

Ferrum – ein Mineralstoff im Sport

1. Teil: Eisenstoffwechsel und Diagnostik

SAMUEL METTLER

Diese Übersicht in drei Teilen gibt Interessierten eine eingehende Darstellung der Beziehung zwischen einer adäquaten Eisenversorgung und der sportlichen Leistungsfähigkeit.

1. Einleitung

Praktisch alle lebenden Organismen auf der Erde benötigen Eisen. Als Bestandteil von Hämoglobin, Myoglobin und von Enzymen wie der Katalase, Peroxidase, Succinat-Dehydrogenase oder der Zytochrome spielt es eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel (1).

Als eines der häufigsten Elemente der Erde ist es scheinbar allgegenwärtig. Dennoch ist Eisenmangel der weltweit verbreitetste bekannte Mangel eines einzelnen Nährstoffs (2), und für die WHO zählt Eisenmangel zu den zehn grössten Gesundheitsrisiken (3). Genauso unerwünscht wie ein Mangel ist jedoch eine Überladung des Organismus mit diesem Mineralstoff, um mögliche toxische Effekte zu vermeiden. Im Zusammenhang mit physischen Belastungen und dem Eisenstoffwechsel sowie den medizinisch-diagnostischen Methoden tauchen aber einige Fragen auf. Im Folgenden geht es darum, diejenigen Aspekte zu behandeln, die im Hinblick auf die sportliche Leistungsfähigkeit wichtig sind. Dabei

wird zuerst auf einige biochemische und diagnostische Aspekte und in einem zweiten Teil auf ernährungsrelevante Aspekte eingegangen.

2. Eisenstoffwechsel und klinische Diagnostik

2.1. Eisenstoffwechsel

Der Körper enthält etwa 3 bis 5 g Eisen oder 35–60 mg/kg Körpermasse. Mehr als 60 Prozent davon sind im Hämoglobin gebunden. Im gesunden und gut versorgten Mensch stehen dabei rund 1000–1500 mg Eisen als effektives Speichereisen für eine vorübergehende Mangelversorgung zur Verfügung, wobei die Eisenspeicher bei der Frau typischerweise kleiner sind (1, 4, 5). Gespeichert wird Eisen hauptsächlich in den Zellen des Leberparenchyms sowie den retikuloendothelialen Zellen von Leber, Milz und Knochenmark, wobei Eisen an Ferritin gebunden oder bei starker Überversorgung auch als Hämosiderin abgelagert wird. Das Plasma enthält rund 4 mg (v.a. an Transferrin gebundenes) Eisen. Täglich werden über den Erythrozytenauf- und -abbau rund 20 mg Eisen umgesetzt. Zusammen mit den 5 mg aus dem Umsatz von Enzym- und Speichereisen ergibt das einen täglichen Eisenumsatz von rund 25 mg (1, 4). Der Eisenverlust ist extrem niedrig und liegt beim Mann und der nicht menstruierenden Frau im Bereich von nur rund 1 mg/d (6, 7). Der Körper ist nicht fähig, Eisen aktiv auszuschleiden. Verluste treten nur auf durch die Desquamation von Darmepithel- (ca. 500 mg/Tag) und Hautzellen (ca. 200–300 mg/Tag) sowie Verluste von je etwa 100 mg/Tag durch Urin, Schweiß (Grundrate) und Galle (4). Grössere Eisenverluste treten nur bei Blutungen auf, wobei 100 ml Blut rund 50 mg Eisen enthalten (4). Der einzige Weg, über den

Zusammenfassung

Eisen spielt als essenzieller Bestandteil des Häm- und Myoglobins sowie von verschiedenen Enzymen eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel. Da ein Eisenmangel die Leistungsfähigkeit beeinträchtigen kann und Eisenmangel den verbreitetsten bekannten Mangel eines einzelnen Nährstoffs darstellt, ist es nicht überraschend, dass die Sportwelt auf das Eisen sensibilisiert ist. Dabei stellen sich aber bei der klinischen Diagnostik, besonders bei Sportlern, einige Probleme. Die Diagnose eines Eisenmangels bei Athleten wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Ferritin ist der am häufigsten verwendete Parameter, um den Eisenstatus zu ermitteln. Daneben sollten aber noch weitere Marker gemessen werden, denn ein Marker kann durch verschiedene Faktoren verändert sein, sodass daraus falsche Rückschlüsse auf die Eisenversorgung des Athleten gezogen werden könnten.

allenfalls vermehrt Eisen ausgeschieden werden beziehungsweise verloren gehen kann, ist die Desquamation von Darmepithelzellen. Bei ausreichender Versorgungslage wird in diesen Zellen vermehrt Eisen eingelagert (8, 9). Werden die Zellen abgeschilfert, bevor das Eisen effektiv in den Körper aufgenommen wird, geht auch das darin eingelagerte Eisen verloren. Dies wird auch als physiologischer Ausscheidungsweg bezeichnet (1, 8). Mit einer Menstruation von 25–60 ml Blut verliert die Frau monatlich zusätzlich 12–30 mg Eisen (4), wodurch sich ihr durchschnittlicher Tagesverlust um 0,5 bis 1 mg erhöht.

