der Aktivität der Erythropoese abhängig ist.

Berechnet wird er durch:

$$\text{TfR-F-Index} = \frac{\text{Löslicher Transferrinrezeptor [mg/l]}}{\text{Log Serumferritin } [\mu\text{g/l}]}$$

Abb. 11: Berechnung des TfR-F-Index  
(Hastka et al. 2007, p.11)

Ein erhöhter TfR-F-Index gilt als Beweis für einen Speichereisenmangel und erlaubt ebenfalls die Feststellung eines Eisenmangels bei Personen mit chronischen Erkrankungen.

### 6.6.9. Zinkprotoporphyrin

Normalerweise wird bei der Hämsynthese Eisen in das Protoporphyrin IX eingebaut, wobei das Häm gebildet wird, welches sich mit dem Globin zu Hämoglobin zusammenschließt. Im Falle eines Eisenmangels kann aber statt Eisen Zink eingebaut werden, sodass Zinkprotoporphyrin (ZPP) entsteht. Im physiologischen Bereich liegen die ZPP-Werte bei  $\leq 40 \mu\text{mol/mol}$  Häm. Kommt es jedoch zu einer eisendefizitären Erythropoese können erhöhte ZPP-Werte auftreten und sogar bis auf  $1000 \mu\text{mol/mol}$  Häm ansteigen.

Welchen Parameter man zur Eisenstoffwechselfdiagnostik heranzieht, hängt immer von der klinischen Fragestellung ab. Dennoch gilt das Serumferritin als das sensitivste Kriterium, welches bereits einen Speichereisenmangel erfassen kann. Zu bedenken ist, dass das Serumferritin auch bei Entzündungen, Tumorerkrankungen und in der Schwangerschaft erhöht sein kann. In solchen Fällen sollten zusätzlich sTfR, ZPP, hypochrome Erythrozyten oder das Retikulozytenhämoglobin bestimmt werden. Diese Parameter zeigen einen Eisenmangel jedoch erst ab dem Stadium der eisendefizitären Erythropoese an.

Parameter	Normwert
KM – Speichereisen*	2
KM – Sideroblasten	15 – 50 %
Hämoglobin	Frauen: 12,3 – 15,3 g/dl Männer: 14,0 – 17,5 g/dl
MCV	80 – 96 fl
MCH	28 – 33 pg
hypochrome Erythrozyten	< 2,5 %
Retikulozytenhämoglobin	$\geq 26 \text{ pg}$
Serumeisen	Frauen: 6,6 – 26 $\mu\text{mol/l}$ Männer: 11 – 28 $\mu\text{mol/l}$
Ferritin	Frauen: 15 – 150 $\mu\text{g/l}$ Männer: 30 – 400 $\mu\text{g/l}$
Transferrin	200 – 400 mg/dl
Transferinsättigung	16 – 45 %
sTfR**	0,81 – 1,75 mg/l
TfR-Index***	Frauen: 0,9 – 3,7 Männer: 0,9 – 3,4
ZPP	$\leq 40 \mu\text{mol/mol}$ Häm

Tab. 1: Referenzwerte einzelner Eisenparameter  
(Hastka et al. 2007, p.13)

Anschließend sollten diese Parameter mit dem Ferritin und dem Hämoglobin kombiniert werden um eine eindeutige Aussage machen zu können.

Einen sehr wichtigen Stellenwert in der Diagnostik des Eisenmangels nimmt die Ursachenabklärung ein. Vor allem auf chronische Blutverluste sollte das Hauptaugenmerk gelegt werden, weshalb man eine gezielte Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchführt. Ebenfalls sollte ein Test auf okkultes Blut gemacht werden und eventuell sollte auch eine Gastroskopie oder Koloskopie erfolgen. (Hastka et al. 2007)

## 6.7. Differentialdiagnose

Ein typischer Eisenmangelbefund zeigt sich in einem erniedrigten Hämoglobin, Serumferritin, Serumeisen, Transferrin-Eisen-Sättigung, MCV und MCH. Als Ausnahme erweist sich die TEBK (Totale Eisenbindungskapazität), die durch eine gesteigerte Transferrinsynthese in der Leber erhöhte Werte aufweist.

	Hb	MCH	MCV	Se-Eisen	Serum-Ferritin	Hapto-globin	Retikulo-zyten
Eisenmangel	L	L	L	L	L	=	L
akute Blutung	=/L	=	=	=	=	=	=
chronische Blutung	L	L	L	L	L	=	L
Perniziosa	L	H	H	H	H	=	L
Anämie bei chronischer Erkrankung "anemia of chronic disease"	L	=	=	L	H	=	L
Hämolyse	L	=	=	=	=/H	L	=

Tab. 2: Differentialdiagnose Anämie (L=erniedrigt, H=erhöht, = =unverändert)  
(Nielsen 2008)

Sehr häufig wird Eisenmangel mit einer Anämie bei chronischer Erkrankung verwechselt, da das Serum-Eisen auch bei Infekten und Entzündungen erniedrigt ist und deshalb oft falsch als Eisenmangel interpretiert wird. Besonders schwierig zu diagnostizieren sind chronische Erkrankungen, wie rheumatische Erkrankung, Nierenerkrankung und Tumorerkrankung in Kombination mit einem Eisenmangel. Hierbei wird der lösliche Serum-Transferrin-Rezeptor als bestimmender Parameter herangezogen, da er von anderen Faktoren weitgehend unbeeinflusst bleibt.

Tritt bei Patienten eine hypochrome, mikrozytäre Anämie auf, die aus dem Mittelmeerraum abstammen oder asiatischer Herkunft sind, sollte auch eine heterozygote  $\beta$ - oder  $\alpha$ -Thalassämie in Betracht gezogen werden, die einen Eisenmangel vortäuschen. In diesen Fällen kann das Serum-Ferritin und das Serum-Eisen erhöht sein.

Auch leichte chronische Blutungen können unbehandelt zu einer Eisenmangelanämie führen, wobei sie durch das Nahrungseisen längere Zeit gut abgedeckt werden können. Wichtig ist, dass beim Verdacht auf chronische Blutverluste sofort eine umfassende Untersuchung durchgeführt werden sollte, insbesondere bei Personen, die keiner Risikogruppe zugehören. Frauen mit erhöhter menstrueller Blutung (Hypermenorrhoe), die dazu neigen eine Eisenmangelanämie auszubilden, sollten ihre Beschwerden auf jeden Fall bei einem Gynäkologen abklären lassen.

