

Die Rolle des Eisens als Mangelement

K. Schümann

Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München, FRG

Zusammenfassung: Eisen zählt zu den essentiellen Spurenelementen. Es ist in seiner Häm- und Non-Häm-Form Bestandteil von Hämproteinen und Enzymen. Für eine ausreichende und sichere Versorgung des Organismus werden 10 mg bis 18 mg Eisen in der täglichen Diät empfohlen. Diese Menge wird erheblich häufiger unter- als überschritten: Ca. 20 % der Weltbevölkerung haben einen Eisenmangel, der sich u. a. in einer gesteigerten enteralen Resorptionsfähigkeit für Cd und Pb äußert sowie in einer Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit und der Infektabwehr.

Veränderungen im Körpereisenstatus werden fast ausschließlich durch Anpassung der enteralen Eisenresorption bedarfsgerecht ausgeglichen. Der Mechanismus dieser Anpassung kann weder durch „Mucosa-Block-Hypothese“ noch durch die „Mucosal-Transferrin“-Hypothese befriedigend erklärt werden. Kinetische Untersuchungen an eisenarmen Ratten über die Speicherung parenteral gegebenen Eisens und die Auswirkungen dieser Gabe auf die Eisenresorption deuten jedoch auf einen lokalen Adaptationsprozeß in der intestinalen Mukosa. Dabei ist die Beladung der Mukosa mit angebotenem Eisen im Eisenmangel herabgesetzt, der Transfer dagegen erhöht. Wie das Eisen in diesem Zustand an den vorhandenen Speicherkapazitäten der Mukosa vorbeigeleitet wird, bedarf weiterer Klärung.

Die geographische Verteilung des Eisenmangels unterliegt einer Reihe lokaler Einflüsse. Hauptursachen des Eisenmangels sind der Mangel an bioverfügbarem Eisen in der Nahrung und unausgeglichene Eisenverluste. Die Bioverfügbarkeit von Non-Häm-Eisen in der Nahrung wird durch die Zusammensetzung der Diät beeinflußt. Resorptionsfördernde Komponenten wie Fleisch, Aminosäuren, Polycarbonsäuren und Ascorbat saldieren sich in der Wirkung mit Hemmstoffen der Eisenresorption wie z. B. Kleie und Sojaprodukte, Gemüse und Eispeisen. Eisenverluste sind in erster Linie Blutverluste, wobei der in den Tropen verbreitete Befall mit Hakenwürmern starken Anteil an dem dort endemischen Eisenmangel hat. Andere, eher physiologische Eisenverluste entstehen durch Menstruation und Schwangerschaft. Während des raschen Wachstums im Säuglingsalter entsteht ebenfalls ein stark erhöhter Eisenbedarf, der zu gesteigertem Eisentransfer führt.

Erhöhter Eisenbedarf kann durch medikamentöse Eisensubstitution oder durch adäquate Ernährung gedeckt werden. Eisenmedikamente können jedoch bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch zu akuten Intoxikationen führen, deren Bild detailliert beschrieben wird. Die Inzidenz solcher Vergiftungen ist seit Einführung „kindersicherer“ Verpackungen für Eisenpräparate stark zurückgegangen. Zur Deckung des durch Wachstum erhöhten Eisenbedarfs wird kommerzielle Säuglingsbeikost häufig mit Eisen fortifiziert, wobei Häm-Eisen die größeren Vorteile bietet. Eine allgemeine Fortifikation von Grundnahrungsmitteln mit Eisen ist jedoch trotz der weiten Verbreitung des Eisenmangels stark umstritten.

Summary: Iron is an essential trace element. In its heme-form as well as in its non heme-form it is a part of enzymes and hemoproteins. For a safe and adequate

dietary intake 10–18 mg of iron are recommended daily. Frequently, this quantity is not available: approximately 20 % of the world population is iron-deficient. In this state the enteral transfer capacity for toxic metals, e.g., Cd and Pb, is increased and the adaptation to physical strain as well as the immunological responses are depressed.

Alterations of body iron-stores are almost exclusively balanced by adequate adaptation of the enteral iron-transfer capacity. The mechanism of this adaptation process can neither be satisfactorily explained by the "mucosal block hypothesis", nor by the "mucosal transferrin hypothesis". When the time-course of iron storage and its relation to intestinal iron transfer was investigated after i.v. iron administration to iron-deficient rats, the results indicated that the process of adaptation is located in the intestinal mucosa. Intestinal iron loading is decreased in iron deficiency, whereas the iron transfer into the organism is increased. Further investigation is necessary to find out by which mechanism the iron manages to bypass existing mucosal storage capacity in this situation.

The geographical distribution of iron deficiency is influenced by a variety of local factors. Still, the paramount causes of iron-deficiency are unbalanced iron losses and the lack of bioavailable iron in the diet. The bioavailability of non heme iron is influenced by the composition of the diet. The effect of promoters of iron absorption, such as meat, amino acids, polycarbonic acids and ascorbate is opposed by the influence of inhibitors, such as bran, soyaproducts, vegetables and egg-dishes. Iron losses are mainly due to blood losses. Thus, the wide distribution of hookworm diseases in tropical areas contributes significantly to the endemic iron-deficiency in these regions. A more physiological loss of iron is caused by menstruation and pregnancy. In small infants the iron-demand of the organism is increased by rapid growth, which in turn increases the intestinal iron transfer.

An increased iron-demand can be balanced by an iron-supplemented diet or by pharmaceutical iron compounds. Acute intoxications can be caused by an overdose of such preparations. The pathophysiology and symptoms of acute iron intoxication are summarized. Their frequency has markedly decreased since "childproof" packaging has been introduced for iron-preparations. To meet the increased iron demand of young children, commercial infant formulas are frequently fortified with iron, preferentially with heme-iron. In light of the wide distribution of iron-deficiency a general iron fortification of staple food items is discussed controversially.

Schlüsselwörter: Eisenmangel, Epidemiologie; Eisenresorption; Eisensubstitution; Eisenintoxikation

Key words: iron deficiency, epidemiology; iron absorption; iron substitution

Eisen als Spurenelement

Im 17. Jahrhundert wurde in Europa der ursächliche Zusammenhang zwischen Eisenmangel und der Bleichsucht (Chlorosis) junger Frauen erkannt. Der erste nachweisbare Bericht über eine orale Eisentherapie für diese Indikation stammt von Sydenham (1681) (36). Damit ist Eisen neben dem Iod wohl das am längsten bekannte essentielle Spurenelement. Essentialität bedeutet in diesem Zusammenhang, daß bei Fehlen eines Elements Funktionseinschränkungen im Organismus auftreten, die nur durch die Gabe dieses Elements behoben werden können. Der Begriff „Spurenelemente“ benennt die Elemente, die nur in sehr geringen Mengen (< 0,01 % des Körperegewichts) (65) im Organismus gefunden werden; Eisen hat z. B. mit 35–50 mg/kg Körperegewicht den höchsten physio-

Tab. 1. Aufteilung des Körpereisenbestandes (mod. nach 44).

	Männer		Frauen	
	mg	mg/kg	mg	mg/kg
Funktionseisen				
Hämoglobin	2300	31	1700	28
Myoglobin	320	4	180	3
Häm-Enzyme	80	1	60	1
Non-Häm-Enzyme	100	1	76	1
Speichereisen				
Ferritin	700	9	205	3
Hämosiderin	300	4	90	1
Summe	3800	50	2200	37

logischen Bestand der Elemente dieser Kategorie (44). Um ihre Funktion trotzdem erfüllen zu können, sind die Spurenelemente oft essentielle Bestandteile von Makromolekülen wie Enzymen und Hormonen, die große Mengen von Substrat umsetzen bzw. als Steuerungssubstanzen fungieren.

Eisen ist essentieller Bestandteil von Hämoproteinen und Hämienzymen, z. B. von Hämoglobin, Myoglobin, den Cytochromen, von Katalase und Peroxidase. Andere Enzymsysteme nutzen Eisen in der Non-Häm-Form, z. B. NADH-Dehydrogenase, Succinyldehydrogenase und die Xanthinoxidase, oder es wird als Co-Faktor gebraucht, z. B. bei der Aconitase und der Tryptophanpyrolase (17). Dieses Eisen wird als „Funktionseisen“ bezeichnet, und wir werden sehen, daß viele der klinischen Erscheinungen im Eisenmangel mit Funktionseinschränkungen dieser Systeme einhergehen. Der größte Teil des Eisens ist im Hämoglobin der Erythrozyten gebunden. Da der Organismus Blut z. B. bei Verletzungen leicht verlieren kann, ist für die schnelle Häm-Neusynthese eine Eisenreserve erforderlich. Dieses „Speichereisen“ ist u. a. in der Leber in dem Speicherprotein Ferritin gebunden, dessen Degradationsprodukt als Hämosiderin bezeichnet wird (Tab. 1) (44).