Ferrum – ein Mineralstoff im Sport

1. Teil: Eisenstoffwechsel und Diagnostik

2.2. Absorption

Es können grundsätzlich drei Ebenen beschrieben werden, die auf die Eisenaufnahme einen Einfluss haben. Zuerst spielen einmal intraluminale Faktoren eine Rolle. Dabei geht es vor allem um andere Nahrungsbestandteile, die einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit, hauptsächlich des freien Eisens, haben können (Kapitel 3.2). Ein weiterer Regulationsmechanismus liegt auf der Ebene der Mukoszellen und beinhaltet die Regulation der verschiedenen Absorptionswege durch die Zellen des Duodenums und Jejunums. Schliesslich stellen aber vermutlich der Eisenstatus des Körpers, die erythropoietische Aktivität oder Hypoxie die wichtigsten regulatorischen Komponenten dar (7). Die Absorption von Eisen aus dem Darmlumen scheint stark von der Eisenkonzentration innerhalb der absorbierenden Zelle abhängig zu sein (10). Diese erhält das Eisen einerseits über die Absorption von Nahrungseisen und andererseits über einen Transferrinrezeptor auf der basolateralen Seite (so wie nicht absorbierende Zellen). Dieses vom Enterozyten aus dem Plasma aufgenommene Eisen informiert die absorbierende Zelle wahrscheinlich über die Eisenversorgung des Körpers (10).

Eisen kann in drei verschiedenen Formen absorbiert werden: als Hämeisen oder als Fe^{2+} und Fe^{3+} (freies Eisen oder Nicht-Hämeisen). Beim freien Eisen wird das zweiwertige zwar besser absorbiert als das dreiwertige, aber auch das Eisen in der dreiwertigen Form wird absorbiert (11). Das Fe^{3+} ist bei $\text{pH} > 3$ nicht löslich und muss daher reduziert oder über andere Stoffe in Lösung gehalten werden, um im alkalischeren Darm absorbierbar zu sein (1, 10, 12). Ein Teil des Fe^{3+} wird durch eine Ferrereduktase zu Fe^{2+} reduziert (12, 13). Der Divalent Metal Transporter-1 (DMT1, auch bekannt als DCT1 oder NRAMP2) transportiert Fe^{2+} sowie diverse andere (zweiwertige) Metalle wie Zn, Mn, Co, Cd, Cu und Pb (7, 11, 14), was auch die kompetitiven Wechselwirkungen dieser Elemente mit der Eisenabsorption erklären könnte. Beispielsweise reduziert Mangan (Mn^{2+}) die Absorption von Fe^{2+} , nicht aber von Fe^{3+} (15), was ebenfalls separate Ab-

sorptionswege für die beiden Ionen vermuten lässt. Der β_3 -Integrin Mobilferrin Pathway (IMP) transportiert vermutlich das Fe^{3+} (1, 7). Das Fe^{3+} kann also auch direkt absorbiert werden und muss nicht zwingend zuerst reduziert werden, um dann über den DMT1 transportiert zu werden. Die relative Bedeutung des IMP- gegenüber dem DMT1-Absorptionsweg ist noch unklar (7). Allerdings scheint der DMT1-Transportweg für die Gesundheit sehr wichtig zu sein und ist bei Eisenmangel stark (bis 100-fach) überexprimiert (7, 10, 14). Die Aufnahme von Hämeisen verhält sich nicht kompetitiv mit der Aufnahme des freien Eisens und erfolgt über einen endozytotischen, vesikulären Transport. In der absorbierenden Zelle wird das porphyringebundene Eisen durch eine Hämoxygenase freigesetzt und gelangt in den zytosolischen Eisenpool (7, 10, 14).

2.3. «Sportanämie»

Der Begriff Sportanämie wird leider nicht einheitlich verwendet. Hier soll er gleichgesetzt werden mit dem englischen Begriff «dilutional pseudoanaemia», einer Plasmaexpansion mit einer damit einhergehenden Hämatokritabsenkung. Unzählige weitere Begriffe wie «runner's anaemia», «athlete's anaemia» und so weiter sind nicht definiert und sollten möglichst nicht verwendet werden (16).

Athleten, und zwar vor allem Ausdauerathleten, können wegen einer Sportanämie tiefere Hämoglobinkonzentrationen oder Hämatokritwerte haben als Untrainierte (5, 16–18). Ein «tiefer» oder «subnormaler» Hämatokrit, oder Hämoglobinwert, speziell bei Ausdauerathleten, ist nicht zwangsweise ein Indikator für eine Anämie, weshalb der Begriff «sports anaemia» auch als irreführend bezeichnet wird (19). Anämie ist am besten definiert als eine subnormale Anzahl oder Masse an Erythrozyten für ein bestimmtes Individuum (5). Ohne Zweifel kann das Plasmavolumen während einer Belastung um bis zu 10 bis 20 Prozent absinken (5). Aber nach der Belastung kann sich das Plasmavolumen um bis zu 10 bis 25 Prozent über das Basisniveau erhöhen (5, 16, 20). Der Grad der Erhöhung korreliert dabei mit dem Umfang