Patienten mit Geschwüren (Ulzera), Sigmadivertikeln, Tumoren im Dickdarmbereich, Darmentzündung (Morbus Crohn) oder mit der Oslerschen Krankheit können sehr häufig von chronischen Blutungen betroffen sein. In diesen Fällen kann eine orale Eisentherapie (bis zu 6×100 mg Fe(II)/Tag) Abhilfe schaffen, deshalb kann auf eine Bluttransfusion in der Regel verzichtet werden.

Bei einer atypischen Eisenmangelanämie sollte eine endoskopische Abklärung mittels Magen-Darmspiegelung oder Dickdarmspiegelung erfolgen, um makroskopisch vorliegende Ursachen ausfindig zu machen. Der anatomische Bereich der Blutung kann häufig aber nicht erkannt werden, insbesondere nicht bei Sickerblutungen. Auch nicht-invasive Methoden wie Angiographie oder Blut-Pool-Szintigraphie können nur eine kräftige Blutung nachweisen.

Bei Verdacht auf anusnahe Blutungen ist der Stuhltest auf Hämoglobin (Hämoccult) ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. Hierbei kann das Ergebnis häufig falsch negativ sein, wenn die Blutung in höheren Darmabschnitten auftritt oder die Blutungsmenge nur sehr gering ist. Deshalb ist eine umfassende endoskopische Abklärung sehr empfehlenswert. (Nielsen 2008)

## 6.8. Therapie

Die Eisentherapie sollte drei Ziele aufweisen:

- Ausfindigmachen und Beseitigung der Ursache
- Ausgleich des Hämoglobin- und Gewebeeisendefizits
- Ausbildung einer Eisenreserve

Die bedeutendste Behandlung des Eisenmangels ist die Gabe von oralen Eisenpräparaten. Bei Unverträglichkeit oralen Eisens, funktionellem Eisenmangel, größeren Blutverlusten von >100 ml/d und Malabsorptionssyndromen wird die parenterale Verabreichung von Eisen bevorzugt. Bluttransfusionen kommen nur mehr sehr selten in lebensbedrohlichen Situationen zum Einsatz.

**Orale Therapie:** Salze zweiwertigen Eisens (z.B. Ferrosulfat) werden bevorzugt angewendet, da sie im Gegensatz zu dreiwertigen Eisenverbindungen besser absorbiert werden können. Die Einnahme mit einer zeitgleichen Nahrungszufuhr hemmt die Aufnahme im Darm deutlich. Normalerweise werden 100-300 mg elementares Eisen täglich vom Arzt verschrieben, wobei höhere Dosen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Sodbrennen, Durchfall, Obstipation und Oberbauchbeschwerden hervorrufen können.

Vom Gebrauch von anderen Präparaten mit Vitaminen (Ausnahme: Vitamin C), Laxanzien und anderen Mineralstoffen, die mit dem elementaren Eisen kombiniert eingenommen werden, wird abgeraten.

Der Therapieerfolg macht sich durch einen täglichen Anstieg der Hämoglobinkonzentration im Blut bemerkbar, wobei man von einem Anstieg von 0,1-0,2 g/dl/d in den ersten vier Wochen ausgehen kann. Beobachtet man einen Hämoglobinanstieg unter 1,0g/l bzw. 0,6 mmol/l pro Tag, kann man von einem schlechten Therapieerfolg sprechen. Gründe hierfür können anhaltende Blutverluste (chronisch-hämorrhagische Anämie), eine mangelhafte Bioverfügbarkeit des Eisens, ein zusätzlicher Vitamin-B<sub>12</sub> oder Folsäuremangel, eine unzulängliche Compliance des Patienten oder Aufnahmemhemmer des Eisens (Tetrazykline, Antazida, Colestyramin, usw.) sein.

**Parenterale Therapie:** Eisen kann auch in Form von kolloidalen Eisenverbindungen oder durch einen Eisen-Dextran-Komplex in den Muskel oder in die Vene injiziert werden. Parenteral aufgenommenes Eisen kann nicht ausgeschieden werden. Deshalb muss die tägliche Dosis auf den Gesamtbedarf angepasst sein, wobei die Gabe von 2,0- 3,0 g Eisen schon zu einer Eisenüberladung führen kann. Zu den Nebenwirkungen kolloidalen Eisens gehören Hitzegefühl, Metallgeschmack, Hustenreizung, Kreislaufkollaps und Transaminasenanstieg. Die Gabe von Dextraneisen hingegen kann eine anaphylaktische Reaktion auslösen.

Die parenterale Therapie ist keine verbesserte Version der oralen Behandlung mit Eisen und bringt auch keine besseren Ergebnisse. Eine Ausnahmesituation stellt jedoch die Therapie der renalen Anämie mit rekombinantem Human-Erythropoetin dar, bei der man der parenteralen Verabreichung den Vorzug gibt. Die Wirkung dieser Therapie zeigt sich in der Stimulierung der Vorläuferzellen und einem Anstieg des Hämatokrit und des Hämoglobins. (Classen et al. 2004, pp.710-711)

**Unerwünschte Wirkungen bei der Therapie mit Eisen:** Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Eisen zählen gastrointestinale Beschwerden und Unbekömmlichkeit. In solchen Fällen wird empfohlen, Eisen mit der Nahrung zeitgleich zuzuführen oder auch Eisen magensaftresistente Pellets zu verabreichen. Weiters kann eine Eisentherapie eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (hier wird eine große Anzahl von komplementempfindlichen Erythrozyten gebildet), eine erythropoetische Porphyrie und eine Porphyria cutanea tarda verursachen.



Abb. 12: Porphyria cutanea tarda mit Blasen, Erosionen und Narben auf dem Handrücken (Fund & Balzereit 2008)

Hierbei ist aber zu erwähnen, dass es bei der parenteralen Verabreichung von Eisen zu wesentlich mehr Zwischenfällen kommt, als bei der oralen Therapie. Die Gefahr bei der parenteralen Applikation ergibt sich nämlich durch die Ausbildung von tödlichen Organsiderosen, weshalb ihr Einsatz beschränkt bleibt.

