
Moderne Parameter der Eisenstoffwechseldiagnostik im Ausdauersport

Lars Brechtel, Steffi Brachmann & Roland Wolff (Projektleiter)

Humboldt-Universität zu Berlin
Institut für Sportwissenschaft

1 Problem

Ein vielfach beschriebenes Problem, insbesondere im Ausdauersport und speziell bei Sportlerinnen, ist die Entwicklung eines funktionellen Eisenmangels und nachfolgend eine Anämie. In zahlreichen Studien wurde bereits dokumentiert, dass sich der Eisenstatus von regelmäßig Sporttreibenden nachteilig verändern kann. Als Ursache wird überwiegend ein erhöhter, belastungsinduzierter Verlust von Eisen angegeben. Liegt ein Mangel an Eisen vor, kommt es primär zur Entleerung der Eisenspeicher und nachfolgend zum funktionellen Eisenmangel, einer verminderten Bildung von Hämoglobin und damit zu einer defizitären Erythropoese. Die daraus resultierende Reduktion der Sauerstofftransportkapazität und der funktionellen Sauerstoffkapazität der Zellen zeigt sich letztendlich in einer reduzierten Leistungsfähigkeit (Beard & Tobin, 2000; Wilkinson et al., 2002), wobei die Leistungsfähigkeit bereits vor Eintreten eines funktionellen Eisenmangels eingeschränkt sein kann.

Für die Diagnostik steht dem klinischen Labor eine große Zahl an Parametern und Indizes zur Verfügung. Klassische Eisenstoffwechselfparameter sind jedoch nur bedingt geeignet, den tatsächlichen Eisenstatus anzuzeigen, da sie durch sportliche Aktivität per se beeinflusst werden können (Röcker et al., 2002). Die Eisenkonzentration ist aufgrund einer ausgeprägten diurnalen Rhythmik ebenso wie Ferritin als Akute-Phase-Protein nur bedingt für eine suffiziente Eisendiagnostik geeignet. Die im klinischen Alltag gebräuchliche Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration ist bei erniedrigten Werten für den Leistungssport aufgrund der damit längerfristig eingeschränkten Leistungsfähigkeit nicht akzeptabel. Somit kann konstatiert werden, dass die klassischen Eisenstoffwechsel- und Anämieparameter nur sehr eingeschränkt oder deutlich zu spät als diagnostische Parameter geeignet sind.

In den letzten Jahren wurde zunehmend der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) als sensibler und spezifischer Marker für den zellulären Eisenbedarf bei Sportlern verwendet (Malczewska et al., 2000; Schumacher et al., 2002). Dieser Parameter ist allerdings sehr

analyse- und kostenaufwendig. Zudem sind die kommerziellen Assays derzeit oftmals nicht standardisiert.

Mittels moderner Hämatologie-Analysegeräte ist es möglich, als direkten Parameter der Eisenversorgung des Knochenmarkes den Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHr) zu bestimmen (Thomas & Thomas, 2002a). Die durchflusszytometrische Lasermesstechnik mit nachfolgender Absorptionsmessung sowie Klein- und Großwinkel-Streulichtmessungen erlaubt durch die Messung an jeweils 20 – 50.000 Einzelzellen nicht nur die Bestimmung von Mittelwerten, sondern auch die Identifikation von Subpopulationen der Erythropoese. Diese neuen Parameter können im Rahmen einer Analyse des kleinen / großen Blutbildes einfach und wesentlich kostengünstiger mitbestimmt werden. Mit dem CHr soll eine differenziertere und aktuellere Eisenmangel- und Anämiediagnostik sowie auch Therapiebegleitung möglich sein. Der Parameter gilt als Maß für die Hämoglobinisierung der Retikulozyten im Knochenmark und zeigt daher als Momentaufnahme die Eisenversorgung während der Erythropoese an. Er reagiert schnell sowie sensitiv auf bereits beginnende Eisenversorgungsdefizite im Knochenmark. Bei einem eintretenden funktionellen Eisenmangel beispielsweise nimmt der zuvor normale Hämoglobingehalt der Retikulozyten innerhalb von zwei Tagen ab. Dass der CHr auch nach einer extensiven Belastung wie einem Marathon stabil bleibt, wurde bereits in einer eigenen Pilotstudie bestätigt (Brechtel et al, 2003). Ziel dieser Studie war es deshalb, den Einfluss verschiedener Sportarten sowie Belastungsintensitäten und -umfänge auf den CHr zu untersuchen. Des Weiteren sollten sportspezifische Referenzbereiche für ausdauertrainierte Sportler ermittelt sowie abgeklärt werden, ob der CHr einen diagnostischen Zugewinn darstellt.