Eisenüberangebot und Eisenmangel

Nach der Bertrandschen Regel (51) gibt es für alle Spurenelemente einen Konzentrationsbereich optimaler Funktion, den der Körper durch Regulation von Resorption, Verteilung und Ausscheidung zu sichern versucht. Entsprechend hat man für die essentiellen Spurenelemente Empfehlungen für eine ausreichende und sichere diätetische Versorgung aufgestellt: für Eisen sind es 10 mg/Tag (Männer) und 18 mg/Tag (Frauen) (51). Werden diese Bereiche auf Dauer unterschritten, kommt es zu spezifischen Mangelerscheinungen. Bei Überdosierung sind Spurenelemente toxisch. Auch Eisen kann akute, sogar letale Vergiftungsscheinungen auslösen. Ein chronisches Überangebot verursacht eine Überladung der Parenchymzellen von Leber, Herz und Pankreas. Die Folge sind Leber- und Herzinsuffizienz sowie Diabetes mellitus (3).

Chronische Eisenüberladungen sind selten. Sie treten z. B. bei erblichen Eisenstoffwechselstörungen auf, wie der hereditären Hämochromatose, als iatrogene Transfusionssiderose oder aus alimentären Gründen, wie z. B. durch die tägliche Aufnahme von 100–200 mg gut verfügbaren Eisens aus selbstgebräutem Kaffir-Bier bei den Bantus (21). Alkoholiker haben generell ein erhöhtes Hämosideroserisiko (7). Bei weitem häufiger als die Eisenüberladung ist jedoch der Eisenmangel. Ungefähr 20 % der Weltbevölkerung haben einen mehr oder minder schweren Eisenmangel (35); die hereditäre Hämochromatose tritt dagegen in Südafrika, wo sie vergleichsweise weit verbreitet ist, nur bei ca. 2,5/10 000 Einwohnern auf (3). Die Eisenüberladungszustände sind in den meisten Fällen klar umrissene Krankheiten und haben überwiegend medizinische Bedeutung. Der Eisenmangel dagegen ist ein Welternährungsproblem. Deshalb steht er im Mittelpunkt dieser Betrachtung.

Symptomatik des Eisenmangels

Um den Schweregrad eines Eisenmangels zu beschreiben, unterscheidet man „prälatente“, latente und manifeste Mangelzustände. Einen „prälatenten“ Eisenmangel findet man z. B. bei weiblichen Kontrollpersonen und bei Blutspendern, die eine gesteigerte ^{59}Fe -Resorption und ein Defizit an histologisch anfärbbarem Eisen in den Makrophagen aufweisen. Durch Ausgliederung dieser Gruppe sind die Kontrollkollektive bei vergleichenden Untersuchungen enger faßbar. Im latenten Eisenmangel findet man verminderde Eisenreserven ohne Anämie. Das Serum-Eisen ist auf Werte zwischen 60–80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ gesenkt und die Transferrinsättigung auf 20–25 % der Kontrollwerte herabgesetzt. Der manifeste Eisenmangel beschreibt Personen mit normo- oder hypochromer Eisenmangelanämie unterschiedlichen Grades (32). Bei einem ausgeprägten manifesten Eisenmangel im Wachstumsalter reduziert der kindliche Organismus den steigenden Eisenbedarf durch eingeschränktes Wachstum. Nach bedarfsgerechter Eisensubstitution kommt es zu einem kompensatorischen Wachstumsschub (55).

Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit

Symptome eines manifesten Eisenmangels sind die Symptome der Anämie, wie Blässe, Schwindel, Dyspnoe, Tachykardie sowie Leistungs- und Konzentrationsschwächen. Die subjektive Beeinträchtigung durch diese Symptomatik ist sehr unterschiedlich (14, 18). Dennoch gibt es Untersuchungen an guatemaltekischen Feldarbeitern, die die körperliche Leistungsfähigkeit gemessen nach dem „Harvard Step Score“ als Funktion des Hämoglobingehaltes ausweisen. Entsprechend kann bei physischer Akkordarbeit der Hämoglobingehalt mit dem Einkommen korreliert werden (18). Eine Korrelation zwischen Eisenmangel und einer Einschränkung der Lern- und Konzentrationsfähigkeit ließ sich dagegen nicht sicher objektivieren (55).

Die physische Leistungsfähigkeit von Ratten, gemessen an der Laufzeit auf Tretrollen, wurde von Finch (22) an Kollektiven mit eisenarmer und mit Kontrolldiät verglichen (Abb. 1). Zusätzlich untersuchte man die

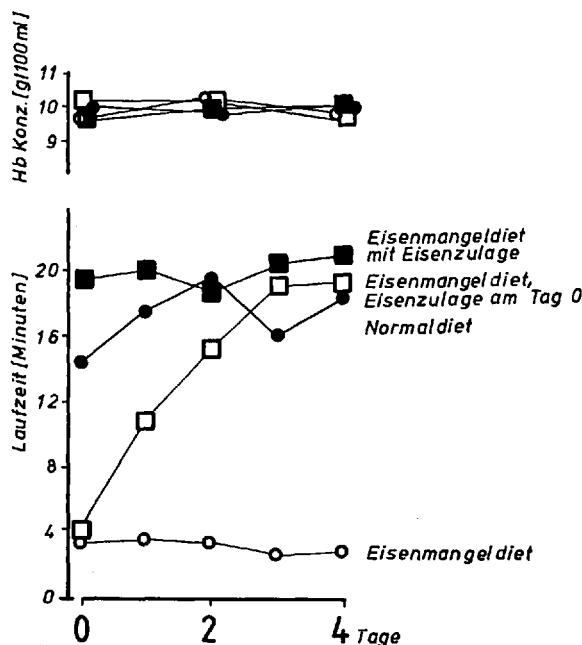


Abb. 1. Effekt von eisenarmer und Kontrolldiät auf die physikalische Leistungsfähigkeit von Ratten, gemessen an der Laufzeit in Tretrollen. Die Hämoglobinkonzentration wurde durch Blutabnahmen bzw. Transfusionen auf 10 g/100 ml eingestellt (mod. nach Finch et al. (22), s. Text).

Effekte von Eisenzulagen zur eisenarmen Diät zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Durch Blutabnahmen oder Transfusionen wurde der Hämoglobingehalt aller Gruppen auf 10 g/dl eingestellt. Trotz gleicher Hämoglobingehalte ist das Durchhaltevermögen der eisenarmen Tiere deutlich herabgesetzt. Dauerbelastungen wie das Tretrollenlaufen sind trainierbar, und entsprechende Untersuchungen an Ratten zeigen, daß die Kapazität der Muskulatur zur oxidativen Phosphorylierung durch Training gesteigert wird (16). Die oxidative Phosphorylierung, gemessen am Verhältnis ADP/ATP in der Muskulatur, fand sich im Eisenmangel dementsprechend herabgesetzt (46). Massiv eisenarme Ratten zeigten einen Abfall der Cytochromeoxidase und der Pyruvatoxidase in der Muskulatur auf 44 % und 21 % der Kontrollwerte. Die Leistungsfähigkeit bei Dauerbeanspruchung war auf 7 % gesunken, konnte aber durch fünfjährige Eisensubstitution ebenso wie die Cytochrom- und Pyruvatoxidase fast normalisiert werden (18).

Körpereisenstatus und Infektabwehr

Eine andere Veränderung ist die Schwächung der Immunität im Eisenmangel, die mit einer Dysfunktion der T-Lymphozyten (55) und der neutrophilen Granulozyten einhergeht. In diesen Zellen wurde eine vermin-

derte Aktivität der Myeloperoxidase und der „Superoxide-generating“-Oxidase beobachtet (45). Beide Enzyme sind essentiell für die bakterizide Funktion der neutrophilen Granulozyten.

Als Spurenelement ist Eisen allerdings auch essentiell für Bakterien, die deshalb eisenbindende Chelate bilden und Häm-Verbindungen des Wirtsorganismus aufbrechen können. Die eisenbindenden Proteine Transferrin und Lactoferrin reduzieren die Konzentrationen von freiem Eisen in den Körperflüssigkeiten auf eine Konzentration von ca. 10^{-18} , was für ein normales bakterielles Wachstum unzureichend ist. Diese Konzentration kann durch Fieber weiter gesenkt werden (5). Ein Beispiel für die klinische Relevanz dieser Zusammenhänge gibt die Beobachtung von Barry (2). Über 5 Jahre wurden 11 584 Neugeborene in Polynesien zur Prophylaxe des Eisenmangels parenteral mit Eisendextran versorgt. Dabei stieg die Inzidenz von *E.-coli*-Sepsis-Fällen im letzten Beobachtungsjahr auf 17 Promille und sank nach Absetzen der Prophylaxe auf 2,7 Promille.

Eisenmangel und die Akkumulation toxischer Schwermetalle

Die Steigerung der enteralen Eisenresorption ist einer der empfindlichsten Parameter für den Eisenmangel. Wie in den 60er Jahren unabhängig von zwei Arbeitsgruppen berichtet wurde (24, 60), ist im Eisenmangel auch die Resorption einiger anderer Metalle erhöht. Dazu gehören u. a. Kobalt, Nickel, Mangan, Zink, Plutonium sowie Blei und Cadmium. Diese Metalle scheinen das Transportsystem für Eisen zumindest teilweise mitzubenutzen.