Im Vergleich zur intramuskulären Anwendung von Eisen, welche keine Zwischenfälle zu verzeichnen hatte, klagen die Patienten bei der intravenösen Applikation zunehmend über Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese Beschwerden korrelieren mit der Infusions- und Injektionsgeschwindigkeit und der Dosierung von  $\text{Fe}^{3+}$  und können durch eine reduzierte Dosierung, eine verlangsamte Zufuhr und durch eine Verlängerung der Dosierungsintervalle wieder ausgeglichen werden. (Forth et al. 2001, p.746)

### **6.9. Verlauf und Prognose**

Die Prognose des Eisenmangels ist gut, wobei eine Besserung der Symptome (Leistungsfähigkeit, Konzentration usw.) innerhalb der ersten Wochen erreicht werden sollte. Wenn eine umfangreiche Diagnostik und auch eine adäquate Therapie durchgeführt wurde, kann man von einem positiven Therapieerfolg ausgehen. (Classen et al. 2004, p.711)

## 7. Ernährung

### 7.1. Die Bedeutung der ausgewogenen Ernährung in Mangelzuständen

Die beiden Formen des Nahrungseisens:

- Eisen in pflanzlicher Nahrung ( $\text{Fe}^{3+}$ , „nicht-Häm-Eisen“)
- Eisen in tierischer Nahrung ( $\text{Fe}^{2+}$ , „Häm-Eisen“)

Das dreiwertige pflanzliche Eisen ist meist komplex an Kohlenhydrate gebunden und weist somit eine schlechtere Bioverfügbarkeit auf als das Häm-Eisen. Um verwertet werden zu können, müsste es in freier, ionischer Form sehr lange löslich gehalten werden, was wiederum durch die chemischen Bedingungen im Darm nur sehr schwer möglich ist. Außerdem muss  $\text{Fe}^{3+}$  durch das Enzym (dctb1) zu  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert werden, damit der Metallionentransporter (DMT1)

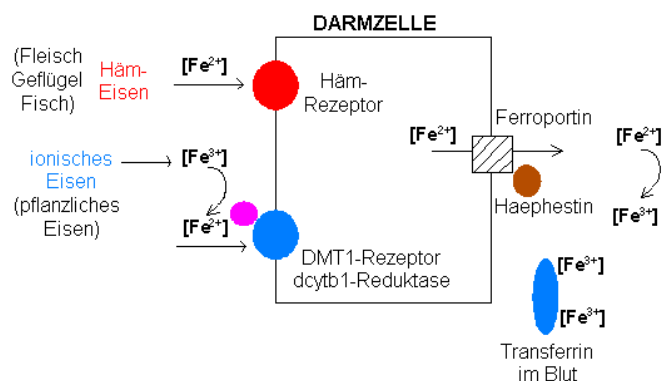


Abb. 13: Aufnahme von Nahrungseisen im Dünndarm und Transfer von Eisen aus der Darmzelle ins Pfortaderblut (Nielsen 2008)

das Eisen in die Darmzelle absorbieren kann. Aus diesen Gründen müsste man sehr viel Gemüse zu sich nehmen, um die tägliche Eisenbilanz aufrechterhalten zu können.

Das Fleisch-Eisen wiederum, welches in den Proteinen Myo- und Hämoglobin enthalten ist, besitzt einen eigenen Rezeptor in der Bürstensaummembran der Darmzelle und kann somit besser und schneller aufgenommen werden als das pflanzliche Eisen.

Auch in Milch oder Käse ist Eisen enthalten, wobei dieses an das Protein Laktoferrin gebunden ist und ebenfalls einen eigenen Rezeptor besitzt. Der einzige Nachteil ist, dass die Kuhmilch einen relativ niedrigen Eisengehalt aufweist. Auch die Leber ist im Vergleich zum Häm-Eisen, anders als angenommen, nicht sehr eisenreich. In diesem Fall muss das dreiwertige Eisen erst aus dem Speicherprotein Ferritin herausgelöst werden und bildet dabei ein unlösliches Eisenhydroxid, welches Ähnlichkeiten zum pflanzlichen Eisen aufweist.

Nahrungsmittel	Zubereitung	Eisengehalt	Bioverfügbarkeit
		(mg/100 g)	
<b>a.) Fleisch etc., „Häm-Eisen“</b>			
Rindfleisch	roh, frisch	2.0-4.3	hoch
Schweinefleisch	roh, frisch	2.5-5.0	hoch
Geflügel	roh, frisch	1.5-2.5	hoch
Fisch	roh	0.5-1.0	hoch
<b>b.) Fleisch etc., „nicht-Häm-Fe“</b>			
Leber	roh	6.0-14.0	mittel
Ei	ganz, frisch	2.0-3.0	niedrig
Kuh-Milch	frisch, Vollmilch	0.1-0.4	mittel
<b>c.) Pflanzliche Kost</b>			
Hülsenfrüchte	variabel	1.9-14.0	niedrig
Getreidemehl	Vollkorn	4.0	niedrig
	weißes Mehl	1.5	
getrocknete Früchte	variabel	2.0-10.6	niedrig
grünes Blattgemüse	roh	0.4-18.0	niedrig
Kartoffeln und Wurzelpflanzen	roh	0.3-2.0	niedrig
Früchte	Konserven oder frisch	0.2-4.0	niedrig

Tab. 3: Eisengehalt und relative Bioverfügbarkeit von verschiedenen Nahrungsmitteln (Nielsen 2008)

Es gibt auch Stoffe, die im Gastrointestinaltrakt Eisen binden und durch Komplexierung bzw. Ausfällung von ionischem Eisen die Konzentration von absorbierbarem, löslichem Eisen im Darmlumen wesentlich herabsetzen können. Zu sollen Inhibitoren zählen viele pflanzliche Nahrungsmittel wie Polyphenole in Tees, Hülsenfrüchte, Phytate in Getreide, Nüssen oder Hülsenfrüchten, aber auch Ballaststoffe in Getreide, Calcium und Phosphate.

Zu beachten ist jedoch, dass das Häm-Eisen vor dem Einfluss solcher Hemmstoffe geschützt und keiner Komplexierung ausgesetzt ist.

Vitamin C (Ascorbinsäure) kann ein Ausfällen des ionischen Eisens im Darm weitgehend verhindern und erhöht auf diese Weise die Bioverfügbarkeit von Nahrungseisen. (Nielsen 2008)

Auch Spinat kann ihren Ruf als sehr „eisenreiches Gemüse“ nicht halten, da er einen sehr hohen Oxalsäuregehalt aufweist und schwerlösliche Eisen-Oxalsäurekomplexe ausbilden kann.