2 Methode

28 gesunde männliche Ausdauersportler (Radfahren, Schwimmen und Laufen; anthropometrische und trainingsanamnestische Daten siehe Tabelle 1) absolvierten jeweils folgende sportartspezifische Belastungen:

- a) regenerative Belastung: 50-70 % der IAS über 30 min
- b) extensive Belastung: 80 % der IAS über 60 min
- c) intensive Belastung: 110 % der IAS über max. 30 min

Die individuellen Belastungsvorgaben wurden anhand der individuellen anaeroben Schwelle nach Stegmann/ Kindermann (IAS; Stegmann et al., 1981) ermittelt.

Die Blutentnahmen erfolgten im Liegen nach 15-minütiger Ruhephase jeweils unmittelbar vor (prä) sowie sofort, 1, 6 und 24 h nach Belastungsabbruch. Aus dem EDTA-Vollblut

wurden neben dem großen Blutbild die retikulozytären Parameter (ADVIA®120, Bayer Health Care, Fernwald) sowie bei der Eingangsuntersuchung die Ferritin- sowie die sTfR-Konzentration i. S. bestimmt.

Zur Bestimmung von Referenzbereichen wurde der CHR bei 180 Ausdauersportlern (Lauf, Rad, Schwimmen, Triathlon, Eisschnellauf) in Ruhe nach 15 min Liegen erfasst.

Tab. 1: *Anthropometrische und trainingsbezogene Daten der Probanden (n = 28)*

	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Alter [Jahre]	20,0	18,0	24,5
Körpermasse [kg]	76,0	69,0	78,0
Körperhöhe [cm]	183,5	177,0	187,0
Trainingsalter [Jahre]	9,0	7,0	11,0
Trainingsumfang/Woche [h]	18,9	15,0	21,0
VO ₂ max [ml/min/kg]	63,3	60,5	67,2

3 Ergebnisse

Der Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHR) zeigte keine Veränderungen aufgrund von regenerativen, extensiven oder intensiven Ausdauerbelastungen (Abb. 1). Geringfügige Änderungen innerhalb von 1 pg waren durch Plasmavolumenverschiebungen bedingt. Des Weiteren gab es keinen Einfluss verschiedener Ausdauersportarten (Rad, Lauf, Schwimmen) auf den Hämoglobingehalt der Retikulozyten. Einflüsse auf das Verhalten von Retikulozyten-Subpopulationen mit unterschiedlichem Reifungsgrad sowie deren Hämoglobinisierung waren ebenfalls nicht zu verzeichnen (Abb. 2).

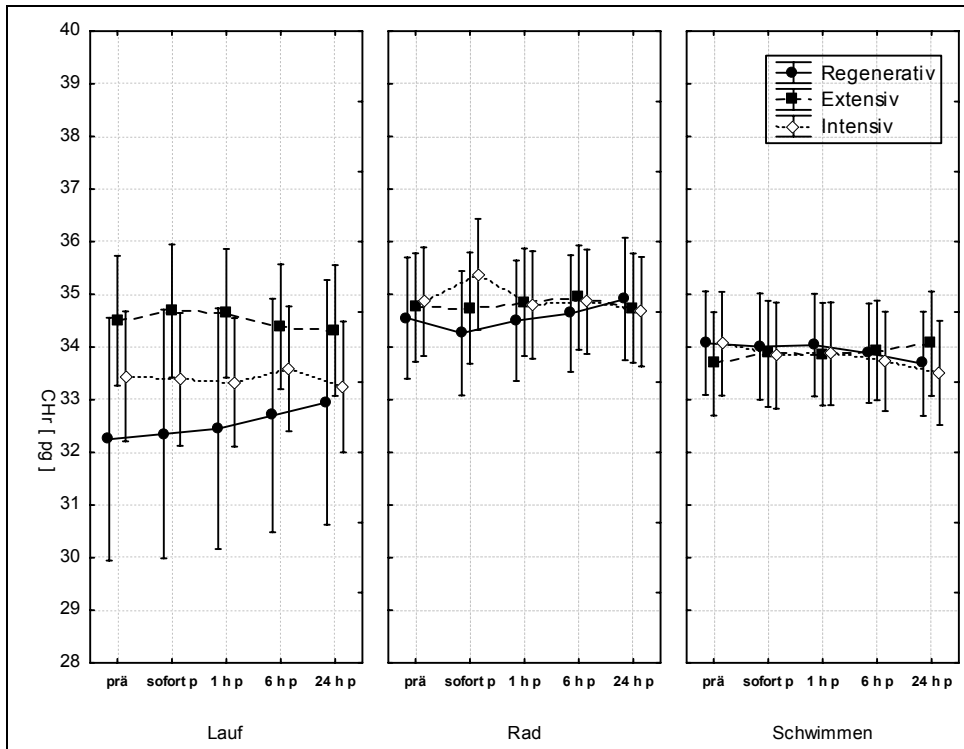


Abb. 1: Einfluss von regenerativen, extensiven und intensiven Belastungen bei Läufern, Radfahrern und Schwimmern auf den Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHR [pg])