und der Intensität des Trainings (16). Dieser Effekt kann selbst bei einer einmaligen Belastung auftreten, und bei regelmässigem Ausdauertraining bleibt das Volumen einfach erhöht (5). Drei bis fünf Tage nach Beendigung einer Trainingsphase ist das Plasmavolumen wieder auf das Basisniveau zurückgekehrt. Die Anzahl Erythrozyten bleibt bei einer Sportanämie unverändert oder ist eventuell erhöht (16), da Training die Erythropoese stimuliert (21). Dieser Effekt wird aber durch die Plasmaexpansion überdeckt, sodass trotzdem ein tieferer Hämatokrit / eine tiefere Hämoglobinkonzentration (16, 21–23) oder tiefere («verdünnte») Ferritinwerte resultieren (5, 24). Dies ist auch mit Supplementen nicht zu verhindern (24, 25). Die klinische Aussagekraft von Ferritinwerten bei Athleten wird sogar grundsätzlich in Frage gestellt (22, 26). Brun et al. (18) beschreiben eine negative Korrelation zwischen dem Hämatokrit und der aeroben Arbeitskapazität. Es kann spekuliert werden, weshalb der Körper auf Trainingsbelastungen so reagiert. Convertino (27) vermutet Vorteile hinsichtlich Hitzetoleranz und Thermoregulation als mögliche Gründe. Ob aber dieses Phänomen wegen der reduzierten Blutviskosität und eines höheren Herzschlagvolumens als Folgen der Plasmaexpansion eine vorteilhafte Adaption ist oder einfach ein – eventuell sogar leistungsminderndes – Nebeneffekt, kann nicht abschliessend beantwortet werden (16). Obwohl der Körper normalerweise auf Ausdauertraining mit einer Plasmaexpansion und einer damit verbundenen Hämatokritreduktion antwortet, scheint die künstliche Erhöhung der Hämatokritwerte über Erythropoietin- oder Blutdoping die Leistung zu verbessern (16, 18). Dies entspricht aber eben nicht der natürlichen Situation und wird auch als «the paradox of hematocrit» bezeichnet (18).

2.4. Hämatologische Parameter

Von einem «Eisenmangel» wird dann gesprochen, wenn die Eisenspeicher leer sind und die Wahrscheinlichkeit grösser wird, dass gewisse (enzymatische) Prozesse wegen der schlechten Eisenverfügbarkeit nicht mehr optimal ablaufen können. Auch die Erythropoese wird irgendwann beein-

Ferrum – ein Mineralstoff im Sport

1. Teil: Eisenstoffwechsel und Diagnostik

trächtig, und es kann sich eine Anämie entwickeln. Die Problematik, die verschiedenen Phasen gegeneinander abzugrenzen und die Probleme in der Diagnostik werden im Folgenden diskutiert.

Leider verwenden verschiedene Studien immer wieder andere Definitionen von Eisenmangel. Begriffe wie «iron depletion», «iron deficiency» oder «low iron stores» werden kreuz und quer verwendet und mit fast beliebigen Ferritinwerten oder anderen hämatologischen Parametern in Verbindung gebracht. Eine einheitliche Definition existiert nicht. Trotz gewissen Problemen wird meistens Ferritin als wichtigster Parameter gemessen, um Informationen über den Eisenzustand einer Person zu erhalten. Lösliches Ferritin wird von den Zellen etwa in proportionaler Menge, wie es in der Zelle vorliegt, ans Plasma abgegeben. Daher ist das Plasmaferritin grundsätzlich ein guter Massstab für die Eisenspeicher des Körpers (28).

Die normale Ferritinkonzentration bei physisch Untrainierten liegt bei rund 20–300 µg/l (4). In diesem Bereich besteht ein praktisch linearer Zusammenhang zwischen Serumferritin und der Grösse der Eisenspeicher. So entspricht 1 µg/l Serumferritin 8–10 mg Speichereisen (28–30). Bei Hämosiderosen und Hämochromatosen (bis > 700 µg/l möglich) sowie bei anderen pathologischen Zuständen kann das Ferritin auch erhöht sein (4). Es gibt diverse Ansichten, ab welcher Ferritinkonzentration ein Eisenmangel zu diagnostizieren sei. Dabei geht es einerseits um die wissenschaftliche Diskussion (Kapitel 2.6.), ab wann und wieso die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt wird, und andererseits um die praktische Handhabung, wann eine Eisensupplementation indiziert ist (Kapitel 2.7.) sowie welche Eisenparameter als Entscheidungsgrundlage verwendet werden sollen. Weitere Parameter, die neben Ferritin gemessen werden können, um einen Eisenmangel zu diagnostizieren, sind Hämoglobin, Transferrinsättigung, Volumen und Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten und freies Erythrozyten-Protoporphyryn (1, 2).

Ein bereits seit längerem bekannter, aber erst langsam aufkommender Marker ist der

lösliche Transferrinrezeptor, sTfR (soluble transferrin-receptor). Gerade bei Athleten könnte es sich um eine sehr interessante Alternative oder Ergänzung zur Ferritinmessung handeln, und verschiedene Autoren sehen im sTfR einen wertvollen Marker für die Eisendiagnostik (31–35). Anders als beim Ferritin sind die Werte des sTfR nicht durch Belastungen am Vortag (35) und vor allem nicht durch Entzündungen beeinflusst (32, 34). Selbst unmittelbar nach Ausdauerbelastungen sind die sTfR-Werte (nach Korrektur der Hämokonzentration) praktisch unbeeinflusst (33). Der Transferrinrezeptor kontrolliert die Eisenaufnahme im Gewebe. Weil der Transferrinrezeptor dann vermehrt exprimiert wird, wenn im Gewebe eine suboptimale Eisenmenge vorliegt und deshalb mehr Eisen aufgenommen werden sollte, lässt die Konzentration an Transferrinrezeptoren (bzw. die damit korrelierende Konzentration des sTfR als Proteolyseprodukt des Transferrinrezeptors) direkt auf den Eisenbedarf der Gewebe schliessen. Eine erhöhte Eisenaufnahme ist (zumindest im Tierexperiment) die Folge einer erhöhten Expression des Transferrinrezeptors und nicht von Affinitätsänderungen (36).

