

Aus der I. Med. Univ. Klinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. H. H. Berg)

Untersuchungen über die Eisenresorption bei Gastroduodenitis *)

Von D. GLAUBITT und J.-G. RAUSCH-STROOMANN

Mit 3 Abbildungen in 6 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 15. Juli 1959)

Bei vielen Magen- und Darmerkrankungen kommt es zu einer Resorptionsstörung des Eisens. Darauf hat schon HEILMEYER 1944 hingewiesen. Nicht nur die Eisenmangelanämie aber ist für uns bei diesen Erkrankungen von Interesse, sondern auch der larvierte Eisenmangel als Frühstadium. Von der vielseitigen klinischen Symptomatik seien nur Kopfschmerzen, Leistungsschwäche, Hauterscheinungen, herabgesetzte Resistenz gegen Infekte und Durchfälle erwähnt. Auch ein Salzsäuremangel kann auf ein Eisendefizit zurückgeführt werden. Im Tierversuch wurde eine Herabsetzung von Katalase (SCHULTZE) und Cytochrom c (BEUTLER) gefunden; der Ferritingehalt wies pathologische Werte auf.

Den Eisenstoffwechsel im Körper stellt man sich heute so vor: Mit der Nahrung aufgenommene organische Eisenchelatverbindungen werden durch die Wirkung der Salzsäure und reduzierende Substanzen zunächst in Fe^{+++} und dann in Fe^{++} umgewandelt. Eisen wird nur als Fe^{++} hauptsächlich durch die Schleimhaut des Duodenum resorbiert, wobei Ferritin gebildet wird, und tritt in das Plasma über. Hier wird es als dreiwertiges Eisen an das β_1 -Globulin Transferrin gebunden. Der wesentliche Teil des Plasmaeisens geht in den labilen Eisenspeicher des Knochenmarkes über; von dort erfolgt ein großer Rückfluß ins Plasma. Im Knochenmark findet die Hämoglobinsynthese statt. Die Blutmauerung erfolgt nach ca. 115 Tagen in der Milz und anderen Geweben. Das freiwerdende Eisen wird nahezu völlig wieder ins Plasma aufgenommen. Etwa 2% werden in Harn und Galle ausgeschieden.

Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß die Mucosa des Darms als einer der Hauptregulatoren für die Eisenresorption dient. Die Theorie des Mucosablockes (HAHN, GRANICK), der die übermäßige Aufnahme von Eisen verhindern soll, ist noch umstritten (BROWN).

Die Möglichkeiten, einen Eisenmangel des Körpers nachzuweisen, beschränken sich auf folgende Methoden:

1. Feststellung des Nüchternwertes von Eisen im Serum
2. Orale Eisenbelastungen
3. Intravenöse Eisenbelastungen

*) Auszugsweise vorgetragen auf dem Kongreß der Dtsch. Gesellsch. für Ernährung, Mainz 1959.

4. Feststellung der Eisenbindungskapazität
5. Untersuchungen mit radioaktivem Eisen
6. Sternalmarksuntersuchungen.

Jede Methode hat ihre Vor- und Nachteile. Je nach der Fragestellung empfiehlt sich die kombinierte Anwendung der einen oder der anderen.

LYNGAR fand, daß Ulkuspatienten oft einen hohen Serum-Eisen-Nüchternwert haben; ferner fiel ihm die große Streubreite der Werte auf. Nach KIND ist sogar bei einem Eisenmangel häufig ein erhöhtes Nüchterneisen zu erwarten. Auch unser Durchschnittswert für die Gastroduodenitisfälle lag über dem Mittel des gesunden Kollektives. Aber auch ein niedriger Eisenwert wäre als Maß für leere Eisenreservoir nicht tragbar, da er auch unter vielen anderen Bedingungen (z. B. Urämie, Karzinom, Infekt) vorkommt (BEUTLER).

