

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt**

**Wertigkeit von Eisenstoffwechselfparametern in der Diagnostik der
eisendefizitären Erythropoese bei chronisch nierentransplantierten Patienten**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von Ullrich, Angela
Anröchte
2007**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Professor Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.- Ing H.-U. Spiegel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.09.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt

Referent: Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
Koreferent: Prof. Dr. med. Dipl.- Ing H.-U. Spiegel

Zusammenfassung

Wertigkeit von Eisenstoffwechselfparametern in der Diagnostik der eisendefizitären Erythropoese bei chronisch nierentransplantierten Patienten

Angela Ullrich

Der Eisenhaushalt spielt eine entscheidende Rolle in der Therapie der renalen Anämie unter einer chronischen Erythropoetintherapie. Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation zeigen neben der renalen Anämie auch vermehrt chronisch entzündliche Veränderungen. Um die Wertigkeit der einzelnen Parameter bei nierentransplantierten Patienten zu bestimmen wurde eine Gruppe von 14 Patienten mit vermindertem Hämoglobingehalt und reduziertem Ferritin oder verminderter Transferrinsättigung mit intravenösem Eisen behandelt. Gemessen wurden dabei: Ferritin, Transferrinsättigung, Zink- Protoporphyrin, der Prozentsatz hypochromer Erythrozyten sowie der lösliche Transferrin - Rezeptor. Von den 14 Patienten mit vermutetem Eisenmangel zeigten 64% einen signifikanten Anstieg der Hämoglobinkonzentration. Die höchste Sensitivität und Spezifität für ein Ansprechen auf eine intravenöse Eisentherapie ergab sich für die Kombination eines Hämoglobin Wertes unter 10 g/dl vor Therapie und eine Transferrinsättigung unter 15 %.

**Meinem Vater Werner Borgschulte
und meinem Ehemann Claus Ullrich**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1	Eisenstoffwechsel	3
1.2	Eisenresorption und tubulärer Transport	4
1.3	Eisenmangel	6
1.4	Diagnostik des Eisenmangels	8
1.4.1	Ferritin	8
1.4.2	Transferrin und Transferrin Sättigung	9
1.4.3	Löslicher Transferrin Rezeptor	10
1.4.4	Zinkprotoporphyrin	11
1.4.5	Hypochrome Erythrozyten	12
1.5	Hämatopoese und Anämie bei nierentransplantierten Patienten	14
1.6	Zielsetzung der Arbeit	16
2.	Methoden	17
3.	Ergebnisse	20
	Tabelle 1: Gruppe der Patienten mit Eisenmangelanämie	20
	Tabelle 2: Patienten mit Hämoglobinanstieg nach Eisengabe Responder	22
	Tabelle 3: Patienten mit fehlendem Ansprechen auf i.v. Eisengabe (Non-Responder)	25
	Graphik 1: Hämoglobinkonzentration in Abhängigkeit von der Nierenfunktion	27

4.	Diskussion	28
5.	Zusammenfassung	33
6.	Literaturverzeichnis	34
7.	Lebenslauf	39
8.	Danksagung	40

1. Einleitung

1.1 Eisenstoffwechsel

Eisen ist ein wesentlicher Bestandteil unserer Stoffwechselsysteme. Neben der Aufgabe des Sauerstofftransportes ist Eisen für viele Enzymsysteme essentiell an der Oxydation und Reduktion beteiligt. Diese nützliche Eigenschaft des Eisens kann jedoch auch zur Bildung freier Sauerstoffradikale führen und damit Schaden an den Zellmembranen und Proteinen verursachen. Die hohe Toxizität des Eisen bedingt daher eine intensive Speicherung der Eisens und eine Inaktivierung seiner katalytischen Fähigkeiten in seinem gespeicherten Zustand. Diese Voraussetzungen führen zu einer Steuerung der Eisenmobilisierung über zelluläre Prozesse. Unter physiologischen Bedingungen ist Eisen daher an Transportproteine und Speicherproteine gebunden und nur geringste Mengen des Eisens sind in freier Form verfügbar. Um Eisenüberladung und Eisenmangel zu vermeiden, besteht ein stabiles Gleichgewicht zwischen Eisenspeicherung und Eisenfreisetzung aus den zellulären Speicherproteinen. Der Eisenmangel ist eine der häufigsten Mangelerscheinungen auch in Industrieländern.

Erwachsene Männer haben einen Eisengehalt von 35-45 mg pro Kilogramm Körpergewicht . Bei Frauen vor der Menopause ist der Eisengehalt bedingt durch die Regelblutungen deutlich geringer. Der Gesamteisengehalt des Körpers besteht damit aus 3,5-5 Gramm. Der größte Anteil des Eisens liegt an Erythrozyten gebunden in Form von Hämoglobin im Körper vor. Circa 1,8 Gramm entfallen dabei auf das zirkulierende Blutvolumen und 300 mg auf die im Knochenmark vorrätigen Hämoglobinreserven.

Das retikulo-endotheliale System als Hauptabbauort der Erythrozyten enthält ca. 600 mg Eisen in Form von Myoglobin. Die Leber als größtes parenchymatöses Organ und Hauptspeicherort des Eisens enthält ca. 1 Gramm bezogen auf den Gesamteisenhaushalt eines Mannes (25). Transferrin als entscheidendes Transportprotein enthält dabei nur 3 mg des Gesamteisenhaushalts.

1.2 Eisenresorption und zellulärer Transport

Die tägliche Eisenaufnahme mit der Nahrung beträgt ca. 10-15 mg, davon wird im Duodenum jedoch nur lediglich 1-2 mg pro Tag aufgenommen. Die Eisenausscheidung beträgt ebenfalls 1-2 mg pro Tag und erfolgt im Wesentlichen durch Abschilferung epithelialer Darmzellen. Die Eisenresorption ist dabei an ein im Magen saures Milieu gebunden. Durch die Magensäure wird Eisen aus seinen enzymatischen Bindungen in der Nahrung gelöst und in seine zweiwertige Form durch eine membranständige Eisenreduktase überführt. Die Eisenresorption erfolgt dann über ein unselektives Eisentransportenzym DMT 1 (Divalent metal transporter 1), das neben Eisen in zweiwertiger Form auch Mangan, Kobalt, Zink und Blei transportiert (13)

In der Zelle wird Eisen in seiner üblichen Speicherform an Ferritin gebunden in Darmepithel gespeichert oder an Transferrin gebunden der Blutzirkulation zur Verfügung gestellt. Die innere zelluläre Aufnahme des Eisens erfolgt durch die Bindung des Transferrin an seinen zellulären Transferrin- Rezeptor. Der Transferrin- Rezeptor wird zusammen mit dem Eisentransportenzym DMT1 als Endosom in die Zelle internalisiert. Durch eine Ansäuerung des Endosoms kommt es zu einer Lösung des

Eisens von Transferrin und über das Enzym DMT1 wird Eisen an die Zelle abgegeben. Das Endosom verschmilzt mit der Zelloberfläche das Transferrin löst sich von seinem Transferrin- Rezeptor und wird als nicht eisengebundenes Transferrin (Apotransferrin) in die Zirkulation freigesetzt. Der Transferrin- Rezeptor erscheint ebenfalls in freier Form auf der Zelloberfläche. (26).

Der Eisentransport erfolgt durch das Glycoprotein Transferrin. Es besteht aus zwei homologen Domänen, die bei einem normalen Plasma-pH von 7,4 eine starke Eisenbindungskapazität besitzen. Transferrin ist in der Lage, zwei Eisenatome zu binden. Sind beide Resorptionsstellen besetzt, ändert sich die Konformation des Glycoproteins und die Bindung an den Transferrin- Rezeptor wird dadurch ermöglicht.(2) Ungefähr ein Drittel des Gesamt- Transferrins ist mit Eisen gesättigt, nur zehn Prozent des Transferrins liegt in zweifach gesättigter Form vor.

