

Aus dem Institut für Sportmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Laborchemische Parameter im Nachwuchsleistungssport unter besonderer Berücksichtigung des Eisenstoffwechsels – eine retrospektive Quer- und Längsschnittanalyse

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sina Moulla Mohamed

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstrakt.....	1
Abstract.....	2
1. Einleitung:.....	3
1.1 Eisenstoffwechsel	4
1.1.1 Eisenresorption und Eisentransport.....	4
1.1.2 Laborchemische Parameter des Eisenstoffwechsels	5
1.1.2.1 Serumeisen	5
1.1.2.2 Transferrin	5
1.1.2.3 Transferrinsättigung	6
1.1.2.4 Löslicher Transferrinrezeptor	6
1.1.2.5 Ferritin	7
1.1.2.6 Ferritinindex	7
1.1.2.7 Hpcidin	7
1.1.2.8 Retikulozytenhämoglobin	8
1.1.2.9 Zinkprotoporphyrin	8
1.2 Eisenstoffwechselstörungen.....	8
1.2.1 Definition und Prävalenz Eisenmangel und Eisenmangelanämie	8
1.2.2 Grenzwerte Eisenmangel.....	9
1.2.3 Hämatologische Parameter Eisenmangelanämie.....	10
1.2.4 Diagnostik von Eisenstoffwechselstörungen.....	11
1.2.5 Klinische Bedeutung des Eisenmangels.....	11
1.2.6 Bedeutung Eisen im Sport	12
1.2.7 Einfluss Sport auf Laborparameter	13
1.2.7.1 Verdünnungsanämie	13
1.2.7.2 Belastungsinduzierte Hämolyse.....	13
1.2.7.3 Vermehrter Eisenverbrauch	14
1.3 Bedeutende Studien in der Literatur.....	14
1.3.1 Querschnitt- und Längsschnittstudien: Eisenmangel Athleten und Normalbevölkerung	14
1.3.2 Eisenmangel in unterschiedlichen Sportarten.....	16
1.3.3 Längsschnittstudien: Sportler aus verschiedenen Sportarten.....	17
1.3.4 Interventionsstudien: Eisensubstitution.....	19
1.4 Zielstellung dieser Dissertation	22
2. Methodik.....	23
2.1 Studienpopulation	23
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Querschnitt- und Längsschnittanalyse	23
2.3 Zusätzliche Ein- und Ausschlusskriterien der Längsschnittanalyse	24
2.4 Studienprotokoll	24
2.5 Klinische Daten	24
2.6 Statistische Auswertung.....	24
3. Ergebnisse	26
3.1 Charakteristika AthletInnen und Kontrollkollektiv	26
3.2 Querschnittsanalyse der Eingangsuntersuchung.....	28
3.2.1 Deskriptive Analyse aller Blutentnahmen und Korrelationen Parameter untereinander	28
3.2.2 Prävalenz Eisenmangel	30
3.2.3 Geschlechts-, Alters-, Sportartspezifische Unterschiede.....	31
3.3 Längsschnittuntersuchung	40
3.3.1 Beurteilung im Saisonverlauf: Vorbereitung, Intensivierung, Wettkampf.....	40

3.3.2	Bezug zu klinischen Parametern	43
4.	Diskussion	44
4.1	Limitationen dieser Arbeit	47
4.2	Ausblick.....	47
5.	Literaturverzeichnis	49
	Eidesstattliche Versicherung	55
	Lebenslauf.....	56
	Danksagung.....	57

Abkürzungsverzeichnis

ACD	= Anemia of Chronic Disease
ANOVA	= Analysis of Variance
ATP	= Adenosintriphosphat
BCT	= Basic Combat Training
BMI	= Body mass index
CRP	= C-reaktives Protein
EoA	= Eisenmangel ohne Anämie
Hb	= Hämoglobin
IDA	= Iron-deficiency anemia
IOC	= International Olympic Committee
MCH	= Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	= Mittleres korpuskuläres Volumen
MW	= Mittelwert
NAID	= Non-anemic iron deficiency
RCT	= Randomisiert kontrollierte Studie
RDW	= Red cell distribution width (Erythrozytenverteilungsbreite)
SD	= Standard deviation (Standardabweichung)
sFe	= Serumeisen
sFer	= Serumferritin
sTfR	= Löslicher Transferrinrezeptor
TfR	= Transferrinrezeptor
Tsat	= Transferrinsättigung
VO ₂ max	= Maximale Sauerstoffaufnahme als Maß aerober Leistungsfähigkeit
WHO	= World health organization
ZnPP	= Zinkprotoporphyrin

Abstrakt

Einleitung/Fragestellung:

Es ist bekannt, dass Eisenmangel zu vermehrter Müdigkeit und reduzierter physischer und mentaler Leistungsfähigkeit führt. LeistungssportlerInnen zeigen höhere Eisenumsätze als die Normalbevölkerung, aufgrund muskulärer und gastrointestinaler Läsionen sowie einer erhöhten Eisenausscheidung über Urin und Schweiß. Vergleichende valide Daten inklusive Ferritin-Referenzwertbereiche für NachwuchsleistungssportlerInnen fehlen bislang.

Methodik:

Retrospektive Quer- und Längsschnittanalyse laborchemischer und subjektiver Parameter (Müdigkeit, Leistungsfähigkeit) von 274 NachwuchsleistungssportlerInnen unterschiedlicher Sportarten im Vergleich mit 233 Kontrollen. Untersucht wurden Ferritin- und Hämoglobinwerte nach Ausschluss von erhöhten Entzündungsparametern (CRP>0,5mg/dl). Deskriptiv wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Konfidenzintervalle sowie Minima und Maxima bestimmt. Signifikanztestung erfolgte mittels T-Tests für unabhängige Variablen und einfaktorier Varianzanalysen. Für den Längsschnitt wurden die Laborentnahmen der aufeinanderfolgenden Trainingsphasen (Vorbereitung, Intensivierung und Wettkampf) mittels allgemeinem linearem Modell mit Messwiederholungen analysiert. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

Ergebnisse:

Das Athleten- und Kontrollkollektiv zeigten nahezu gleiche Ferritin-Mittelwerte (40,2 μ g/l; 43,6 μ g/l). In Subgruppenanalysen konnten folgende Unterschiede aufgezeigt werden: 15-jährige und ältere Athleten hatten ein niedrigeres Serumferritin als gleichaltrige Kontrollen (44,4 μ g/l; 68,3 μ g/l, $p < 0,0001$). Zwölf- bis 14-jährige Athletinnen zeigten höhere Ferritinwerte als die weiblichen Kontrollen (39,9 μ g/l; 30,5 μ g/l, $p = 0,015$). Athleten zeigten höhere Ferritinwerte als Athletinnen (43,5 μ g/l; 37,4 μ g/l, $p = 0,029$). Schwimmer hatten niedrigere Ferritinwerte als Fußballer (30,6 μ g/l; 51,3 μ g/l, $p < 0,0001$) und Volleyballer niedrigere als Fußballer (51,3 μ g/l; 37,6 μ g/l, $p = 0,047$). Volleyballerinnen zeigten ein niedrigeres Serumferritin als Skilangläuferinnen (41,5 μ g/l; 21,0 μ g/l, $p = 0,012$). Subgruppenanalysen zeigten höhere Ferritinmittelwerte bei AthletInnen aus hochdynamischen Sportarten. Der Längsschnitt ergab einen signifikanten Anstieg der Ferritinmittelwerte bei den Athleten von 44 μ g/l über 47,4 μ g/l auf 52,3 μ g/l und bei den Athletinnen von 36,7 μ g/l über 37,1 μ g/l auf 43,6 μ g/l. Korrelationsanalysen von Ferritinwerten und Subjektivparametern sowie von Ferritin- und Kreatinkinasewerten waren aufgrund geringer Erhebungen nicht aussagekräftig.

Schlussfolgerung:

Ein Cut-Off-Wert für Serumferritin von 30 μ g/l bei AthletInnen scheint sinnvoll zu sein. AthletInnen weisen eine höhere Prävalenz von Eisenmangel ohne Anämie als Kontrollen auf. Die sportartspezifischen Unterschiede und Längsschnittergebnisse stehen konträr zu anderen Studienergebnissen und bedürfen weiterer prospektiver Studien.

Abstract

Purpose:

Iron deficiency leads to fatigue and a decrease of physical and mental performance. Adult athletes show a higher turnover of iron compared to non-athletes, due to lesions of muscle or digestive system and losses by perspiration and urine. There is no similar data for adolescent athletes. Furthermore, no reference ranges for ferritin in young athletes have been published yet.

Methods:

Retrospective cross-sectional and longitudinal study of 274 young athletes practicing different sports in comparison with 233 controls. Ferritin, hemoglobin and subjective parameters (fatigue, performance) were examined after exclusion of participants with an inflammation status (CRP>0,5mg/dl). Means, standard deviations, confidence intervals were determined. To check for significance, T-Tests for independent variables and analysis of variance (ANOVA) were done. Mixed linear model was chosen to do the longitudinal study of ferritin of the following training periods: preparation, intensification and competition. A p-value less than 0,05 was chosen to show statistical significance.