Sojabohnen wiederum, die einen hohen Proteingehalt besitzen, können schneller resorbiert werden und weisen somit eine bessere Eisen-Verfügbarkeit im Vergleich zu anderen pflanzlichen Nahrungsmitteln auf. Der Grund hierfür sind nicht nur Proteine, sondern auch ihre Abbauprodukte, die so genannten Aminosäuren, welche das Eisen in einer gut verfügbaren Form halten. Das Eisen aus einer fleischreichen Nahrung kann 10- bis 20mal besser ausgenutzt werden als das Eisen aus einer rein pflanzlichen Ernährung. (Forth et al. 2001, pp.742-743)

Wenn das Eisen erstmal in die Darmzelle aufgenommen wurde, wird es über den Eisentransporter (IREC1/Ferroportin) in die Pfortader gebracht, wo es an das Apotransferrin gebunden wird. Das Protein Transferrin ist nicht nur für die Verteilung des Eisens im Gewebe sondern auch für den Transport zuständig. (Nielsen 2008)

## **7.2. Vegetarische und veganische Ernährungsformen**

Man nimmt an, dass Vegetarier oder Veganer, durch ihre rein pflanzliche Ernährung und deren schlechte Bioverfügbarkeit häufiger von einem Eisenmangel betroffen sind als fleischartende Menschen. Aufgrund von Untersuchungen lässt sich diese Hypothese jedoch verwerfen und gilt heutzutage als überholte Auffassung.

Die meisten Vegetarier oder Veganer sind sehr bemüht ihren Eisenspiegel durch Lebensmittel wie Getreide, Blattgemüse und mit Eisen angereicherte Nahrungsmittel konstant zu halten. Zusätzlich können sie die Eisenaufnahme von Lebensmitteln fördern, wenn sie gleichzeitig Vitamin C zu sich nehmen. Es sollte jedoch nicht in erwärmter Form aufgenommen werden, da es relativ hitzelabil ist. Weitere Substanzen zur besseren Eisenresorption sind Zitronensäure, Maleinsäure in Kürbis, Pflaume und Apfel, die Aminosäuren, die Schwefel enthalten, wie Methionin und Cystein und vermutlich auch Fruktose. Ein weiterer positiver Effekt kann durch die Fermentation oder durch das Einweichen von Getreide erzielt werden, wobei das Enzym Phytase aktiviert wird, welches Eisen wieder freisetzt.

Zu den bedeutendsten eisenreichen Nahrungsmitteln gehören Nüsse, Hülsenfrüchte, Vollkorngetreide (besonders Hirse), Vollkornbrot, Samen, Trockenfrüchte (v.a. Aprikosen) und grünes Blattgemüse. Wenn beim Kochen eiserne Töpfe und Pfannen verwendet werden, erreicht man eine zusätzliche Eisenanreicherung.

Wie bereits auf der vorigen Seite beschrieben können bestimmte Stoffe die Eisenresorption hemmen, da sie mit Eisen Komplexe bilden, welche nicht aufgenommen werden können. Hierzu zählen Phytate in Nüssen, Getreide, Samen und Phosphate in Limonaden, aber auch Phospholipide im Eigelb oder im schwarzen Tee. Weitere ungünstige Lebensmittel zur Eisenausnutzung sind das Oxalat im Spinat, Fluor und Lignin, Kaffee, Soja- und Milchprodukte und Kaliumsalze. (Wolf o.J.)

## **8. Hämochromatose**

---

### **8.1. Definition**

Wird das normale Maß von 3-5g des Gesamtkörpereisens überschritten und zeigen die Organe noch keine Störungen, spricht man von einer Siderose oder einer Hämosiderose. Massive Eisenüberladungen mit Organschäden jedoch werden als Hämochromatose bezeichnet, wobei man hier die primäre (hereditäre) und sekundäre (erworbene) Hämochromatose unterscheiden kann. (Classen et al. 2004, p.730)

### **8.2. Epidemiologie**

Die meisten Männer erkranken im 45.Lebensjahr und sind auch zwei-bis dreimal häufiger betroffen als zu Frauen, deren Manifestationsalter postmenopausal im 55.Lebensjahr liegt. Hämochromatose ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Krankheiten, wobei der Ausprägungsgrad von Faktoren abhängig ist, die die Eisenaufnahme- und Abgabe beeinflussen. Zu solchen beeinflussenden Variablen gehören der Alkoholkonsum, die Nahrung oder die Menstruation. (Classen et al. 2004, pp.1593-1594)

### **8.3. Ätiologie und Pathogenese**

Die zwei Hauptgründe zur Ausbildung einer Hämochromatose sind eine gesteigerte Eisenaufnahme über den Darm oder eine übermäßige parenterale Eisenzufuhr. Normalerweise übernimmt die Schleimhaut des Dünndarms die Eisenregulation im Körper und kann somit vor einer pathologischen Eisenüberladung schützen. Ist die Eisenresorption über die Mukosa jedoch gesteigert, sammelt sich vermehrt Eisen in den Zellen an, wie es bei einer refraktären Anämie oder bei der hereditären Hämochromatose zu beobachten ist. Ein parenteral verursachter Eisenüberschuss lässt sich nur durch eine Polytransfusion bei refraktärer Anämie herbeiführen, wobei sich parenteral zugeführtes Eisen zunächst in den Zellen der RBC einlagert und keine Organschäden begünstigt. Enteral verabreichtes Eisen hingegen lagert sich bevorzugt in der Leber ein und kann dort zytotoxisch wirken.

Die häufigste Form der Eisenüberladung ist die hereditäre Hämochromatose. Sie wird autosomal-rezessiv vererbt und besitzt einen Zusammenhang mit den auf Chromosom 6 kodierten HLA-Merkmalen A3, B7 und B 14. Der Gendefekt, der auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 liegt, lässt sich bei 70-98% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose beobachten und kodiert für das HFE- Protein. Ob dieser genetische Fehler allein für diese Krankheit verantwortlich ist oder noch andere Faktoren eine Rolle spielen, ist bisher noch unklar.