Die Regulation der intrazellulären Eisenaufnahme erfolgt über den Transferrin- Rezeptor. Der Transferrin- Rezipetor ist ein membranständiges Glycoprotein, das in der Lage ist, jeweils zwei Transferrin- Moleküle zu binden. Die zelluläre Aufnahme des Eisens erfolgt – wie bereits zuvor beschrieben - durch Endozytose des an seinen Rezeptor gebundenen Transferrins, die Freisetzung des Eisens durch eine entsprechende Azifidierung.

Intrazellulär und extrazellulär wird Eisen im Wesentlichen durch Ferritin gespeichert. Ferritin besteht aus einer Proteinhülle, die in ihrem Inneren bis zu 4.500 Eisenatome speichern kann. Die Freisetzung und Aufnahme von Eisen erfolgt dabei speziell durch

hydrophobe Eisenkanäle (14). Die Regulation der zellulären Eisenaufnahme erfolgt im Wesentlichen über die Transkription des Transferrin- Rezeptors auf DNA-Ebene (24).

1.3 Eisenmangel

Der Eisenmangel gehört weltweit zu den häufigsten Mangelerscheinungen. Die häufigste Ursache für den Eisenmangel ist neben der unzureichenden Aufnahme von Eisen mit der Nahrung ein vermehrter Eisenverlust durch Blutverluste in Folge von Menorrhagien, Magen-Darm-Tumoren oder Geschwüren, sowie ein vermehrter Bedarf während der Schwangerschaft oder der Pubertät. Die Eisenresorption kann auch durch spezielle internistische Erkrankungen wie z. B. bei Malabsorptions-Syndromen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vermindert sein, durch eine Gastrektomie kommt es zu verminderten Eisenresorption aufgrund der fehlenden Magensäure.

Eine besondere Form des Eisenmangels findet sich bei chronischen Entzündungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen. Chronische entzündliche Erkrankungen wie z. B. die rheumatoide Arthritis, oder eine HIV-Infektion zeigen eine oft schwere Eisenverwertungsstörung mit Eisenmangelanämie bei jedoch hohen Speichereisen -konzentrationen (Ferritin).

Die klinischen Symptome eines Eisenmangels sind sehr variabel und reichen von einer unspezifischen Abgeschlagenheit und Müdigkeit bis hin zur Hunter Glossitis mit Ausfall des N. glossopharyngeus. Meist stehen jedoch die Symptome der Anämie mit Antriebslosigkeit, Tachykardie bei Belastung, Dyspnoe und ausgeprägter Müdigkeit im Vordergrund.

Man unterscheidet drei Stadien des Eisenmangels:

1. Der prälatente Eisenmangel (Speichereisenmangel): Der Eisengehalt ist auf intrazelluläre Ebene vermindert. Die messbaren Blutparameter sind jedoch normwertig
2. Der latente Eisenmangel: Es zeigt sich eine deutliche Verminderung des Ferritins, des Serum-Eisens sowie der Transferrin-Sättigung bei jedoch noch normalen Hämoglobin-Werten.
3. Der manifeste Eisenmangel (die Eisenmangelanämie): Neben den deutlichen defizitären Eisenparametern ist eine hypochrome mikrozytäre Anämie nachweisbar.

Zusätzlich zu den klassischen Stadien des Eisenmangels wurde vor kurzem der funktionelle Eisenmangel definiert. Es handelt sich dabei um eine unzureichende Bereitstellung des Eisens zur Hämatopoese bei jedoch normwertigen oder sogar erhöhten Speichereisenkonzentrationen. Diese Subgruppe des Eisenmangels wird vor allem bei Patienten mit Erythropoetintherapie beobachtet. Vermutet wird diese Form des Eisenmangels, wenn es unter einer Therapie mit Erythropoetin nicht zu einem adäquaten Anstieg der Hämoglobinkonzentration kommt. Im Blut ist dabei eine Erhöhung des Prozentsatzes hypochromer Erythrozyten oder Retikulozyten sowie meist ein erhöhter Wert für den löslichen Transferrin- Rezeptor nachweisbar (8,10)

1.4 Diagnostik des Eisenmangels

1.4.1 Ferritin

Der am meisten verbreitete und klinisch häufig verwandte Parameter zur Bestimmung des Eisenspeichers ist das Ferritin. Werte unter 12 µg/l werden als schwerer zellulärer Eisenmangel gewertet. (34)

Ferritin besteht aus einem Kern von unlöslichem Eisen-oxy-hydroxyd-phosphat, der von einer Hohlkugel aus 24 Untereinheiten (Apo ferritin) umhüllt wird. Ein Ferritinmolekül kann bis zu 4500 Eisenatome speichern. Der Eisentransport erfolgt über definierte Kanäle der Proteinhülle. Zelluläres Ferritin unterscheidet sich vom Plasma- Ferritin sowohl in seiner Glykolysierung als auch in seinem Eisengehalt. Die Freisetzung des Eisens in der Zelle ist nur wenig erforscht, es wird jedoch angenommen, dass die Freisetzung des Eisens hauptsächlich durch Abbau des Ferritins erfolgt. Isoferritine unterscheiden sich in der Zusammensetzung ihres Hüllproteins: Saure enthalten mehr H- und Basische mehr L-Untereinheiten. Die herkömmlichen Teste erfassen basische Isoferritine, die in Leber, Milz und Knochenmark vorkommen. Die eisenärmeren sauren Isoferritine finden sich vorwiegend im Herz, in der Plazenta und in Tumoren. Auch diese werden mit den üblichen Assays gemessen, weil sie über ihre L-Untereinheiten kreuzreagieren. Freies Eisen stimuliert Ferritin mRNA und führt zu einer Ferritin Mehrproduktion, eine eisenunabhängige Stimulation erfolgt durch inflammatorische Zytokine und oxidativen Stress (24).

Eingeschränkt ist die Aussagekraft von Ferritin jedoch bei Erkrankungen mit chronischen Entzündungsreizen, Tumoren, sowie bei akuten Infektionen. Hier zeigt

sich ein deutlich erhöhter Ferritin-Wert. Unabhängig von diesen Beobachtungen gibt es jedoch Hinweise, dass Ferritin auch bei rheumatoider Arthritis und vorliegenden chronischen Entzündungsreiz einen Eisenmangel diagnostizieren kann. So konnte in einer Arbeit von Baumann & Kuirer ein Wert von unter 30 µg/l mit einer Spezifität von neunzig Prozent und einer Sensitivität von 86 Prozent einen Eisenmangel feststellen (3).

1.4.2 Transferrin und Transferrinsättigung

Transferrin ist das Transportprotein für Eisen; die Bildung erfolgt hauptsächlich in der Leber. Ein Transferrinmolekül kann maximal 2 Fe-III-Ionen binden. Die Affinität der beiden Eisenbindungsstellen ist pH abhängig. Bei physiologischem Plasma pH besteht eine sehr hohe Affinität. Die Lösung des Eisens vom Transferrin erfolgt dann nach Bindung an den Transferrin- Rezeptor durch Azifidierung in der Zelle (24).

Die Transferrinsättigung wird anhand des gemessenen Transferrinwertes und des freien Eisens im Serum errechnet. Es handelt sich dabei wohl um den meist verwandten klinischen Parameter. Die Transferrinsättigung ist ein Maß für die Menge an Eisen die für die Erythropoese und den zellulären Bedarf verfügbar ist. Werte unter 15% werden als unterer Grenzwert für einen Hinweis auf einen Eisenmangel gewertet (1). Die Transferrinsättigung wird durch den stark schwankenden circadianen Rhythmus der Serum-Eisenkonzentration beeinflusst. Weitere Einflussfaktoren sind: Leberinsuffizienz, Mangelernährung, Proteinurie, exsudative Enteropathie sowie eine Akute-Phase-Reaktion. Sie führen zu einer Verminderung der Transferrinkonzentration

im Serum und dadurch auch zu einer Erhöhung der Transferrinsättigung. Dennoch konnte die Transferrinsättigung als Marker des Eisenmangels bei chronisch entzündlichen Erkrankungen bestätigt werden (3).