Results:

Male athletes showed more or less same means of ferritin compared with controls (40,2µg/l; 43,6µg/l). In subgroup-analysis the biggest difference was found in group of 15 year olds and older (44,4µg/l; 68,3µg/l, p<0,0001). The female athletes aged 12 to 14 years old showed higher ferritin than controls (39,9µg/l; 30,5µg/l, p=0,015). Male athletes showed higher ferritin compared to female athletes (43,5µg/l; 37,4µg/l, p=0,029). There was a significant difference between male athletes in swimming and football (30,6µg/l; 51,3µg/l, p<0,0001) and between football and volleyball (51,3µg/l; 37,6µg/l, p=0,047). Female athletes of cross-country skiing and volleyball also showed a significant difference in the mean of ferritin (41,5µg/l; 21,0µg/l, p=0,012). The longitudinal study showed a significant increase of ferritin in male athletes over time from 44 µg/l over 47,4 µg/l to 52,3 µg/l and in female athletes from 36,7 µg/l over 37,1 µg/l to 43,6µg/l. Analysis of subgroups showed higher means of ferritin in athletes of high dynamic sports. No correlation between ferritin and subjective parameters nor between ferritin and creatine kinase could have been examined because of too little collection of data.

Conclusion:

Ferritin cutoff of 30 µg/l seems to be proper for athletes. Athletes do have higher prevalence of iron deficiency without anemia. Results of athletes in different sports and longitudinal analysis are contrary to results of previous data. There is a need to do more prospective studies.

1. Einleitung:

Leistungssport ist geprägt durch physische und psychische Belastungen für den Körper der Athletinnen und Athleten. Diese Belastungen sollten immer in Balance mit Regeneration und Erholung stehen, um eine gute Leistungsfähigkeit erhalten zu können. Im Entwicklungsalter, einer höchst vulnerablen Phase des Athleten, ist dies von besonderem Interesse, um den Weg in den Spitzensport zu ebnen.

Es ist hinlänglich bekannt, dass ein Eisenmangel bei Erwachsenen zu vermehrter Müdigkeit und zu reduzierter physischer und mentaler Leistungsfähigkeit führt (1-4). Auch zeigen Studien an erwachsenen AthletInnen, dass Eisensubstitution bei einem Eisenmangel ohne Anämie (EoA) eine Leistungssteigerung hervorruft (2, 5, 6). Erwachsene LeistungssportlerInnen zeigen zudem höhere Eisenumsätze als die Normalbevölkerung. Diese sind durch muskuläre und gastrointestinale Läsionen sowie durch eine erhöhte Eisenausscheidung über Urin und Schweiß erklärbar (7-9).

Daten zu dieser Thematik aus dem Nachwuchsleistungssportbereich wurden bisher mittels zweier Querschnittstudien erhoben. Dabei untersuchten Koehler et al. 96 Athleten und 97 Athletinnen im Alter von elf bis 25 Jahren. Es konnten keine Leistungsunterschiede zwischen AthletInnen mit verringertem und AthletInnen mit normalem Eisenspeicher gezeigt werden. Unter den Athletinnen zeigte sich eine signifikant höhere Eisenmangelprävalenz als bei Athleten. Diese konnte mit einem niedrigeren Eisengehalt der Nahrung assoziiert werden. Insgesamt wurden AthletInnen aus 24 verschiedenen Sportarten eingeschlossen. Es konnten hierunter keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (10).

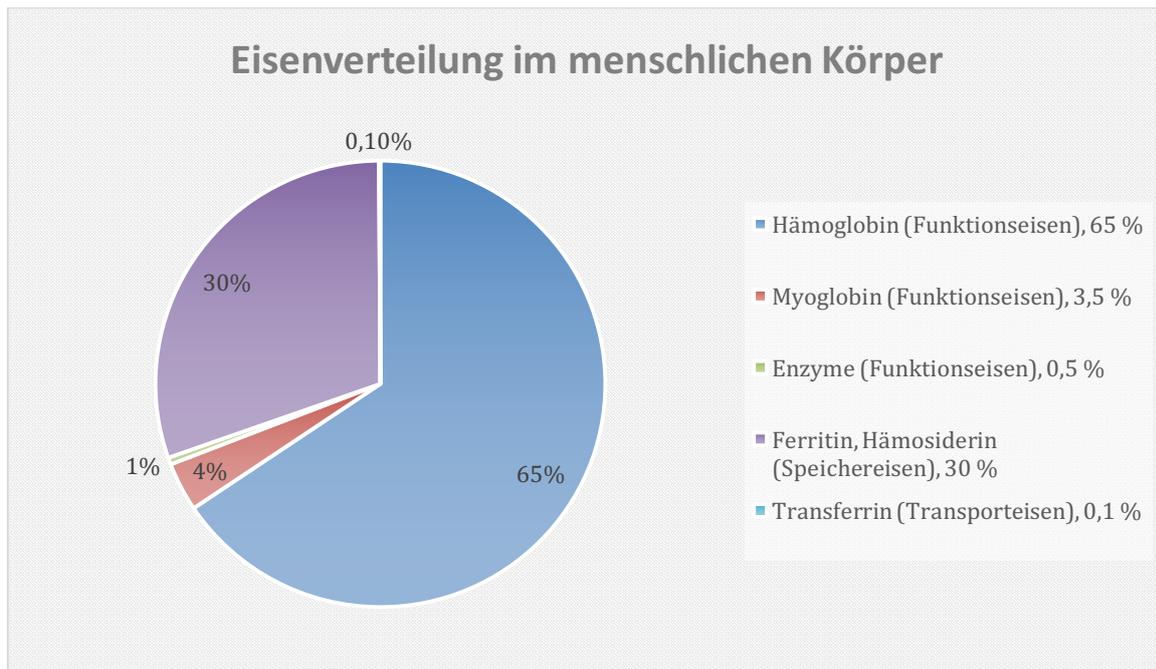
Die zweite Studie von Constantini et al. untersuchte 23 TurnerInnen und verglich diese mit 45 AthletInnen der Bereiche Schwimmen, Tennis und Tischtennis. Die Turner zeigten signifikant höhere Eisenmangelprävalenzen gegenüber den Athleten der anderen Sportbereiche (11).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bisher nur unzureichend standardisierte Untersuchungen von Nachwuchsleistungssportlern zum Thema Eisenstoffwechsel gibt. Dementsprechend fehlen belastbare altersabhängige Referenzbereiche. Um Korrelationen herstellen zu können, bedarf es außerdem der Längsschnittdatenanalyse.

Zu untersuchen gilt nun, ob die oben genannten Erkenntnisse aus dem Erwachsenensport auch auf jugendliche AthletInnen übertragbar sind. Welche Veränderungen bedingen dabei eine verminderte Leistungsfähigkeit? Dazu werden hämatologische und laborchemische Parameter des Eisenstoffwechsels von 274 AthletInnen im Quer- und Längsschnitt analysiert und mit einem Kontrollkollektiv verglichen. Unter gleichzeitiger Betrachtung der individuellen Kreatinkinasewerte, könnte ein möglicher Zusammenhang zwischen Muskelläsion und Eisenspeicherentleerung dargestellt werden. Des Weiteren ist es interessant, die Dynamik der Ferritinwerte im Längsschnitt zu betrachten und mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Sportartgruppen sowie verschiedenen Trainingsphasen zu eruieren.

1.1 Eisenstoffwechsel

Eisen ist ein überlebenswichtiges Metall für den Menschen. Es spielt bei über 180 biochemischen Reaktionen eine tragende Rolle. Hervorzuheben ist dabei die Sauerstoffbindungskapazität über das Häm- und Myoglobin. Des Weiteren ist Eisen ein wichtiger Faktor bei der Entgiftung und Immunabwehr über Elektronentransport bei katalytischen Redoxreaktionen (Cytochrom P450, Katalase, Peroxidase). Eine Beteiligung an der ATP-Herstellung mittels oxidativer Phosphorylierung stellt eine weitere wichtige Funktion dar (12). Wie das Eisen im menschlichen Körper verteilt vorliegt, zeigt Grafik eins.



Grafik 1 – Eisenverteilung im menschlichen Körper (13)

Der menschliche Körper verfügt über einen Gesamteisengehalt von durchschnittlich 4 Gramm bei Männern und 2,5 Gramm bei Frauen. Der durchschnittliche tägliche Eisenverlust über den Gastrointestinaltrakt liegt bei 1mg für Männer. Frauen haben durch den zusätzlichen menstrualen Verlust einen täglichen Eisenverlust von 2mg.

Dieser sollte durch die tägliche Nahrungszufuhr ausgeglichen werden. Der durchschnittliche Eisengehalt der Nahrung westlicher Industrieländer beträgt ungefähr 15mg pro Tag. Davon werden normalerweise nur 0,5-2mg täglich aufgenommen. Dies kann jedoch bei erhöhtem Bedarf bis um das 20-fache gesteigert werden (14).