Cadmium und Nickel haben ein karzinogenes Potential (54). Da der Eisenmangel besonders häufig bei Schwangeren und Säuglingen gefunden wird, muß auf die teratogenen Wirkungen von Blei bei Hamstern und von Cadmium bei Ratten hingewiesen werden (6, 20). Dieser Zusammenhang hat sich für Menschen bisher nicht bestätigt, wohl wegen der erheblich höheren Dosierung dieser Metalle im Tierversuch. Sehr wohl am Menschen zu beobachten ist der Zusammenhang zwischen Eisenmangel und erhöhter Cadmiumresorption, wobei wieder Frauen und Kleinkinder stärker gefährdet sind. Frauen resorbierten signifikant mehr Cadmium (7,5 % vs. 2,6 % einer Testdosis) als Männer (23), wobei diese Beobachtung mit herabgesetzten Serum-eisenwerten korreliert. Nach Schätzungen von Henke (34) akkumulieren Kinder in ihren ersten drei Lebensjahren ca. $\frac{1}{3}$ ihrer Gesamtbelastung an Cadmium; in dieser Zeit ist die Eisenresorption durch einen latenten Eisenmangel gesteigert (s. Abb. 3). Die aktuelle Belastung der Bevölkerung in den USA durch Cadmium in der Nahrung hatte bis 1975 bereits 90 % des „maximum tolerable intake level“ der WHO erreicht; bei Blei waren es vergleichsweise 14 % (49). Bei Gabe von cadmiumhaltigen Diäten an Mäuse entwickelte sich ein Eisenmangel durch die Interferenz beider Metalle bei der Resorption (31). Im Eisenmangel wird auch eine erhöhte Cadmiumresorption gefunden (23), so daß hier ein Mechanismus vorliegen könnte, durch den das Cadmium eine Steigerung seiner eigenen Resorption induziert. Die gesteigerte intestinale Resorption toxischer Schwermetalle ist somit ein weiteres, toxikologisches Argument für den frühzeitigen und bedarfsgerechten Ausgleich eines Eisenmangels, besonders bei Säuglingen und Schwangeren.

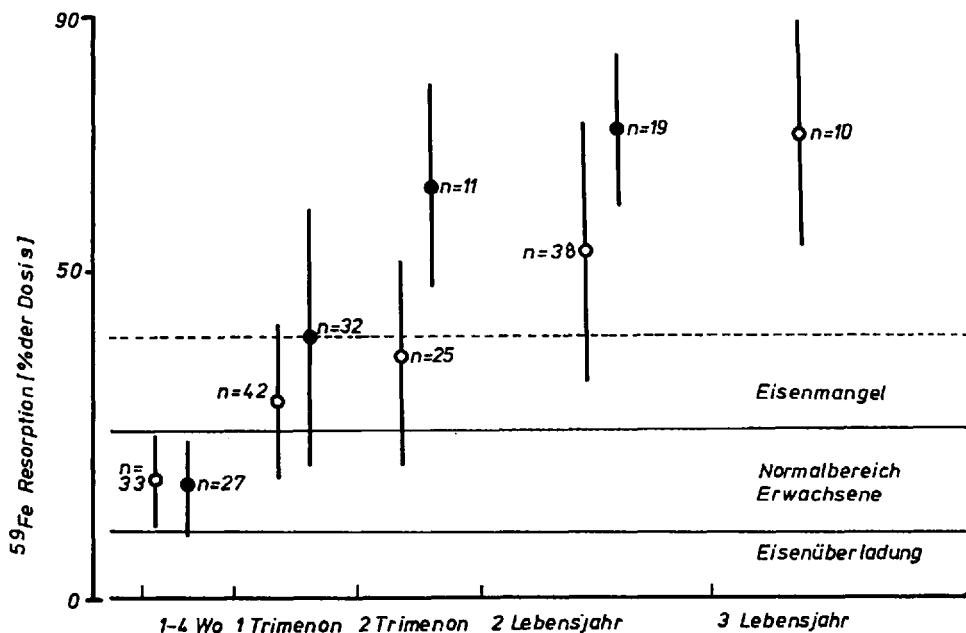


Abb. 3. Verhalten der intestinalen Eisenresorption bei Säuglingen und Kleinkindern (Gesamtkörperretention einer diagnostischen ^{59}Fe -Dosis nach 14 Tagen, $M \pm SD$).

● Geburtsgewicht < 2500 g, ○ Geburtsgewicht > 2500 g.

Bei Säuglingen ist die Eisenresorption in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht gesteigert. Durch das rasche Wachstum in den ersten Lebensjahren bleibt die Eisenresorption bis in das 3. Lebensjahr erhöht (mod. nach Heinrich (33), s. Text).

Adaptation der Eisenresorption an den Bedarf

Der menschliche Körper hat nur sehr beschränkte Möglichkeiten, um Eisen auszuscheiden. Als Durchschnitt werden ca. 0,9 mg Fe/d für Männer angegeben, die weitgehend durch die Zellmauser in der intestinalen Mukosa abgegeben werden. Frauen verlieren zwischen 1,5 und 1,9 mg Fe täglich (44). Diese Menge – es sind weniger als 0,1 % des Körpereisenbestandes (Tab. 1) – kann im Eisenmangel nicht weiter eingeschränkt werden. McCance und Widdowson (48) erkannten 1937, daß die Eisenausscheidung auch bei Eisenüberladungszuständen nicht wesentlich gesteigert werden kann. Eisenmangel oder -überangebot werden daher fast ausschließlich durch Anpassung der enteralen Resorptionsleistung ausgeglichen.

Die Beziehung zwischen der enteralen Eisenresorption und dem Körpereisenstatus

Die Resorption von Eisen wird in eine luminale und eine mukosale Phase unterteilt. Die luminale Phase umfaßt das enzymatische Aufbrechen der Nahrung und die Interaktionen der entstandenen Produkte im

Milieu der verschiedenen Darmabschnitte. Die mukosale Phase beschreibt die Vorgänge, die in der intestinalen Mukosa ablaufen. Hier wird ein „uptake step“ (71) und ein „transfer step“ unterschieden, also die Aufnahme von Eisen in die Enterozyten und die Weitergabe an den Organismus (76). Der „transfer step“ gilt als geschwindigkeitsbestimmend (47). Die mukosale Phase des Eisentransfers wird bedarfsgerecht reguliert. Im eisenarmen Zustand kann die Mukosa des Duodenums und des proximalen Jejunums den Eisentransfer erheblich steigern. Unterschiede in der Verweildauer – der Nahrungsbrei passiert das Jejunum ca. 20mal schneller als das Ileum (25) – führen jedoch dazu, daß auch den distalen Dünndarmabschnitten eine Funktion für die Eisenresorption zukommt, wenn auch ohne bedarfsgerechte Adaptation.

Wenn man die Eisenresorption als Regelgröße in einem Regelkreis beschreiben will, muß nach einer Stellgröße gesucht werden, an deren Veränderungen sich die Eisenresorption orientiert, sowie nach einem Regelmechanismus. Wegen der engen Korrelation mit der Eisenresorption wurden die Körpereisenspeicher als Stellgröße vorgeschlagen (3). Dem widersprechen Experimente, in denen bei Ratten durch Phenylhydrazin eine hämolytische Anämie induziert wurde. Der Hämoglobingehalt des Blutes wird dabei zwar gesenkt, das Eisen aus den degradierten Erythrozyten wird dem Körper jedoch nicht entzogen. Dennoch wird die Eisenresorption gesteigert (8). Das legt nahe, den Einfluß der Erythropoese und des Erythropoetins zu untersuchen. Wird die Erythropoese durch Splenektomie und Knochenmarksablation mit ^{89}Sr in Mäusen ausgeschaltet, zeigt sich jedoch kein Einfluß auf die Eisenresorption; sie blieb durch Sauerstoffmangel stimulierbar (62). Die erhöhten Erythropoetinkonzentrationen in diesem Experiment hatten ebenfalls keine direkte Wirkung auf die Eisenresorption (62).

Die Eisenresorption ist bei Ratten 8 Tage nach Beginn einer streng eisenarmen Diät bereits genauso stark stimuliert wie nach 2- bis 3wöchiger diätetischer Eisenverarmung mit zusätzlichem massiven Blutentzug und Senkung des Hämoglobingehaltes auf ca. 8,5 g/dl (66). Gibt man den Ratten nach 8 Tagen eisenarmer Diät intravenös Eisendextran (0,1 mmol/kg KGW), so sind die Konzentrationen von Non-Häm-Eisen und Ferritin in der Leber bereits 12 h später normalisiert, während der enterale Eisentransfer noch nach 12 h und 24 h unverändert hoch ist und erst nach 48 h auf das Kontrollniveau fällt (Abb. 2). Diese passagere Entkoppelung der sonst sehr engen negativen Korrelation zwischen Körpereisenstatus und Eisenresorption argumentiert stark für eine lokale Bedarfsanpassung der Eisenresorption in der Dünndarmmukosa. Diese Anpassung braucht ungefähr dieselbe Zeitspanne, wie die Enterozyte auf ihrem Weg aus den Krypten der intestinalen Mukosa zu den Zottenspitzen. Ein ähnlicher zeitlicher Zusammenhang wurde bereits 1963 von Crosby et al. für die Anpassung des Eisentransfers an Blutverluste beschrieben (12).