Der sTfR wird daher auch als guter Marker für das «funktionelle Kompartiment» bezeichnet (28, 37). Demgegenüber wird das Ferritin als Marker für die «Eisenspeicher» bezeichnet (28, 37).

Die Bestimmung eines sTfR-F-Indexes (= sTfR/log Ferritin) wurde vorgeschlagen, um die Ferritinwerte mit dem sTfR kombinieren zu können (38). Damit sollen unter anämischen Patienten diejenigen eruiert werden können, die tatsächlich eisenmangelbedingt anämisch sind. Baynes (28) schlägt ein sTfR/Ferritin-Verhältnis vor. Der sTfR (als Marker des «funktionellen Kompartiments») bleibt während der Speicherentleerung relativ konstant, währenddem hauptsächlich das Ferritin absinkt. Schliesslich steigt der sTfR progressiv an, sobald ein zunehmender funktioneller Eisenmangel eintritt. Auch andere Autoren sehen Vorteile im sTfR oder dem Verhältnis sTfR/Ferritin gegenüber den Markern Ferritin oder Hämoglobin, um einen Eisenmangel zu beurteilen (32, 39).

Leider wurden für den sTfR bisher weder für die Durchschnittspopulation noch für Sportler Referenzwerte erstellt. Der sTfR-Level liegt bei gesunden Individuen um 5 ± 1 mg/l (28, 40), und Werte über rund 8 mg/l deuten auf einen (funktionellen) Eisenmangel hin (28, 41–43). Auch beim sTfR/Ferritin-Verhältnis ordnen verschiedene Autoren den Zuständen Normalversorgung, Eisenentleerung, Eisenmangel und Anämie andere Verhältnisse zu (28, 39). Das Fehlen von Standards im sTfR-Messverfahren erschwert also zu einem gewissen Grad die Verwendung des sTfR oder eben von sTfR/Ferritin-Indizes (44).

Wie andere Marker ist aber auch der sTfR möglicherweise nicht vorbehaltlos zu verwenden (45, 46). Murray-Kolb et al. (47) fanden beispielsweise erhöhte sTfR-Werte nach Krafttrainings bei älteren Männern, nicht aber bei Frauen. Stupnicki et al. (48) entdeckten eine relativ grosse Schwankung des sTfR/log-Ferritin-Verhältnisses von Tag zu Tag bei Athletinnen, nicht aber bei Untrainierten. Dies lag aber vor allem an stark schwankenden Ferritinwerten (48).

Die effektive Handhabung des sTfR wird wahrscheinlich noch etwas auf sich warten lassen müssen. Trotz einigen Problemen sollte der sTfR aber grundsätzlich ein zuverlässiger Marker sein, und er stellt vermutlich einen wertvollen Test dar. Nicht nur für die Eisenstatusbestimmung im Gewebe, sondern auch für die erythropoietische Aktivität im Knochenmark (40). So ist der sTfR bei reduzierter erythropoietischer Aktivität erniedrigt (tieferer Eisenbedarf im Knochenmark) oder bei erhöhter Aktivität erhöht (höherer Eisenbedarf) (40). Das müsste eventuell in Betracht gezogen werden bei einem Höhenaufenthalt (erhöhte Erythropoiese) oder nach der Rückkehr (vorübergehend erniedrigte Erythropoiese). Die künstliche Erhöhung der Erythropoietinkonzentration im Blut erhöht jedenfalls auch die sTfR-Werte (49). Eine erhöhte Hämolyse führt ebenfalls zu einer erhöhten Erythropoiese und damit zu erhöhten sTfR-Werten (40), was möglicherweise bei Läuferten in Betracht gezogen werden müsste. Gemäss Malczewska et al. (35) soll eine intravaskuläre Hämolyse den sTfR aber nicht beeinflussen.

Ferrum – ein Mineralstoff im Sport

1. Teil: Eisenstoffwechsel und Diagnostik

Die Problematik beim Messen nur eines Parameters liegt darin, dass dieser anfällig sein kann auf tageszeitliche Schwankungen, Schwankungen über mehrere Tage, Plasmaerweiterungen, immunologische Reaktionen und so weiter (4, 22, 29, 48). Ferritin kann bei gesunden Personen beispielsweise durch den Gebrauch von Aspirin um über 20 Prozent reduziert sein (50) und bei Sportlern erheblichen Schwankungen über Tage unterliegen (48). Andererseits tritt bei völliger Ausbelastung, bei Muskelschäden oder bei Infekten eine immunologische Akutphase auf, die das Eisen und Ferritin des Serums beeinflusst (5). Ferritin reagiert wie ein Akut-Phasen-Protein und kann pathologisch bis auf das Dreifache erhöht sein (29), ohne dass dies etwas über den Eisenstatus aussagt. Selbst kleinste Infekte können beim Ferritin bis zu drei Wochen lang zu erhöhten Werten führen (51). In der Praxis scheint dieser Effekt aber hauptsächlich Ausdauerläufer zu betreffen, währenddem die Auswirkungen von Akutphasereaktionen auf hämatologische Parameter bei anderen Sportarten im Normalfall eher gering sind (52).