1.1.1 Eisenresorption und Eisentransport

In der Nahrung liegt Eisen häufig in dreiwertiger Form vor. Dieses muss im Darm in die resorbierbare zweiwertige Form reduziert werden. Dies geschieht mithilfe der membrangebundenen Ferrireduktase oder durch Vitamin C der Nahrung. Resorptionsfördernd wirken somit die Kombination aus fleischreicher Kost und reduzierenden Vitaminen aus

Obst und Gemüse. Resorptionshemmend dagegen wirkt beispielsweise die Phytinsäure. Diese kommt in Hülsenfrüchten, Getreide und Ölsaaten als Phosphat- und Kationenspeicher vor. Eisen wird außerdem von den in Tee und Kaffee vorkommenden Polyphenolen gebunden und ist dann für den Körper nicht mehr resorbierbar (15).

Über den divalenten Metalltransporter 1 der Enterozyten des Duodenums und des oberen Jejunums kann das zweiwertige Eisen resorbiert werden.

Im Zytoplasma der Enterozyten wird das Eisen über Coeruloplasmin in die dreiwertige Form oxidiert. Bei erhöhtem Eisenbedarf gelangt das Eisen über Ferroportin in die Blutbahn. So kann es über Transferrinbindung zu Zielorganen transportiert werden. Reguliert wird diese Verteilung mittels Drosselung der Hpcidinproduktion der Leber. Ist demgegenüber ausreichend Eisen im Körper vorhanden, wird mehr Hpcidin produziert. Hpcidin hemmt dann den Eisentransporter Ferroportin und die Transferrinrezeptoren der Zellen. Das Eisen verbleibt Ferritin-gebunden in den Enterozyten (16).

1.1.2 Laborchemische Parameter des Eisenstoffwechsels

Im Folgenden sind wichtige laborchemische Parameter des Eisenstoffwechsels hinsichtlich ihrer Funktion und Aussagekraft sowie beeinflussenden Faktoren und ihrer Referenzbereiche beschrieben.

1.1.2.1 Serumeisen

Serumeisen ist das zu sehr geringen Teilen vorkommende freie Eisen im Blutserum. Da es nahrungsabhängig und zirkadian über den Tag sehr stark schwankt, spielt es für die Bestimmung der Gesamtkörpereisenreserven nahezu keine Rolle. Es ist außerdem präanalytisch störanfällig - durch eine Blutentnahme-bedingte Hämolyse kann es zu falsch hohen Serumeisenwerten kommen. Es wird lediglich zur Berechnung der Transferrinsättigung bestimmt (17).

Tabelle 1: Referenzbereich Serumeisen des verwendeten Referenzlabors TU München

	Serumeisen in $\mu\text{g/dl}$
männlich	70 - 180
weiblich	60 - 180

1.1.2.2 Transferrin

Transferrin ist ein Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert wird und als Transportprotein des Eisens im Blutplasma fungiert. Die Serumtransferrinkonzentration wird langfristig konstant aufrechterhalten. Es gibt hier keine wesentlichen kurzfristigen Schwankungen, wie vergleichsweise beim Serumeisen. Der Transferrinwert kann jedoch durch verschiedene Einflussgrößen erhöht sein. Beispielsweise bei akuter Hepatitis, bei einer Eisenmangelanämie oder durch Medikamenteneinnahme, wie Östrogen oder Kontrazeptiva sowie während der Schwangerschaft. Erniedrigungen treten bei Leberzirrhose, beim nephrotischen Syndrom, bei Entzündungen oder bei hereditärem Fehlen (Atransferrinämie) auf (17).

Tabelle 2: Referenzbereich Transferrin

	Transferrin in mg/dl
Männer	170 - 330
Frauen	160 - 350

(18)

1.1.2.3 Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung errechnet sich aus der Transferrin- und Serumeisenkonzentration. Dabei kann jedes Transferrinmolekül maximal zwei dreiwertige Eisenatome binden. Normalerweise sind die Bindungsstellen nicht voll gesättigt. Das bedeutet, dass die totale Eisenbindungskapazität normalerweise nicht voll ausgeschöpft wird. Da die Sättigung von der Serumeisenkonzentration abhängt, unterliegt diese größeren tageszeitlichen Schwankungen und ist daher nicht zur alleinigen Beurteilung der Gesamteisenreserven heranzuziehen. Sie kann bei hämolytischer, anaplastischer und makrozytärer, hyperchromer Anämie sowie bei Hämochromatose erhöht sein. Eine erniedrigte Sättigung stellt einen der ersten Marker für einen funktionellen oder absoluten Eisenmangel dar (19-21).

Tabelle 3: Referenzbereich Transferrinsättigung

	Transferrinsättigung in %
Erwachsene	20 - 40

(21)

1.1.2.4 Löslicher Transferrinrezeptor

Transferrinrezeptoren (TfR) finden sich in allen menschlichen Zellen des Körpers. Sie sind nötig für die Aufnahme des an Transferrin gebundenen Eisens in die Zelle. Lösliche Transferrinrezeptoren (sTfR) stellen Spaltprodukte der extrazellulären Domäne der TfR dar und sind direkt proportional zu diesen. Somit geben sie Aufschluss über den TfR-Bestand der Zellen. Dieser Bestand kann Rückschluss auf den momentanen Eisenbedarf aller Zellen geben. Besteht ein erhöhter Eisenbedarf der Zellen, finden sich vermehrt TfR auf den Zelloberflächen und somit vermehrt sTfR im Serum. Sind die Zellen an Eisen gesättigt, verhält es sich dazu entgegengesetzt. Die Serumwerte unterliegen dabei keinem Einfluss von Akut-Phase-Reaktionen, Infektionen oder chronischen Erkrankungen. Somit ist dies ein verlässlicher Faktor zur Erfassung der Eisenstoffwechsellage besonders der Menschen, die von einem dieser Einflüsse betroffen sind (22, 23).

Tabelle 4: Referenzbereich löslicher Transferrinrezeptor

	sTfR in mg/l
12-16 Jahre	0,84 – 1,97

(24)

1.1.2.5 Ferritin

Ferritin dient der intrazellulären Speicherung von Eisen. Wird Eisen in eine Zelle aufgenommen, wird die Synthese von Apoferritin, dem eisenfreien Ferritinanteil, angeregt. Dabei wird ein repräsentativer Anteil als Serumferritin ins Blut freigegeben. Dieser gibt Aufschluss über den Gesamtkörpereisenspeicher. Dabei entspricht in der Regel 1 Nanogramm pro Milliliter Serumferritin ungefähr 10 Milligramm Eisenreserve (16). Bei akuter Infektion, Traumata, hepatozellulärem Schaden oder Tumoren steigt der Serumferritinwert an, da es im Sinne der unspezifischen Abwehr auch als Akute-Phase-Protein funktioniert. Somit kann der Ferritinwert in diesem Fall keinen Aufschluss über den Eisenspeicher geben. Es gilt daher, den Ferritinwert immer in Kombination mit anderen Entzündungsparametern, wie beispielsweise CRP zu betrachten (17).

Tabelle 5: Referenzbereich Ferritin des verwendeten Referenzlabors TU München

	Ferritin in ng/ml
männlich	18 - 360
weiblich	> 13

1.1.2.6 Ferritinindex

Der Ferritinindex ist ein Maß für die Eisenreserve und lässt sich aus dem Quotienten aus löslichem Transferrinrezeptor und Logarithmus des Ferritins berechnen. Die Bestimmung ist sinnvoll, wenn der Ferritinwert, aufgrund einer stattfindenden Entzündungsreaktion, keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf die Eisenreserve gibt (25).

Tabelle 6: Ferritinindex-Cut-Off-Wert als Hinweis auf unzureichende Eisenversorgung

	Ferritinindex-Cut-Off
CRP < 5	> 3,2
CRP > 5	> 2

(25)

1.1.2.7 Hepcidin

Hepcidin ist ein regulatorisches Protein des Eisenstoffwechsels, das von Hepatozyten gebildet wird. Bei Entzündung oder hohem Eisenspiegel wird die Produktion hochreguliert, wohingegen sie bei niedrigem Eisenspiegel gedrosselt wird. Hepcidin wirkt hemmend auf das Transportprotein Ferroportin, wodurch die Eisenverteilung im Körper verhindert wird. (26)

Tabelle 7: Referenzbereich Hepcidinlevel in Normalbevölkerung

	Hepcidinlevel in nM
Männer 18-24	2,3 – 17,8
Frauen 18-24	0,7 – 10,5
Männer 55-59	0,4 – 24,8
Frauen 55-59	0,8 – 21,7

(26)

1.1.2.8 Retikulozytenhämoglobin

Ein Retikulozyt ist die noch unreife direkte Vorläuferzelle eines Erythrozyten. Der Anteil dieser im peripheren Blut beträgt 0,5 – 1,5 Prozent. Sie zirkulieren etwa ein bis zwei Tage im Blut. Ihre Bildung aus den eisenaufnehmenden Erythroblasten beträgt außerdem nur wenige Tage. Deshalb stellt die Messung ihres Hämoglobingehaltes einen frühen Marker für einen funktionellen Eisenmangel dar (27, 28).