Die „Mukosa-Block-Hypothese“

Als Substrat des lokalen Regelmechanismus wurde nach Beobachtungen von Hahn (28) und Grannick (27) zunächst der Ferritingehalt in der intestinalen Mukosa angesehen. Vereinfacht gesagt stellt man sich vor,

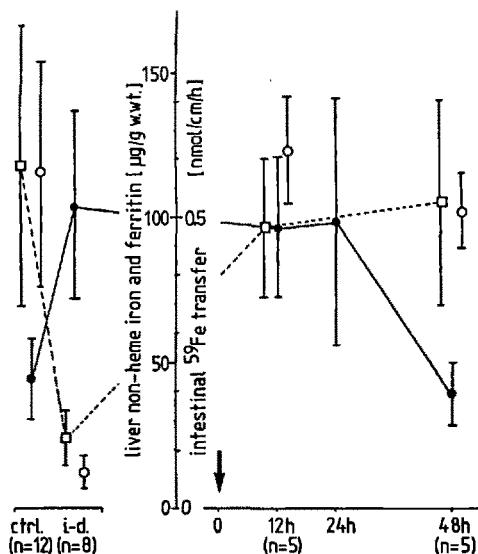


Abb. 2. Gegenüberstellung von intestinalem Eisentransfer (●) und Lebereisenspeichern (Non-Häm-Eisen (□), Ferritin (○)) in Kontrolltieren (ctrl.), Eisenmangeltieren (i.-d.) sowie 12 h, 24 h und 48 h nach i.v. Gabe von Eisendextran (0,1 mmol/kg KGW, $M \pm SD$).

Das spiegelbildliche Verhalten von Eisenstatus und Eisenresorption war 12 h und 24 h nach der parenteralen Eisengabe aufgehoben, stellte sich jedoch nach 48 h wieder ein (mod. nach Schümann (69), s. Text).

dass die mukosale Ferritinsynthese vom Körpereisenstatus abhängig sei. Das aus dem Lumen in die Enterozyten aufgenommene Eisen sollte durch bedarfsgerecht vermehrtes bzw. im Mangel vermindertes Ferritin bereits in der Mukosa in seiner Resorption „abgeblockt“ werden (Mukosa-Block). Um im Eisenmangel eine größere Menge Eisen resorbieren zu können, dürfte die Enterozyte in dieser Situation nicht so viel Ferritin synthetisieren wie im Normalzustand. Das ist nach Untersuchungen von Brittin und Raval (4) jedoch nicht der Fall. Neuere Befunde zeigen (19), dass sich das mukosale Ferritin im Eisenmangel weniger stark mit oral angebotenem Eisen belädt als im Normalzustand und somit keine blockierende Funktion hat. Die Mukosa-Block-Hypothese wurde in den frühen 70er Jahren konsequenterweise weitgehend verlassen (13).

Die „Mucosal-transferrin“-Hypothese

Transferrin kann Eisen während des Transportvorganges durch die Mukosa aufnehmen und rasch zur Blutseite hin wieder abgeben (38). Im proximalen Dünndarm sind sowohl der mukosale Transferringehalt als auch der Eisentransfer im Eisenmangel am stärksten erhöht (57). Histochemisch wurde Transferrin in der Mukosa auch intrazellulär nachgewiesen (50). Dieses Transferrin sollte sich in seinen elektrophoretischen

Eigenschaften und in seiner Aminosäurezusammensetzung vom Plasmatransferrin unterscheiden (39). Zudem wurde im Eisenmangel eine enge Korrelation zwischen der Erhöhung des mukosalen Transferringehaltens und der Steigerung der enteralen Eisenresorption gefunden (57, 64). Aus diesen Beobachtungen wurde ein Konzept für die Anpassung der Eisenresorption an den Bedarf entwickelt, in dem dem mukosalen Transferrin eine Schlüsselrolle zufiel. Transferrin sollte als Iso-Protein in der Mukosa bedarfsgerecht synthetisiert oder mit der Galle sezerniert werden, sollte dann das Nahrungseisen im Lumen binden und es über einen in der Brushborder lokalisierten Transferrinrezeptor in die Enterozyten einschleusen.

Untersuchungen an isolierten Mukosazellen zeigten jedoch, daß Transferrin zu ca. 90 % von den intakten Zellen abgewaschen werden kann, sich also extrazellulär befindet (58). Entsprechend wird es in isoliert perfundierten Dünndarmsegmenten in Abhängigkeit vom Wassertransfer aus der Mukosa ausgewaschen, wobei die gleichzeitig geprüfte Transportleistung für Eisen von diesem Vorgang unbeeinflußt blieb (68). In der intestinalen Mukosa wurde keine Transferrin-m-RNA gefunden (40), und in entsprechend kontrollierten Markierungsexperimenten mit ^{35}S -Methionen konnte keine Transferrinsynthese in der Mukosa des Dünndarms nachgewiesen werden (70). Die immunologischen und elektrophoretischen Unterschiede zwischen dem mukosalen und dem Plasmatransferrin waren nicht reproduzierbar (70). Transferrin wird auch nicht in ausreichenden Mengen in der Galle sezerniert, um im Darmlumen freie Eisenbindungskapazität für die Resorption von Nahrungseisen zur Verfügung zu stellen (67). Transferrin und Albumin stehen im Blutplasma im gleichen Mengenverhältnis zueinander wie in der Mukosa (68), so daß der intestinale Transferringehalt den intravasalen und interstitiellen Gehalt von Plasmatransferrin in diesem Gewebe widerspiegelt. Auch wurden Transferrinrezeptoren in den Enterozyten nur an der basolateralen Seite, nicht jedoch in der Brushborder-Membran gefunden (59). Diese Beobachtungen sind mit der Theorie vom „mukosalen Transferrin“ nicht vereinbar. Deshalb wurde auch dieses Konzept seit 1987 weitgehend verlassen.

Versuch einer Standortbestimmung

Zusammenfassend gibt es eine Reihe gut reproduzierbarer Befunde über die intestinale Eisenresorption. Die Stellgröße für die Adaptation der Eisenresorption an den Bedarf ist wahrscheinlich in der Mukosa lokalisiert. Transferrin ist an den basolateralen Polen der Enterozyten im Eisenmangel vermehrt vorhanden. Es stammt aus dem Plasma, aber die Menge der dadurch bereitgestellten Eisenbindungskapazität ist unabhängig von der bedarfsgerechten Anpassung des Eisentransfers (68). Der Ferritingehalt in den Enterozyten ist im Eisenmangel vermindert. Die vorhandene Speicherkapazität wird durch angebotenes Eisen jedoch nicht ausgenutzt, sondern das Eisen wird nach dem „uptake“ sofort weiter transferiert (19). Der erhöhte Transfer geht mit einem verminderten Eisengehalt in der Mukosa einher (8, 19). Die Eisenresorption wird demnach überwiegend durch eine Anpassung des „Transfer“-Schrittes bzw. durch bedarfsgerechtes Vorbeischleusen an Speicherkapazitäten in der Enterozyte gesteuert.

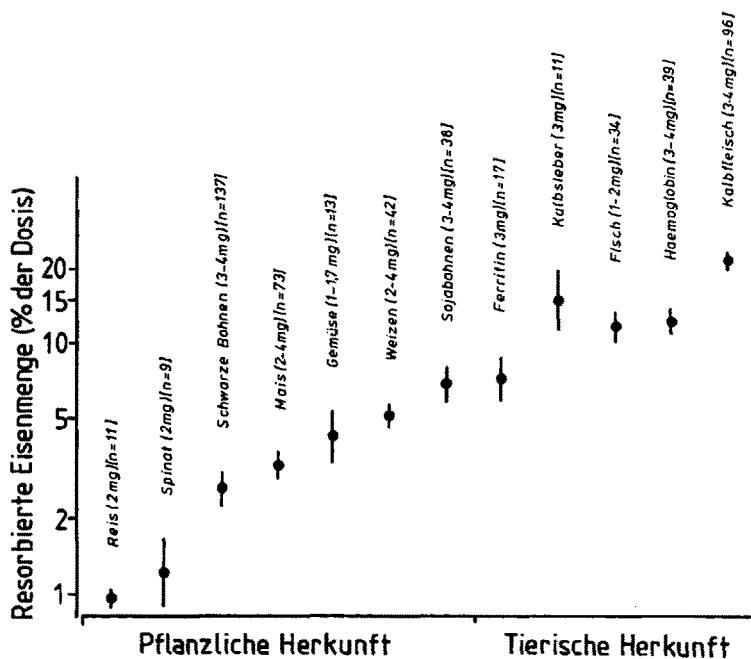


Abb. 4. Eisenresorption aus verschiedenen Nahrungsmitteln. Die mg-Angabe benennt die Eisendosis ($M \pm SD$) (mod. nach Layrisse, zitiert nach (25), s. Text).

Unsere Kenntnis des komplexen intrazellulären Ablaufs dieses Transfer- systems ist unzureichend, nicht zuletzt aus methodischen Gründen, weil eine Umverteilung von Eisen zwischen den physiologischen Liganden nach Aufbrechen der Enterozyte nicht ausgeschlossen werden kann. Neue Befunde bleiben abzuwarten.

