

Textskript zur Vorlesung

„Anämie und Eisenhaushalt“

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Heinrich

Der Hämoglobin-Wert (Hb) des Blutes ist von der Zahl der roten Blutzellen, ihrem Hb-Gehalt und dem Plasmavolumen abhängig. Zwischen Hb-Wert im Blut und der Erythrozytenmasse des Organismus besteht eine direkte Beziehung bei gleichbleibendem Plasmavolumen. Die Verminderung des Hb-Bestandes des Organismus wird als Anämie bezeichnet. An der Hb-Konzentration wird eine Anämie erkannt, wenn das Blutvolumen normal ist. Das ist bei Anämien, die älter als 48 Stunden sind, der Fall. Denn bei diesen ist die Verminderung der Erythrozytenmasse durch eine Zunahme des Plasmavolumens ausgeglichen.

Diagnostik der Anämie

Der Begriff Anämie beschreibt eine Verminderung der Hb-Konzentration bedingt durch:

- eine absolute Verminderung der Erythrozytenzahl, z.B. bei der Anämie chronischer Erkrankungen (ACD),
- eine Abnahme des Hb-Gehaltes der Erythrozyten. Das kann der Fall sein bei normaler, leicht verminderter oder gar erhöhter Zellzahl, z.B. Eisenmangelanämie, heterozygote β -Thalassämie,
- eine Zunahme des Plasmavolumens mit relativer Verminderung der Erythrozytenzahl bei normaler oder sogar erhöhter Erythrozytenmasse, z.B. im letzten Drittel der Schwangerschaft. In diesem Fall wird von einer Pseudoanämie gesprochen.

Da die Konzentration des Hb physiologisch die wichtigste Größe ist, stellt sie den sinnvollsten Parameter zur Erkennung einer Anämie dar. Von der WHO wird eine Referenzbereichsgrenze für Männer bei 13 g/dl, für Frauen im menstruationsfähigen Alter bei 12 g/dl und für Schwangere bei 11 g/dl angegeben.

Häufigkeit der Anämie

In Europa und den USA haben etwa 1% der erwachsenen Männer und 3-5% der erwachsenen Frauen eine Anämie, für Afrika sind die Zahlen 27% und 48% sowie 40% und 57% für Südostasien. Die häufigsten Ursachen sind Mangel- und Fehlernährung sowie der Befall mit dem Hakenwurm. Durch Eisenmangel sind etwa die Hälfte der Anämien bedingt, die Zahl der Menschen mit Eisenmangelanämie soll weltweit über 500 Millionen betragen, die Zahl derjenigen mit Eisenmangel ohne Anämie ist etwa 3-fach so hoch.

Einteilung der Anämien nach der Regenerativität der Erythropoese

Hyporegenerative Anämien

Es liegt eine ineffektive Erythropoese auf Grund einer inadäquat niedrigen Erythropoetin-Synthese oder einer intrinsischen Hypoproliferation der Erythropoese vor, meist besteht aber eine Kombination beider. Ursachen können sein:

- Eisen-, Vitamin B₁₂-, Folat-Mangel, chronische Nierenerkrankung (Erythropoetin-Mangel), Hormonmangel bei Schilddrüsen-, Hypophysen- oder Nebennierenrinden-Erkrankung,
- Störung der Proliferation und/oder Differenzierung der Stammzelle; chronische Erkrankungen (chronische Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, Tumoren, Lebererkrankungen), toxisch (Alkohol, Zytostatika), Bestrahlung, aplastische Anämie,
- Verdrängung der Erythropoese; akute Leukämien, myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferatives Syndrom, maligne Lymphome, Metastasierung solider Tumoren in das Knochenmark, Speicherkrankheiten.

Hyperregenerative Anämien

Bei diesen Anämien entspricht die Antwort der Erythropoese dem Ausmaß der Anämie. Der Anstieg der Erythropoetin-Sekretion ist adäquat dem Hämoglobinabfall und das erythropoetische Gewebe gesund. Folgende Ursachen können zugrunde liegen:

- Gesteigerter Erythrozytenabbau; Hypersplenismus, immunhämolytisch, direkt toxisch (Malaria, M. Wilson), mechanisch (Herzklappen, Gefäßprothesen, disseminierte intravasale Gerinnung),
- Membrandefekte der Erythrozyten; hereditäre Sphärozytose, Elliptozytose, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie,
- Hämoglobinopathien, Enzymdefekte,
- Verlust von Erythrozyten durch akute oder chronische Blutung.

Eisenmangel-Anämie

In Europa und Nordamerika sind schwere Formen des Eisenmangels wesentlich seltener als in den Entwicklungsländern. Für die Industrienationen wird angenommen, dass 10% der Frauen im gebärfähigen Alter, 10% der Kinder, 1% der Männer, 30% der alten Menschen und 30% der Schwangeren einen Eisenmangel haben.

Weltweit steht der nutritive Eisenmangel hinter dem Blutverlust an zweiter Stelle der Ursachen. In den Entwicklungsländern sind Parasitosen eine wesentliche Ursache von Blutverlusten. In den Industrienationen sind bei Frauen unter 50 Jahren die verstärkte Regelblutung und bei Männern und Frauen über 50 Jahren der Blutverlust auf Grund maligner Tumoren die wesentlichen Ursachen. Einseitige Diäten sind in Industrieländern eine häufige Ursache des nutritiven Eisenmangels.