Tabelle 8: Referenzbereich Retikulozytenhämoglobin in der Normalbevölkerung

	Retikulozytenhämoglobin Referenzbereich in pg
Normalbevölkerung	28 - 35

(27)

1.1.2.9 Zinkprotoporphyrin

Zinkprotoporphyrin (ZnPP) entsteht anstelle des Häms in den Erythrozyten, wenn für dessen Synthese nicht genügend Eisen zur Verfügung steht. Wenn diese Erythrozyten durch neue ersetzt werden, gelangt das ZnPP ins Blutserum und kann somit laborchemisch bestimmt werden. Somit kann man einen funktionellen Eisenmangel sehr sensitiv bestimmen. Zu beachten ist jedoch die zeitliche Verzögerung dieser Diagnosestellung (29).

Tabelle 9: ZnPP-Cut-Off-Werte zur Einschätzung der Eisenverwertung

	ZnPP-Cut-Off in mcmol/mol Häm
Normalwert	< 30 (+/- 6)
Eisenmangelanämie	> 100 (+/- 16)

(29)

1.2 Eisenstoffwechselstörungen

1.2.1 Definition und Prävalenz Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Ein Eisenmangel ist durch eine Verminderung der totalen Eisenmenge im Körper definiert.

Er stellt mit einer Prävalenz von über 30 % weltweit die häufigste Ernährungsstörung dar (21). Unterscheiden kann man dabei den unkomplizierten Eisenmangel, bei dem die Eisenspeicher leer sind, von einem funktionellen Eisenmangel, bei dem die vorhandenen Eisenspeicher nicht suffizient genutzt werden können (21).

Der unkomplizierte Eisenmangel stellt die häufigste Anämieursache dar und kann grob in zwei ineinander übergehende Stadien unterteilt werden. Zunächst liegt ein reiner Speichereisenmangel vor, der aufgrund erniedrigter Eisenzufuhr, erhöhtem Eisenverlust bzw. erhöhtem Eisenumsatz entsteht, ohne dass die Erythropoese davon beeinträchtigt wird. Es können bereits Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, verringerte körperliche Leistungsfähigkeit oder kognitive Störungen auftreten. Dieser Zustand wird auch als Eisenmangel ohne Anämie (EoA) oder „nonanemic iron deficiency“ (NAID) bezeichnet.

Erschöpfen sich weiterhin die Eisenspeicher kommt es zu Auswirkungen auf die Blutbildung. Anfangs zeigt sich dies mittels einer normozytären, normochromen Anämie. Hält der Eisenmangelzustand an, findet man mikrozytäre und hypochrome Erythrozyten im Blut (30, 31). Man nennt diesen Zustand Eisenmangelanämie.

Im Gegensatz dazu verfügt der Körper bei einem funktionellen Eisenmangel über ausreichend Eisenreserven. Diese können vom Körper aber nicht für die Erythropoese genutzt werden. Auch hier entstehen hypochrome, mikrozytäre Erythrozyten. Im englischen Sprachgebrauch wird dies auch „iron deficient erythropoiesis“ (IDE) genannt. Diese tritt häufig in Kombination mit akuten oder chronischen Entzündungen auf. Sie wird daher auch „anemia of chronic disease“ (ACD) genannt. Um einen funktionellen Eisenmangel diagnostizieren zu können, bedarf es der Betrachtung des roten Blutbildes mit Retikulozytenhämatokrit, des Ferritins, des löslichen Transferrinrezeptors, der Transferrinsättigung und des Zinkprotoporphyrins (27, 32).

1.2.2 Grenzwerte Eisenmangel

Die aktuellste Übersichtsarbeit zum Thema Diagnostik des Eisenmangels von Peyrin-Biroulet et al. von 2015 zeigt, wie uneinheitlich die Grenzwerte für Ferritin in der Literatur sind. In diesem Review wurden 29 Diagnoseleitfäden gegenübergestellt und beurteilt. In allen Leitfäden wurde Ferritin als diagnostischen Parameter für einen Eisenmangel empfohlen. Ferritinreferenzwertbereiche variierten dabei von 12 bis 200 µg/l für einen absoluten und von 100 bis 800 µg/l für einen funktionellen Eisenmangel. Als Konsens des Reviews generierten die Autoren einen Ferritin-Cut-Off-Wert von 100 µg/l für einen absoluten Eisenmangel. Sie gehen davon aus, dass eine Zelle ohne suffizienten Eisenvorrat kein weiteres Ferritin bilden wird und somit ein Grenzwert von 100 als effektiv eingeschätzt werden kann. Fast die Hälfte aller Diagnoseleitfäden empfahlen auch die Erhebung der Transferrinsättigung als Alternative oder als zusätzlichen Parameter zur Eisenstatus-Beurteilung. Die zusätzliche Bestimmung des sTfR wurde vor allem für Kinder unter 3 Jahren und Schwangere empfohlen. Um einen funktionellen von einem absoluten Eisenmangel unterscheiden zu können, sollte neben Ferritin noch die T_{sat} betrachtet werden (21). In Tabelle zehn sind einige Ferritin-Grenzwerte aus der Literatur dargestellt.

Tabelle 10: Ferritin-Grenzwerte in der Normalbevölkerung

	Quellen	Cut-Off-Werte Ferritin in µg/l
Kinder	WHO (29)	12
	Canadian CPSP (33)	10
Erwachsene	British BCG (34)	12
	WHO (35)	15
	Mast (36)	30
	American AAFP (37)	45
	Peyrin-Biroulet (21)	100

Für weibliche Athleten verschiedener Sportartbereiche finden sich die in der Tabelle elf dargestellten Grenzwerte. Sie variieren zwischen zwölf und 35 Mikrogramm pro Liter. Auffällig ist die hohe Eisenmangelprävalenz unter Läuferinnen. Die untersuchten Athletinnen waren durchweg über 18 Jahre alt. Bildet man den Durchschnitt der verwendeten Ferritin-Cut-Off-Werte kommt man auf 17,75 µg/l. Vergleichendes für Athleten ist in Tabelle zwölf mit einer Studie abgebildet, die einen Cut-Off-Wert von 18 µg/l verwendete.

Tabelle 11: Mittleres Serumferritin und Eisenmangelprävalenz im Querschnitt bei Athletinnen

Erstautor	Studienpopulation	Mittleres sFer (µg/l)	Cut-Off-Wert (µg/l)	Eisenmangelprävalenz
Pate (38)	Läuferinnen (n=111)	26 +/- 21	< 20	50 %
Spodaryk (39)	Athletinnen (n=40)	40 +/- 11	< 20	20 %
Sinclair (40)	Freizeitsportlerinnen (n=72)	27 +/- 28	< 16	29 %
Gropper (41)	Cross-Country-Läuferinnen (n=9)	38 +/- 38	< 12	22 %
Di Santolo (42)	Athletinnen (n=70)	24 +/- 17	< 12	27 %
Ostojic (43)	Läuferinnen (n=15)	27 +/- 12	< 12	20 %
Woolf (44)	Athletinnen (n=28)	32 +/- 28	< 12	21 %
Milic (45)	Athletinnen (n=359)	41 +/- 22	< 22	18 %
Koehler (10)	Athletinnen (n=97)	35 +/- 22	< 35	57 %
DellaValle (46)	Ruderinnen (n=165)	nb	< 20	27 %
Auersperger (47)	* Läuferinnen (n=14)	nb	< 20	50 %
Alaunyte (48)	** Läuferinnen (n=11)	30 +/- 21	< 12	36 %

* Längsschnittstudie; ** Interventionsstudie; nb = nicht bestimmt;

Tabelle 12: Mittleres Serumferritin im Querschnitt bei Athleten

Erstautor	Studienpopulation	Mittleres sFer (µg/l)	Cut-Off-Wert (µg/l)
Meyer (49)	Fußballer (n=176)	60	< 18

1.2.3 Hämatologische Parameter Eisenmangelanämie

In Tabelle 13 sind die hämatologischen Grenzwerte für die mikrozytäre, hypochrome Eisenmangelanämie nach Altersklassen und Geschlechtern aufgelistet.

Tabelle 13: Cut-Off-Werte Eisenmangelanämie nach Alter und Geschlecht

	< = 11j	12 – 14 j	> 15 j, w	>15 j, m
Hämoglobin (g/dl)	11,5	12,0	12,0	13,0
MCV (fl)	76	77	78	79
MCH (g/dl)	26	26	26	27
Hämatokrit l/l	0,34	0,36	0,36	0,39

j = Jahre ; m = männlich ; w = weiblich

1.2.4 Diagnostik von Eisenstoffwechselstörungen

Die folgende Tabelle zeigt die labordiagnostischen Unterscheidungsmerkmale vier häufiger Eisenstoffwechselstörungen: Eisenmangel ohne Anämie, Eisenmangelanämie und funktionelle Eisenmangelanämie bei chronischer Entzündung mit und ohne Eisenmangel. Ob bei der ACD ein funktioneller Eisenmangel bei Eisenverteilungsstörung oder ein Funktionseisenmangel vorliegt, lässt sich mithilfe der Bestimmung von sTfR differenzieren.