Epidemiologie des Eisenmangels

Es wird geschätzt, daß weltweit ca. eine Milliarde Menschen einen Eisenmangel haben; damit gehört er zu den am weitesten verbreiteten Mangelzuständen überhaupt. Dabei ist der Eisenmangel häufig mit anderen Mängeln vergesellschaftet, etwa mit Protein- oder Vitamin-B₁₂-Mangel. Er ist in den Tropen endemisch: in Süd- und Mittelamerika, Afrika, Indien und Südostasien. Als Ursache für diese geographische Massierung werden Blutverluste durch Parasiten angesehen sowie Mangel an tierischen Proteinen wie Fleisch und Fisch, welche die Bioverfügbarkeit von anorganischen Eisensalzen erheblich verbessern. Auch eine Herabsetzung der enteralen Resorptionsfähigkeit wird diskutiert, z.B. durch die tropische Sprue (41). Hereditär verankerte Unterschiede zwischen Europäern und z.B. Südostasiaten in der Fähigkeit, Eisen aus der Nahrung zu resorbieren, wurden durch eine vergleichende Studie ausgeschlossen (29).

Es gibt für Verbreitung und Ausmaß des Eisenmangels häufig lokal umschriebene Ursachen, wie z.B. die Verwendung von ionenbindenden

Ton-Erden als Kaustoff in der Türkei (52). Umgekehrt führt die Staubkontamination von kleinkörnigem Getreide (Teff) während des Dreschens auf den hocheisenhaltigen Böden in Äthiopien dazu, daß bei schwangeren Frauen aus unterschiedlichen sozialen Verhältnissen in Addis Abeba und Umgebung kein Eisenmangel gefunden wird (26). Dieses Eisen ist jedoch so schlecht bioverfügbar, daß trotz einer täglichen Aufnahme von 200–300 mg keine Hämosiderosen beobachtet wurden (21). Eine andere Ausnahme entsteht durch die Verwendung von eisernen Töpfen für die Vergärung von Mais und Sorghum, woraus die südafrikanischen Bantu ein bierartiges Alkoholgetränk brauen. Die Menge des bei saurem pH aus den Gefäßen herausgelösten Eisens und seine hohe Bioverfügbarkeit führen bei regelmäßiger Konsum dieses Getränks zu der sogenannten Bantu-Siderose (3).

Auch in industrialisierten Ländern gibt es endemischen Eisenmangel, vornehmlich bei Säuglingen im 2.–4. Trimenon und bei Frauen im gebärfähigen Alter. So haben in den USA ca. 5 Millionen Frauen eine Eisenmangelanämie. Die Zahl der latent eisenarmen Frauen wird ca. zweimal so hoch geschätzt (11). Die mit der Nahrung angebotene Eisenmenge ist in den USA seit dem Zweiten Weltkrieg kaum noch mit dem sozialen Status korreliert (74).

Wenn man diese willkürliche Kasuistik rekapituliert, findet man drei Ursachen für den Eisenmangel: Er entsteht 1. durch Mangel an verfügbarem Eisen in der Nahrung oder 2. durch Eisenverluste. Agravierend wirkt 3. schnelles Wachstum, z. B. im ersten Lebensjahr und in der Pubertät bei geringem Eisengehalt in der Nahrung bzw. schlechter Bioverfügbarkeit. Auf diese Faktoren soll nachfolgend näher eingegangen werden.

Der Einfluß der Ernährung auf die enterale Eisenresorption

Die Abbildung 3 zeigt, daß der Organismus versucht, entstehende Eisendefizite aus der Nahrung zu decken. Dieses Bestreben kann durch einen durchdachten Speiseplan unterstützt werden. Die Ergebnisse einer Bioverfügbarkeitstudie für Eisen aus verschiedenen Nahrungsmitteln sind in Abbildung 4 zusammengefaßt (25). Unter Bioverfügbarkeit verstehen wir in diesem Zusammenhang die Menge an Eisen, die nach Resorption und Passage der Leber für den Organismus zur Verfügung steht. Bei Verwendung intrinsischer Markierungen wird ein radioaktives Eisenisotop dem Nährmedium der Pflanzen zugesetzt. Bei Tieren wird das Isotop meist parenteral zugeführt. Intrinsische Markierungen werden zu Untersuchungen der Eisenresorption benutzt, wenn die Matrix, in der das Eisen angeboten wird – z. B. seine Bindung an Proteine oder sein Einbau in chemische Verbindungen –, den Resorptionsvorgang quantitativ beeinflußt. Abbildung 4 zeigt einen deutlichen Unterschied in der Resorption von Häm- und Non-Häm-Eisen. Wie sich im weiteren zeigen wird, ist die Bioverfügbarkeit von Eisen aus diesen beiden Matrices in der Tat unterschiedlich.

Einflüsse auf die Resorption von Non-Häm-Eisen

Mahlzeiten enthalten selten ausschließlich Spinat, Reis oder Rindfleisch. Verwendet man eines der genannten Lebensmittel mit intrinsischer Markierung und die anderen als Beikost, so ergeben sich in Abhän-

Tab. 2. Beispiele für Hemm- und Förderstoffe der Non-Häm-Eisen-Resorption.

Förderstoffe

- tierische Gewebeproteine (Fleisch, Fisch)
- Aminosäuren, Peptide
- Polycarbonsäuren, wie Fumarsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Milchsäure
- Ascorbat

Hemmstoffe

- Kaffe, Tee (Tanin)
- Eier (Ovalbumin)
- Weizenkleie (Phytate, Phosphate)
- Gemüse (Oxalsäure)
- Sojaprodukte
- „low-calory diets“ (Alginine)

gigkeit von der Zusammensetzung der Beikost starke Schwankungen in der Bioverfügbarkeit des angebotenen Eisens. Die Nahrung wird gekaut, im Magen angesäuert und im Duodenum mit den Sekreten aus Galle und Pankreas versetzt. In dieser Situation entsteht ein einheitlicher Pool für das Non-Häm-Eisen, dessen Resorption durch eine Reihe von Stoffen gefördert und durch andere gehemmt wird (Tab. 2) (44). Dieser Pool mischt sich auch mit extrinsischen Eisenisotopen. Cook et al. (10) verabreichten einer Probandengruppe eine Standardmahlzeit aus Rindfleisch, Mais, Kartoffeln, Butter, Milch und Birnen, die 700 kcal enthielt. Von den 4,1 mg Eisen – mit 0,1 mg ^{59}Fe extrinsisch markiert – wurde im Durchschnitt 10 % des angebotenen Eisens resorbiert. Aus einer semisynthetischen Diät mit ebenfalls 700 kcal, bestehend aus Dextrimaltosen, Maisöl und Ovalbumin, wurden bei gleicher Non-Häm-Eisenmenge lediglich 1,8 % resorbiert, also 5,6 mal weniger. Als das Ovalbumin sukzessive durch Rindfleisch ersetzt wurde, steigerte sich die Eisenresorption in Abhängigkeit von der Menge des Rindfleisches: 25 g Rindfleisch zeigten kaum einen Anstieg (Faktor 1,1), während 100 g bereits eine Steigerung um den Faktor 3,6 bewirkte. Wir wissen heute, daß die Aussage dieses Experiments nicht nur die resorptionsfördernde Wirkung von Rindfleisch belegt – ähnliche Experimente wurden später mit Schweinefleisch, Lamm, Geflügel und Fisch durchgeführt (11) –, sondern auch auf die Hemmung der Eisenresorption durch Ovalbumin zurückgeht. Die Substitution des Ovalbumin durch Ei- und Molkereiprodukte führte zu keiner Verbesserung der Eisenresorption.

Die hier an einem Beispiel dargestellte Art von Experimenten belegt, daß es in der Diät Bestandteile gibt, die die Non-Häm-Eisenresorption steigern, und andere, die sie behindern (Tab. 2). Diese Einflüsse saldieren sich (Abb. 5) (30). In dem Bestreben, leere Kalorien zu vermeiden und die Anflutung von Glukose in den Organismus zu bremsen, wurde u. a. der Zusatz von Kleie zur Diät diskutiert. Kleie behindert aber die Resorption von Eisen, was auf den Phytatgehalt dieser Produkte zurückgeht bzw. auf die bei dem Abbau von Phytaten entstehenden Phosphatverbindungen (30). Setzt man den Phytaten Ascorbat zu, so stellt sich die Bioverfügbarkeit von Eisen in Abhängigkeit von der Ascorbat und Phytatmenge ein.

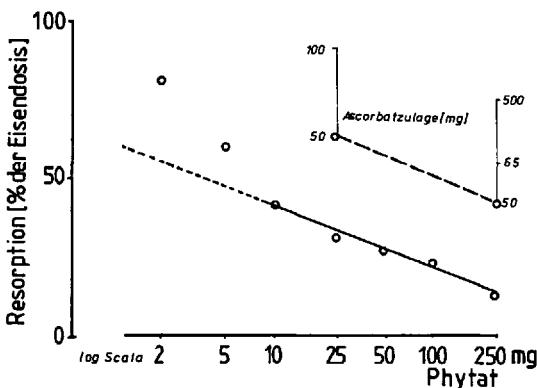


Abb. 5. Einfluß von Ascorbat und Phytat auf die Resorption von Non-Häm-Eisen. Ascorbat wurde zu Weizenbrötchen mit unterschiedlichen Phytatgehalten zugegeben; 2–5 mg Phytat = europäische Mahlzeit; 250 mg = südamerikanische Mahlzeit (mod. nach Hallberg (30), s. Text).