1.4.3 Löslicher Transferrin- Rezeptor

Der lösliche Transferrin- Rezeptor ist ein Teilstück des normalen Oberflächenrezeptor und kann im Plasma als Transferrin- Rezeptorkomplex nachgewiesen werden (17). Transferrin-Rezeptoren finden sich auf allen menschlichen Zellen. Etwa 75% aller Transferrin-Rezeptoren werden jedoch auf Vorläuferzellen der Erythrozyten, insbesondere auf den Retikulozyten exprimiert. Eine Erhöhung von löslichem Transferrin-Rezeptor im Serum findet sich beim Eisenmangel (gesteigerte Rezeptorsynthese in erythrozytären Vorläuferzellen) und bei der hyperregenerativen Erythropoese (verstärkte Proliferation erythropoetischer Vorläuferzellen). Ein leerer Speichereisenpool vermindert das zur Verfügung stehende, an Transferrin gebundene Funktionseisen und bewirkt dadurch einem Anstieg des löslichen Transferrin-Rezeptors im Blut. Über einen Eisenmangel wird die Transferrin- Rezeptor Synthese auf DNA-Ebene stimuliert, daher wird angenommen, dass bereits sehr frühe Stadien des Eisenmangels auf zellulärer Ebene nachgewiesen werden. Dies konnte von Suominen et al in einer Studie mit gesunden Patienten nachgewiesen werden (29).

Es besteht eine enge Korrelation des löslichen Transferrin- Rezeptors mit Erythropoetin, es wird daher vermutet, dass der lösliche Transferrin- Rezeptor die quantitative Bestimmung der Erythropoese erlaubt.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der lösliche Transferrin- Rezeptor und eine Relation des Transferrin- Rezeptors zu Ferritin auch bei chronisch entzündlichen Erkrankungen zu einer sicheren Diagnose des Eisenmangels geeignet ist (30). Dies konnte jedoch in einigen Folgestudien nicht bestätigt werden (19) daher muss die Wertigkeit des löslichen Transferrin- Rezeptors bei chronisch entzündlichen Erkrankungen als Ungewiss angesehen werden.

1.4.4 Zink-Protoporphyrin

Ein Mangel von verfügbarem Eisen für die Erythropoese führt zu einem Einbau von Zink in den Protoporphyrin- Komplex und damit zu einer Bildung von Zink-Protoporphyrin anstatt Hämoglobin. Von den Störungen des Eisenstoffwechsels bei der Resorption, beim Transport im Blut oder über die Zellmembran oder bei der Speicherung kann man Eisenverwertungsstörungen abgrenzen, die einen intrazellulären Prozess darstellen. In den Retikulozyten des Knochenmarks baut die Ferrochelatase das aufgenommene Eisen in Protoporphyrin IX ein und es entsteht das Häm. Bei einem Eisenmangel wird alternativ ohne Enzymkatalyse Zink eingebaut, das als Zink-Protoporphyrin auch im Blut nachgewiesen werden kann. An dem erhöhten Spiegel des Zink-Protoporphyrins bei gleichzeitig erhöhter Ferritin- Konzentration lassen sich die Eisenverwertungsstörungen erkennen. Sie kommen z.B. bei chronisch-entzündlicher Erkrankung, Myelodysplasie oder Bleiintoxikation vor. Blei hemmt die Ferrochelatase.

Der Einbau von Zink erfolgt bei einer Bleiintoxikation spontan. Bei der Bleiintoxikation liegt eine Verwertungsstörung vor, nicht jedoch eine Verteilungsstörung. Im Gegensatz zum Ferritin (leichter Anstieg) und Transferrin (Abfall) beeinflusst die Akute-Phase-Reaktion die Konzentration des Zink-Protoporphyrins nicht. Die lange Erythrozytenüberlebenszeit muss bei der Verlaufsbeurteilungen des ZPP berücksichtigt werden. Protoporphyrin hat eine starke Fluoreszenz. Wird anstatt Eisen ein Zinkatom eingebaut führt dies zu einer stärkeren Fluoreszenz als beim Einbau eines Eisenatoms. Dies ermöglicht eine relativ einfache Messung des Zink- Protoporphyrin- Anteils durch ein fluorimetrisches Messverfahren im Vollblut.

Es konnte gezeigt werden, dass die Zink- Protoporphyrin- Werte eng mit dem Anteil hypochromer Erythrozyten bei Patienten mit Eisenmangelanämie korrelieren (12). Zink-Protoporphyrin ist ein Messparameter, der als Endpunktkontrolle der Erythropoese angesehen werden kann. Denn auch bei eisendefizitärer Erythropoese und normwertigen oder nur gering verminderten Eisenspeicher und Transportproteinen zeigen sich deutlich erhöhte Werte (15). In einer vor kurzem veröffentlichten Studie bei Patienten unter chronischer Hämodialyse und dauerhafter Therapie mit rekombinantem Erythropoetin konnte jedoch der Nutzen von Zink- Protoporphyrin als Parameter für einen Eisenmangelanämie nicht belegt werden (6).

1.4.5 Hypochrome Erythrozyten

Mit modernen Durchfluss- Zytometern (Technikon H1-3) ist es möglich die Erythrozyten hinsichtlich Größe und ihrem individuellen Hämoglobingehalt zu erfassen.

Erythrozyten mit einer zelluären Hämoglobinkonzentration unter 28 g/dl werden als hypochrome Erythrozyten definiert. Bei Patienten mit Hämochromatose konnte gezeigt werden, dass der Prozentsatz hypochromer Erythrozyten unter 1 % liegt. Bei Patienten mit schwerem Eisenmangel waren bis 22 % hypochrome Erythrozyten nachweisbar. Bei dialysepflichtigen Patienten unter Erythropoetin- Therapie konnte der Anteil der hypochromen Erythrozyten ohne Eisentherapie auf 15,3 % gesteigert und durch Eisensubstitution wieder auf 5,5 % reduziert werden (21,27). Der Anteil hypochromer Erythrozyten ist damit ein sensitiver Marker für eine eisendefizitäre Erythropoese und besonders bei Patienten unter fortgesetzter Erythropoetin- Therapie gut belegt. Es zeigt sich jedoch, dass nicht alle Patienten mit erhöhtem Anteil hypochromer Erythrozyten auf eine intravenöse Eisengabe mit einem Hämoglobinanstieg antworten. Dies zeigte sich vor allem bei Dialysepatienten mit hohen Ferritinwerten. Es wird vermutet, dass die Erthropoese nicht ausreichend stimuliert war und der Anstieg des Ferritins durch nicht mobilisierbare Eisenspeicherung in der Leber bewirkt wird. Dies führt bei fortgesetzter Stimulation der Erythropoese dann zu einer eisendefizitären Erythropoese bei vollen Eisenspeichern. Eine ähnliche Situation findet sich bei Patienten mit chronischer Entzündung (28). Da die Messung des Prozentsatzes hypochromer Erythrozyten an spezielle Analysegeräte gebunden ist, ist ein genereller Einsatz nicht möglich.