Inwiefern Eisen die Zellen schädigen kann, bedarf noch weiteren Untersuchungen. Sicher ist, dass dem nicht an das Transferrin gebundene Eisen und den freien Sauerstoffradikalen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese zukommt, denn sie besitzen durch die Lipidperoxidation eine zerstörerische Wirkung auf Lysosomen und anderen Zellorganellen.

#### 8.4. Symptome

Im latenten Stadium der Hämochromatose kann man davon ausgehen, dass trotz einer parenchymatösen Eisenüberladung in der Leber von weniger als 10 g noch keine Symptome auftreten und die Krankheit beschwerdefrei verläuft. Erst ab dem manifesten Stadium mit einem Eisenüberschuss von mehr als 10 g können schwerwiegende Organschäden die Folge sein. Zu den Hauptsymptomen zählt hier neben der Hepatomegalie, der Hyperpigmentierung der Haut und der Endokrinopathie des Pankreas und des Hypothalamus auch die dilatative Myokardiopathie. Ebenfalls können sich durch den Eisenüberschuss ein insulinpflichtiger Diabetes und eine Impotenz beim Mann oder eine Amenorrhoe bei der Frau entwickeln. Weiters gehört die degenerative Arthropathie mit einer erhöhten Gefahr der Chondrokalzinose zu den Symptomen einer Hämochromatose.

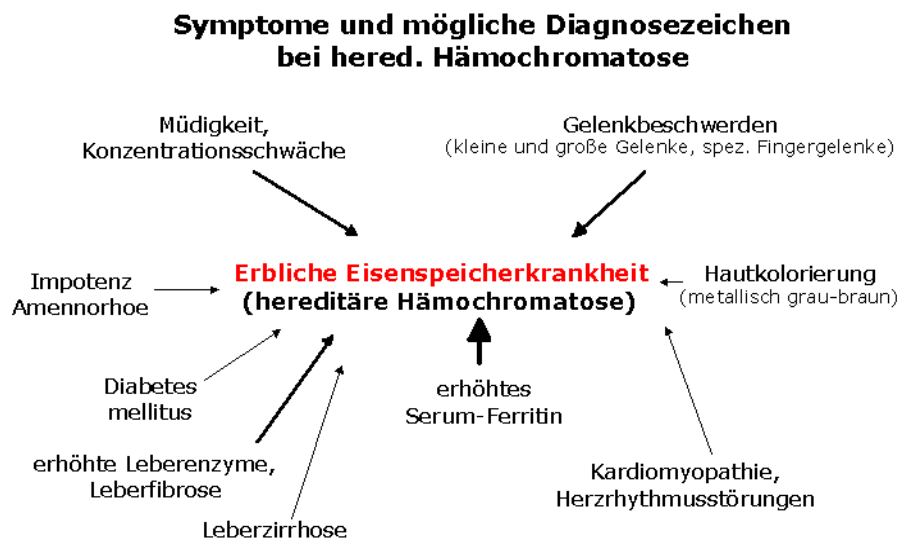


Abb. 14: Häufigkeit von Symptomen und Laborwerten bei hereditärer Hämochromatose (Nielsen 2008)

#### 8.5. Diagnostik

Um die Patienten vor schwerwiegenden Organschäden zu schützen, sollte eine Eisenüberladung schon in den frühen Stadien erkannt werden. Das ist meist schwierig, da die Hämochromatose über viele Jahre hinweg asymptomatisch verlaufen kann. Zur eindeutigen Diagnose werden hauptsächlich die Parameter der Serumeisenkonzentration ( $>170 \mu\text{g/dl}$ ), die Sättigung der TEBK ( $>60\%$ ) und die Konzentration des Serumferritins herangezogen. Der Verdacht auf eine mögliche Eisenüberladung sollte mittels einer Leberbiopsie abgesichert werden. Weiters sollte die intestinale

Eisenaufnahme gemessen werden, welche bei der primären Hämochromatose erhöht zu sein scheint und bei der sekundären Eisenüberladung vermindert ist. Die alleinige Messung der Serumferritinkonzentration als diagnostische Abklärung ist nicht ausreichend, da diese Kenngröße auch bei Hepatitis, Tumoren und Entzündungen zu falsch erhöhten Werten führen kann.

**Organmanifestation:** Wurde eine Hämochromatose erstmal festgestellt, muss auch die Ausprägung der geschädigten Organe bestimmt werden. Dazu benötigt man eine Herzvolumenbestimmung, ein EKG, ein Echokardiogramm mit Messung der Auswurffraktion, eine orale Glukosebelastung und einen TRH- und LH-RH-Test. Bei bestehenden Gelenkschmerzen sollte zusätzlich eine Röntgenuntersuchung durchgeführt werden.

Nach der entsprechenden Eisentherapie sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen mittels Sonographie und Kernspintomographie von größter Bedeutung. Um nicht die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms zu begünstigen, sollte zusätzlich auch das  $\alpha$ -Fetoprotein bestimmt werden.

## 8.6. Differentialdiagnose

Um die primäre von der sekundären Hämochromatose unterscheiden zu können, braucht man eine genaue anamnestische Abklärung, klinische Befunde und Familienuntersuchungen. Zeigt das Blutbild erhöhte Serumeisen- und Serumferritinwerte, sollte der Verdacht auf eine Eisenüberladung mittels der Bestimmung des Gesamtkörper Eisens bestätigt werden, da das Serumeisen und das Serumferritin klinische Parameter sind, die auch bei Infekten, Neoplasien oder Hämolyse erhöhte Werte aufweisen und zu falschen Diagnosestellungen führen können. (Classen et al. 2004, pp.730-732)

## 8.7. Therapie

Die Diagnostik der Eisenüberladung hat eine sehr große Bedeutung, da die primäre und sekundäre Hämochromatose unterschiedlich therapiert werden. Bei sekundären Hämochromatosen, als Folge multipler Transfusionen z.B. bei sideroachrestischer Anämie oder Thalassämie, kommt die Behandlung mittels Deferoxamin zum Einsatz. Dieser Eisenchelator, wird aus dem *Streptomyces pilosus* gewonnen, besitzt eine sehr hohe Affinität für Eisen und wird über die Niere ausgeschieden. Hierbei werden dem Körper 1-4 g Deferoxamin täglich mittels subkutanen Infusionen zugeführt, wobei 4-10 g Eisen jährlich durch diese Methode entfernt werden können.