Selbst die hemmende Wirkung von 250 mg Phytaten, wie sie in lateinamerikanischen Diäten vorkommt, kann durch Zugabe hoher Ascorbatmengen abgeschwächt werden. Ein praktisches Beispiel hierfür ist die Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Eisen aus Mais um den Faktor 5 durch Zusatz von 150 g Papaya (66 mg Ascorbat) als Beikost (11).

Die enterale Resorption von Häm-Eisen

Für Häm-Eisen wird keine Beeinflussung durch Zusatz der in Tabelle 2 aufgeführten resorptionsfördernden oder -hemmenden Substanzen beobachtet. Dennoch wird Häm in Gegenwart von Protein besser resorbiert, z. B. als Hämoglobin oder zusammen mit Fleisch. Man nimmt an, daß Proteinzugabe die Bildung makromolekularer Häm-Polymere verhindert, die ihrerseits schlechter resorbiert werden als monomeres Häm. Die Häm-resorption ist im Duodenum am stärksten. Der Häm-Katabolismus und die dazu nötige Hämoxigenaseaktivität sind in den Enterozyten im Eisenmangel gesteigert (61, 75). Das aus Häm freigesetzte Eisen bildete mit ionisch angebotenem Eisen einen gemeinsamen intrazellulären Pool (75). Beide Formen haben somit den bedarfsgesteuerten „transfer-step“ von der Enterozyte in den Organismus gemeinsam. Dadurch erklärt sich, daß auch die Häm-Eisenresorption im Eisenmangel gesteigert ist, wenn auch weniger drastisch als die des ionischen Eisens (73). Wegen der wenig ausgeprägten Beeinflußbarkeit seiner Resorption im Lumen ist Häm-Eisen zur Eisenanreicherung in der Nahrung sehr geeignet (33).

Eisenmangel durch Blutverluste

Eisenverluste sind in erster Linie Blutverluste. Ein Eisenmangel bei einem Mann oder einer Frau im nichtreproduktionsfähigen Alter zwingt zur Suche nach einer Blutungsquelle. Ein Milliliter Blut enthält ca. 1 mg Eisen; das ist auch die Menge, die der Körper physiologischerweise täglich verliert. Frauen im gebärfähigen Alter verlieren ca. die doppelte Menge an Eisen, das sind im Durchschnitt zusätzlich 30 mg in 30 Tagen.

Ein Blutverlust von 30 ml ist eine vernünftige Annäherung an die Größenordnung einer menstruellen Blutung. Daß durch gastrointestinale Blutungen bei Befall mit Hakenwürmern (Ankylostomiasis) in kurzer Zeit massive Blutverluste entstehen können, zeigt das Beispiel der „Puerto-Rico“-Anämie. Diese Bezeichnung beschreibt einen epidemischen Hakenwurmbefall, der die Kampfkraft der amerikanischen Expeditionstruppen auf Haiti während des spanisch-amerikanischen Krieges massiv schwächte (14). Die Gesamtzahl der an Ankylostomiasis Erkrankten wurde 1970 weltweit auf ca. 500 Millionen geschätzt (53). Da für die Entwicklung invasionsfähiger Larven im Kot Feuchtigkeit und Temperaturen von 28–30 °C erforderlich sind, ist die Erkrankung auf die Zone zwischen 30° südlicher und 40° nördlicher Breite begrenzt. Diese Parasiten erklären somit einen Teil der geographischen Häufung des Eisen- und Proteinmangels in den Tropen.

Eisenstatus während der Schwangerschaft und im Säuglingsalter

Ein anderer, eher physiologischer Eisenverlust ist die Schwangerschaft. Er beträgt pro Schwangerschaft fast ein Gramm. Ein Viertel bis ein Drittel der mütterlichen Eisenverluste bilden das Startkapital für die Eisenbilanz des Neugeborenen. Der Rest geht durch die partalen Blutverluste oder mit der Nachgeburt verloren (36).

Die zunächst sehr ausgeglichene Versorgungslage des Neugeborenen mit Eisen verschlechtert sich durch das sehr schnelle Wachstum im ersten Lebensjahr. Das Gewicht des Säuglings vermehrt sich von 3,4 kg bei der Geburt auf 10,1 kg am Ende des ersten Lebensjahres (43). Obwohl dieses Mittelwerte mit einer breiten physiologischen Streuung sind, machen diese Zahlen den Verdünnungseffekt für den vorhandenen Eisenbestand sehr deutlich. Wenn es nicht gelingt, die benötigten Eisenmengen aus der Nahrung bereitzustellen, entsteht während dieser Zeit ein passageres Eisendefizit. Die theoretisch zu erwartende Steigerung der Eisenresorption wird auch tatsächlich beobachtet (Abb. 3). Der Eisenmangel ist abhängig von dem Geburtsgewicht des Säuglings, wobei ein niederes Gewicht Frühgeburten kennzeichnet und somit die Zeitdauer charakterisiert, in der der Fötus mit mütterlichem Eisen ausgestattet wurde (33).

Nutzen und Gefahren von Prophylaxe und Therapie des Eisenmangels

Aus den dargestellten Daten und Überlegungen ergeben sich Konsequenzen für prophylaktische Ernährungskonzepte und für die Therapie des Eisenmangels. Der Volksmedizin war dieser Zusammenhang lange bekannt, und sie schuf sich orale Eisenpräparationen. In Pommern, Ostpreußen und im westlichen Rußland wurden rostige Hufnägel in Molke eingelegt, wodurch Komplexe von Eisen mit Aminosäuren, Peptiden und Milchsäure entstanden sein dürften. Im Münsterland beließ man Hufnägel über Tage und Wochen in Äpfeln, die nach Entfernung der Nägel gegessen wurden. Die „Stahlinctur mit Borsdorffer Äpfelsaft“ ist eine andere Präparation gegen die „Bleichsucht“ (72). In den genannten Apfelpräparaten entstanden Komplexe von Eisen mit Polycarbonsäuren, wie Fumar-, Bernstein-, Äpfel- und Zitronensäure und mit Ascorbat und Fruchtzuk-

kern. Solche Komplexe verhindern die Bildung von Eisenhydroxiden und erhöhen die Bioverfügbarkeit von Eisensalzen. Viele moderne Eisenpräparate haben eine sehr ähnliche Zusammensetzung (25).

Die akute Eisenintoxikation

Schwangere sollten individuell und bedarfsgerecht mit oralen Eisenpräparaten versorgt werden. Bei der Bemessung des Bedarfs muß die Hämoglobinverdünnung durch das in der Schwangerschaft vergrößerte Plasmavolumen berücksichtigt werden. Orale Eisenpräparate bergen aber die Gefahr einer akuten Eisenintoxikation. Die Geschwister des Ungeborenen sind häufig zwischen 1 und 3 Jahre alt und verwechseln die zuckerüberzogenen und in bunten Farben dragierten Präparate mit Süßigkeiten. In den frühen 60er Jahren waren solche Fälle die zweithäufigste akzidentelle Vergiftungsursache mit Arzneimitteln bei Kleinkindern (1). Bereits sechs bis zwölf 50-mg-Tabletten eines Eisensulfatpräparates können tödlich sein (15). Umsatzentsprechend waren Eisensulfatpräparate am häufigsten vertreten, jedoch sind Vergiftungen durch Eisen(II)- und Eisen(III)-chlorid sowie durch Ferri-Ammonium-Citrat und Ferrogluconat ebenfalls beobachtet worden (37).

Im klinischen Bild der akuten Eisenvergiftung unterscheidet man 4 Phasen: 30–60 Minuten nach der Inkorporation kommt es zu hämorrhagischen Diarrhöen, blutigem Erbrechen und sensorischer Eintrübung; eine metabolische Azidose mit Hyperventilation und Kreislaufversagen kann nach 4–6 h zum Tode führen. Auf das akute Ereignis folgt ein stummes Intervall von 16–48 h. Im günstigsten Fall zeigen sich danach keine klinischen Symptome mehr. Die dritte Phase setzt mit kardiovaskulärer Schocksymptomatik ein. Innerhalb der nächsten 24 h kann es zu Krämpfen, Koma und Tod kommen. In der 4. Phase, 10 Tage bis 6 Wochen nach dem Ereignis, beobachtet man narbige Strikturen im Magen-Darm-Trakt, die ggf. operative Interventionen fordern (3).

Pathophysiologisch findet man in der ersten Phase massive Verätzungen der intestinalen Mukosa, die die beschriebenen gastrointestinale Blutungen verursachen und die in der 4. Phase durch narbige Abheilung zu Strikturen führen. Die Plasma-Eisenkonzentrationen sind mit der Schwere des Krankheitsbildes nur mäßig korreliert, da der größte Teil der resorbierten Eisenionen rasch in das Gewebe aufgenommen wird, vornehmlich in die Leber während des „first pass“. Das Redoxpotential der Eisenionen und ihre Rolle bei der Lipidperoxidation wird für hämorrhagische Nekrosen in den Periportalfeldern verantwortlich gemacht. In den Hepatozyten werden Schwellungen der Mitochondrien sowie pathognomische Granulae zwischen den mitochondrialen Cristae beobachtet. Solche Veränderungen findet man auch in Herz, Hirn, Niere und Lunge. Bei Hunden verminderte sich das Herzminutenvolumen in experimentellen Eisenvergiftungen um 57 %. Ein Myokardschaden ist somit sicher maßgeblich an den Schockzuständen und der vitalen Gefährdung der vergifteten Kinder beteiligt.