1.5 Hämatopoese und Anämie bei nierentransplantierten Patienten

Bei nierentransplantierten Patienten wird die Blutbildung multifaktoriell beeinflusst. Im Stadium der chronischen Niereninsuffizienz entwickelt sich schrittweise die renale Anämie durch den kontinuierlichen Abfall der Erythropoetinspiegel mit zunehmendem Verlust an Nierenmasse. Ein erster Anstieg der Erythropoetinspiegel zeigt sich eine Woche nach Transplantation, bei den meisten Patienten kommt es im Verlauf der ersten drei Monate zu einer Korrektur der renalen Anämie (31). Nach einem initial hohen Anstieg des Erythropoetinspiegels, der jedoch meist ineffektiv für die Erythropoese ist, kommt es zu einer raschen Vermehrung des löslichen Transferrin- Rezeptors noch vor steigenden Retikulozytenparametern. Die Erythropoetinspiegel, die bei guter Funktion des Nierentransplantates erreicht werden entsprechen denen nierengesunder Patienten in Abhängigkeit vom Ausmaß ihrer Anämie. Akute Abstoßungen des Nierentransplantats führen jedoch zu einem Abfall der Erythropoetinkonzentration und des Hämoglobins. Wird die akute Abstoßung des Transplantates erfolgreich behandelt steigt die Konzentration der Erythropoetinspiegel wieder an. Bei einigen Patienten kommt es zu einer anhaltenden Polyglobulie. Bei diesen Patienten besteht entweder eine erhöhte Sensibilität des Knochenmarks gegenüber normalen Erythropoetinspiegeln oder die Produktion des renalen Erythropoetins wird nicht ausreichend unterdrückt durch hohe Hämoglobinspiegel (23). Bei einigen Patienten mit Polyglobulie nach Nierentransplantation zeigen sich erhöhte Werte für den Transferrin- Rezeptor, was für eine fehlende Regulation der Transferrin- Rezeptorproduktion spricht. Die renale Erythropoetinproduktion ist auch bei der Nierentransplantation abhängig von der Nierenfunktion.

Die Korrektur der Anämie findet jedoch nicht bei allen Patienten statt. Besonders bei Patienten mit zusätzlichem Eisenmangel konnten hohe Erythropoetin- Spiegel bei gleichzeitiger Anämie nachgewiesen werden. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten kommt es in der Phase der vermehrten Blutbildung zu einem deutlichen Abfall des Serum- Ferritins mit dann fehlender Korrektur der Anämie. Eine orale Eisengabe führt in dieser Situation meist zur Korrektur der Anämie (18). Generell zeigt sich eine gute Korrelation zwischen Nierentransplantatfunktion und der Erythropoetin- Produktion. Dennoch gibt es Patienten mit ausreichenden oder hohen Erythropoetin- Spiegeln die trotz vorliegender Anämie keine Korrektur der Blutarmut bei normalen Eisenwerten zeigen. Möglich sind hier Parvovirus B19 induzierte aplastische Anämien oder ein chronischer Entzündungsreiz bedingt durch Tumoren , chronisch entzündliche Grunderkrankungen (Rheumatoide Arthritis , Morbus Crohn). Auch besteht häufig eine milde Myelosuppression bedingt durch die Immunsuppressiva die bei der Nierentransplantation notwendig sind. Einen besonderen Einfluss auf die Erythropoese haben dabei Azathiopin , Mycophenolat Mofetil und Sirolimus. Der myelosuppressive Einfluss der Medikamente zeigt sich vor allem in der initialen Phase der Nierentransplantation. In den ersten drei Monaten werden in der Regel hohe Plasmaspiegel angestrebt um eine frühe Abstoßung zu vermeiden. Im weiteren Verlauf der Nierentransplantation werden die Dosierungen reduziert und eine milde Verbesserung der Erythropoese tritt ein.

Schwere Infektionen besonders in der Initialphase der Transplantation führen häufig zu einer ausgeprägten Anämie, die erst nach Behandlung der Infektion langsam korrigiert wird. Die Rolle von Wachstumshormonen, Zytokinen und Entzündungs- Mediatoren bei der Entstehung einer eisendefizitären Erythropoese ist jedoch noch nicht geklärt. (20).

Die Anämie bei nierentransplantierten Patienten ist multifaktoriell. Neben Infektion, Immunsuppression, Tumoren und Eisenmangel spielt auch die renale Funktion und somit der renale Erythropoetinproduktion eine entscheidende Rolle.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde bei nierentransplantierten Patienten die Wertigkeit der einzelnen Eisenparameter in der Diagnostik des Eisenmangels untersucht. Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 12 g/dl und verminderter Transferrin-Sättigung oder vermindertem Ferritin Wert wurden intravenös mit Eisen behandelt.

2. Methoden

Bei 14 nierentransplantierten Patienten zeigte sich ein verminderter Hämoglobin Wert unter 12 g/dl bei gleichzeitig vermindertem Ferritin oder verminderter Transferrinsättigung. Bei diesen Patienten mit vermuteter Eisenmangelanämie wurde eine Infusion mit Eisensacharachat (Venofer®) 300 mg über 2 Std. durchgeführt.

Zuvor, sowie zwei Wochen und vier Wochen nach Applikation, wurden in der Gruppe folgende Parameter bestimmt : Transferrinsättigung , Ferritin , Kreatinin , hypochrome Erythrozyten, Zink- Protoporphyrin, löslicher Transferrin- Rezeptor und Hämoglobinkonzentration. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils venös morgens am nüchternen Patienten im Rahmen ambulanter Kontrolluntersuchungen .

Immunsuppressiva: 9 Patienten erhielten Cyclosporin und 5 Patienten FK 506 als Basisimmunsuppression. Alle Patienten wurden mit Prednisolon in unterschiedlicher Dosierung behandelt. Kein Patient erhielt Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil.

Entsprechend dem Ansprechen der Patienten auf die Eisenapplikation wurden die Patienten mit einem Anstieg der Hämoglobin Konzentration um 0,5 g/dl der Gruppe Responder zugeordnet. Patienten ohne adäquaten Hämoglobinanstieg wurden der Gruppe Non- Responder zugeordnet.

Die Blutbildbestimmung wurde innerhalb von 48 Stunden mit einem Analysegerät Typ Technicon H-3® (Bayer Diagnostics, München) durchgeführt. Dieses Gerät zur

Blutbildbestimmung funktioniert nach dem Prinzip der Durchflußzytometrie, bei der jeder einzelne Erythrozyt einen Laserstrahl passiert und dadurch quantitativ erfaßt wird. Über die Zählung der Erythrozyten hinaus kann auf Basis der Mie-Streulicht-Theorie zudem Volumen und Hämoglobingehalt der einzelnen Erythrozyten gemessen werden. Dadurch läßt sich der Anteil der hypochromen Erythrozyten ermitteln. Der Normalwert für hypochrome Erythrozyten wurde vom Labor mit 0-3% angegeben.

Die Parameter des Eisenstatus wurden mit einem Analysegerät der Firma Dade-Behring (Illinois, USA), Typ Dimension® RxL durchgeführt. Für Bestimmung des Serumeisens wird die Methode der Colorimetrie genutzt, bei der das zu bestimmende Eisen durch Reaktion mit einem Agens in einen Farbkomplex überführt wird, dessen Extinktion photometrisch gemessen wird. Der Normalwert für Männer bewegt sich zwischen 12 und 30 µmol/l, für Frau zwischen 9 und 30 µmol/l.

Die Bestimmung des Serumferritins erfolgte mittels Enzymimmunoessay, bei der das Ferritinmolekül als zu bestimmendes Antigen mit einem durch ein Enzym markierten Antikörper inkubiert wird und anhand der Aktivität des Enzyms nach Zusetzung eines entsprechenden Substrates die Konzentration des Antigens abgelesen werden kann. Als Normalwerte gelten für Männer 25 bis 250 µg/l, für Frauen 15 bis 150 µg/l.

Die Transferrinsättigung wurde rechnerisch aus Serumeisen und Totaler Eisen Bindungskapazität (TIBC = total iron binding capacity) mit der Formel $\text{Transferrinsättigung} = \frac{\text{Serumeisen} \times 100}{\text{TIBC}}$ errechnet. Werte zwischen 20 und 40% gelten als normal unabhängig vom Geschlecht.