2.5. Physische Leistungsfähigkeit – die «Non Anemic Iron Depletion»

Es ist unbestritten, dass selbst eine milde Anämie die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (5, 53–55). Die klinischen Symptome beinhalten Müdigkeit, Schlapheit, Erschöpfung, beeinträchtigte aerobe Kapazität, beeinträchtigte mentale und immunologische Funktion, erhöhter Puls und erhöhte Laktatwerte und so weiter (41, 54, 56, 57). Aus Tierversuchen lässt sich schliessen, dass in einem Eisenmangel $VO_2\max$ primär durch die O_2 -Transportkapazität des Blutes (Hämoglobin) determiniert ist, währenddem die Ausdauerleistungsfähigkeit bei tieferer Intensität stärker mit der Eisenversorgung des Gewebes zusammenhängt (54, 56, 58–60).

Auf der anderen Seite steht die Frage, ob tiefe Ferritinwerte allein, ohne Anämie (engl.: Non Anemic Iron Depletion, NAID), einen negativen Einfluss haben. Währenddem der Anämiegrenzwert allgemein definiert ist (= Hämoglobinwerte ≥ 120 g/l bei Frauen), werden «tiefe Ferritinwerte» von

jedem anders interpretiert. Dass dieselbe Forschungsgruppe den Zustand «iron depletion» einmal mit Ferritinwerten < 12 $\mu\text{g/l}$ (61), ein andermal mit < 16 $\mu\text{g/l}$ (62, 63) und wieder ein andermal mit < 20 $\mu\text{g/l}$ (64) «definiert», verdeutlicht, wie uneinheitlich die Ansichten sind. Wahrscheinlich ist keine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu erwarten (5, 16, 65, 66). Entleerte Eisenspeicher müssen die Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigen, solange das Hämoglobin noch normale Werte hat (41).

Eine klassischer Tierversuch, der auch heute noch gelegentlich falsch zitiert wird, ist die Versuchsreihe von Finch et al. (67). Diese Studie zeigt auf keinen Fall, dass ein Eisenmangel ohne Anämie die Leistung beeinträchtigen würde, wie immer wieder gesagt wird. In dieser Studie wurde zwar bei nicht anämischen Tieren eine Leistungsbeeinträchtigung gefunden. Der Hintergrund war aber, dass die Tiere so ernährt wurden, dass sie einen Eisenmangel mit deutlicher Anämie entwickelten. Dann wurde das Hämoglobin durch Transfusionen auf Normalwerte eingestellt, und es konnte klar gezeigt werden, dass die Leistungseinbusse bei einer Eisenmangeldiät, die eine Anämie zur Folge hat, nicht nur durch den schlechteren O_2 -Transport im Blut bedingt ist, sondern eben auch durch Effekte auf muskulärer Ebene. Damit ist aber nie gezeigt worden, dass eine Eisenzufuhr, die nicht zu einer Anämie führt, auf muskulärer Ebene einen Effekt hat. Solange die Hämoglobinwerte normal sind, sind wahrscheinlich auch die Muskeln (Myoglobin und Enzyme) normal (5). Davies et al. (60) kamen in einem ähnlichen Tierversuch wie Finch et al. (67) auf vergleichbare Resultate, währenddem aber bei einem Versuch an Menschen keine Effekte auf Leistungsparameter gefunden werden konnten (68). Klingshirm et al. (69) konnten bei einer NAID weder beim $VO_2\max$ noch bei einem Ausdauerstest Effekte einer Eisenintervention finden, und auch andere Studien fanden keine Leistungsbeeinträchtigung ($VO_2\max$, Wingate, anaerobe Schwelle usw.) bei Ferritinwerten unter 20 $\mu\text{g/l}$ und Hämoglobinwerten über 120 g/l (66, 70).

Brownlie et al. (42) oder Hinton et al. (62)

veröffentlichten jedoch Studien, in denen eine Eisensupplementation bei Eisenmangel ohne Anämie die aerobe Kapazität signifikant verbessern konnte. Bei der Interpretation dieser Aussagen könnte man aber hinterfragen, wie der Zustand der NAID definiert wird. Gemäss der klassischen Definition liegt eine NAID dann vor, wenn der Hämoglobinwert noch über 120 g/l liegt (Frauen), obwohl die Eisenspeicher entleert sind.