Tabelle 14: Unterscheidung von Eisenstoffwechselstörungen anhand Laborparameter

Laborparameter	EoA	Eisenmangel-Anämie	ACD ohne Eisenmangel	ACD mit Eisenmangel
Serumeisen	n - ↓	↓	↓	↓
Ferritin	↓	↓	↑	↑
Transferrin	n - ↑	↑	n - ↓	n - ↓
Tsat	↓	↓	n - ↓	n - ↓
sTfR	↑	↑↑	↓	↑
ZnPP	n - ↑	↑↑	↑	↑
Hämoglobin	n	↓	↓	↓
MCV	n	↓	↓	↓
MCH	n	↓	↓	↓
Retikulozyten-Hb	n	↓	↓↓	↓↓

n = normal

1.2.5 Klinische Bedeutung des Eisenmangels

Wie bereits erwähnt, können bei einem EoA Allgemeinsymptome auftreten. Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage dazu dargestellt.

Dass Eisenmangel zu Fatigue – einer übermäßigen Müdigkeit – führt, kann mithilfe von drei Studien belegt werden. Woods et al., Vaucher et al. und Verdon et al. zeigten in ihren doppelblinden Studien, dass Eisensubstitution zu einer signifikanten Verbesserung der Fatigue führt. Diese Aussage ist jedoch nicht allgemeingültig, da fast ausschließlich Frauen in diesen Studien untersucht wurden. Lediglich sechs männliche Läufer wurden in der Arbeitsgruppe Woods et al. miteingeschlossen. Diese Anzahl ist jedoch zu gering, um eine generelle Aussage für Männer treffen zu können (4, 50, 51).

Dass Eisenmangel zu einer Einschränkung der Immunantwort führen kann, ist anhand der Stellung des Eisens in Zellen des Abwehrsystems nachvollziehbar. Ekiz et al. konnten mit ihrer Studie zeigen, dass Kinder mit einer Eisenmangelanämie eine geringere phagozytäre Aktivität der Monozyten sowie verminderte IL-6-Serumspiegel aufweisen. Außerdem zeigten die Neutrophilen Granulozyten eine geringere Aktivität in ihrem antioxidativen Stresssystem und somit eine Einschränkung ihrer Fähigkeit, körperfremde Stoffe zu schädigen (52). Die humorale Immunantwort scheint demnach durch eine Eisenmangelanämie geschwächt zu sein. Demgegenüber zu setzen ist das Ergebnis der

prospektiven Fall-Kontroll-Studie von Duport et al.. Hier wurden insgesamt 865 menstruierende Frauen über 2 Jahre mittels Gesundheitsfragebögen begleitet. Es konnten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Frauen mit EoA und der Kontrollgruppe in Bezug auf das subjektive Krankheitsgefühl sowie der Anzahl der aufgetretenen Infektionen gezeigt werden (53). Dies könnte bedeuten, dass es erst durch eine manifeste Eisenmangelanämie zu Einschränkungen des Immunsystems kommt. Allerdings wurde in der Studie auch diskutiert, dass dieses Ergebnis möglicherweise auf einen „healthy volunteer effect“ zurückzuführen sei. Dabei spekuliert man, dass überwiegend „sich gesundühlende Frauen“ freiwillig an der Studie teilnahmen. Diese bilden eine Subgruppe der Bevölkerung und sind somit nicht repräsentativ für alle Frauen.

Es lassen sich keine vergleichbaren Studien mit männlichen Probanden finden. Frauen weisen menstruationsbedingt eine höhere Eisenmangelprävalenz auf und werden somit bevorzugt untersucht (54).

Im Review von Greig et al. von 2013 wurden zehn Studien zu dem Thema Eisenmangel, Kognition und mentale Gesundheit bei Frauen im gebärfähigen Alter untersucht. Drei dieser Studien zeigten geringere kognitive Fähigkeiten und eine verminderte mentale Gesundheit bei Frauen mit Eisenmangel zu Studienbeginn. Sieben der zehn Studien zeigten eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach Eisensubstitution. Die Autoren diskutierten, dass eine evidente Aussage in diesem Zusammenhang jedoch nicht getroffen werden kann, aufgrund großer Heterogenität der Studien. Die zum Teil schlechte Qualität wurde zusätzlich kritisiert. Drei der Studien waren beispielsweise nicht randomisiert kontrolliert. Die Variabilität der Studienpopulationsgrößen war teilweise zu groß. Außerdem waren die Ferritin-Cut-Off-Werte sowie die Ein- und Ausschlusskriterien sehr unterschiedlich zueinander gewählt (55).

Leonard et al. untersuchten 2014 ebenfalls in ihrer randomisiert kontrollierten Interventionsstudie, welchen Einfluss der Eisenstatus auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Frauen hat. Sie zeigten eine Verbesserung der Reaktionsschnelligkeit in den Eisensubstitutionsgruppen im Gegensatz zu den Placebo-Kontrollen. Außerdem verbesserten sich die Aufmerksamkeit, die Wiedererkennungsfähigkeit sowie die Reaktionsschnelligkeit unter den Frauen, die ihren Ferritinwert aufbesserten. Allerdings war die Studienpopulation mit 24 Frauen zu klein gewählt, um evidente Aussagen zu dieser Thematik treffen zu können (56). Weitere Untersuchungen mit größeren Studienpopulationen sind deshalb von Interesse.

1.2.6 Bedeutung Eisen im Sport

Aufgrund der Stellung des Eisens im Sauerstofftransport liegt es nahe, dass Eisen auch wichtig für die sportliche Leistungsfähigkeit ist.

DellaValle et al. zeigten dass Ruderinnen mit einem EoA signifikant langsamer ruderten als Sportlerinnen mit normalem Eisenhaushalt (46).

Die im Review von Haas et al. diskutierten Studien zeigten einen strengen kausalen Zusammenhang von Eisenmangelanämie und Verminderung der aeroben Kapazität sowie einer Verminderung der Ausdauerfähigkeit. Dieser Zusammenhang lässt sich aufgrund reduzierter Sauerstofftransportkapazität bei Anämie nachvollziehen. Alle Sta-

dien des Eisenmangels hatten Auswirkungen auf den Energieumsatz sowie einen negativen Einfluss auf die freiwillige physische Aktivität. Bei der IDA ist dabei die Arbeitsleistung gravierender verringert als beim EoA, wobei der EoA generell häufiger vorkam. Keine der untersuchten Studien zeigte eine Beeinträchtigung der aeroben Kapazität bei EoA. (1)

Die Querschnittanalyse von Khaled et al. untersuchte die rheologischen Auswirkungen von unterschiedlichen Serumferritinwerten bei Sportlern. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Serumferritin und Blutviskosität. Athleten mit einem EoA hatten eine höhere Blutviskosität. Dies hat eine Verschlechterung der Fließfähigkeit des Blutes zur Folge. Zudem gaben die Sportler mit einem EoA häufiger das subjektive Gefühl der sportlichen Überforderung an (57).

Das Übersichtspaper zu Ernährungsempfehlungen bei Sportlern von Thomas et al. zeigt, dass ein EoA und eine IDA die Muskelfunktion und damit die Arbeitskapazität negativ beeinträchtigen können. Sie empfehlen vor allem Eisenmangelgefährdete Sportler, wie z.B. Ausdauerläufer, vegetarische Athleten oder Blutspender, regelmäßig laborchemisch zu kontrollieren (58).

Der IOC empfiehlt regelmäßige Kontrollen vom kleinen Blutbild bei Athletinnen und Ferritinkontrollen bei AusdauersportlerInnen (59).

1.2.7 Einfluss Sport auf Laborparameter

1.2.7.1 Verdünnungsanämie

Sport kann zu einer Verdünnungsanämie, im englischen „dilutional pseudoanaemia“ genannt, führen. Hiervon sind vor allem Hochleistungssportler und Ausdauerathleten betroffen (60). Es kommt nach trainingsbedingtem Flüssigkeitsverlust sekundär zu einer erhöhten Flüssigkeitsaufnahme. Dadurch verdünnt sich das massenmäßig gleichbleibende Hämoglobin und auch Serumferritin. Dieser Effekt hält drei bis fünf Tage an. Ein Erklärungsansatz hierfür ist die bessere Fließfähigkeit des Blutes bei verringerter Viskosität. Dies führt über ein erhöhtes Herzminutenvolumen zu einer besseren Sauerstoffversorgung der Zielorgane (61).

1.2.7.2 Belastungsinduzierte Hämolyse

Intravasale Hämolyse wird durch biomechanischen Stress, beispielsweise durch Fußerschütterung bei Elite-Langstrecken-LäuferInnen, ausgelöst (62). Bei AthletInnen aus den Bereichen Schwimmen, Triathlon und Aerobic fand man gleiche Ergebnisse (63-65). Dabei gilt, je intensiver das Training, desto bedeutender die intravasale Hämolyse. In der Regel wird das freiwerdende Hämoglobin von Haptoglobin gebunden und zur Leber transportiert, wo es von Hepatozyten recycelt wird (66). Wird die Recyclingkapazität der Leber überschritten, resultiert eine Hämoglobinurie mit einem Eisenverlust. Sekundär kann eine Eisenmangelanämie resultieren (67). Dies zeigte sich beispielsweise bei sieben von 30 Triathleten nach einer Olympischen Distanz (63). Bei der belastungsinduzierten Hämolyse handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Deshalb

müssen bei erniedrigtem Haptoglobin immer zuerst andere Hämolyseursachen ausgeschlossen werden, bevor diese Diagnose gestellt werden kann (60).