Bei der oralen Eisenbelastung führt man zweiwertiges Eisen per os zu und bestimmt das Serumeisen nüchtern und etwa nach 1, 3, 4 und 7 Stunden. Aus dem Verlauf der Kurve kann man auf die Resorption schließen. Einwände gegen den oralen Test werden von BEUTLER erhoben, auch von RECHENBERGER. Der Haupteinwand ist, daß man bei mangelnder Resorption nichts über einen wahren Eisenmangel aussagen kann, denn der typische Anstieg bei Eisenmangel, den MOORE (1939) zuerst demonstrierte, ist bei einer Resorptionsstörung nicht möglich. Der Test wurde u. A. von JASINSKI und ROTH, GOLDECK und Mitarb. und THEDERING angewandt. Letzterer erwähnt, daß ein Gewebe-eisenmangel seinerseits zu einer schweren funktionellen Eisenresorptionsstörung mit völliger Abflachung der Resorptionskurve im Belastungstest führen kann. Ein fehlender Eisenanstieg wurde auch von VAHLQUIST sowie CRAWLEY bei Patienten mit Eisenmangel im peroralen Belastungsversuch gesehen; sie fanden für dieses Phänomen keine Deutung. CRAWLEY berichtet über 5 Fälle von Eisenmangel mit flachen Kurven. Die Deutung solcher Kurven ist schwierig. RECHENBERGER empfiehlt daher den Vergleich der oralen Belastung mit der intravenösen.

Bei der intravenösen Belastung wird 2wertiges Eisen, z. B. als Saccharat, in kolloidaler Lösung zugeführt, und das Serumeisen nüchtern und danach in bestimmten Zeitabständen, etwa nach $\frac{3}{4}$ Std., 2, 5 und 10 Stunden bestimmt. Für diesen Test sprechen sich TOETTERMANN, GÜNTHER, HOFFMANN und MOSER sowie RECHENBERGER und HEVELKE aus. Er beruht darauf, daß bei leeren Eisendepots ein schnellerer Abfall des Serum-Eisens eintritt als bei normalen Versuchspersonen.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Bestimmung der Eisenbindungskapazität des Serums. Eisen ist im Serum an Siderophilin gebunden. Normalerweise enthält das Plasma genügend ungesättigtes Siderophilin, um zusätzlich 150–300 γ % Eisen binden zu können. Wir unterscheiden die ungesättigte und die totale Eisenbindungskapazität. Die ungesättigte Eisenbindungskapazität ist erhöht bei erschöpften Eisenspeichern. Auf nähere Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden, aber sicher stellt die Bestimmung der Eisenbindungskapazität des Serums eine wertvolle Bereicherung der Diagnostik dar (BEUTLER).

Die Verwendung von radioaktivem Eisen Fe⁵⁹ hat viel zur Aufklärung des Eisenstoffwechsels beigetragen. HAHN, BALE, LAWRENCE und WHIPPLE nahmen das Erscheinen von peroral zugeführtem radioaktivem Eisen in den Erythrozyten als Maß für die Absorption. DUBACH, CALLENDER und MOORE bestimmten zusätzlich das nicht absorbierte Eisen im Stuhl. Der Nachteil dieser Mes-

sungen liegt darin, daß keine komplette Vermischung des Fe⁵⁹ mit dem gesamten Körpereisen stattfindet. 70–100% geht in die jungen Erythrozyten und bleibt dort bis zu 4 Monate liegen.

Auf die Sternalmarksuntersuchungen soll nur hingewiesen werden. Hierüber haben WENDEROTH u. A. gearbeitet; von BEUTLER wurde diese Methode neuerdings wieder empfohlen.

Uns interessierte, ob auch solche Magenkranken mit Gastroduodenitis, bei denen eine Blutung nicht nachweisbar war und die nach ihrem Blutbild keine Anämie erkennen ließen, einen larvierten Eisenmangel aufweisen.