Auch Gropper et al. (71) beschrieben in ihrer Studie Hämoglobinwerte von 134 ± 9 g/l als «non anemic», da der Wert oberhalb des allgemeinen Schwellenwerts von 120 g/l für Frauen lag. Aber während der Supplementationsphase stieg dieser Wert signifikant an, was vermuten lässt, dass bei diesen Individuen die Erythropoese eisenmangelbedingt beeinträchtigt war (Ferritinwerte zu Beginn der Studie 11 ± 6 $\mu\text{g/l}$). Im Sinne der Definition von Eichner (5) (Kapitel 2.3) liegt in diesem Fall aber eine «Anämie» vor, weil die Hämoglobin- und Hämatokritwerte für diese Individuen nicht normal waren. Es stellt sich daher die Frage, ob im Zusammenhang mit Sport der Vergleich intraindividuelle Werte nicht viel sinnvoller wäre als der Vergleich mit Standardwerten. Diese mögen für epidemiologische Studien und Betrachtungsweisen sicher nützlich sein. Aber im Sport wird es entscheidend, dass sich schwache Defizite häufig erst bei hohen metabolen Belastungen zeigen (72). Da diese schwachen Defizite mit Standardwerten meistens nicht erfasst werden, wäre der Vergleich mit intraindividuellen Werten sinnvoller. In der Praxis würde dies bedeuten, dass ein Individuum dann als «non anemic» zu bezeichnen ist, wenn die Hämoglobinwerte auf eine Supplementation nicht reagieren, unabhängig, auf welchem (individuellen) Level sich die Person befindet. Es ist auffallend, dass sich in sämtlichen hier erwähnten oder besprochenen Studien, die sich mit der NAID befassen, die Hämoglobinwerte in der Interventionsgruppe gegenüber der Plazebogruppe verbessern (nicht immer signifikant). Das könnte möglicherweise nicht nur Zufall sein und als Argument für die Verwendung intraindividuelle Vergleiche gebraucht werden. Zhu und Haas (73)

Ferrum – ein Mineralstoff im Sport

1. Teil: Eisenstoffwechsel und Diagnostik

fanden eine positive Korrelation zwischen den durch die Intervention erreichten Hämoglobinwerten und verschiedenen Leistungsparametern. Diese Korrelation war auch bei Hämoglobinwerten über dem Anämiegrenzwert vorhanden. Es kann also nicht erstaunen, wenn bei einer NAID mit Eisensupplementen möglicherweise eine Leistungsverbesserung erreicht werden kann, wenn sich während einer Intervention die Hämoglobinwerte verbessern, auch wenn nicht immer eine Signifikanz gefunden wird. Insofern würde dann auch die Aussage von Eichner (5), mit einer kleinen Ergänzung, ihre Gültigkeit behalten: Solange die Hämoglobinwerte intraindividuell normal sind (d.h. keine Einschränkung des O₂-Transports), sind auch die Muskeln normal (d.h. keine Einschränkung des O₂-Stoffwechsels). Daher sprechen auch andere Autoren von einer «funktionellen» Anämie oder von «suboptimalen» Hämoglobinwerten, die die Leistungsfähigkeit auch oberhalb des Cut-off für die allgemeine Anämiedefinition von 120 g/l beeinträchtigen kann (42, 43, 62).

In der Studie von Brownlie et al. (42) veränderten sich die Hämoglobinwerte während der Supplementation nicht signifikant. Brownlie et al. (42) bemerkten jedoch, dass sich nur diejenigen Probandinnen, die mit erhöhten sTfR-Werten (> 8,0 mg/l) in die Studie eingestiegen waren, in den Leistungsparametern (VO₂max, VCO₂/VO₂) verbesserten. Die sTfR-Werte sanken mit der Supplementation dann auch ab. Die Ferritinwerte lagen zu Beginn der Studie bei 6 bis 10 µg/l. Bessere Adaptionen innerhalb des (Muskel-)Gewebes durch eine bessere Eisenverfügbarkeit in der supplementierten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe wurden als Gründe für die Veränderung in der oxidativen Kapazität diskutiert. Diese Studie gibt einen Hinweis darauf, dass das Ferritin relativ ungeeignet ist, um den funktionellen Eisenzustand eines Athleten zu messen. Eine nachfolgende Studie von Brownlie et al. (43) kam ebenfalls zum Schluss, dass eine NAID (definiert nach Hämoglobin und Ferritin) nur dann die Leistung (time trial, VO₂max) beeinträchtigt, wenn die sTfR-Werte erhöht sind und damit einen Eisenmangel im Ge-

webe andeuten. Wenn die sTfR-Werte unter 8 mg/l lagen, war keine Leistungsbeeinträchtigung zu finden, obwohl die Ferritinwerte auch in dieser Studie extrem tief waren (8–10 mg/l bei Studienbeginn).

Hambidge (37) unterscheidet daher explizit die Stadien «iron depletion», «functional iron deficiency» und «iron deficiency anemia». Der Begriff NAID müsste somit mit dem Begriff «iron depletion» gleichgesetzt werden, weil die NAID über das Ferritin, also das speichernde Kompartiment, definiert wird. Wie Brownlie et al. (42, 43) aber gezeigt haben, müsste die NAID in die Begriffe «iron depletion» und «functional iron deficiency» aufgeteilt werden unter dem Kriterium des sTfR als Marker für das «funktionelle Kompartiment». Solange nur mit dem Ferritin, das wenig über die funktionelle Eisenversorgung aussagt, bezüglich Stoffwechselbeeinträchtigungen argumentiert wird, dürfte man wohl kaum weiterkommen in der Problematik der NAID. Das Ferritin kann lediglich darauf hindeuten, dass die Eisenspeicher tief sind. So bewegen sich die Ferritinwerte in den Studien, die im Zustand der NAID Effekte fanden, (teilweise sogar deutlich) unterhalb von 12–20 µg/l (42, 43, 61, 62, 64, 71, 74). Mit dem Ferritin kann dann aber vermutlich nicht mehr weiter argumentiert werden, ob es dem oxidativen Stoffwechsel effektiv an Eisen mangelt oder nicht. Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet werden notwendig und interessant sein.