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS für Windows Ver. 9,0 durchgeführt. Zum statistischen Vergleich wurde der T-Test für unverbundene Stichproben und der Chi-Quadratstest bei nicht normal verteilten Gruppen durchgeführt. Statistisch signifikant Unterschiede lagen vor bei $p < 0,05$ und $p < 0,01$.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 14 nierentransplantierte Patienten mit stabiler Transplantatfunktion untersucht. Die Kreatininwerte der Gesamtgruppe lagen bei $1,8 \pm 0,11$ mg/dl. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit lag mit $20 \pm 1,7$ mm n.W. im oberen Normbereich. Weiter Sicherheitsparameter wie Leukozyten und LDH waren ebenfalls im Normbereich mit Mittelwerten von 8500 ± 240 / μ l und 210 ± 7 U/l. Die Immunsuppression war vergleichbar für alle Patienten.

Die Parameter des Eisenstoffwechsels der Patienten sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Gruppe der Patienten mit Eisenmangelanämie

	HB	Ferritin	TS	ZPP	HYPO %	TFR	Krea
vor Eisen	$10 \pm 0,3$	$85,9 \pm 34$	$15,9 \pm 1,8$	$51,1 \pm 6,7$	$14,4 \pm 4,3$	$5,4 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,2$
Nach 14 Tagen	$10,7 \pm 0,27$	$257,5 \pm 39$ **	$24,1 \pm 2,3$ *	$52 \pm 6,9$	$15,9 \pm 4,2$	$5,5 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,3$
Nach 1 Monat	$10,75 \pm 0,3$	$157,1 \pm 33$ **	$26,1 \pm 3,4$ *	$49,2 \pm 7$	$10,0 \pm 2,9$	$4,6 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,2$

Legende: ** entspricht $p < 0,01$; * entspricht $p < 0,05$; HB = Hämoglobin in g/dl, Ferritin in μ g/l, TS = Transferrin_ Sättigung in %; ZPP = Zink Protoporphyrin in μ mol/mol heme; Hypo % = Anteil Hypochromer Erythrozyten in %; TFR = Transferrin Rezeptor; Krea = Kreatinin in mg/dl.

Den Patienten der Eisenmangelgruppe wurde eine Infusion mit 300 mg Eisen III Scharat gegeben. Im Verlauf zeigt sich 14 Tage nach Eisengabe ein Anstieg des Hämoglobinwertes von 10,0 auf 10,75 g/dl, dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant.

Direkt nach Eisenapplikation zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Ferritins von 85 auf 257 $\mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$) und ein leichter Abfall des Ferritins vier Wochen nach Eisensubstitution, auch dieser Ferritin Wert ist signifikant erhöht gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,001$).

Die Transferrinsättigung zeigt einen signifikanten Anstieg von 15,9 auf 24,1% nach zwei Wochen und einen weiteren geringfügigen Anstieg auf 26,1 % nach 4 Wochen.

Die Zink- Protoporphyrin Werte zeigten keine signifikanten Veränderungen im Verlauf des Versuches.

Der Prozentsatz hypochromer Erythrozyten zeigt zunächst einen geringfügigen, nicht signifikanten Anstieg, um dann vier Wochen nach Eisengabe signifikant gegenüber dem Ausgangswert abzufallen ($p < 0,05$).

Einen ähnlichen Verlauf zeigt der Transferrin- Rezeptor mit zunächst geringfügigem Anstieg und anschließend jedoch nicht signifikantem Abfall ($p < 0,08$).

Die Kreatininwerte zeigten sich im Verlauf der Studie unverändert gegenüber dem Ausgangswert.

Nach dieser Infusion zeigten 9 Patienten (64 %) einen Anstieg der Hämoglobinkonzentration um 0,5 g/dl. Diese Patienten mit adäquatem Hämoglobinanstieg nach Eisengabe wurden als Responder definiert. Die Mittelwerte der Responder- Gruppe sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Patienten mit Hämoglobinanstieg nach i. v. Eisengabe

	HB	Ferritin	TS	ZPP	HYPO %	TFR
vor Eisen		48,2 ±				
Nach 14 Tagen	9,6 ± 0,4	10,3	15,7 ± 2,5	48,3 ± 7,8	16,3 ± 6,1	5,6 ± 0,8
		218,4 ±		50,4 ±		
	10,8 ± 0,4	33,1	24,0 ± 3,1	9,3	18,7 ± 6	6,1 ± 1,2
	*	*	*		*	
Nach 1 Monat		119,6 ±			11,21 ±	
	11,0 ± 0,4	24,8	24,8 ± 3,7	45,5 ± 8,1	4,2	4,8 ± 0,9
	*	*	*		*	

Legende: * entspricht $p < 0,05$ im Vergleich zum Ausgangswert, HB = Hämoglobin in g/dl, Ferritin in $\mu\text{g/l}$, TS = Transferrin_ Sättigung in %; ZPP = Zink Protoporphyrin in $\mu\text{mol/mol heme}$; Hypo % = Anteil Hypochromer Erythrozyten in %; TFR = Transferrin Rezeptor; Krea = Kreatinin in mg/dl.

In diesem Patientenkollektiv zeigt sich entsprechend dem Auswahlkriterium ein signifikanter Anstieg des Hämoglobinwertes im Vergleich zum Ausgangswert. Im Vergleich zur Gesamtgruppe der Patienten mit Eisengabe zeigt sich ein deutlich verminderter Hämoglobinwert vor Therapie ($9,6 \pm 0,4$ g/dl) und ein deutlicher Anstieg des Hämoglobinwertes bereits zwei Wochen nach Eisengabe.

Die Ferritin Werte verhalten sich analog zur Gesamtgruppe mit zunächst deutlichem Anstieg und anschließendem Abfall der Werte, wobei der Ausgangswert jedoch auch in dieser Gruppe nach vier Wochen nicht erreicht wird.

Auch das Verhalten der Transferrinsättigung ist vergleichbar zum Gesamtkollektiv mit signifikantem Anstieg nach zwei Wochen und bleibender, signifikanter Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert nach vier Wochen.

Die Werte für Zink- Protoporphyrin und den Transferrin- Rezeptor bleiben unverändert nach Eisengabe. Beide Parameter zeigen nach vier Wochen einen leichten Abfall gegenüber dem Ausgangswert, der jedoch nicht signifikant ist.

Der Anteil hypochromer Erythrozyten ist vor der Eisengabe im Vergleich zur Gesamtgruppe etwas höher, jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Im Verlauf zeigt sich zunächst ein leichter, signifikanter Anstieg der hypochromen Erythrozyten mit einem dann deutlichem, signifikanten Abfall gegenüber dem Ausgangswert.

Die Werte der Patienten die auf eine Eisensubstitution nicht mit einem Hämoglobinanstieg reagiert haben sind in Tabelle 3 angegeben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Gesamtkollektiv und der Gruppe von Patienten mit Hämoglobinanstieg. Es zeigen sich jedoch ein vergleichsweise höherer Ausgangswert für Hämoglobin, Ferritin, Transferrinsättigung und Zink- Protoporphyrin, sowie ein geringerer Anteil hypochromer Erythrozyten und ein geringerer Wert für den Transferrin- Rezeptor. Nach Eisenapplikation zeigt sich ein vergleichbares Verhalten der Eisenparameter mit deutlichem Anstieg des Ferritin ($p < 0,05$) und der Transferrinsättigung und einem leichten Abfall des Transferrin- Rezeptors im Verlauf. Es zeigte sich in dieser Gruppe kein Anstieg des Prozentsatzes der hypochromen Erythrozyten zwei Wochen nach Eisengabe, jedoch erneut ein Abfall des Wertes nach insgesamt vier Wochen.

Eine Korrelation der vorliegenden Immunsuppressiva ergab keinen Unterschied für einzelne Schemata in der Gruppe der Responder und Non- Responder. Eine unterschiedliche immunsuppressive Behandlung lag nicht vor. Nebenwirkungen der intravenösen Eisengabe wurden nicht beobachtet.