Vor allem bei längerer Anwendung konnten Nebenwirkungen nachgewiesen werden, da sich Deferoxamin durch seine hohe Affinität für Eisen auch an andere Metalle komplex gebunden hat. Die Beschwerden reichten von Linsentrübungen am Auge über eine eingeschränkte Nierenfunktion, bis hin zu Hypotonie und Kollapsgefahr. Weiters beobachtete man pseudoallergische, aber auch

anaphylaktische Reaktionen und Niereninsuffizienz. Verabreichte man in der Transfusionstherapie bei Thallassaemia major zu hohen Dosen, konnten auch neurotoxische Wirkungen von Deferoxamin nachgewiesen werden.

Anders als bei den sekundären Hämochromatosen erfolgt bei der primären Eisenüberladung die Behandlung vorwiegend mittels Aderlass. Die Deferoxaminanwendung kommt hier nur als Begleittherapie zum Einsatz, da sie dem Körper nur die Hälfte des Eisens entziehen kann, das bei Aderlass möglich ist.

In der Behandlung von Eisenüberladungen nehmen auch diätische Maßnahmen einen sehr hohen Stellenwert ein, da durch das tägliche Trinken von Schwarztee und durch eine phytatreiche Kost die Eisenresorption vermindert werden kann. Zu beachten ist hier jedoch, dass das hämgebundene Eisen eine Ausnahme darstellt und unbeeinflusst bleibt. Aus diesem Grund sollte Fleischiweiß durch Milchiweiß ersetzt und auch der Konsum von Fruchtsäften sollte weitgehend eingeschränkt werden, da z.B. Ascorbat und Citrat die Eisenaufnahme im Darm steigern können. (Forth et al. 2001, pp.748-749)

### **8.8. Verlauf und Prognose**

Beste Behandlungschancen ergeben sich im präzirrhotischen Stadium durch eine Früherkennung (z.B. Familienuntersuchung), wobei man hier noch nicht von einer verkürzten Lebenserwartung ausgehen muss. Erst ab dem zirrhotischen Stadium ergibt sich aufgrund der Begleiterkrankungen eine reduzierte Lebensdauer. Bei der sekundären Hämochromatose kann die Chelattherapie die Lebenserwartung deutlich erhöhen und der Grunderkrankung entgegenwirken.

### **8.9. Komplikationen**

Die am häufigsten beobachtete Komplikation einer hereditären Hämochromatose ist die Ausbildung einer Leberzirrhose. Nach einer ausreichenden Aderlasstherapie besitzen die Patienten ein 119fach höheres Risiko für die Entwicklung eines primären Leberzellkarzinoms, anders als im präzirrhotischen Stadium der Erkrankung, in dem noch kein Leberzellkarzinom diagnostiziert wurde. Zu den weiteren Folgeschäden der Hämochromatose sind schwere sekundäre entzündliche Arthritiden mit irreversiblen Gelenkdeformierungen, die durch die Arthropathie oder die Chondrokalzinose begünstigt werden können. Auch Diabetes mellitus ist bei Hämochromatose sehr schwierig mit Insulin zu behandeln und daher schlecht einstellbar. (Classen et al. 2004, p.732)

## Zusammenfassung

**Anämie / Angaben in Prozent (Schätzung)**

	Kleinkinder	Kinder	Frauen
	0-4 Jahre	5-12 Jahre	15-49 Jahre
Weltweit	43	37	35
Südasien	56	50	58
Afrika	56	49	44
Lateinamerika	26	26	17
Industrieländer	12	7	11

Abb. 15: Häufigkeit des Eisenmangels (Smilie 1998)

Lang 2007, p.856) Pro Tag muss mit einem Eisenverlust von 1 bis 2 mg gerechnet werden, weshalb ausreichende Mengen mit der täglichen Nahrung zugeführt werden sollten.

Es gibt zwei Formen von Nahrungseisen: das dreiwertige Eisen aus der pflanzlichen Nahrung (anorganische Form) und das zweiwertige Eisen aus der tierischen Nahrung (organische Form). Die Problematik der Ernährung in Entwicklungsländern ist, dass das pflanzliche Eisen meist komplex an Kohlenhydrate gebunden ist und somit eine schlechtere Bioverfügbarkeit aufweist als das Eisen, welches in Fleisch oder Fisch enthalten ist. Dieses anorganische Eisen muss zuerst durch das Enzym dcytb1 zu zweiwertigem Eisen reduziert werden um überhaupt in die Darmzelle aufgenommen werden zu können. Ascorbinsäure (Vitamin C) kann die Aufnahme von anorganischem Eisen im Darm zusätzlich fördern, weshalb man empfiehlt, vegetarische Kost zusammen mit etwas Zitronen- oder Orangensaft zu essen. Nichtsdestotrotz findet das meiste pflanzliche Eisen keine Verwendung im Körper.

Das organische Eisen hingegen besitzt einen eigenen Rezeptor in der Bürstensaummembran der Darmzellen und kann somit besser und schneller resorbiert werden als das pflanzliche Eisen. (Nielsen 2008) Bedauerlicherweise gehören tierische Nahrungsmittel nicht zum üblichen Speiseplan der Entwicklungsländer, weshalb auch ein Drittel bis die Hälfte aller Frauen und Kinder von einem Eisenmangel betroffen sind. Die Folgen sind gravierend, denn ohne Eisen kann beim Menschen eine Blutarmut, eine so genannte Anämie begünstigt werden. Der Körper wird unzureichend mit Sauerstoff versorgt und versucht dies durch eine schnellere Atmung zu kompensieren. Auch die Muskeln und das Gehirn sind verstärkt betroffen, da sich zunehmend Kohlendioxid ansammelt. Die Auswirkungen reichen von Abgeschlagenheit über Lethargie bis hin zur erhöhten Infektanfälligkeit. Außerdem können Kinder motorische und kognitive Defizite in ihrer Entwicklung aufweisen und gesundheitliche Schäden davontragen.