Die Prognose dieses bei Laien wenig bekannten Vergiftungsbildes hat sich seit Einführung des Chelators Deferoxamin in die Therapie erheblich verbessert. Die Mortalität ist auf etwa 9 % gesunken (3). Zudem sind

orale Eisenpräparate in Deutschland heute weitgehend kindersicher verpackt.

Diätetische Eisenzufuhr im Säuglingsalter

Die Bioverfügbarkeit von Eisen aus der Muttermilch ist nach Ergebnissen aus extrinsischen Markierungsexperimenten erheblich besser als die aus Kuhmilch (33). Inwieweit hier ein „Matrixeffekt“ vorliegt, d. h., ob und in welchem Ausmaß das Eisen der Muttermilch intrinsisch an resorptionsfördernde Proteine gebunden ist, geht aus den Versuchen nicht hervor. Die Prüfung dieser Frage wird durch ethische Einwände gegen den Einsatz von Radioisotopen bei laktierenden Müttern ohne vitale Indikation erschwert, was heute durch Verwendung von stabilen Isotopen zu umgehen wäre. Bei Gabe von extrinsisch markierter Muttermilch an Erwachsene fand sich aber eine deutliche Einschränkung der Eisenresorption durch Birnenkompott als Beikost (56). Als Konsequenz sollte die Beikost 2 Stunden vor der Mahlzeit gegeben werden, um die Bioverfügbarkeit des Milcheisens nicht zu hemmen.

Um die Verfügbarkeit von Eisen aus der Beikost zu steigern, scheint der Zusatz von Ascorbat geeignet, obwohl dadurch die Resorption von Kupfer gehemmt wird. Die Verwendung von Häm-Eisen bietet sich für die Fortifikation von Säuglingsbeikost an, da es aus Schlachttiererythrozyten leicht dargestellt werden kann und seine Bioverfügbarkeit nicht durch die Hemmstoffe der Non-Häm-Eisenresorption behindert wird. Um den geschätzten täglichen Bedarf von 1 mg Eisen zur Resorption zu bringen, würde man 2,4 g Häm bei normaler oder 1,4 g Häm bei gesteigerter Resorption benötigen. Um die gleiche Eisenmenge anzubieten, braucht man bei normalen Eisenspeichern 100 g Leber oder 400 g Fleisch pro Tag. Diese Menge ist in einer Beikost für Säuglinge und Kleinkinder nicht unterzubringen, wie Heinrich eindrucksvoll vorrechnet (33).

Überlegungen zur allgemeinen Eisenfortifikation von Nahrungsmitteln

Parallel zu der Überlegung, Iod mit dem Speisesalz anzubieten, suchte man für eine generelle Eisenfortifikation nach Nahrungsmitteln, die regelmäßig und in gleichbleibendem Umfang verzehrt werden. Getreide und Reis sind in vielen Ländern die Hauptkalorienträger. Dadurch empfehlen sie sich für diesen Zweck, schaffen allerdings Bioverfügbarkeitsprobleme. So wird z. B. in Nordindien mit seiner weitgehend vegetarisch lebenden Bevölkerung eine durchschnittliche tägliche Eisenaufnahme von 30–50 mg angenommen; dennoch sind wegen der schlechten Bioverfügbarkeit aus pflanzlicher Nahrung Eisenmangelanämien sehr verbreitet (42).

Eine generelle Eisenfortifikation von Getreideprodukten wurde in den USA während des 2. Weltkrieges diskutiert und gesetzlich geregelt. Das durch seine hohe Bioverfügbarkeit ausgezeichnete FeSO_4 wurde wegen seiner geschmacks- und farbverändernden Wirkung auf Backprodukte nicht verwendet. Unter stillschweigender Duldsung des FDA wurden dem Mehl Eisenphosphate zugesetzt, die zwar kaum bioverfügbar sind, aber auch die negativen Eigenschaften nicht mit FeSO_4 teilen (15). Als Ausweg wurde die Nutzung von elementarem Eisen diskutiert und umgesetzt. Die

zugesetzten Eisenmengen waren zum Teil so groß, daß Kinder die Cornflakes mit einem Magneten heben konnten (15). Die Resorption solcher elementarer Eisenpartikel erfolgt durch Persorption und ist abhängig von der Partikelgröße (63), so daß die großen Ferrum-reductum-Mengen in den Cornflakes überwiegend schlecht verfügbar waren. Einen Ausweg bietet hier Carbonyl-Eisen mit einem Partikeldurchmesser von unter 5 μ . Partikel von dieser Größe sind in Brot etwa gleich gut verfügbar wie FeSO_4 (9), sind jedoch akut untoxisch, selbst in Dosen von 2 g (!) für Ratten und 5–10 g (Gramm!) für Menschen.

Wegen des Einwandes, ggf. hereditäre Hämochromatosen zu provozieren, wurde ein genereller Eisenzusatz zu Grundnahrungsmitteln in den USA jedoch verworfen (15). Man verwies dabei auf die 30jährige Erfahrung mit solchen Zusätzen in Schweden (ca. 19 mg tägliche Eisenaufnahme, davon ca. 40 % durch Zusatz), wo in einer Kleinstadt bei 5 % von 200 untersuchten Männern Zeichen einer präklinischen Eisenüberladung gefunden wurden (15). Für die Dritte Welt mit ihren imminenten Ernährungsproblemen könnte diese Abwägung anders ausfallen, wodurch aber die tieferliegenden Ursachen des Eisenmangels in diesen Ländern, wie der Proteinmangel in Körper und Nahrung und die endemische Ankylostomiasis, unberührt bleiben.

Danksagung

Herrn Prof. Forth danke ich herzlich für die anregenden Gespräche und für seine konstruktiven Beiträge zu dieser Arbeit.

Literatur

1. Annotation: Ferrous-sulphate poisoning in childhood. 1961 Lancet I:869–870
2. Barry DMJ, Reeve AW (1977) Increased incidence of gram negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. Pediatrics 60:908–912
3. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA (1979) (eds) Iron metabolism in man. Blackwell Scientific Publications, Oxford London Edinburgh Melbourne
4. Brittin GM, Raval D (1970) Duodenal ferritin synthesis during iron absorption in the iron-deficient rat. J Lab Clin Med 75:811–817
5. Bullen JJ (1981) The significance of iron in infection. Rev Infect Diseases 3:1127–1138
6. Carpenter SJ (1982) Enhanced teratogenicity of orally administered lead in hamsters fed diets deficient in calcium and iron. Toxicol 24:259–271
7. Charlton RW, Jacobs P, Seftel H, Bothwell TH (1964) Effect of alcohol on iron absorption. Br Med J 2:1427–1429
8. Chirasiri L, Izak G (1966) The effect of acute haemorrhage and acute haemolysis on the intestinal iron absorption in the rat. Brit J Haematol 12: 611–622
9. Cook JD, Minnich V, Moore CV, Rasmussen A, Bradley WB, Finch CA (1973) Absorption of fortification iron in bread. Am J Clin Nutr 26:861–872
10. Cook JD, Monsen ER (1975) Food iron absorption. I. Use of a semisynthetic diet to study absorption of nonheme iron. Am J Clin Nutr 28:1289–1295
11. Cook JD (1977) Absorption of food iron. Fed Proc 36:2028–2032
12. Crosby WH (1963) The control of iron balance by the intestinal mucosa. Blood 22:441–449
13. Crosby WH (1966) Mucosal block: an evaluation of concepts relating to control of iron absorption. Semin Hematol 3:299–319

