

Eisen

Wie viel ist genug, wie viel ist zu viel?

Eisen ist ein essenzielles Spurenelement, das eine lebensnotwendige Rolle bei einer Vielzahl von Stoffwechselfunktionen spielt. Diese Eigenschaft bedingt gleichzeitig eine potenziell schädigende Wirkung, was eine feine Balance zwischen «zu viel» und «zu wenig» erfordert.

Von Daniel Weghuber

Das rasante Wachstum des Säuglings erklärt einen Eisenbedarf, der höher als der in sämtlichen anderen Lebensabschnitten ist (Abbildung 1). Der Eisenstatus des Säuglings und Kleinkindes wird sowohl durch prä-, peri- und postpartale Einflussgrößen definiert. Sie gilt es insbesondere zu beachten, um einem Eisenmangel und seinen zum Teil irreversiblen Folgeproblemen vorzubeugen. Dies hat auch zur Diskussion um die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer Eisensupplementation beziehungsweise Eisenanreicherung von Säuglings- und Kleinkindernahrungen geführt. Es gilt allerdings als bewiesen, dass damit auch nachteilige Effekte verbunden sein können. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über diese Inhalte und die daraus resultierenden Empfehlungen gegeben werden.

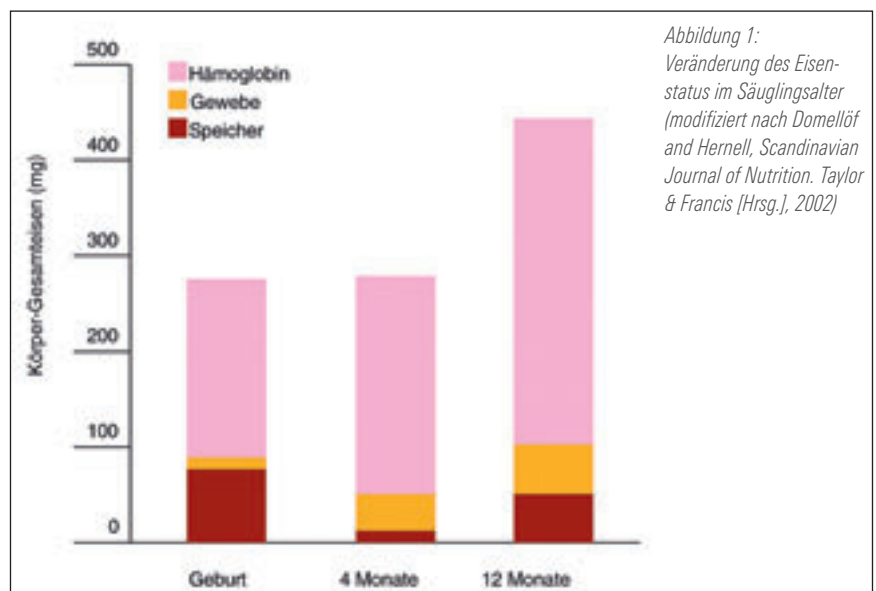
Determinanten des Eisenstatus bei Säuglingen und Kleinkindern

Der Säugling ist in den ersten 4 bis 6 Lebensmonaten fast ausschliesslich auf seinen prä- und peripartal erworbenen Eisenstatus («Eisenmitgift») angewiesen (Abbildung 2). Um eine optimale Eisenversorgung für die ersten Lebensmonate sicherzustellen, müssen einige Einflussgrößen bedacht werden. Hier sind zunächst einerseits ein mütterlicher Eisenmangel, Diabetes mellitus und Raucherstatus, intrauterine Wachstumsretardierung, Mehrfachschwangerschaft, Frühgeburtlichkeit, akute und chronische fetale Blutung sowie ein zu frühes Abnabeln (nach 10 bis 15 s vs. 2 bis 3 min) als Risikofaktoren zu nennen. Andererseits wurde gezeigt, dass eine mütterliche Eisensupplementation während der Schwangerschaft und Spätanabelung von Vorteil sind. Am Beispiel der Abnabelungszeit wird klar, dass der Zeitpunkt, zu dem die Eisenspeicher zur Neige gehen, erheblich beeinflussbar ist (Abbildung 3 [1]).