Symptome des Eisenmangels

Haut	Blässe der Konjunktiven, Hautblässe, Haarausfall, brüchige Nägel, Mundwinkel-Rhagaden, Deformität von Finger- und Zehennägeln, glatte atrophische Zunge
Neuronal	Gedächtnisstörungen, Konzentrationsschwäche, kognitive Defizite (Fetalzeit und frühe Säuglingsperiode), Depressionen, Kopfschmerzen, Tinnitus
Herz-Kreislauf	Erhöhtes Herzzeitvolumen, Gewebehypoxie, Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen und Herz-Enge, rascher Pulsanstieg bei körperlicher Belastung
Allgemein körperlich	Müdigkeit und Energielosigkeit, Kälteempfindlichkeit, kalte Finger und Hände, Schlafstörungen, Libido-Verlust
Körpereigene Abwehr	Erhöhte Infekt-Anfälligkeit
Syndrome	CFS (Chronic-Fatigue-Syndrom), RSL (Restless-Leg-Syndrom), ADHS (Aufmerksamkeit-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom)

Labor-Diagnostik des Eisenmangels

Erniedrigt: Hb, MCV, MCH, Eisen (Fe), Transferrin-Sättigung, Ferritin

Erhöht: Anteil hypochromer Erythrozyten, Transferrin, löslicher Transferrinrezeptor

Gegen eine isolierte Eisen-Bestimmung für die Diagnostik des Eisen-Mangels sprechen die starke intra- und interindividuelle Schwankung des Serum-Eisens, der circadiane Rhythmus, die Abhängigkeit von Inflammation, Beeinflussung durch die Nahrungsaufnahme und das Absinken des Eisens im Blut erst nach langem Bestehen einer negativen Bilanz des Eisen-Stoffwechsels.

Bei komplexen Eisenstoffwechselstörungen ist der diagnostische Plot (nach L. Thomas) hilfreich. Dazu müssen Hb-Gehalt der Retikulozyten, Ferritin, löslicher Transferrinrezeptor und CRP bestimmt werden. Patienten mit einer Eisen-Mangel-Anämie profitieren von oraler Eisen-Therapie, Patienten mit einer Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD) von Erythropoietin und Patienten mit Mischformen von beiden Therapeutika.

Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD)

Die ACD tritt im Verlaufe entzündlicher Erkrankungen, von Infektionskrankheiten und malignen Tumoren auf und ist nicht durch Hämolyse, Blutung oder Veränderung von erythropoetischem Mark bedingt. Auslöser der Anämie ist die durch proinflammatorische Zytokine bedingte Erhöhung von Hpcidin im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion mit folgenden Wirkungen: Störung der Eisenverteilung auf Grund vermehrter Speicherung in den Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES) und einer nicht entsprechend dem Bedarf der Erythropoese adäquaten Eisenfreisetzung. Die Erythropoese reagiert mit einer

moderaten Anämie, die normozytär und normochrom oder mikrozytär und hypochrom ist, mit einem Hb von gewöhnlich nicht unter 9 g/dl. Die Transferrin-Sättigung ist normal oder leicht vermindert, das Ferritin z.T. stark erhöht, die Konzentration des sTfR normal oder leicht vermindert. In den meisten Fällen von ACD liegt das CRP über 0,5 mg/dl. Im internistischen Krankengut hat die ACD einen Anteil von 40-70% an den Anämien. Empfindliche Indikatoren für die Erkennung einer sich entwickelnden Eisen-restriktiven Erythropoese sind der Hb-Gehalt der Retikulozyten (Ret-He), der Anteil hypochromer Erythrozyten (%HYPO) und teilweise die Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors (sTFR).

Eisenüberladung

Eisenablagerung führt zu Organschädigung durch Bildung freier Sauerstoff-Radikale. Folgen sind u.a. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Gelenkschädigung. Das klinische Manifestationsalter liegt bei Männern bei ca. 45 Jahren, bei Frauen bei ca. 55 Jahren. Die Prävalenz der manifesten Erkrankung ist 1 : 4.000 bis 10.000. Die Hereditäre Hämochromatose ist die häufigste autosomal-rezessive Erkrankung. 85% der Hämochromatose-Patienten haben eine homozygote Mutation C282Y (Cys =>Tyr) im HFE-Gen, Häufigkeit: heterozygot 1 : 20, homozygot 1 : 400.

Regulation der Eisen-Homeostase

Hepcidin ist ein Peptid aus 25 Aminosäuren. Es wird für das entscheidende Hormon der Eisen-Regulation gehalten. Hepcidin blockiert Ferroportin und inhibiert dessen Funktion, die Eisen-Freisetzung aus der Zelle. Die Hepcidin-Konzentration ist erhöht bei Patienten mit ACD (induziert durch Interleukin-6). Dieses bewirkt eine verstärkte Eisen-Retention in den Makrophagen und Hepatozyten, eine verminderte intestinale Eisen-Absorption und damit einen Funktions-Eisenmangel. Die Hepcidin-Bestimmung im Blut ist inzwischen auch als Routine-Test verfügbar.