14. Crosby (1977) Who needs iron. *New Engl J Med* 297:543–545
15. Crosby WH (1978) Fortification of food with carbonyl iron. *Am J Clin Nutr* 31:572–573
16. Davis KJA, Packer L, Brooks GA (1981) Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole animal respiration to endurance training. *Arch Biochem Biophys* 209:538–553
17. Dallman PR (1978) Effects of iron deficiency exclusive of anaemia. *Br J Haematol* 40:179–184
18. Dallman PR (1982) Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol* 19:19–30
19. Ehtechami C, Elsenhans B, Forth W (1989) Incorporation of iron from an oral dose into the ferritin of the duodenal mucosa and the liver of normal and iron deficient rats. *J Nutr* (in press)
20. Ferm VH, Layton WM (1979) Reduction in cadmium teratogenesis by prior cadmium exposure. *Environ Res* 18:347–350
21. Finch CA, Monsen ER (1972) Iron nutrition and the fortification of food with iron. *JAMA* 219:1462–1465
22. Finch CA, Miller LR, Inamdar AR, Person R, Seiler K, Mackler B (1976) Iron deficiency in the rat: Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *J Clin Invest* 58:447–453
23. Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian MG, Chamberlain MJ, Valberg LS (1978) Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron-deficiency. *Gastroenterology* 74:841–846
24. Forth W (1966) Untersuchungen über die Resorption von Eisen und chemisch verwandten Schwermetallen an Därmen normaler und anämischer Ratten in vivo und in vitro; ein Beitrag zur Frage der Spezifität des eisenbindenden Systems der Mukosa. *Med Habilitationsschrift*, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
25. Forth W (1983) Intestinale Resorption von Eisen und chemisch verwandten Metallen. In: Caspary W (Hrsg) *Dünndarm, Handbuch der inneren Medizin*, 5. Auflage, Band 3, Verdauungsorgane, Teil 3A. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 267–297
26. Gebre-Medhim M, Killander A, Vahlquist B, Wuhib E (1976) Rarity of anaemia of pregnancy in Ethiopia. *Scand J Haematol* 21:168–175
27. Granick S (1951) Structure and physiological functions of ferritin. *Physiol Rev* 31:489–511
28. Hahn PF, Bale WF, Ross JF, Balfour WM, Whipple GH (1943) Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract. Influence of anemia, anoxia, and antecedent feeding, distribution in growing dogs. *J Exp Med* 78:169–188
29. Hallberg L, Björn-Rasmussen E, Rossander L, Suwanik R (1977) Iron absorption from Southeast Asian diets. II. Role of various factors that might explain low absorption. *Am J Clin Nutr* 30:539–548
30. Hallberg L (1987) Wheat fiber, phytates and iron absorption. *Scand J Gastroenterol (Suppl 129)* 22:73–79
31. Hamilton DL, Valberg LS (1974) Relationship between cadmium and iron absorption. *Am J Physiol* 227:1033–1037
32. Hausmann K, Kuse R, Meinecke KH, Batels H, Heinrich HC (1971) Diagnostische Kriterien des prävalenten und manifesten Eisenmangels. *Klin Wschr* 49:1164–1174
33. Heinrich HC (1985) Bioverfügbarkeit des Eisens in der Säuglings- und Kleinkind-Ernährung. In: *Pädiatrie: Weiter- und Fortbildung. Beikost in der Säuglingsernährung*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 1–43
34. Henke G, Sachs HW, Bohn G (1970) Cadmium-Bestimmungen in Leber und Nieren von Kindern und Jugendlichen durch Neutronenaktivierungsanalyse. *Arch Toxikol* 26:8–16

35. Hercberg S, Galan P (1985) Assessment of iron deficiency in populations. *Rev Epidém et Santé Publ* 33:228–239
36. Hillman RS, Finch CA (1985) Drugs effective in iron deficiency and other hypochromic anemias. In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rull TW, Murad T (eds) *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th edition, chapter 56. Macmillan Publishing Company, New York, pp 1308–1322
37. Hoppe JO, Marcelli GMA, Tainter MLA (1955) A review of the toxicity of iron compounds. *Am J Med Sci* 230:558–571
38. Huebers H, Huebers E, Forth W, Rummel W (1971) Binding of iron to a non-ferritin protein in the mucosal cells of normal and iron-deficient rats during absorption. *Life Sci* 10:1141–1148
39. Huebers H, Huebers E, Rummel W, Crichton RR (1976) Isolation and characterization of iron-binding proteins from rat intestinal mucosa. *Eur J Biochem* 66:447–455
40. Idzerda RL, Huebers H, Finch CA, McKnight (1986) Rat transferrin gene expression: tissue-specific regulation by iron deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:3723–3727
41. Keller W (1979) Bedeutung des Eisenmangels in Entwicklungsländern. In: Bethke K, Linderkamp U, Schreyer RH (Hrsg) *Eisenforum '77*. Schwarz/Sanol, Monheim, pp 44–54
42. Layrisse M, Cook JD, Martinez-Torres C, Roche M, Kuhn JN, Finch CA (1969) Food iron absorption: A comparison of vegetable and animal foods. *Blood* 33:430–443
43. Linneweh F (1971) Morphologische und funktionelle Entwicklung des Kindes. In: Joppich G (Hrsg) *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, 22. Auflage, Kapitel I.1. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 1–8
44. Lynch SR (1984) Iron. In: Solomons NW, Rosenberg IH (eds) *Absorption and malabsorption of mineral nutrients*. Alan R Liss Inc, New York, pp 89–124
45. Mackler B, Person R, Ochs H, Finch CA (1984) Iron deficiency in the rat: Effects on neutrophil activity and metabolism. *Pediatr Res* 18:549–551
46. Mackler B, Grace R, Finch CA (1984) Iron deficiency in the rat: effect on oxidative metabolism in distinct types of skeletal muscle. *Pediatr Res* 18:499–500
47. Manis JG, Schachter D (1962) Active transport of iron by intestine: features of the two-step mechanism. *Am J Physiol* 203:73–80
48. McCance RA, Widdowson EM (1937) Absorption and excretion of iron. *Lancet* 2:680–684
49. Mahaffey KR, Corneliusen PE, Jelinek CF, Fiorino JA (1975) Heavy metal exposure from foods. *Environ Health Perspect* 12:63–69
50. Mason DY, Taylor CR (1978) Distribution of transferrin and lactoferrin in human tissues. *J Clin Pathol* 31:316–327
51. Mertz W (1981) The essential trace elements. *Science* 213:1332–1338
52. Minnich V, Okcuoglu A, Tarcon Y, Arcasoy A, Cin S, Yörükoglu O, Renda F, Demirog B (1968) Pica in Turkey. *Am J Clin Nutr* 21:78–86
53. Mohring D (1977) *Tropenkrankheiten*. In: Mohring D (Hrsg) *Touristikmedizin*, 2. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart, S 116–161
54. Norseth T (1988) Metal carcinogenesis. *Ann New York Acad Sci* 534:377–386
55. Osaki FA (1979) The non-hematologic manifestation of iron deficiency. *Am J Dis Child* 133:315–322
56. Osaki FA, Landaw SA (1980) Inhibition of iron absorption from human milk by baby food. *Am J Dis Child* 134:459–460
57. Osterloh K, Forth W (1981) Determination of transferrin-like immunoreactivity in the mucosal homogenate of the duodenum, jejunum, and ileum of normal and iron-deficient rats. *Blut* 43:227–235

58. Osterloh K, Schümann K, Ehtechami C, Forth W (1985) Transferrin in isolated cells from rat duodenum and jejunum. *Blut* 51:41–47
59. Parmley RT, Barton JC, Conrad ME (1985) Ultrastructural localization of transferrin, transferrin receptor, and ironbinding sites on human placental and duodenal microvilli. *Br J Haematol* 60:81–89
60. Pollack S, George JN, Reba RC, Kaufman R, Crosby WH (1965) The absorption of nonferrous metals in iron deficiency. *J Clin Invest* 44:1470–1473
61. Raffin SB, Woo CH, Roost KT, Price DC, Schmid R (1974) Intestinal absorption of hemoglobin. Iron-heme cleavage by mucosal heme oxygenase. *J Clin Invest* 54:1344–1352
62. Raja KB, Simpson RJ, Pippard MJ, Peters TJ (1988) In vivo studies on the relationship between intestinal iron (Fe^{3+}) absorption, hypoxia and erythropoiesis in the mouse. *Br J Haematol* 68:373–378
63. Sacks PV, Houchin DN (1978) Comparative bioavailability of elemental iron powders for repair of iron deficiency anemia in rats. Studies of efficacy and toxicity of carbonyl iron. *Am J Clin Nutr* 31:566–573
64. Savin MA, Cook JD (1980) Mucosal iron transport by rat intestine. *Blood* 56:1029–1035
65. Schröder HA, Nason AP (1971) *Clin Chem* 17:461–469
66. Schümann K, Ehtechami C, Elsenhans B (1986) The effect of an 8 day iron-deficient diet on iron absorption in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 334 (Suppl):R19
67. Schümann K, Schäfer SG, Forth W (1986) Iron absorption and biliary excretion of transferrin in rats. *Res Exp Med* 186:215–219
68. Schümann K, Osterloh K, Forth W (1986) Independence of in vitro iron absorption from mucosal transferrin content in rat jejunal and ileal segments. *Blut* 53:391–400
69. Schümann K (1988) Increased intestinal iron absorption in rats with normal hepatic iron stores – kinetic aspects of the adaptative response to parenteral iron repletion. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 337(Suppl):R5
70. Schümann K, Elsenhans B, Forth W (1988) On the origin of intestinal transferrin. *Res Exp Med* 188:67–77
71. Simpson RJ, Peters TJ (1985) Fe^{2+} uptake by intestinal brush-border membrane vesicles from normal and hypoxic mice. *Biochim Biophys Acta* 814:381–388
72. Turk H (1940) Ein Beitrag zur Geschichte der Eisentherapie bei Anämie. *Med Dissertation, Universität Marburg*
73. Turnbull AL, Cleton F, Finch CA (1962) Iron absorption. IV. The absorption of hemoglobin iron. *J Clin Invest* 41:1868–1907
74. US Department of Agriculture. Household food consumption survey. Report No 16, US Printing Office, Washington 1955. Nach: Moore CV, Brown EB (1967) *Der Eisenstoffwechsel. Documenta Geigy, Acta Clinica, JR Geigy SA, Basel*
75. Wheby MS, Suttle GE, Ford KT (1970) Intestinal absorption of hemoglobin iron. *Gastroenterology* 58:647–654
76. Wheby MS, Jones LG, Crosby WA (1964) Studies on iron absorption. Intestinal regulatory mechanisms. *J Clin Invest* 43:1433–1442

Eingegangen 23. Dezember 1988

Für die Verfasser:

Dr. K. Schümann, Walther-Straub-Institut, Nußbaumstraße 26, 8000 München 2