1.2.7.3 Vermehrter Eisenverbrauch

Sportler haben einen erhöhten Eisenbedarf durch erhöhten Eisenverlust bzw. –verbrauch. Eisen kann über den Gastrointestinaltrakt verloren gehen. Dies zeigten Baska et al. in ihrer prospektiven Studie nach einem 100 Meilenlauf. 30 von 35 Läufer zeigten einen positiven Haemocult-Test nach dem Rennen. Diese hatten zudem signifikant häufiger abdominelle Krämpfe und Durchfälle während des Wettkampfs (7).

Das Übersichtspaper von Jones et al. zeigt eine erhöhte Hämaturieprävalenz unter SportlerInnen. Pathophysiologisch werden verschiedene Theorien diskutiert. Dabei sind Sportintensität und Sportdauer korrelativ zu betrachtende Einflussfaktoren (8).

Des Weiteren ist ein Eisenverlust auch über den Körperschweiß möglich. Jedoch soll dies nur einen marginalen Effekt auf die Gesamteisenmenge des Körpers haben (9).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass AthletInnen einen belastungsbedingt erhöhten Eisenumsatz aufweisen, der über die Nahrung ausgeglichen werden sollte. Falls eine labordiagnostische Erhebung einen Eisenmangel bei Fehlen typischer klinischer Symptome zeigt, sollte man an die belastungsinduzierte Pseudoanämie und Hämolyse denken.

1.3 Bedeutende Studien in der Literatur

Im Folgenden sind bedeutende Quer- und Längsschnittstudien zum Thema Eisen und Leistungssport tabellarisch zusammengefasst. Wichtige Ergebnisse sowie Limitationen sind dabei hervorgehoben.

1.3.1 Querschnitt- und Längsschnittstudien: Eisenmangel Athleten und Normalbevölkerung

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über Querschnittstudien zu Prävalenzen von Eisenmangel bei LeistungssportlerInnen im Gegensatz zur Normalbevölkerung.

Sandström et al. und Haymes et al. zeigen nahezu gleiche Eisenmangelprävalenzen in den beiden Gruppen (68, 69). Malczewska et al. konnte zwar einen signifikanten Unterschied feststellen, dieser ließ sich allerdings durch einen niedrigeren Eisengehalt in der Nahrung der Athleten erklären. Außerdem korrelierte der Eisenmangel unter den Sportlerinnen mit intensiveren und längeren Regelblutungen (70).

Somit entsteht bei Betrachtung dieser drei Studien der Eindruck, dass die Eisenmangelprävalenz unter AthletInnen und Nicht-AthletInnen nahezu gleich ist.

Die Längsschnittstudie von Spodaryk et al. verglich die Dynamik des Eisenstoffwechsels von männlichen Nachwuchsschwimmern und Nicht-Athleten über acht Monate. In diesem Zeitraum absolvierten die Athleten eine Trainings- und eine Wett-

kampfphase. Zu Beginn der Studie waren die Parameter des Eisenstatus beider Gruppen gleich groß. Nach zwei Monaten intensivem Training zeigten die Athleten einen signifikant verminderten Serumferritinwert und einen signifikant erhöhten Serumtransferrinrezeptorwert. Während der Wettkampfphase verstärkte sich diese Ausprägung, die sich zum Saisonende wieder etwas zurückbildete. Diese Veränderungen waren signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten und im Vergleich zu den Nicht-Athleten. Die geschätzten Eisenspeicher und die Hämoglobinwerte der Athleten waren in der Wettkampfphase signifikant niedriger als die der Nicht-Athleten. Bezüglich der Ernährung fand man keine Unterschiede. Dies legt nahe, dass körperliche Belastungen, im Sinne einer Wettkampfphase, die Eisenspeicher belasten können (71).

Es stellt sich nun die Frage, ob dieses Ergebnis auch übertragbar auf Athletinnen und auf andere Sportartbereiche ist.

Tabelle 15: Querschnittstudien zu Prävalenzen Eisenmangel bei Athleten verschiedener Sportarten und Normalbevölkerung					
Erstautor	Messgrößen	n / Studienpopulation	Einschlusskriterien / Messzeiten	Definitionen	Ergebnis
Sandström 2012 Schweden (68)	- Hb - sFe - sFer - Tsat - Ernährung-Fragebogen	149 w, 17 mA 57 Athletinnen 92 Nicht-Athletinnen	A eines Sportgymnasiums verschiedener Sportarten	IDA: Hb < 12 g/dl ID: Hb > 12 g/dl, sFer < 16 µg/l	- ID: 52% A / 48% NA, p>0,3 - IDA: 8,6% A / 3,3% NA, p=0,24 - NA: pos. Korrelation Anzahl Mahlzeiten und sFer
Malczewska 2000 Polen (70)	- Hb - sFer - MCV, MCH - Ernährung-Fragebogen - Menstruation	178 w, 16-20j 126 Athletinnen 52 Nicht-Athletinnen	Athletinnen aus dem Ausdauersport	ID: sFer < 20 µg/l	- ID: 50% A / 26% NA p<0,01, korreliert mit niedrigem Eisengehalt in Nahrung - ID A signifikant stärkere und längere Menses als A mit normalem Eisen, p<0,001 und ↑ Ca in Nahrung
Haymes 1989 USA (69)	- Hb - sFer - sFe - sTfR - Ernährung-Fragebogen	34 w, 20,6 mA 11 Langstrecke 12 Sprint 11 Nicht-Athletinnen		ID: Hb > 12 g/dl, sFer < 12 µg/l, Tsat < 16%	- sFer: L < S (15,8 : 32,8 µg/l), NA keinen signifikanten Unterschied sFer 26,1 µg/l - Hämeisenaufnahme L und NA < S - ID: 1 S
Längsschnittstudie zum Eisenstatus bei Athleten und Normalbevölkerung					
Spodaryk 2002 Polen (71)	- Hb - sFer - sTfR - Ernährung-Fragebogen	44 m, 11,5 mA 22 Athleten (Schwimmer) 22 Nicht-Athleten	Gesund, ohne IDA 4 Messzeiten: - BL - 2 Mo (Max. Leistung Training) - 5 Mo (Wettkampfphase) - 8 Mo (nach Saisonende)	Eisenspeicher: mg/kg geschätzt nach sTfR-sFer-Ratio	- BL Eisenstatus A = NA - ab 2 Mo: sTfR ↑, sFer ↓ A/NA; p<0,05 - 5 Mo: Eisenspeicher ↓ A/NA p<0,05; Hb A<NA - kein Unterschied bzgl. Ernährung
↑ = signifikant vergrößert; ↓ = signifikant erniedrigt; BL = baseline; A = Athleten; Ca = Calcium ; Hb = Hämoglobin; Hkt = Hämatokrit; ID = iron deficiency (Eisenmangel); IDA = iron deficient anemia (Eisenmangelanämie); L = Langstreckenläuferinnen ; m = männlich, mA = mittleres Alter; Mo = Monate NA = Nicht-Athletinnen; S = Sprinterinnen ; sFe = Serumeisen; sFer = Serumferritin; sTfR = löslicher Transferinrezeptor; Tsat = Transferrinsättigung; w = weiblich;					

1.3.2 Eisenmangel in unterschiedlichen Sportarten

Einen Überblick zu Eisenmangelprävalenzen unter Sportlern aus verschiedenen Sportarten gibt Tabelle 16.

Koehler et al. zeigten in ihrer Retrospektivanalyse eine signifikant höhere Eisenmangelprävalenz unter Athletinnen im Vergleich mit Athleten (57%/31%). Dabei wurde der Eisenmangel der Athletinnen mit einem niedrigen Eisengehalt der Nahrung assoziiert. Den Eisenmangel der Athleten konnte man mit einem hohen Energieverbrauch in Verbindung bringen. Der niedrigste Serumferritinwert wurde bei Frauen im Turnen und bei Männern im Kampfsportbereich gefunden. Diese beiden Ergebnisse waren allerdings nicht signifikant (10).

Sinclair et al. zeigten signifikant höhere Prävalenzen von Eisenmangelanämie und Eisenmangel ohne Anämie unter Ausdauersportlerinnen im Gegensatz zu Ausdauersportlern. Insgesamt waren die Prävalenzen unter den Sportlern geringer als ähnliche Studien es zuvor gezeigt haben. Dies wurde von den Autoren auf das höhere Alter ihrer Studienpopulation zurückgeführt. Demnach zeigen besonders die Studien mit Jugendlichen Sportlern höhere Eisenmangelprävalenzen. Außerdem kamen die meisten männlichen Athleten dieser Studie aus dem Radsport. Laut Autoren soll hier die belastungsinduzierte Hämolyse im Gegensatz zu anderen Sportarten vernachlässigbar gering sein (40).