Tabelle 3: Patienten mit fehlendem Ansprechen auf i.v. Eisengabe (Non-Responder)

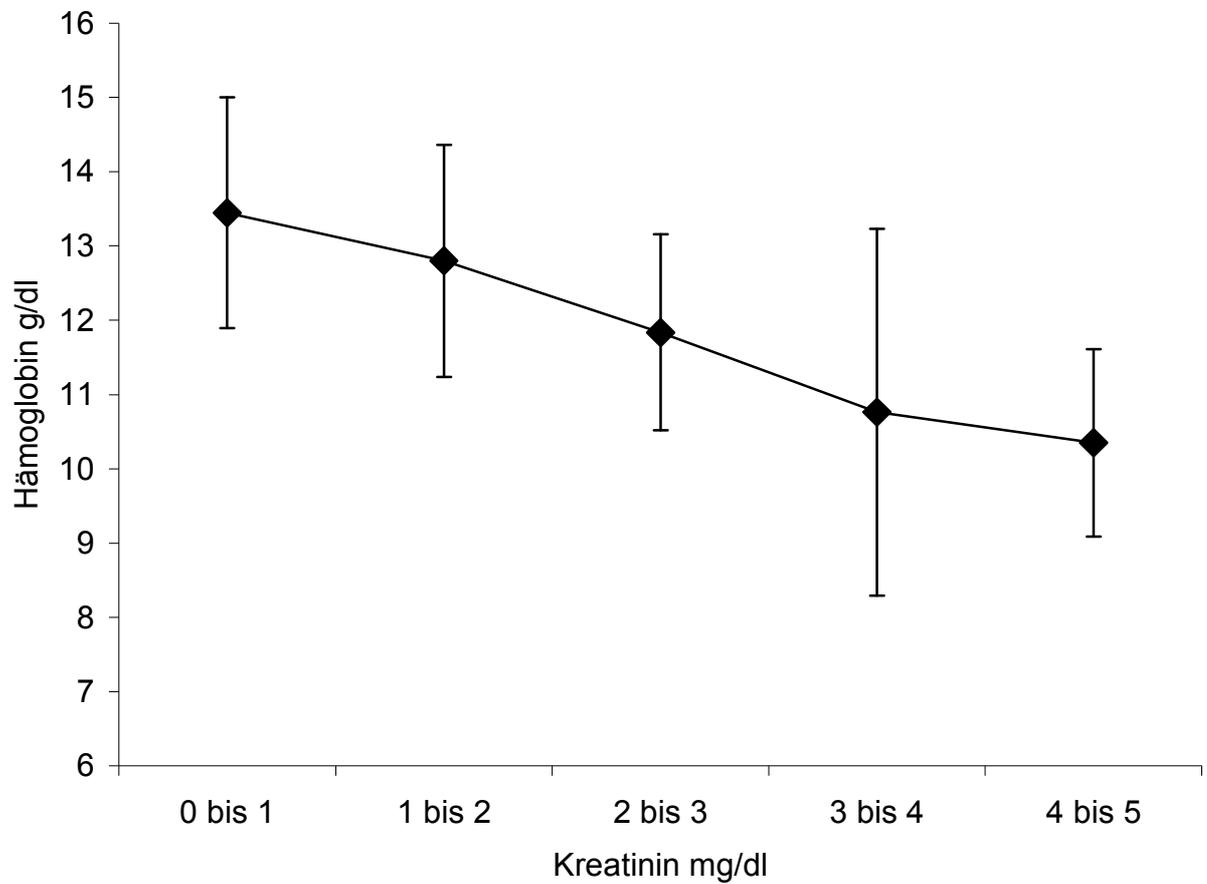
	HB	Ferritin	TS	ZPP	HYPO %	TFR
vor Eisen	10,8 ± 0,2	153,8 ± 83,3	16,1 ± 1,9	56,2 ± 11,1	11,1 ± 3,2	5,1 ± 1
Nach 14 Tagen	10,5 ± 0,2	327,8 ± 80 *	24,4 ± 2,9	54,8 ± 7,9	11,6 ± 3	4,4 ± 0,8
Nach 1 Monat	10,3 ± 0,1	224,6 ± 67,8 *	28,4 ± 6,1	55,0 ± 11,4	7,8 ± 1,8	4,2 ± 0,4

Legende: * entspricht $p < 0,05$ im Vergleich zum Ausgangswert. HB = Hämoglobin in g/dl, Ferritin in $\mu\text{g/l}$, TS = Transferrin_ Sättigung in %; ZPP = Zink Protoporphyrin in $\mu\text{mol/mol heme}$; Hypo % = Anteil Hypochromer Erythrozyten in %; TFR = Transferrin Rezeptor; Krea = Kreatinin in mg/dl.

In einer multiplen Regressionsanalyse der Gesamtgruppe wurde der Einfluss einzelner Variablen auf den Hämoglobin Wert ermittelt. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Hämoglobin Wert und Serum- Eisenspiegel ($p < 0,05$, $r^2 = 0,196$), sowie eine signifikante negative Korrelation für die Blutkörperchen- Senkungs- Geschwindigkeit (BSG) und dem Hämoglobinspiegel ($p < 0,001$, $r^2 = 0,138$). Eine weitere signifikante Korrelation ergab sich zwischen Serum- Kreatinin und Hämoglobin- Wert ($p < 0,001$; $r^2 = 0,256$) (Graphik 1)

Es zeigte sich dabei, dass die Kombination der Parameter Transferrinsättigung in Kombination mit dem Hämoglobinwert am ehesten eine Vorhersage für ein Ansprechen auf eine i.v. Eisentherapie ermöglicht. Bei einer Transferrinsättigung von unter 15 % und einem Hämoglobingehalt von unter 10 g/dl ergab sich eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität von 100 %.

Hämoglobinkonzentration in Abhängigkeit von der Nierenfunktion



Graphik 1: Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, Hämoglobin g/dl, Kreatinin in mg/dl.

4. Diskussion

Im Gesamtkollektiv der nierentransplantierten Patienten zeigt sich eine multifaktorielle Beeinflussung der Hämatopoese. Es ergibt sich eine Korrelation zwischen Hämoglobinspiegel und Kreatinin, Blutsenkungsgeschwindigkeit und Eisen. Somit unterliegt diese Patientengruppe einer Vielzahl von Einflussfaktoren, die eine gezielte Diagnostik des Eisenmangels schwer macht. Diese Konstellation findet sich in ähnlicher Häufigkeit auch in der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten und der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Bei Nierentransplantation besteht häufig eine chronische Entzündung, die alleine schon den Eisenhaushalt beeinflusst (5). Besonders gut untersucht ist der Einfluss des chronischen Entzündungsreizes auf die Hämatopoese und den Eisenhaushalt bei der rheumatoiden Arthritis. Die Verfügbarkeit von freiem Eisen und damit die Genese einer Anämie bei chronischer Entzündung wird durch pro inflammatorische Zytokine wie IL 1 β und TNF vermindert (33). Bedingt durch den Entzündungsreiz kommt es zu einer Verminderung des freien Serum- Eisenspiegels und einer Umverteilung des verfügbaren Eisens in das retikuloendotheliale System.

In der vorliegenden Studie zeigt sich bei vielen Patienten eine typische Konstellation mit erhöhten Ferritinwerten , grenzwertig erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit und leicht verminderter Transferrinsättigung. Auch zeigt sich eine Korrelation zwischen Blutsenkungsgeschwindigkeit und dem Hämoglobinwert. Der Entzündungsreiz der chronischen Niereninsuffizienz beeinflusst in dieser Studie die Blutbildung der

nierentransplantierten Patienten. Es zeigt sich jedoch in dieser Studie kein Ausschlussparameter der ein nicht Ansprechen auf eine Eisengabe definieren würde. In aktuellen Studien wird das C-reaktive Protein als möglicher Parameter untersucht (22).