Wenn die Eisenvorräte geleert sind, ist der Säugling auf eine adäquate Nahrungszufuhr angewiesen. Die

Eisenbioverfügbarkeit der mit 0,2 bis 0,4 mg/l eisenarmen Muttermilch ist mit zirka 50 Prozent wesentlich höher als jene der Beikost (ca. 10%), sie ist jedoch eine Funktion der Hämoglobinkonzentration und kann somit bereits ab zirka 5 Monaten hinaufreguliert werden (2). Domellöf et al. (3) konnten ausserdem zeigen, dass die Verwendung des resorbierten Eisens (z.B. Hämoglobinsynthese vs. Eisenspeicher) von der Art der Zufuhr abhängt. Die Autoren berichteten, dass die perorale Gabe von Eisentropfen bei gestillten, nicht anämischen Säuglingen zwar zu einem Anstieg des Ferritins, nicht jedoch des Hämoglobins führte, während eine eisenangereicherte Nahrung zum umgekehrten Effekt führte. Gut bekannt ist die Tatsache, dass die Eisenresorption aus Kuhmilch niedrig ist (4). Schliesslich weisen Kleinkinder zwar einen deutlich höheren gastrointestinalen Eisenverlust als Jugendliche und Erwachsene auf, kompensieren diesen jedoch mit einer gesteigerten Resorption (5).

Die Verwendung des resorbierten Eisens hängt von der Art der Zufuhr ab.



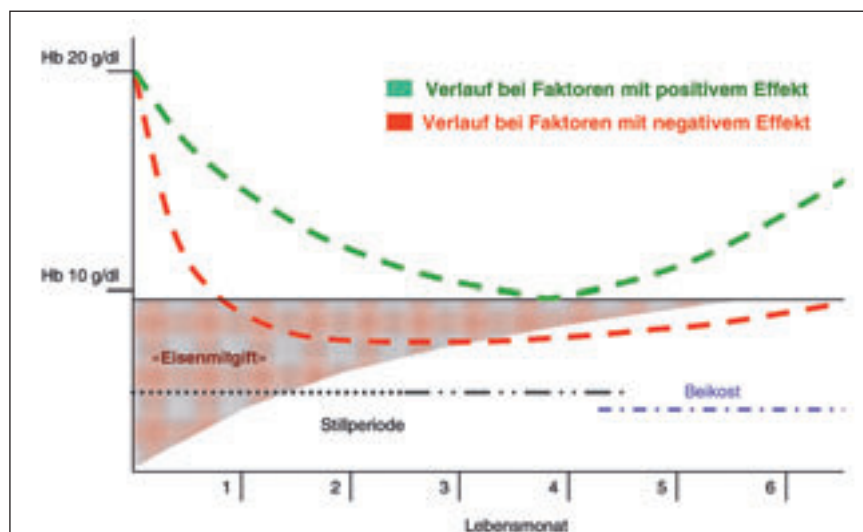


Abbildung 2: Determinanten der Eisenmitgift

Faktoren mit negativem Effekt:	Faktoren mit positivem Effekt:
• mütterlich: Eisenmangel, Diabetes mellitus, Rauchen • intrauterine Wachstumsretardierung • Mehrfachschwangerschaft • Frühgeburtlichkeit • akute und chronische fetale Blutung • Frühabnabelung	• mütterliche Eisensupplementation • fetofetale Transfusion (Rezipient) • Spätabnabelung • liberale Transfusionspraxis