Eisenmangel ist weltweit ein sehr großes Problem, vor allem aber in den Entwicklungsländern ein Hauptgrund für schwerwiegende Krankheiten und vorzeitigen Tod. (Kaulen 2007) Obwohl nur geringe Mengen von Eisen benötigt werden, ist es eines der wichtigsten Spurenelemente und somit unverzichtbar für den menschlichen Organismus. (Schmidt &

Die Hauptrisikogruppen zur Ausbildung eines Eisenmangels sind Kinder und Jugendliche, schwangere und menstruierende Frauen. (Kaulen 2007) Sie haben durch das Wachstum, die Schwangerschaft oder durch die regelmäßigen Blutverluste der Menstruation einen erhöhten physiologischen Bedarf, der oft nicht adäquat abgedeckt wird. Bei erwachsenen Männern und Frauen in der Menopause hingegen nimmt man größere Blutverluste als Hauptgrund an, die zu einem Eisenmangel führen können. (Classen et al. 2004, p.708) In den Entwicklungsländern spielen blutige Durchfälle und Malaria in der Entwicklung des Eisenmangels eine bedeutende Rolle.

Die Regelung des Eisenstoffwechsels geschieht in sehr engen Grenzen, da das Eisen, welches beim Abbau roter Blutkörperchen anfällt sofort wieder verwertet wird. (Kaulen 2007) Der menschliche Organismus will seinen Eisenbestand möglichst konstant halten, wobei eine aktive Ausscheidung von Eisen nicht möglich ist. Einmal verloren gegangenes Eisen lässt sich so leicht nicht wieder ersetzen. Auf der anderen Seite kann überflüssiges Eisen im Körper zu schweren, lebensbedrohlichen Überladungssyndromen führen. 75% des Gesamtkörpereisenbestandes entfallen auf funktionell aktive Verbindungen, wie den Eisen-Porphyrin-Komplex des Hämoglobins und Myoglobins, während die restlichen 25% in proteingebundener Form als Ferritin und Hämosiderin innerhalb der Zelle gespeichert werden. (Classen et al. 2004, p.706)

Um an einen Eisenmangel herantreten zu können muss versucht werden, die Ernährungsgewohnheiten dahingehend zu ändern, mehr rotes Fleisch und eisenhaltiges Gemüse zu essen. Zusätzlich sollte die Eisenaufnahme durch Nahrungsmittel mittels Vitamin C gefördert werden. Eine andere Strategie, um den Eisenspiegel zu heben, ist die Verabreichung von Eisenpräparaten. Während in diesem Punkt in den Industrienationen ein großer Erfolg zu verzeichnen war, scheiterte das Konzept in den Entwicklungsländern aufgrund mangelnder Compliance der Patienten oder auch unzureichender Verteilung der Medikamente. Die dritte Methode, gegen den Eisenmangel anzukämpfen, ist die Anreicherung von Lebensmitteln mit Eisen. Pflanzen werden mittels Gentechnik verändert, damit ihr Eisen leichter verwertet werden kann. Ihnen werden spezielle Enzyme oder Transportproteine zugesetzt, um den Eisengehalt steigern zu können. Diese Methode bleibt aber nach wie vor eine Zukunftsvision, auf deren Erfolg man schon sehr gespannt ist. (Kaulen 2007)

Alles in allem bleibt Eisenmangel wahrscheinlich auch in der nächsten Zeit eine der häufigsten Mangelerscheinungen, wovon sehr viele Menschen betroffen sind.

## **Glossar**

---

### ***Arthropathie***

Gelenkerkrankung mit heterogenen entzündlichen und nichtentzündlichen Komponenten, vor allem bei metabolischen, hämostaseologischen, hämatopoetischen und neuropathischen Störungen.

### ***Chondrokalzinose***

klinische, meist asymptomatische Ablagerung von Calciumpyrophosphat-Dihydrat, besonders im Faserknorpel (Menisken, Bandscheiben) und hyalinen Gelenkknorpel, selten im periartikulären Bandapparat und in Sehnenansätzen.

### ***Dcytb***

(„duodenal cytochrome B“) Hierbei handelt es sich um ein reduzierendes Enzym, welches die Reduktion von  $\text{Fe}^{3+}$  zu  $\text{Fe}^{2+}$  in der Eisenabsorption im Duodenum von Säugetieren katalysiert. Die Regulation von Dcytb wird von zahlreichen unabhängigen Stimulatoren und Hemmstoffen der Eisenabsorption reguliert. Außerdem kommt Dcytb auch in anderen Geweben, abseits der apikalen Region des Duodenums vor und spielt eine wichtige Rolle im Eisenstoffwechsel des Gewebes.

### ***Deferoxamin***

aus Kulturen von *Streptomyces pilosus* gewonnener Komplexbildner (Chelatbildner) für trivalente Kationen; Indikation: bei akuter Eisenintoxikation und chronischer Eisenüberladung des Organismus (Hämosiderose); Kontraindikation: Schwangerschaft und Niereninsuffizienz; Nebenwirkungen: gelegentlich Retinopathien mit Visusstörungen, selten ototoxische Symptome, Lungenveränderungen mit akuter respiratorischer Insuffizienz, allergische Reaktionen, akute Nierenfunktionsstörungen, Thrombozytopenie und Knochenmarkaplasie.

### ***DMT1***

(„divalent metal transporter 1“) ist ein Transporter der im menschlichen Eisenstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt. Er befindet sich in der apikalen Membran duodener Enterozyten und transportiert  $\text{Fe}^{2+}$  vom intestinalen Lumen zum Zytosol.

### ***Erythropoetische Porphyrie***

seltene, autosomal-rezessiv erbliche Störung der Biosynthese von Häm, die auf einer Störung der Uroporphyrinogen-III-Cosynthetase beruht und zu einer Überproduktion von Uroporphyrin I (statt III) u. Koproporphyrin führt.

### ***HFE-Gen***

(„Hämochromatose-Gen“) Das HFE-Gen ist ein Genlocus auf den Chromosomen 20 und 6. Ein homozygot vorliegender Defekt (Mutation) an diesem Gen ist verantwortlich für die hereditäre Hämochromatose.

### ***IRP***

(„iron regulatory protein“) Dieses Protein reguliert die zelluläre und organische Eisenhämostase. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Eisenspiegels für den Stoffwechselbedarf, jedoch unter dem toxischen Schwellenwert.