Eine besondere Bedeutung für die Erythropoese bei niereninsuffizienten Patienten hat die endogene Erythropoetinproduktion. Bei nierentransplantierten Patienten kommt es bereits kurz nach erfolgreicher Transplantation zu einem raschen Anstieg des Erythropoetins im Serum (31). Im weiteren Verlauf zeigt sich eine gute Korrelation zwischen der Transplantatfunktion und den endogenen Erythropoetinspiegeln. Der Einfluss der Transplantatfunktion auf die Erythropoese lässt sich auch in der vorliegenden Studie anhand der Korrelation zwischen Kreatinin und Hämoglobinkonzentration belegen. Da die Kreatininwerte in der untersuchten Gruppe konstant sind, dürfte der Einfluss der Erythropoetinkonzentration auf ein Ansprechen nach intravenöser Eisenapplikation jedoch nur eine geringe Rolle spielen. Es zeigt sich jedoch bei allen untersuchten Patienten ein deutlich erhöhter Wert für den Transferrin-Rezeptor und den Prozentsatz hypochromer Erythrozyten. Dies ist eigentlich durch die Auswahl von Patienten mit vermuteter Eisenmangelanämie nicht verwunderlich. Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach zwei Wochen zeigt sich jedoch besonders deutlich in der Gruppe der Responder weiterer Anstieg der hypochromen Erythrozyten und des Transferrin - Rezeptors. Zumindest für den Transferrin- Rezeptor lässt sich dieses Verhalten teilweise erklären. Erhöhte Werte für den Transferrin- Rezeptor sind bei der Eisenmangelanämie nachweisbar (29). Bei nierentransplantierten Patienten steigt der Wert für den Transferrin- Rezeptor jedoch auch bei der Verwendung von

rekombinantem Erythropoetin, in dieser Situation reflektiert der Wert die Auswirkung der Erythropoese im Knochenmark (9,4), dieser Befund konnte auch bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bestätigt werden (7). Wenn nun in der vorliegenden Studie eine intravenöse Gabe von Eisen zu einem Anstieg der Transferrin-Rezeptorkonzentration führt, muss von einem Anstieg der Masse der roten Vorstufen im Knochenmark und damit von einer Ausweitung der Hämatopoese ausgegangen werden. Dies würde auch den initial steigenden Anteil der hypochromen Erythrozyten in der Studie erklären. Beide Parameter fallen in der weiteren Beobachtungsphase, bei gleichzeitig fallenden Werten für Transferrinsättigung und Ferritin, deutlich unter den Ausgangswert ab, was für eine anschließende Umverteilung des Eisens aus den verfügbaren Eisenspeichern in die gesteigerte Erythropoese spricht. Diese Hypothese würde jedoch voraussetzen, dass intravenöses Eisen die Erythropoese stimuliert, wofür es bisher nur wenige Hinweise gibt (7).

Die intravenöse Eisengabe führte in der vorliegenden Studie zu einer Korrektur des zuerst verminderten Parameters Transferrinsättigung und zu einem Anstieg der Ferritinwerte. Im Verlauf zeigt sich ein erneuter Abfall des Ferritins, was für eine Umverteilung des Eisens aus den rasch verfügbaren Speichern spricht. Im Fall der Responder wird das Eisen offensichtlich in die Erythropoese verschoben, was anhand des fallenden Prozentsatzes hypochromer Erythrozyten bei steigendem Hämoglobinswert gut dokumentiert ist. Bei Patienten mit fehlendem Hämoglobinanstieg dürfte das Eisen am ehesten in das retikuloendotheliale System oder in der Leber abgelagert werden.

Zink- Protoporphyrin zeigte sich während des gesamten Versuches bei nahezu konstanten und leicht erhöhten Werten. Ein Abfall nach intravenöser Eisengabe war nicht zu verzeichnen. Dies steht in Kontrast zu früheren Untersuchungen die eine sehr gute Prognose eines Eisenmangels auch bei chronisch entzündlichen Erkrankungen ergaben (15). Es konnte jedoch gerade bei niereninsuffizienten Patienten und vor allem bei Patienten mit chronischer Dialysepflicht unter Erythropoëtherapie keine Korrelation zum Eisenmangel oder einer eisendefizitären Anämie gefunden werden (6). Da Zink- Protoporphyrin auch bei nierentransplantierten Patienten keine Auskunft über die Versorgung der Erythropoese mit Eisen macht, muss die chronisch eingeschränkte Niereninsuffizienz per se diesen Parameter verändern. Als mögliche Ursache kommt gerade bei zuvor dialysepflichtigen Patienten eine Akkumulation von Aluminium in Frage.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non- Respondern vor Eisentherapie. Es zeigen sich jedoch in der Gruppe der Responder tendenziell niedrigere Werte für Ferritin, Transferrinsättigung, Hämoglobin und höhere Werte für hypochrome Erythrozyten. Die höchste Sensitivität und Spezifität für ein Ansprechen auf eine intravenöse Eisentherapie ergab sich für die Kombination eines Hämoglobin Wertes unter 10 g/dl vor i.v. Eisen und eine Transferrinsättigung unter 15 %.

In zahlreichen Studien bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zeigte sich der Prozentsatz hypochromer Erythrozyten als der sensitivste Parameter unter gleichzeitiger Erythropoetingabe (32,28). Eine noch genauere Aussage wird bei der Evaluation des Eisenmangels in diesem Patientenkollektiv dem Hämoglobingehalt des Retikulozyten zugeschrieben (11, 10). Der Prozentsatz hypochromer Erythrozyten zeigte sich jedoch in der aktuellen Studie bei allen Patienten unabhängig von der Reaktion auf intravenöses Eisen. Dies würde dafür sprechen, dass alle Patienten eine eisendefizitäre Erythropoese aufweisen. Im Fall der Patienten mit Hämoglobinanstieg bedingt durch den Eisenmangel. Bei den Patienten mit fehlendem Anstieg bedingt durch einen chronischen Entzündungsreiz der die Abgabe von Eisen an die Erythropoese vermindert. Für diese Hypothese spricht der initial höhere Ferritinwert, dagegen spricht die vergleichbare Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen ist jedoch nicht gegeben, da die bisher meist untersuchte Gruppe der dialysepflichtigen Patienten mit Erythropoetin behandelt werden, in der vorliegenden Studie jedoch die Erythropoese nicht stimuliert wurde. Aktuell wird bei Dialysepatienten mit Erythropoetintherapie eine Steuerung der Eisengabe anhand des Ferritinwertes empfohlen. Bei unklarem Befund wird eine Kontrolle der Transferrinsättigung und bei Werten unter 20% eine Eisensubstitution empfohlen (16). Die in dieser Studie gefundene Wertigkeit der Parameter korreliert also durchaus mit der klinischen Vorgehensweise bei Eisenmangel.

5. Zusammenfassung

Wertigkeit von Eisenstoffwechselfparametern in der Diagnostik der eisendefizitären Erythropoese bei chronisch nierentransplantierten Patienten

Der Eisenhaushalt spielt eine entscheidende Rolle in der Therapie der renalen Anämie unter einer chronischen Erythropoetintherapie. Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation zeigen neben der renalen Anämie auch vermehrt chronisch entzündliche Veränderungen. Um die Wertigkeit der einzelnen Parameter bei nierentransplantierten Patienten zu bestimmen wurde eine Gruppe von 14 Patienten mit vermindertem Hämoglobingehalt und reduziertem Ferritin oder verminderter Transferrinsättigung mit intravenösem Eisen behandelt. Gemessen wurden dabei: Ferritin, Transferrinsättigung, Zink- Protoporphyrin, der Prozentsatz hypochromer Erythrozyten sowie der lösliche Transferrin- Rezeptor. Von den 14 Patienten mit vermutetem Eisenmangel zeigten 64% einen signifikanten Anstieg der Hämoglobinkonzentration. Die höchste Sensitivität und Spezifität für ein Ansprechen auf eine intravenöse Eisentherapie ergab sich für die Kombination eines Hämoglobin Wertes unter 10 g/dl vor Therapie und eine Transferrinsättigung unter 15 %.