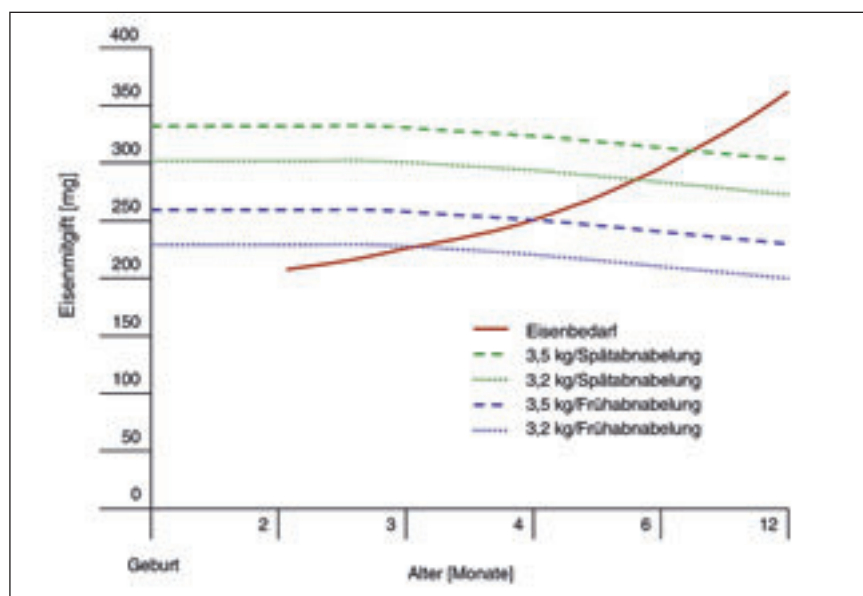


Abbildung 3: Einfluss von Abnabelungszeit und Geburtsgewicht auf die Eisenmitgift und den Zeitpunkt, zu dem diese zur Neige geht (adaptiert nach: Chaparro et al. Beyond survival: Integrated Delivery Care Practices for Long-Term maternal and Infant Nutrition, Health and Development, Pan American Health Organization, 2007)

Der höchste Eisenbedarf besteht in der Zeit der Beikost-ernährung.

Eisenmangel und seine Folgen

Als Zentralatom des Kofaktors Häm b in Hämoglobin und Myoglobin und in Zytochromen ist Eisen für Sauerstofftransport und -speicherung sowie für die Elektronenübertragung verantwortlich. Weiter ist Eisen Bestandteil von Eisen-Schwefel-Komplexen (sogenannte Eisen-Schwefel-Cluster) in vielen Enzymen, beispielsweise Nitrogenasen, Hydrogenasen oder den Komplexen der Atmungskette. Als dritte wichtige Klasse der Eisenenzyme sind die sogenannten Nicht-Häm-Eisenenzyme zu nennen, beispielsweise die Methanmonooxygenase, Ribonukleotidreduktase und das Hämyerithrin. Diese Proteine nehmen in verschiedenen Organismen Aufgaben wahr: Sauerstoffaktivie-

rung, Sauerstofftransport, Redoxreaktionen und Hydrolysen. Ebenso wichtig ist dreiwertiges Eisen als Zentralion im Enzym Katalase, das in den Peroxisomen der Zellen das im Stoffwechsel entstehende Zellgift Wasserstoffperoxid abbaut (6). Eisen hat somit eine bioenergetische Schlüsselfunktion, sein Mangel wirkt sich auf wesentliche Organfunktionen aus (*Tabelle*), wobei die Eisenmangelanämie die Endstrecke des Eisenmangels darstellt.

Das späte Säuglings- und Kleinkindesalter ist ein kritisches Zeitfenster der Hirnentwicklung (brain growth spurt) (7). Es gibt eine Reihe tierexperimenteller Untersuchungen, die einen negativen Effekt eines Eisenmangels auf die Hirnentwicklung, bedingt durch Veränderungen der Myelinisierung, des Hirnstoffwechsels und der Neurotransmitterfunktion, belegen. Zudem haben sich in Beobachtungsstudien an Säuglingen und Kleinkindern Assoziationen zwischen Eisenmangelanämie und schlechterer Gedächtnisleistung, motorischer Entwicklung und sozialem/emotionalem Verhalten gezeigt (8, 9). Da Eisenmangel jedoch in Familien mit niedrigem sozioökonomischem Status häufiger auftritt, ist ein kausaler Zusammenhang nur schwer nachzuweisen.