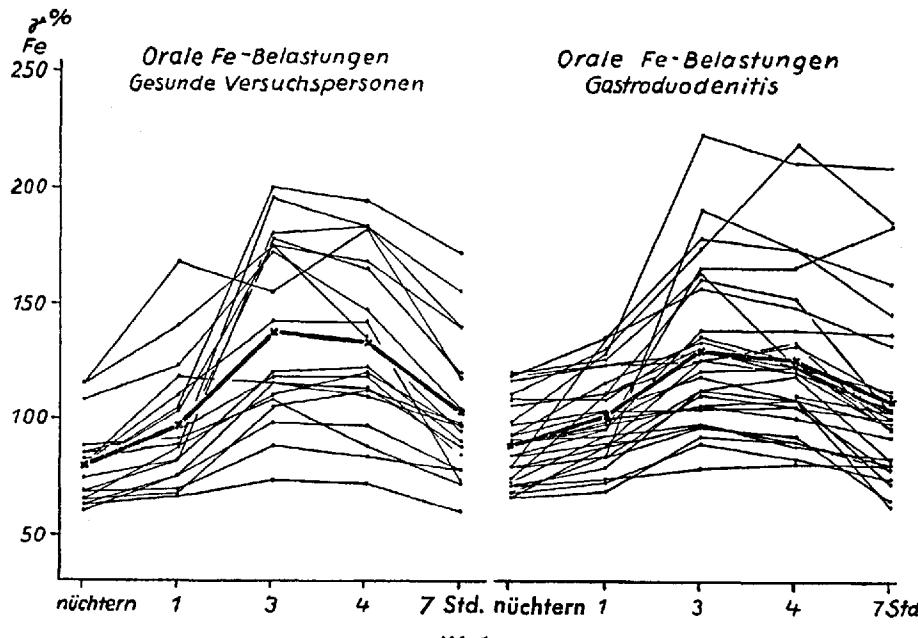


Abb. 1

Methodik

Die Patienten hatten normale Serumweißwerte, hämatologische Werte (Hb, Ery, Leuko, Diff. B. B., Retikulozyten) und keinerlei sonstige Erkrankungen mit Einfluß auf den Eisenstoffwechsel. Im Stuhl war kein Blut nachweisbar, Hämorrhoiden waren nicht vorhanden. Wir führten bei 29 Patienten und zum Vergleich bei 19 gesunden Versuchspersonen je eine orale und eine intravenöse Eisenbelastung durch und unterzogen die Ergebnisse einer statistischen Auswertung nach STUDENT (in LINDER). Die Bestimmung des Serum-eisens erfolgte nach FUHRMANN und BARKEMEYER. Die orale Belastung wurde ausgeführt mit 198 mg Fe⁺⁺ = 9 Tabletten Ce-Ferro¹). Die intravenöse Belastung erfolgte mit 1 mg Fe⁺⁺/kg eines kolloiden Eisensaccharatpräparates.

Ergebnisse

Abb. 1 zeigt die Kurvenschar der peroralen Belastungen. Man erkennt, daß die Mittelwertskurve für die Gruppe der Patienten flacher verläuft. Auf-

¹) Fa. Nordmarkwerke, Uetersen.