6. Literatur

1. **Bainton DF, Finch CA. 1964:**

The diagnosis of iron deficient anemia:

Am. J. Med.; 37: 62- 70.12 transferrin Receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. Blood; 75: 102

2. **Baker EN, Lindley PF 1992:**

New perspectives on the structure and function of transferrin. J. Ork. Biochem. 47: Seite 147-160

3. **Baumann Kurer S.Seifert B, Michel B, Ruegg R, Fehr J. 1995:**

Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory disease anemia. Brit. J. Haematol. 91, 820- 826.

4. **Beguin Y, Loo M, R`Zik S, Lejeune F, Rorive G, Fillet G 1995:**

Quantitative assessment of erythropoiesis in haemodialysis patients demonatrates gradual expansion of erythroblasts during constant treatment with recombinant human erythropoetin. Brit J. Haematol.; 89: 17- 23

5. **Bistrrian B.R., Khaodhiar L. 1999:**

The systemic inflammatory response and it`s impact on iron nutriture in endstage renal disease. Am. J. Kidney Dis.; 34: S35-39.

6. **Braun J, 1999:**

Erythrocyte zinc protoporphyrin. Kidney International 55: Supp. 57- 60.

7. **Cazzola M, Guaronone R, Cerani P, Centenara E, Rovati A, Beguin Y 1998 :**

Red cell precursor mass as an independent determinant of serum erythropoetin level. *Blood* ; 91: 2139- 2145

8. **Cullen P, Soffker J, Höpfel M, Bremer CH., Schlaghecken R., Mehrens T., Assmann G., Schäfer R.M. 1999:**

Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin Content as markers of iron deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic hemodialysis. *NDT* ; 14.:659-665.

9. **De Paoli Vitali E., Ricci G., Perini L., Malacarne F., Vedovato M, Guerra G., Dapporto M., Gilli P 1996:**

The Determination of plasma transferrin receptor as good index of erthropoetic activity in renal anemia and after renal tranplantation.. *Nepron.*; 72: 552- 556.

10. **Fishbaine S, Galgano C., Langley R.C., Canfield E, Maesaca KJ 1996**

.Reticulozyt hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney international* Vol 52; 217-222

11. **Fishbane S., Shapiro W., Dutka P., Venezuela O.F., Faubert J. 2001:**

A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney international* ; 60: 2406- 2411

12. **Garrett S, Worwood M. 1994:**

Zink protoporphyrin and iron deficient erythropoiesis. *Acta Haematol* 91: 21-25

13. **Gunshinh H., McKansee B, Berger OV 1997:**

Cloning & Characterisation of mamalian proton metallion transporter .

Nature .388 : 482-488.

14. Hartmann KR, Parker JA 1996 :

microcytic anemia with abnormal absorption: an inherited disorder of iron metabolism. Am. J. Hämatol.; 51:269-75.

15. Hastka J, Lassere JJ, Schwarzbeck A, Strauch M, Hehlmann R. 1993:

Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders. Blood 81: 1200- 1204.

16. Hörl. W. 1998:

Measurement of hypochromic red blood cells is not the first line procedure to identify the patients with iron deficiency. NDT; 13: 850- 851

17. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspar D, Finch CA, 1990:

Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. Blood 75 (1): 102- 7

18. Jeffrey RF, Kendall RG, Prabhu P, Norfolk DR, Will EJ Davision AM 1995.

Reestablishment of erythropoietin responsiveness in end-stage renal failure following renal transplantation. Clin Nephrol.; 44: 241- 7

19. Junca J, Fernandez Aviles F, Oriol A, Navarro JT, Milla F, Sancho JM, Feliu E., 1998:

The usefulness of the serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anaemia of chronic disorders. Haematologica; 83: 676- 680

20. Lezaic V, Biljanovic-Paunovic L, Pavlovic-Kentera V, Djukanivic L 2001

Erythropoiesis after kidney transplantation the role of erythropoietin, burst prompting activity and early erythroid progenitor cells. Eur. J. Med. Res. ;

6: 27- 32

21. Macdougall JC, Cavill I, Hulme B 1992.:

Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment; A new approach. Br. Med. J. 304: 225-6.

22. McIntire C, Harper I, MacDougall I, Raine A, Williams A, Baker L 1997:

Serum C- reactive protein as marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. Clin Nephrol. ; 48: 371- 374.

23. Moore LW, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO 1994.

Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. Clin Transpl. ; 8: 358- 64.

24. Ponka P. 1999: cellular iron metabolism Kidney int.; 55, Suppl.69; S:2-11

25. Pothwell TH, Finsh CA 1962. Iron Metabolism. Little Brown,

26. Richardson DR 1957 :

the molecular mechanism of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells. Biophys. Acta. 1331:Seite 1-40

27. Schaefer RM, Schaefer L 1995:

The hypochromic red cell: a new parameter for monitoring of iron supplementation during rhEPO therapy. J Perinat Med 23: 83-88

28. Schaefer R.M, Schaefer L. 1999:

Hypochromic red blood cells and reticulocytes. Kidney international.; 55 Suppl: S44- 48

29. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K 1998:

Serum transferrin receptor and transferrin receptor- ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood 92: 2934- 2939.

30. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K 1998:

Serum transferrin receptor and transferrin receptor- ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood 92: 2934- 2939.

31. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DB. 1989

Serum erythropoietin levels after renal transplantation. N. Engl. J. Med.;321: 151-7

32. Tessitore N, Solero G.P, Lippi G, Bassi A, Faccini G.B., Maschito G.et al. 2001:

The role of iron status in predicting response to intravenous iron in hemodialysis patients on maintenance erythropoetin. NDT; 16: 1416- 1423

33. Voulgari P.V., Kolios G., Papadopoulos G.K., Seferiadis K, Drosos A.A.: 1999

Role of zytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin Immunol. ; 92: 153-160

34. Witte DA, 1985:

Laboratory tests to confirm or exclude iron deficiency.

Lab. Med. 16: 671- 675

7. Lebenslauf

Name: Angela Ullrich, geb. Borgschulte, Zahnärztin
 Verheiratet mit Claus Ullrich, Zahnarzt
 Kinder: Johanna Ullrich, geb. 30.04.2003
 Justus Ullrich, geb. 17.02. 2005

Geburtstag: 12.02.1968

Geburtsort: Anröchte

Wohnsitz: Bonhöfferstrasse 5, 59609 Anröchte

Eltern: Ellen Borgschulte, geb. Schmoll; verstorben
 Werner Borgschulte, Versicherungskaufmann

Geschwister: Bernd Borgschulte, Elektroingenieur
 Volker Borgschulte, Anlagenelektroniker

Schulischer Werdegang:

1974-1978 St. Pankratius Grundschule Anröchte
 1978-1979 Hauptschule Anröchte
 1979-1985 Realschule Anröchte
 1985-1988 Städtisches Gymnasium Erwitte
 1988 Allgemeine Hochschulreife

Ausbildung und Studium:

1988-1989: Ausbildung zur Krankenpflege Ev. Krankenhaus Lippstadt
 WS 1989-SS 1993 Studium der Humanmedizin an der WWU Münster
 WS 1993- WS 1999 Studium der Zahnmedizin an der WWU Münster
 Dezember 1999 Erlangung der Approbation zur Zahnärztin

Beruflicher Werdegang :

01.04.2000-30.06.2002 Assistenz Zahnärztin in der Dres. Dr. med. dent.
 Schmidtman/ Zahnarzt C. Ullrich
 Seit dem 01. 07. 2002 selbständige Zahnärztin in der zahnärztlichen
 Gemeinschaftspraxis A. & C. Ullrich in Anröchte

8. Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt Dr F. Matzkies für seine unermüdliche, engagierte Betreuung.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Schäfer danke ich für seine unkomplizierte und freundliche Art und schnelle Beurteilung meiner Arbeit.