Eisensupplementation und Nahrungsanreicherung bei Eisenmangel

Bei der Abwägung von Vor- und Nachteilen einer Supplementation/Anreicherung von Nahrung mit Eisen ist der Ausgangseisenstatus von fundamentaler Bedeutung. Bei zugrunde liegendem Eisenmangel wurden für die Hirnentwicklung (10), das Wachstum (11) und eine bestehende Anämie (12) positive Effekte beschrieben.

Sachdev et al. (10) untersuchten in einem systematischen Review randomisierter, kontrollierter Studien den Effekt oraler/parenteraler Supplementation oder Nahrungsanreicherung auf die mentale Entwicklung (Supplementationsdosis zwischen 2 und 6 mg/kg/Tag). Es konnte kein überzeugender Erfolgsnachweis für eine prophylaktische oder therapeutische Gabe bei Kindern unter 2 Jahren, jedoch ein moderater Effekt vor allem bei älteren Kindern (> 7 Jahre) und jenen mit (Eisenmangel-)Anämie erbracht werden. Es zeigte sich aber kein Unterschied in Bezug auf die motorische Entwicklung der Kinder.

Ilanotti et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass in Bezug auf eine Eisenmangelanämie beziehungsweise Indikatoren des Eisenstatus von einer Eisensupplementation primär anämische und/oder eisendefiziente Säuglinge und Kleinkinder profitierten, während dies für nicht anämische Kinder beziehungsweise solche mit ausreichendem Eisenstatus nicht galt (15). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass Säuglinge mit Eisenmangelanämie trotz Supplementation nachhaltige Defizite in der Entwicklung aufweisen (19).

In diesem Zusammenhang muss festgehalten werden, dass Eisenmangel beziehungsweise Eisenmangelanämie in Mitteleuropa grundsätzlich eher selten ist, wenngleich die entsprechenden Definitionen bis heute uneinheitlich sind. In der Eurogrowth-Studie hatten 7,2 Prozent der 1-Jährigen Eisenmangel.

2,3 Prozent wurden als Eisenmangel-anämisch klassifiziert (17). Dube et al. wiesen allerdings kürzlich darauf hin, dass (ehemals) gestillte Säuglinge mit 10 Monaten signifikant häufiger von Eisenmangel und Eisenmangelanämie betroffen sind als formulanährte Säuglinge (18). Im Unterschied zu diesen Studien berichteten die Autoren einer kürzlich publizierten Arbeit (12), dass eine generelle Eisensupplementation von Säuglingen mit grenzwertig niedrigem Geburtsgewicht (2000–2500 g) mit 2 mg/kg/Tag von der 6. Woche bis 6 Monate das Risiko einer Eisenmangelanämie ohne kurzfristigen nachteiligen Effekt auf Morbidität und Wachstum reduzierte.

Eisenüberschuss und seine Folgen

Eisen ist auch ein essenzieller Nährstoff für viele Krankheitserreger. Eine Metaanalyse wies ein deutlich erhöhtes Risiko für Malariaattacken und andere Infektionen in Malariagebieten unter Eisensupplementation nach, während in Malaria-freien Gebieten keine erhöhte Gefahr für schwere Infektionen besteht (13). Potenziell nachteilige Effekte einer medikamentösen Eisensupplementation auf die Absorption anderer Metalle (z.B. Zink, Kupfer), das Längenwachstum und die kognitive Entwicklung wurden jedoch beschrieben (14–16), sofern bei Supplementationsbeginn bereits ein ausreichender Eisenstatus vorlag. In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurden gesunde, eutrophe chilenische Neugeborene ohne Eisenmangelanämie im Alter von 6 Monaten entweder in eine Gruppe mit Formulanahrung mit hohem (12 mg/l) oder eine mit niedrigem (2,3 mg/l) Eisengehalt randomisiert, die sie bis zum Ende des 1. Lebensjahres erhielten. Im Alter von 10 Jahren wurden die Kinder nachuntersucht. Die Gruppe mit dem höheren Eisengehalt wies eine deutlich schlechtere motorische und kognitive Entwicklung mit schlechtesten Ergebnissen im räumlichen Gedächtnis, in Lesevermögen, Arithmetik sowie der visuell-motorischen Integration auf (16).