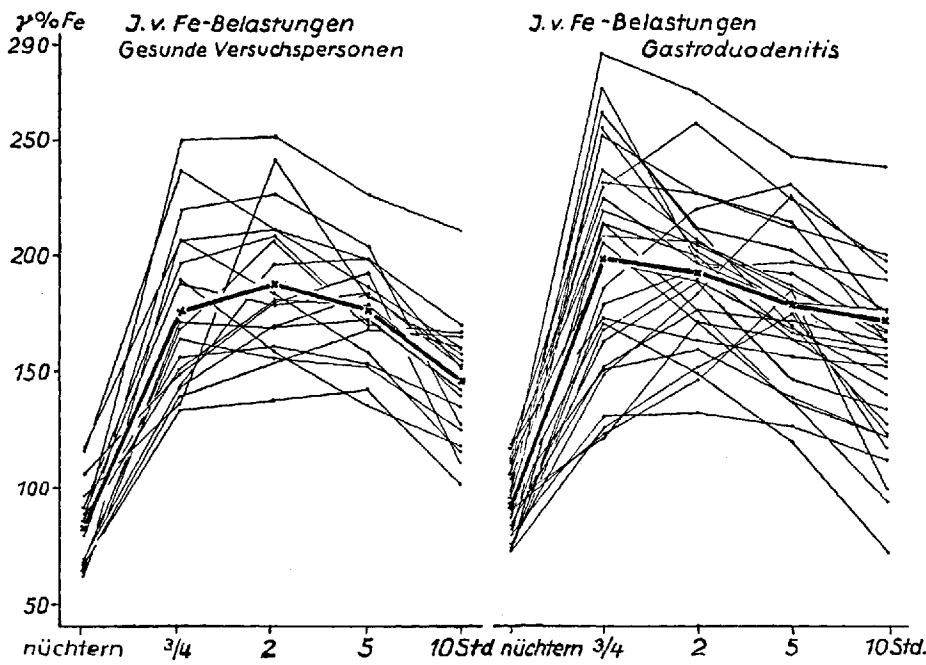


Abb. 2

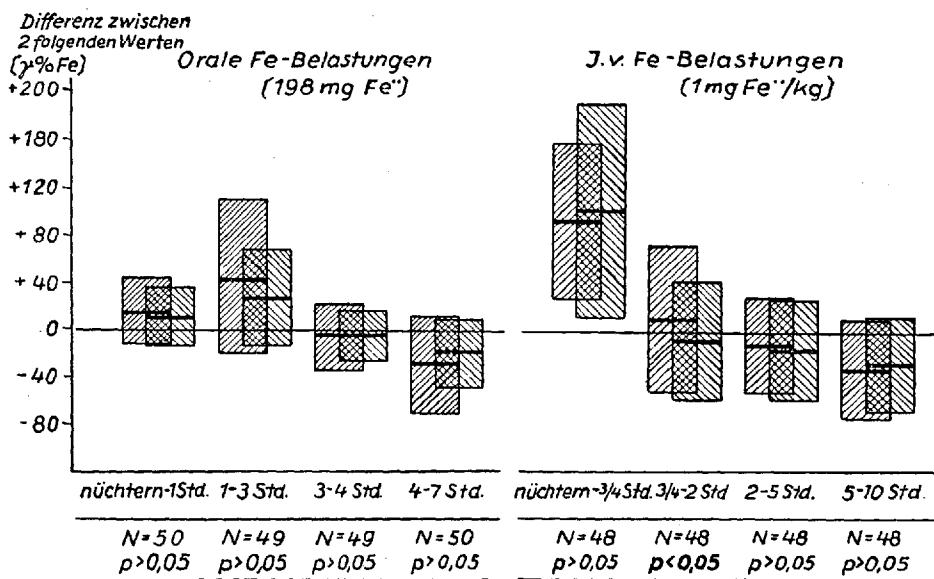


Abb. 3

fallend ist die große Streuung der Kurvenverläufe, worauf auch andere Autoren hinweisen.

Abb. 2 stellt den Verlauf der intravenösen Belastungen dar. Die Mittelwertskurve steigt bei den Gesunden nach $\frac{3}{4}$ Std. noch an, während sie bei den Patienten bereits wieder absinkt.

Abb. 3 ist eine graphische Darstellung der statistischen Auswertung unserer Ergebnisse und zwar der Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Werten.

Bei der oralen Belastung ist kein signifikanter Unterschied festzustellen, bei der i.v.-Belastung ergibt sich jedoch ein statistisch wahrscheinlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Abfall erfolgt bei den Patienten mit Gastroduodenitis in dem Zeitraum zwischen $\frac{3}{4}$ und 2 Std. nach Injektion rascher. Wir sehen darin einen Hinweis darauf, daß nach dem i.v.-Test bei der Gruppe der Gastroduodenitis ein larvierter Eisenmangel besteht, der im oralen Test nicht zum Ausdruck kommt.

Ob eine Resorptionsstörung vorliegt, ist schwer zu entscheiden. Die Salzsäureverhältnisse können kaum ausschlaggebend sein, denn fast alle Patienten waren normacide oder superacide. Außerdem wissen wir, daß auch Patienten mit Anacidität normal resorbieren können und daß man die Resorption nicht verstärken kann durch Zufuhr von HCl an Anacide (MOORE 1955).