2.6. Wissenschaft und Praxis

Die bisherige Diskussion hat fast mehr Fragen aufgeworfen als beantwortet. Die Diagnose eines Eisenmangels bei Athleten ist schwierig, wenn es um wissenschaftliche Präzision geht. In der Praxis wird man hingegen eine Eisensupplementation korrekterweise bereits ansetzen, wenn (verschiedene) Parameter eine leistungsbeeinträchtigende Entleerung der Eisenspeicher andeuten. Ein Problem ist, dass die meisten biochemischen Referenzwerte, um den Eisenstatus von Athleten zu beurteilen, immer noch aus der Durchschnittspopulation stammen, obwohl einige dieser Referenzwerte dem Vergleich mit Athleten offensichtlich nicht immer standhalten und zu

Fehlinterpretationen führen können, wie bereits diskutiert wurde (41, 48). Nach wie vor wird hauptsächlich die Unterschreitung eines bestimmten Grenzwerts des Ferritins als Grundlage einer Supplementation herangezogen (30).

Nielsen und Nachtigall (30) evaluierten 1998 die kritischen Ferritinwerte, aufgrund deren die verschiedenen deutschen Olympiazentren eine Eisensupplementation verordneten. Die verwendeten Grenzwerte, bei deren Unterschreitung eine Intervention mit Eisen eingeleitet wurde, lagen dabei für Frauen in den einen Zentren bei unter 15 µg/l Ferritin und in anderen bei über 35 µg/l Ferritin. Bei Männern reichte das Spektrum von unter 20 µg/l bis über 40 µg/l. Das heisst, eine Athletin würde je nach Zentrum erst mit Eisen supplementiert, wenn ihr Ferritin unter 15 µg/l liegt, in einem anderen Zentrum hingegen bereits dann, wenn ihr Ferritin unter einen Grenzwert fällt, der bei 35 µg/l oder noch höher liegt. Eine amerikanische Evaluation zeigte, dass der Begriff «low serum ferritin» teilweise mit Ferritinwerten < 12 µg/l und teilweise mit < 50 µg/l definiert wurde. Entsprechend extrem waren auch die Unterschiede in der Beurteilung, wann eine Supplementation einzuleiten sei (75). Nielsen und Nachtigall (30) empfahlen bei sämtlichen Werten von < 35 µg/l eine Behandlung einzuleiten. Bei einer solchen Bewertung würden aber wohl sehr viele Personen, insbesondere Frauen, unnötig supplementiert, weshalb der Wert auch als zu hoch eingestuft wird (5, 22).

Aufgrund der Diskussion im vorhergehenden Kapitel kann angenommen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Beeinträchtigung der physischen Leistungsfähigkeit relativ gross und eine Intervention angezeigt ist, wenn das Ferritin unter 12–20 µg/l fällt oder der sTfR über 8 mg/l ansteigt (42, 43, 61, 62, 71, 74). Umgekehrt dürfte eine Eisensupplementation keinen messbaren Effekt auf die Leistungsfähigkeit haben, wenn die individuelle Hämoglobinkonzentration auf eine Supplementation nicht reagiert und die sTfR-Werte unter rund 8 mg/l liegen (20, 42, 43). Es gibt keine Anhaltspunkte, dass Ferritinwerte über 20 µg/l notwendig sind, um eine Be-

Ferrum – ein Mineralstoff im Sport

1. Teil: Eisenstoffwechsel und Diagnostik

einträchtigung der Leistungsfähigkeit auszuschliessen (22). Bei Ferritinmessungen könnte ein zusätzlicher Test auf das C-reaktive Protein zumindest entzündliche Prozesse, die den Ferritinwert beeinflussen, identifizieren.

Ein Grenzwert beim Ferritin um 20–25 µg/l scheint aus diesen Überlegungen sinnvoll zu sein. Einerseits werden nicht zu viele Athleten unnötig supplementiert, und andererseits ist auch eine Leistungsbeeinträchtigung unwahrscheinlich. Tiefe Ferritinwerte im Bereich von 20–30 µg/l sollen aber als «latenter» Eisenmangel wahrgenommen und überwacht werden. Eine Supplementation wird als unnötig erachtet, wenn das Ferritin über 20–30 µg/l und die Transferrinsättigung über 16 Prozent

liegt (22, 52). Zudem kann die zusätzliche Verwendung des sTfR oder des sTfR/Ferritin-Verhältnisses einen weiteren Hinweis auf die Eisenversorgung geben. Mit regelmässigen Kontrollen kann man auch das Problem von schwankenden Werten besser in den Griff bekommen.

Eine Athletin kann kleine Eisenspeicher haben (z.B. Ferritin zwischen 20 und 30 µg/l), aber genug Eisen aus der Nahrung absorbieren, sodass die Eisenspeicher nicht weiter entleert werden oder sogar eine Anämie entsteht (5). Sie befindet sich sozusagen in einem Gleichgewichtszustand, in einem Bereich, in dem die Homöostase noch funktioniert und der kein physiologisches Problem darstellt (Homöostase: höhere Absorption bei tiefen Speichern).