In nahezu allen Studien, die einen nachteiligen Effekt einer Eisensubstitution bei Säuglingen oder Kindern mit primär ausreichendem Eisenstatus beschrieben, kamen medikamentöse Eisentropfen, nicht aber eisenangereicherte Nahrung zur Anwendung. Wie bereits oben beschrieben, ist die Art der Applikation jedoch von Bedeutung für die weitere Verwendung (Eisenspeicher vs. Hämoglobinsynthese).

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass Eisensupplemente bei Kindern mit manifestem Eisenmangel das Anämierisiko reduzieren, die kognitive Entwicklung und möglicherweise das Wachstum verbessern. Bei ausreichendem Eisenstatus sind von einer Substitution, vor allem bei Supplementation mit Eisentropfen, allerdings signifikante Nachteile zu erwarten, während dies für eisenangereicherte Nahrungen vermutlich nicht der Fall ist (20).

Empfehlungen zur Eisenzufuhr

Die Schätzungen für den Eisenbedarf beruhen auf theoretischen Berechnungen, die unverändert in Verwendung sind, obwohl die Definition des Eisenmangels im Säuglingsalter seit Jahren heftig diskutiert

Tabelle:

Funktionen des Eisens und potenzielle Folgen bei Eisenmangel

Organ	Funktion	potenzielle Folgen bei Eisenmangel
Knochenmark	Häm-Biosynthese	Anämie
Hirn	Neurogenese und Differenzierung bestimmter Hirnzellen und -areale	reduzierte Dendritenverzweigung (22), reduzierte Oligodendrozytenfunktion und Myelinisierung (7, 23): langsamere Leitung in den auditorischen und visuellen Bahnen
	Einfluss auf Synthese und Katabolismus von Monoaminen (Neurotransmitter)	Dysfunktionen der motorischen Kontrolle, der Schlafzyklen, der erfahrungsabhängigen Prozesse, des Gedächtnisses und des sozialen/emotionalen Verhaltens (8)
	Kofaktor bei der Synthese energiereicher Phosphate	veränderte Energieutilisation (22)
Granulozyten	zellmedierte Immunität	reduzierte Aktivität (24)
Herz	?	mitochondriale Depletion bei Myozyten (25)
Gastrointestinaltrakt	?	erhöhte intestinale Permeabilität (26)

und infrage gestellt wird (21). Der höchste Eisenbedarf besteht in der Zeit der Beikosternährung (6–24 Monate). Empfohlene Eisenzufuhrmengen sind 9 bis 11 mg/Tag im Alter von 6 bis 12 Monaten beziehungsweise 6 bis 7 mg/Tag mit 12 bis 24 Monaten (22). Die ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) rät in den aktuellen Beikostempfehlungen zu 6 Monaten vollem Stillen oder eisenangereicherter Säuglingsanfangsnahrung, eisenreicher Beikost und Kuhmilchgabe erst ab dem 2. Lebensjahr.

Zusammenfassung

Eisen hat eine biologische Schlüsselfunktion. Obwohl Eisenmangel und Eisenmangelanämie in unseren Breiten verhältnismässig selten sind, bedarf es hoher Aufmerksamkeit, um die potenziell irreversiblen Folgen zu vermeiden. Als Risikogruppen gelten Neugeborene mit (grenzwertig) niedrigem Geburtsgewicht, Kinder mit Migrationshintergrund und Säuglinge, die über den 6. Lebensmonat hinaus voll gestillt werden. Zur Prävention des Eisenmangels ist es wichtig, peripartale Faktoren (inkl. maternalem Eisenstatus, Abnabelungszeit u.a.) zu optimieren. Kinder mit Eisenmangel profitieren von Supplementation oder Anreicherung. Im Gegensatz dazu sind Eisensupplemente bei ausreichenden Eisenspeichern mit nachteiligen Effekten assoziiert. eisenangereicherte Nahrungen sind vermutlich sicher, die Studienlage dazu ist allerdings unzureichend.