Diskussion

REINER und ZOLLNER fanden bei 20 Patienten mit gastroduodenalen Geschwüren ein überraschend hohes, ungesättigtes Eisenbindungsvermögen von $333 \pm 116\gamma\%$ ($n = 203 \pm 19\gamma\%$), was für einen Eisenmangel spräche. (Bei Behandlung mit 100 mg i.v. über 10 Tage sanken diese Werte.)

BOTHWELL und Mitarb. untersuchten bei Ulcuspatienten nach oraler Belastung mit Fe⁵⁹ das Serum und den Stuhl. Es fand sich eine große Streubreite zwischen den einzelnen Patienten und auch zwischen den einzelnen Untersuchungen. Übereinstimmend fand sich jedoch eine verringerte Resorption von Eisen. Die Autoren halten orale Belastungsteste für wertvoll, wenn Gruppen untersucht werden, jedoch nicht für einzelne Individuen.

In einer neuen Arbeit dieser Forschergruppe wird angenommen, daß der Zustand der Eisenspeicher und das Ausmaß der Erythropoese von größter Wichtigkeit für die Kontrolle der Absorption sind. Wie diese Einflüsse auf die Schleimhautzellen übertragen werden, ist noch unklar (BOTHWELL und Mitarb. 1959).

Einzelne Beobachtungen deuten darauf hin, daß vielleicht noch andere lokale Faktoren die Absorption beeinflussen; vielleicht irgendein noch unbekannter Faktor, der vom Magen sezerniert wird (zit. nach CALLENDER).

PIRZIO-BIROLI hat z. B. gezeigt, daß Duodenalsaft von eisengesättigten Mäusen die Absorption von Eisen bei normalen Mäusen herabsetzt. Andere experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, daß auch die Pankreassekretion eine Rolle spielen kann (TAYLOR, STIREN u. REID 1935).

Ein wichtiger Punkt soll aber zum Schluß erwähnt werden. Der tägliche Eisenbedarf beträgt etwa 12 mg. Er ist gesichert, wenn die Nahrung 10–15 mg Eisen enthält (JOSEPHS). Die gewöhnliche Ernährung enthält ca. 20 mg p. d. Dabei ist es jedoch sehr wichtig, in welcher Form dieses Eisen in der Nahrung vorliegt. Nahrungsphosphate verschlechtern die Resorption durch die Bildung nahezu undissoziierter Ferriphosphatkomplexe. Nahrungsmittel dagegen, die

wenig freies Phosphat und viel Eisen enthalten, z. B. Leber und Rindfleisch, sind ausgezeichnete Eisenquellen. Eier, Milch und Käse sind trotz ihres hohen Eisengehaltes schlechte Eisenquellen (MOORE 1955). Nun sind letztere aber Nahrungsmittel, die bei Magenkranken oft monate- oder jahrelang bevorzugt verabreicht werden. Die alkalischen Diäten wie z. B. die bekannte Sippy-Diät und Diäten mit sehr viel Calciumcarbonat und Aluminiumhydroxyd reduzieren im Tierversuch die Eisenresorption (FREEMANN).

Es sind also offenbar mehrere Faktoren, die bei der Gastroduodenitis, insbesondere bei den chronisch Magenkranken, auch ohne Blutungen zu einem larvierten Eisenmangel führen können. Das wichtigste ist, ihn rechtzeitig zu erkennen, in der Diät zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu behandeln.

Zusammenfassung

Bei 19 Gesunden und 29 Patienten mit Gastroduodenitis wurden Eisenbelastungen mit peroraler und intravenöser Zufuhr des Eisens durchgeführt. Bei der peroralen Zufuhr ließ der vergleichsweise flache Verlauf der Kurve des Serumseisens an eine gestörte Resorption bei den Magenkranken denken, zumal bei den intravenösen Belastungen eine statistisch wahrscheinliche Differenz für einen Eisenmangel bei dieser Gruppe sprach.

Es wird diskutiert, ob vielleicht neben einer Resorptionsstörung außerdem die an auswertbarem Eisen besonders armen Diätformen für Magenkrankheit verantwortlich zu machen sind, die oft jahrelang eingehalten werden.