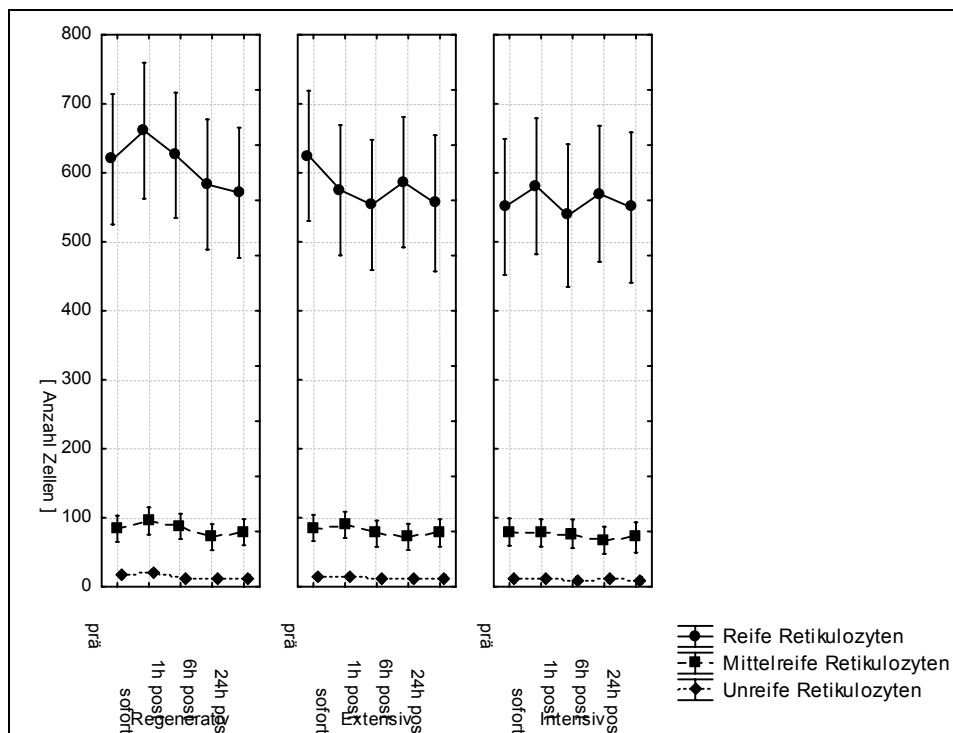


Abb. 2: Verhalten der Retikulozyten-Subpopulationen (=Reifungsgrad; exemplarische Darstellung für Schwimmbelastungen)

Die Daten für den Parameter CHr waren sowohl für das Gesamtkollektiv (n = 180), für Sportler ohne, als auch Probanden mit Eisenmangel (Ferritin < 20 ng/ml bzw. nach den „weicheren“ Kriterien nach Kolbe-Busch et al., 2002) normal verteilt. Der CHr lag bei 97,2 % aller Probanden während des gesamten Untersuchungszeitraumes im Referenzbereich des Labors (28-36 pg; Labor 28 AG, Berlin) und wies keine signifikanten linearen Zusammenhänge mit anderen Parametern des Eisenstoffwechsels wie Ferritin, sTfR und TfR-Index auf. Die höchste diagnostische Effizienz (0,67) hinsichtlich eines Eisenmangels (Ferritin < 20 ng/ml) lag bei einem Cut-off für CHr von 32,5 pg (positiver und negativer prädiktiver Wert ebenfalls jeweils bei 0,67).

4 Diskussion

Dass der CHr auch nach einer extensiven Belastung wie einem Marathon stabil bleibt, wurde bereits in einer eigenen Pilotstudie belegt (Brechtel et al., 2003). Mit der vorliegenden Studie kann dies auch für andere Belastungen bestätigt werden. Auch nach regenerativen, extensiven sowie intensiven Ausdauerbelastungen bleibt der CHr konstant und zeigt zuverlässig, somit unbeeinflusst von Belastungen die aktuelle Eisenversorgung der Erythropoese im Knochenmark an. Zumindest bis zu 24 Stunden nach Belastung scheint der Eiseneinbau in die bzw. die Hämoglobinisierung der Retikulozyten nicht gestört zu sein. Für ausdauertrainierte Sportler werden nachfolgende Referenzbereiche für den CHr postuliert, welche oberhalb der Literaturangaben sowie des Laborreferenzbereiches liegen:

Referenzbereich CHr (pg)	Normalpersonen (Thomas & Thomas 2002b)	64 Normalpersonen (Brugnara, 2000)	122 Athleten aus multiplen Sportarten (Ashenden et al., 1999)	180 Ausdauersportler (Vorliegende Studie)
Frauen	Cut-off	25,9-30,6	26,8-32,1	27,5-32,3
Männer	> 28,0		30,0-35,0	31,5-36,

Mehrere Autoren (Mast et al., 2002; Thomas et al., 2005) werten den CHr als frühen und aktuellen Marker des Eisenbedarfs der Erythropoese. Auf Grundlage der nur begrenzten Fallzahl von n = 180 kann derzeit für Ausdauersportler nicht sicher eine Aussage hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit des neuen Parameters CHr getroffen werden. In Abhängigkeit von den Referenzbereichen der verwendeten Literatur wiesen 98,9-100 % der untersuchten Sportler „normale“ CHr-Werte, jedoch in 47,7 % eine Ferritinkonzentration von < 20 ng/ml bzw. in 25 % einen sTfR > 1,76 mg/l bzw. einen TfR-Index > 1,25 auf (Kolbe-Busch et al., 2002). Die höchsten prädiktiven Werte für die Diagnose „Eisenmangel“ wurden bei einem Cut-off von 32,5 pg für den CHr gefunden. Eine Sensitivität von 58,3 % und eine Spezifität von 74,6 % weisen ebenfalls darauf hin, dass der CHr im Sport im Gegensatz zur Klinik nur ein ergänzender Parameter in der Diagnostik eines

Eisenmangels ist. Jedoch kann er zur Differentialdiagnostik bei Eiseneinbau- und Hämoglobinisationsstörungen bei gleichzeitig normalen Eisenspeichern beitragen. Deshalb sollte in Folgestudien geprüft werden, ob der CHr eine diagnostische Wertigkeit im Monitoring bei oraler Eisentherapie hat.

5 Literatur

- Ashenden, M. J., Pyne, D. B., Parisotto, R., Dobson, G. P. & Hahn, A. G. (1999). Can reticulocyte parameters be of use in detecting iron deficient erythropoiesis in female athletes? *J Sports Med Phys Fitness*, 39, 140-146.
- Beard, J. & Tobin, B. (2000). Iron and exercise. *AM J Clin Nutr*, 72, 594S-597S.
- Brechtel, L., Wolff, R., Brachmann, S., Lock, J., Heepe, W., Hoff, E. & Röcker, L. (2003). Neue Indikatoren des Eisenstoffwechsels bei Marathon-Läuferinnen. *Dt Z Sportmed*, 54 (7-8), 33.
- Brugnara, C. (2000). Reticulocyte cellular indices: A new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Clin Lab Sciences*, 37 (2), 93-130.
- Kolbe-Busch, S., Lotz, J., Hafner, G., Blanckaert, N., Claeys, G., Togni, G., Carlsen, J., Röddiger, R. & Thomas, L. (2002). Multicenter evaluation of a fully mechanized soluble Transferrin Receptor Assay on the Hitachi and Cobas Integra analyzers. The determination of reference ranges. *Clin Chem Lab Med.*, 40 (5), 529-536.
- Malczewska, J., Blach, W. & Stupnicki, R. (2000). The Effect of Physical Exercise on the Concentrations of Ferritin and Transferrin Receptor in Plasma of Female Judoists. *Int J Sports Med*, 21, 175-179.
- Mast, A. E., Blinder, M. A., Lu, Q., Flax, S. & Dietzen, D. J. (2002). Clinical utility of reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*, 99, 1489-1491
- Röcker, L., Hinz, K., Holland, K., Gunga, H. C., Vogelgesang, J. & Kiesewetter, H. (2002). Influence of Endurance Exercise (Triathlon) on Circulating Transferrin Receptors and Other Indicators of Iron Status in Female Athletes. *Clin. Lab.*, 48, 307-312.
- Schumacher, Y. O., Schmid, A., König, D. & Berg, A. (2002). Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status. *Br J Sports Med*, 36, 195-200.
- Stegmann, H., Kindermann, W. & Schnabel, A. (1981). Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. *Intern. J. Sports Med.*, 2, 160-165.
- Thomas, L. & Thomas, C. (2002a). Anämie bei Eisenmangel und Störungen im Eisenstoffwechsel. *Dtsch Med Wochenschr*, 127, 1591-1594.
- Thomas, L. & Thomas, C. (2002b). Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*, 48 (7), 1066-1076.
- Thomas, L., Thomas, C. & Heimpel, H. (2005). Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. *Deutsches Ärzteblatt*, 102 (9), 580-586.
- Wilkinson, J. G., Martin, D. T., Adams, A. A., & Liebman, M. (2002). Iron Status in Cyclist During High-Intensity Interval Training and Recovery. *Int J Sports Med*, 23, 544-548.