Korrespondenzadresse:

Dr. Daniel Weghuber
Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität
Müllner Hauptstrasse 48, A-5020 Salzburg
Tel.: ++43 (0)4482 57518, Fax: ++43 (0)4482 2604
E-Mail: d.weghuber@salk.at

Kinder mit Eisenmangel profitieren von Supplementation oder Nahrungsanreicherung.

Eisensupplemente sind bei ausreichenden Eisenspeichern mit nachteiligen Effekten assoziiert.

Literatur:

1. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr* 2008; 138: 2529–2533.
2. Hicks PD, Zavaleta N, Chen Z et al. Iron deficiency, but not anemia, upregulates iron absorption in breast-fed Peruvian infants. *J Nutr* 2008; 136: 2435–2438.
3. Domellöf M, Lind T, Lönnerdal B, et al. Effects of the mode of iron administration on ferritin and hemoglobin in infants [abstract]. *FASEB J* 2004; 18: A151.
4. Hurrell RF, Lynch SR, Trinitad TP et al. Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 546–552.
5. Fomon SJ, Nelson SE, Serfass RE, et al. Absorption and loss of iron in toddlers are highly correlated. *J Nutr* 2005; 135: 771–777.
6. Eaton JW, Qian M. Molecular basis of cellular iron toxicity. Serial review: iron and cellular redox status. *Free Radical Biology & Medicine* 2002; 32: 833–840.
7. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 158–165.
8. Lozoff B, Beard J, Connor J et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64: S34–43.
9. Siegel EH, Stoltzfus RJ, Kariger PK et al. Growth indices, anemia, and diet independently predict motor milestone acquisition of infants in south central Nepal. *J Nutr* 2005; 135: 2840–2844.
10. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005; 8: 117–132.
11. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341: 1–4.
12. Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 126(4): e874–883.
13. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001; 131: S616–633.
14. Zlotkin SH, Schauer C, Owusu A et al. Demonstrating zinc and iron bioavailability from intrinsically labeled microencapsulated ferrous fumarate and zinc gluconate Sprinkles in young children. *J Nutr* 2006; 136: 920–925.
15. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM et al. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1261–1276.
16. Lozoff B, Castillo M, Smith JB. Poorer Developmental Outcome at 10 Years with 12 mg/1 Iron-Fortified Formula in Infancy. Honolulu, Pediatric Academic Societies, 2008.
17. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Haschke F; Euro-Growth Iron Study Group. Prevalence of iron deficiency in 12-month-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). *Acta Paediatr* 2001; 90: 492–498.
18. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, Kalhoff H, Kersting M. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. *Clin Nutr* 2010; 29: 773–778.
19. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food and Nutrition Bulletin* 2007; 28: S560–571.
20. Domellöf M. Benefits and Harms of Iron Supplementation in Iron-Deficient and Iron-Sufficient Children. In: Lucas A, Makrides M, Ziegler EE (eds): Importance of Growth for Health and Development. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program 2010; 65: 153–165.
21. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 329–335.
22. Ward KL et al. Gestational and lactational iron deficiency alters the developing striatal metabolome and associated behaviors in young rats. *J Nutr* 2007; 137(4): 1043–1049.
23. Beard JL, Wiesinger JA, Connor JR. Pre- and postweaning iron deficiency alters myelination in Sprague-Dawley rats. *Dev Neurosci* 2003; 25 (5): 308–315.
24. Mackler B, Person R, Ochs H, Finch CA. Iron deficiency in the rat: effects on neurophil activation and metabolism. *Pediatr Res* 1984; 18 (6): 549–551.
25. Mackler B, Grace R, Finch CA. Iron deficiency in the rat: effects on oxidative metabolism in distinct types of skeletal muscle. *Pediatr Res* 1984; 18(6): 499–500.
26. Berant M, Khourie M, Menzies IS. Effect of iron deficiency on small intestinal permeability in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14 (1): 17–20.