Auf jeden Fall sollte man bei jeder Erkrankung an Gastroduodenitis an einen latenten Eisenmangel denken und ihn behandeln.

Literatur

- RAUSCH-STROOMANN, J.-G. und GLAUBITT, D., Vortrag Kongreß d. Dtsch. Gesellsch. f. Ernährung, Mainz 1959. — HEILMEYER, L., Die Eisentherapie und ihre Grundlagen (Leipzig 1944). — SCHULTE, M. O. und KNICKEN, K. A., *J. Biol. Chem.* **137**, 727 (1941). — BEUTLER, E., *Amer. J. Med. Sci.* **234**, 517 (1957). — HAHN, P. F., BALE, W. F., ROSS, J. F., BALFOUR, W. M. und WHIPPLE, G. H., *J. Exper. Med.* **78**, 169 (1943). — GRANICK, S., *Science* **103**, 107 (1946). — BROWN, E. B. jr., DUBACH, R. und MOORE, C. V., *J. Lab. Clin. Med.* **52**, 335 (1958). — LYNGÅB, E., *Acta Med. Scand. Suppl.* **247** (1950). — KIND, A., *Helv. Med. Acta* **21**, 402 (1954). — BEUTLER, E., *New Engl. J. Med.* **256**, 692 (1957). — RECHENBERGER, J., *Z. inn. Med.* **12**, 548 (1957). — MOORE, C. V., ARROWSMITH, W. R., WELCH, J. und MINNICH, V., *J. Clin. Invest.* **18**, 553 (1939). — JASINSKI, B. und ROTH, O., Larvierte Eisenmangelkrankheit (Basel 1954). — GOLDECK, H., REMY, D. und PANG, P. K., *Dtsch. Arch. klin. Med.* **199**, 239 (1952). — THEDERING, F. jr., *Med. Klin.* **50**, 1436 (1958). — VAHLQUIST, B. C., Das Serumseisen (Uppsala 1941). — CRAWLEY, J., *Edinburgh Med. J.* **59**, 478 (1952). — TOETTERMANN, L. E., *Acta Med. Scand. Suppl.* **230**, 52 (1949). — GÜNTHER, H., *Münch. Med. Wschr.* **93**, 21 (1951). — HOFFMANN, E. und MOSER, P., *Ärztl. Wschr.* **5**, 482 (1950). — RECHENBERGER, J. und HEVELKE, G., *Z. inn. Med.* **11**, 166 (1956). — HAHN, P. F., BALE, W. F., LAWRENCE, E. O. und WHIPPLE, G. H., *J. Exper. Med.* **69**, 739 (1939). — DUBACH, R., CALLENDER, S. T., MOORE, C. V., *Blood* **3**, 526 (1948). — WENDEROTH, H., *Acta Haemat.* **5**, 338 (1951). — REINER, O. und ZOLLNER, S., *Wien. klin. Wschr.* **67**, 735 (1955). — BOTHWELL, T. H., MALLETT, B., OLIVER, R. und SMITH, M. D., *Brit. J. Haematol.* **1**, 352 (1955). — BOTHWELL, T. H., PIRZIO-BIROLI, G. und FINCH, C. A., *J. Lab. Clin. Med.* **51**, 24 (1958). — LINDER, A., Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure (Basel 1945). — FUHREMAN, G. und BARKEMEYER, H., *Z. inn. Med.* **2**, 458 (1947). — MOORE, C. V., *J. Clin. Nutrit.* **3**, 3 (1955). — PIRZIO-BIROLI, G., 1955 zit. nach CALLENDER, S. T. *Brit. Med. Bull.* **15**, No. 1 (Haematology) (1959). — TAYLOR, J., STIREN, D. und REID, E. W., *J. Path. Bact.* **41**, 397 (1935). — JOSEPHS, H. W., *Medicine* **32**, 125 (1953). — MOORE, C. V., *J. Clin. Nutrit.* **8**, 3 (1955). — FREEMAN, S. und IVY, A. C., *Amer. J. Physiol.* **137**, 706 (1942).