Gibt es irgendeinen Grund, all diese Athletinnen zu supplementieren? Der Katalog der möglichen Nebeneffekte ist bei diesen Überlegungen gut zu überdenken (Kapitel 2.7. und 3.6.). Wenn aber ein Athlet über seinen tendenziell schlechten Eisenstatus besorgt ist, sollte man den Placeboeffekt nicht unterschätzen. Allerdings liegt es immer noch in der Hand des Arztes, ein Placebo oder eine angemessen tiefe Dosierung zu wählen (Kapitel 3.6.). Auf jeden Fall sollte vermieden werden, dass Athleten selbstständig Eisenpräparate einzunehmen beginnen.

Eine spezielle Situation kann der Eisenbedarf bei einer akuten Höhenexposition oder bei EPO-Einnahme darstellen (76). Ein chronischer Höhengaufenthalt bedingt zwar

Ferrum – ein Mineralstoff im Sport

1. Teil: Eisenstoffwechsel und Diagnostik

keinen erhöhten Eisenbedarf, aber bei einer akuten Höhenexposition kann während der Adaptionsphase der Eisenbedarf so hoch sein, dass höhere Eisenspeicher und damit Ferritinwerte als Ausgangswert notwendig sind und eine zusätzliche Eisensupplementation nötig ist, um eine möglichst schnelle Adaption beziehungsweise Erythropoese erreichen zu können (76). Dies sollte bei Trainingsaufenthalten ab rund 2500 m oder höher beachtet werden. Dazu sei aber auf den Übersichtsartikel von Berglund (76) verwiesen.

2.7. Mineralstoffinteraktionen

Die Ätiologie und Epidemiologie der Anämien kann hier nicht behandelt werden. Aus Sicht der Mikronährstoffzufuhr können neben Eisen aber auch andere Nährstoffe limitierend sein. Ein Mangel an Vitamin B₁₂ oder Folsäure kann ebenfalls eine Anämie zur Folge haben. Weitere Vitamine mit einer Assoziation zu Anämien sind die Vitamine A, C, E, B₁, B₂, B₆ und Nicotinamid (77–79). Bei den Spurenelementen spielen neben dem Eisen auch Zink, Kupfer und Chrom sowie die toxischen Elemente Aluminium, Kadmium, Platin oder Blei eine Rolle (80–85).

Die erhöhte DMT1-Expression im Eisenmangel erhöht auch die Aufnahme des toxischen Kadmiums und Bleis (86, 87). Möglicherweise transportiert der DMT1 auch noch weitere toxische divalente Metallionen (88). Umgekehrt hemmt Eisen

den Bleitransport über den DMT1 (86). Ein Eisenmangel erhöht die Absorption und Toxizität von Blei und Kadmium (89, 90), wobei der Effekt aber hauptsächlich bei schwerem Eisenmangel zum Tragen kommt (91). Trotzdem sind ganz allgemein Personen, die sich bezüglich Mikronährstoffen ungenügend ernähren, anfällig gegen toxische Wirkungen von nichtessenziellen Metallen (92).

Andererseits darf nicht vergessen werden, dass die übermässige Zufuhr eines Nährstoffs die Absorption eines anderen (evtl. für die Erythropoese ebenfalls wichtigen) Nährstoffs behindern kann. So kann sich Eisen negativ auf die Zink- und Kupferabsorption und den Zink- und Kupferstatus auswirken (22, 93). Umgekehrt können Zinksupplemente die Eisen- und Kupferabsorption und den Eisen- und Kupferstatus negativ beeinflussen und im Extremfall zu einer Anämie führen (93–98). Mangan und Chrom inhibieren die Eisenabsorption ebenfalls (94, 99), und umgekehrt korreliert der Eisenstatus (Ferritin) negativ mit der Manganabsorption (100). Interaktionen kommen zwischen verschiedensten Mineralstoffen und Vitaminen vor. Wegen gegenseitiger Interaktionen kann beispielsweise eine kombinierte Eisen-Zink-Supplementation bezüglich des Eisen- und Zinkstatus weniger effektiv sein, als wenn nur ein Mineralstoff verabreicht wird. Gleichzeitig sollte aber beachtet werden, dass eine Einzelsupplementation negative Aus-

wirkungen auf andere, nicht supplementierte Mineralstoffe haben kann (98, 101). Dass solche Interaktionen zwischen Mikronährstoffen nicht nur theoretische Probleme sind, zeigen Fälle, bei denen aufgrund übermässiger Zufuhr von Zinksupplementen die Absorption von Kupfer derart blockiert wurde, dass eine Anämie resultierte (95, 102, 103).

Diese Beispiele sollen verdeutlichen, wie gross die Gefahren eines unüberlegten Supplementmissbrauchs sein können. Wer panikartig Eisen (oder einen anderen Mikronährstoff) isst, wird möglicherweise deshalb Probleme bekommen, weil die Absorption anderer Mineralstoffe beeinträchtigt wird. ●

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Verlag angefordert werden, auch via E-Mail: info@rosenfluh.ch.

Korrespondenzadresse:

Samuel Mettler

INW Ernährungsbiologie

ETH Zentrum – LFH A2

8092 Zürich

Tel. 044-632 73 84

E-Mail: samuel.mettler@inw.agrl.ethz.ch

Interessenkonflikte: keine

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus «Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie», 2004; 52 (3): 105–114.