Die größte Studienpopulation zu Eisenstoffwechselfparametern untersuchten Schumacher et al.. Insgesamt wurden 851 männliche Athleten aus den Ausdauerbereichen Laufen und Radfahren sowie aus dem Kraft- und Ballsportbereich untersucht. Bei den Ausdauertrainierten fand man signifikant niedrigere Serumferritinkonzentrationen als bei den Kraft- und Ballsportlern. Dabei waren die Werte der Läufer wiederum signifikant niedriger, als die der Radsportler. Die Haptoglobulinwerte der Läufer waren auch signifikant kleiner als die der Radsportler. Entgegengesetzt dazu verhielt es sich mit dem Transferrin, das bei den Läufern signifikant größer war (72). Zusammengefasst sind dies die Auswirkungen der intravasalen Hämolyse durch die Erschütterung beim Laufen.

Constantini et al. verglichen Eisenstoffwechselfparameter von TurnerInnen mit AthletInnen aus dem Schwimm-, Tennis- und Tischtennisbereich. Es zeigte sich eine besonders hohe Prävalenz von erniedrigtem Hämoglobinwert und erniedrigtem Serumferritinwert unter männlichen Turnern im Vergleich zu den anderen Athleten. Dabei handelt es sich zwar um ein signifikantes Ergebnis, jedoch war die Studienpopulation insgesamt sehr klein. Elf Turnern wurden 32 Athleten gegenübergestellt (11). Trotz Signifikanz könnte es sich somit auch um eine Zufallsverteilung handeln. Das Ergebnis könnte auch durch Unterschiede im Eisengehalt der Nahrung erklärbar sein – dies wurde in dieser Studie jedoch nicht bestimmt. Oder es könnte bedeuten, dass Turner einen höheren Eisenverbrauch als andere Sportler haben.

Tabelle 16: Querschnittstudien zu Prävalenzen Eisenmangel bei Athleten aus unterschiedlichen Sportbereichen und Altersklassen

Erstautor	Messgrößen	n / Studienpopulation	Gruppeneinteilung	Definitionen	Ergebnis
Koehler 2012 Deutschland Retrospektiv (10)	– sFer – Hb – Hkt – Ernährungsprotokoll – VO2max	193, 16,5 mA 97 w 96 m 24 Sportarten	Gymnastik, Team-Ballsport, Rudern, Schwimmen, Triathlon, Kampfsport, Wintersport, Judo, Tennis, Badminton	ID: Hb > 12 g/dl, sFer < 32 µg/l	– ID: 57%w, 31%m; p<0,001; w assoziiert mit weniger Fe-Dichte in Nahrung; p<0,002; m assoziiert mit hohem Energieverbrauch; p=0,009 – ↓ Hb, ↓ Hkt gleich häufig w/m (6.2%w, 7.3%m) (15.5%w, 13.5%m) – RDA Fe w < m p<0,001 (5,75 vs 6,17mg/1000kcal) – niedrigste sFer: w → Gymnastik, m → Kampfsport; p>0,05
Sinclair 2005 USA (40)	– Hb – sFer – Hkt – sTfR	121 Athleten, 27 mA; 18-41j 72 w 49 m	Audauersportler (Laufen, Radfahren, Multi-sport)	IDA: Hb < 12 g/dl w; Hb < 13,6 g/dl m ID: Hb > 12 g/dl w; Hb > 13,6 g/dl m; sFer < 16 µg/l	– IDA: 7w, 1m – ID: 22w, 2m
Schumacher 2002 Deutschland (72)	– Hb – Hkt – sFer – sFe – Transferrin – Haptoglobin	851 m 747 Athleten, 24mA 104 Nicht-Athleten, 30 mA	Ausdauer Kraft Ballsport Ausdauer: Laufen, Rad		– sFer: A<NA, L<R – Transferrin: L>R – Haptoglobin: L<R
Constantini 2000 Israel (11)	– sFer – Hb – sFe – Transferrin	68 Athleten, 12-18j 25 w 43 m G vs NG	Gymnastik (12w, 11m) Schwimmen (6w, 11m) Tennis (4w, 10m) Tischtennis (3w, 11m) Vergleichbare Lifestyles		– w Hb<13g/dl 25% G / 15% NG – m: Hb<14g/dl 45% G / 25% NG – sFer<20 µg/l m: G (36%) / NG (19%)

↑ = signifikant vergrößert; ↓ = signifikant erniedrigt; G = Gymnastikathlet; Hb = Hämoglobin; Hkt = Hämatokrit; ID = iron deficiency (Eisenmangel); IDA = iron deficient anemia (Eisenmangelanämie); j = Jahre; L = Läufer ; m = männlich, mA = mittleres Alter; NA = Nicht-Athleten; NG = Athlet aus den anderen Sportarten ; R = Radfahrer; RDA = recommended daily allowance (empfohlene Tagesmenge);sFe = Serum-eisen; sFer = Serumferritin; sTfR = löslicher Transferrinrezeptor; Tsat = Transferrinsättigung; w = weiblich;

Generell bilden Querschnittstudien lediglich Momentaufnahmen. Um Aufschluss über die Einflüsse des Sports auf die Eisenspeicher und umgekehrt zu gewinnen, bedarf es der Längsschnittuntersuchung. Dies gilt es im nächsten Abschnitt dieser Arbeit genauer zu betrachten.

1.3.3 Längsschnittstudien: Sportler aus verschiedenen Sportarten

Wie verhalten sich die Variablen des Eisenstoffwechsels bei Sportlern nun im Längsschnitt? Wichtige Studien zu diesem Thema sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Reinke et al. untersuchten 20 Ruderer und 10 Fußballer zwischen 20 und 35 Jahren. Gemessen wurden Blutparameter zum Wettkampfsaisonende, nach einer vierwöchigen Erholungsphase, in der mindestens drei Wochen kein Sport getrieben wurde und nach einer fünfwöchigen Vorsaison-Trainingsphase. 27% zeigten einen absoluten Eisenmangel zum Wettkampfsaisonende. Dabei reichte die Erholungsphase in nahezu allen Fällen nicht aus, die erschöpften Eisenspeicher wieder aufzufüllen. Insgesamt zeigten

Fußballer um 34 % niedrigere Serumferritinwerte im Vergleich mit den Ruderern zum Wettkampfsaisonende. Zu den anderen Messzeiten fanden sich dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (73). Das könnte bedeuten, dass Fußballspieler einen höheren Eisenverbrauch während der Wettkampfzeiten als Ruderer haben. Insgesamt ist die Aussagekraft dieser Studie aufgrund ihrer kleinen Studienpopulationsgröße jedoch eingeschränkt.

McClung et al. untersuchten den Einfluss eines neunwöchigen Basic Combat Training auf den Eisenstoffwechsel von 94 Soldatinnen. Nach dem Trainingsprogramm waren Serumferritin und Transferrinsättigung vermindert. Der Hämoglobinwert, die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) und der Transferrinrezeptor waren dagegen erhöht. Die Korrelationsanalyse ergab eine Assoziation der anfänglich gemessenen Transferrinsättigung, des Hämoglobins sowie des RDW mit der Zwei-Meilen-Leistung nach dem neunwöchigen Training. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen einem longitudinalen Serumferritinabfall mit einem ansteigenden Transferrinrezeptor im Serum und einer herabgesetzten Leistung des Zwei-Meilen-Laufs gefunden (6). Die Ergebnisse dieser Studie legen also nahe, dass solch ein Training die Eisenspeicher stark vermindern kann und dies zu einer geringeren Leistung führt.

Ostojic et al. untersuchten 35 Profifußballer über eine gesamte Spielsaison beginnend mit der Saisonvorbereitungsphase. Vor Saisonbeginn war der Hämatokritwert (43 ± 2) signifikant höher als zum Saisonstart (40 ± 3) und zur Mitte der Saison (42 ± 2). Beim Hämoglobin, Serumeisen, Serumtransferrin und bei der Transferrinsättigung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen (74). Dies stellt insgesamt ein konträres Ergebnis zu dem der Gruppe Reinke et al. dar. Ein möglicher Erklärungsansatz wären Unterschiede im Eisengehalt der Nahrung, da jedoch dieser Einflussfaktor in keiner der Studien erfasst wurde, bleibt dies eine Hypothese.

Stejnborn et al. untersuchten Laborparameter von 20 Ruderern nach einem intensiven Training. Einen Tag nach dem Training blieb der Serumferritinwert signifikant erniedrigt sowie der Kreatinkinase- und Myoglobinwert signifikant erhöht. Andere Parameter gingen auf das Ausgangsniveau zurück (75). Dies gibt einen Hinweis auf einen erhöhten Eisenverbrauch durch intensives körperliches Training oder den Effekt der Verdünnung. In keiner der Studien wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Eisenparameter im Längsschnitt untersucht. Viele Sportarten, wie beispielsweise das Laufen, Kampfsport oder Wintersportarten wurden in Hinblick darauf ebenfalls noch nicht untersucht.

Wie kann nun einer Leistungseinschränkung aufgrund eines bestehenden Eisenmangels am besten begegnet werden? Dazu werden einige Interventionsstudien im nächsten Abschnitt betrachtet.