### ***Porphyria cutanea tarda***

Defekte der Uroporphyrinogen-Decarboxylase sind verantwortlich für diese häufigste Form der Porphyrie. Betroffen sind vor allem die Leber (Akkumulation von Uroporphyrin) und die Haut (photosensitive, bullöse Dermatitis). Die Symptome beginnen meist im mittleren bis späteren Alter und werden durch bestimmte Faktoren wie z.B. Leberschädigung (Alkohol, Eisenüberladung, Östrogentherapie, virale Hepatitis) ausgelöst. Eine Eisenüberladung spielt dabei offenbar eine zentrale Rolle. In diesem Sinne verwundert nicht, dass eine enge Korrelation zwischen dieser Porphyriefform und dem Vorhandensein der HFE-Mutation C282Y besteht.

### ***Price – Jones Kurve***

graphische Darstellung der Größenverteilung der Erythrozytendurchmesser nach Messung im gefärbten Blutaussstrich.

### ***RHS***

Bezeichnung für die Gesamtheit aller phagozytoseaktiven, von Monozyten abstammenden Zellen, den Makrophagen der verschiedenen Gewebe und Körperhöhlen, z.B. auch Osteoklasten und Zellen der Mikroglia.

### ***TEBK***

(„totale Eisenbindungskapazität“) gesamte Bindungskapazität des Transferrins für Eisen, d.h. Summe aus Serumeisen und freier Eisenbindungskapazität; Referenzbereich: 45–73  $\mu\text{mol/l}$  (250–410  $\mu\text{g/dl}$ ); höher bei erhöhter Konzentration von Transferrin (z.B. bei Eisenmangel), erniedrigt bei Atransferrinämie oder verminderter Transferrinkonzentration (z.B. bei Infekt- od. Tumoranämie).

## Literaturverzeichnis

---

Biesalski, H. K., Köhrle, J. & Schümann, K. (2002) *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe*. Stuttgart, Thieme Verlag.

Classen, M., Diehl, V. & Kochsiek, K. (2004) *Innere Medizin*. München, Urban & Fischer Verlag.

Elmadfa, I. & Leitzmann, C. (1988) *Ernährung des Menschen*. Stuttgart, Ulmer UTB Verlag.

Forth, W., Henschler, D. & Rummel, W. (2001) *Pharmakologie und Toxikologie*. München, Urban & Fischer Verlag.

Hastka, J., Heimpel, H. & Metzgeroth, G. (2007) *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. [Online]. Available from: [http://www.dgho.de/\\_cmsdata/\\_file/file\\_211.pdf](http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_211.pdf) [Accessed 24<sup>th</sup> February 2009].

Kaulen, H. (2<sup>nd</sup> October 2007) *Ganze Nationen geschwächt*. Frankfurter Allgemeine Zeitung GmbH. [Online] Available from: <http://www.faz.net/print/Wissen/Ganze-Nationen-geschwaecht> [Accessed 8<sup>th</sup> March 2009]

Nielsen, P. (2008) *Eisenstoffwechsel*. [Online] Available from: <http://www.eiseninfo.de> [Accessed 8<sup>th</sup> March 2009]

Schmidt, R. F. & Lang, F. (2007) *Physiologie des Menschen*. Berlin Heidelberg, Springer Verlag.

Siegenthaler, W. & Blum, H. E. (2006) *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart, Thieme Verlag.

Siegenthaler, W. (2005) *Siegenthalers Differentialdiagnose*. Stuttgart, Thieme Verlag.

Thews, G., Mutschler, E. & Vaupel, P. (2007) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

Wolf, B. (o.J.) *Eisen*. [Online] Available from: <http://www.univie.ac.at/ave/artikel/eisen.htm> [Accessed 25<sup>th</sup> February 2009].

## Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 1: Schmidt, R. F. & Lang, F. (2007) *Physiologie des Menschen*. Berlin Heidelberg, Springer Verlag.

Abb. 2 und 4: Thews, G., Mutschler, E. & Vaupel, P. (2007) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

Abb. 3: Henner, L. (2009) *Hämoglobin und HbA1c*. Wuppertal, Mediagonal GmbH. [Online]. Available from: <http://www.hba1c.info/> [Accessed 28<sup>th</sup> June 2009].

Abb. 5,6,7,8,9,10 und 11: Hastka, J., Heimpel, H. & Metzgeroth, G. (2007) *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. [Online]. Available from: [http://www.dgho.de/\\_cmsdata/\\_file/file\\_211.pdf](http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_211.pdf) [Accessed 24<sup>th</sup> February 2009].

Abb. 12: Fund, S. & Balzereit, B. (2008) *Porphyrie, hepatische: Porphyria cutanea tarda mit Blasen, Erosionen u. Narben auf dem Handrücken*. Berlin, Walter de Gruyter GmbH. [Online]. Available from: [http://han.meduni-graz.at/han/Pschrembel/www.wdg.pschyrembel.de/Xaver/start.xav?SID=karlo46pavlovic64meduni45graz46at246181036159207&startbk=pschyrembel\\_kw&bk=pschyrembel\\_kw&hitnr=1&start=%2f%2f\\*%5B%40node\\_id%3D%271590341%27%5D&noca=N0x94354f00x94ed00c&anchor=el](http://han.meduni-graz.at/han/Pschrembel/www.wdg.pschyrembel.de/Xaver/start.xav?SID=karlo46pavlovic64meduni45graz46at246181036159207&startbk=pschyrembel_kw&bk=pschyrembel_kw&hitnr=1&start=%2f%2f*%5B%40node_id%3D%271590341%27%5D&noca=N0x94354f00x94ed00c&anchor=el) [Accessed 24<sup>th</sup> February 2009].

Abb. 13 und 14: Nielsen, P. (2008) *Eisenstoffwechsel*. [Online]. Available from: <http://www.eiseninfo.de> [Accessed 8<sup>th</sup> March 2009]

Abb. 15: Smilie, L. (1998) *Häufigkeit des Eisenmangels*. [Online]. Available from: <http://www.eufic.org/article/de/gesundheit-lebensstil/gesundessessen/artid/ernahrung-3/> [Accessed 24<sup>th</sup> February 2009].

Tab. 1: Hastka, J., Heimpel, H. & Metzgeroth, G. (2007) *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. [Online]. Available from: [http://www.dgho.de/\\_cmsdata/\\_file/file\\_211.pdf](http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_211.pdf) [Accessed 24<sup>th</sup> February 2009].

Tab. 2 und 3: Nielsen, P. (2008) *Eisenstoffwechsel*. [Online] Available from:  
<http://www.eiseninfo.de> [Accessed 8<sup>th</sup> March 2009]