Tabelle 17: Längsschnittstudien zum Eisenstoffwechsel bei Sportlern					
Erstautor	Messgrößen	n / Studienpopulation	Messzeiten	Definitionen	Ergebnis
Stejnborn 2014 Polen (75)	– Hepcidin – sFer, sFe – Hb – sTfR – IL-6 – TNF- α – Myoglobin – CK	20 Ruderer, 21,3 mA, m	Messzeiten: BL, 1Min. und 24h nach 2000m	Beeinflussung des Hepcidinlevel und Eisenparameter durch intensives Training bei Ruderern	– sFer \downarrow nach 24h – alle anderen Werte \uparrow nach 1Min. und \downarrow nach 24h bis auf CK, Myoglobin \uparrow 24h – TNF- α , Hb \rightarrow
Reinke 2010 Deutschland (73)	– sFer – Hb – Tsat	20 Ruderer (21-35j) m 10 Fußballer (20-36j) m	3 Messzeiten: Wettkampfsaisonende, nach Erholungsphase, während Vorsaisontraining	Absolute ID: sFer < 30 μ g/l Funktionelle ID: sFer 30-99 μ g/l oder 100-299 μ g/l und Tsat < 20%	– END: 27% absolute ID, 70% funktionelle ID; geringe, aber nicht signifikante Erhöhung sFer während EP; bei 14% zu allen Messzeiten; dabei Fußballer 34% niedrigere sFer-Werte;
McClung 2009 USA (6)	– sFer – Hb – sTfR – RDW – Tsat	94 Soldatinnen, 20,6 mA	2 Messzeiten: Vor und nach 9 Wo BCT Leistung 2-Meilen-Lauf nach BCT		– nach BCT: sFer \downarrow , Tsat \downarrow , Hb \uparrow , RDW \uparrow , sTfR \uparrow – Tsat, RDW, Hb vor BCT assoziiert mit 2-Meilen-Leistung – Hb, RDW nach BCT assoziiert mit 2-Meilen-Zeit – sTfR prä-, post-BCT mit Laufleistung assoziiert
Ostojic 2008 Serbien (74)	– sFer – Hb – Hkt – sTfR – Tsat	35 Profifußballer, 21,3 mA	4 Messzeiten: Start Vorbereitungsphase, Saisonstart, Mitte der Saison, Saisonende	IDA: Hb < 14 g/dl, sFer < 10 μ g/l, Tsat < 16% ID: Hb > 14 g/dl, sFer < 12 μ g/l, Tsat < 16% Verminderte Eisenspeicher: Hb > 14 g/dl, sFer < 30 μ g/l, Tsat 20-40 %	– Hkt \uparrow VOR / SS, MS, END – Hkt \downarrow SS / MS, END – Hb \rightarrow , sFer \rightarrow , sTfR \rightarrow , Tsat \rightarrow

\uparrow = signifikant vergrößert; \rightarrow = keine Änderung; \downarrow = signifikant erniedrigt; BCT = basic combat training ; BL = baseline; END = Wettkampfsaisonende ; EP = Erholungsphase; h = Stunden; Hb = Hämoglobin; Hkt = Hämatokrit; ID = iron deficiency (Eisenmangel); IDA = iron deficient anemia (Eisenmangelanämie); j = Jahre ; m = männlich, mA = mittleres Alter; MS = Mitte der Saison; RDW = erythrocyte distribution width (Erythrozytenverteilungsbreite) ;sFe = Serumeisen; sFer = Serumferritin; SS = Saisonstart ; sTfR = löslicher Transferrinrezeptor; Tsat = Transferrinsättigung; VOR = Start Vorbereitungsphase ; Wo = Woche;

1.3.4 Interventionsstudien: Eisensubstitution

Es gibt einige randomisiert kontrolliert klinische Studien zu dem Thema Auswirkungen von Eisensubstitution auf die sportliche Leistungsfähigkeit bei Eisenmangel ohne Anämie (Tabelle 18).

Die Studiendesigns unterscheiden sich voneinander und können somit nur bedingt miteinander verglichen werden. Unterschiede liegen in der Größe der Studienpopulation, dem Interventionsintervall, der Applikationsform und der Menge des substituierten Eisens sowie in den erfassten Messgrößen.

Es wurden Athleten aus unterschiedlichen Sportarten, wie Laufsport, Rudern und Freizeitsport untersucht. Dabei handelt es sich überwiegend um Ausdauersportarten.

Bis auf McClung et al. verwendeten alle Studien als Einschlusskriterium einen Hämoglobinwert von über zwölf Gramm pro Deziliter. Die Cut-Off-Werte für einen verminderten Eisenspeicher unterschieden sich allerdings voneinander. Alle Studien zeigten einen signifikanten Anstieg des Serumferritinwerts der Interventionsgruppen nach Intervention. Der Hämoglobinwert blieb dabei überwiegend unverändert. Lediglich Garvican et al. konnten einen Anstieg der Hämoglobinmasse über die sechswöchige Intervention zeigen. Dabei war diese Veränderung besonders bei den Athleten mit ausgeprägtem Eisenmangel ($s\text{Fer} < 35 \mu\text{g/l}$ und $\text{Tsats} < 20\%$ oder $s\text{Fer} < 15$) zu beobachten. Diese Studie zeigte auch eine signifikante Überlegenheit des intravenös applizierten Eisens gegenüber der oralen Zufuhr (76). Die anderen Studien untersuchten entweder die intravenöse Eisenapplikation versus intravenöser Placeboapplikation, oder die orale Eisenzufuhr im Gegensatz zur oralen Placebozufuhr.

McClung et al. untersuchten 219 Soldatinnen über ein achtwöchiges Basic-Combat-Training Programm. Hier wurden auch Frauen mit einer Eisenmangelanämie eingeschlossen. Diese Soldatinnen verbesserten ihre Zwei-Meilen-Laufzeit und ihren Gemütszustand nach der Intervention signifikant (77).

Friedmann et al. zeigten eine signifikant erhöhte VO_2max sowie eine verlängerte Zeit bis zur Erschöpfung und eine erhöhte Sauerstoffaufnahme in der Interventionsgruppe. Es ist die einzige dieser Studien, die junge Nachwuchsleistungssportler untersuchte. Die Athleten waren im Mittel 16 Jahre alt (78). Kontrovers dazu ist das Ergebnis von Burden et al.. Hier blieben VO_2max , die Zeit bis zur Erschöpfung sowie die Laktatschwelle und die Laufökonomie in beiden Gruppen gleich. Allerdings war die Studienpopulation mit 15 Athleten auch sehr klein gewählt (79).

Eine Verbesserung der Stimmung und der Fatigue in der Interventionsgruppe konnte durch Woods et al. gezeigt werden (50).

Schon 2000 zeigten Hinton et al. eine signifikante Verbesserung der fünfzehn-Kilometer-Laufzeit in der Interventionsgruppe im Gegensatz zur Placebogruppe (80).

Keine der Studien konnte Geschlechterunterschiede ausmachen. Allerdings waren dazu die Studienpopulationen meist sehr klein gewählt oder es wurde nur ein Geschlecht untersucht.

Zusammenfassend lässt sich die Aussage treffen, dass vor allem Athleten mit einem ausgeprägten Eisenmangel von einer Eisensubstitution im Hinblick auf ihre Leistungsfähigkeit profitieren. Dabei ist die intravenöse Applikation der oralen Zufuhr überlegen. Somit ist es wichtig die laborchemischen Parameter eines Eisenmangels im Leistungssport zu erheben. Denn einer Einschränkung der Leistungsfähigkeit durch Eisenmangel kann und sollte man mittels Intervention begegnen.

Tabelle 18: Interventionsstudien zur Eisensubstitution auf die sportliche Leistung bei NAID					
Erstautor	Messgrößen	n / Studienpopulation	Einschlusskriterien	Intervention / Messzeiten	Ergebnis
Burden 2015 UK (79) RCT	– VO2max – Eisenstatus – Laufökonomie – Zeit bis zur Erschöpfung	15 Läufer, mA: 21 9 w 6 m	Frauen: Hb > 12 g/dl, sFer < 30 µg/l Männer: Hb > 12 g/dl, sFer < 40 µg/l	1x 500mg Fe-III-Carboxymaltose i.v. (7) vs Placebo 0,9%NaCl i.v. (8) nach BL / BL, Wo 1, Wo 4 BE zusätzlich 1d nach Injektion	– sFer ↑, sFe ↑, Tsat ↑ in IG/PG – Hepcidin ↑ in IG/PG unabh von IL-6 – Hb →, EryIndizes →, VO2max →, Laktat →, Laufökonomie →, Zeit bis zur Erschöpfung → in IG und PG
Woods 2014 Australien (50) RCT	– Eisenstatus – Total fatigue score – Total mood disturbance – 3000m-Zeit – 10x400m-Zeiten	14 Läufer, mA: 29 8 w 6 m	Hb > 12g/dl, sFer 30-100 µg/l	3x 100mg Fe-III-Carboxymaltose i.v. (7) vs Placebo 0,9%NaCl i.v. (7) nach BL, nach 2 Wo und nach 4 Wo / BL, Wo 2, Wo 4, Wo 6	– sFer ↑ IG/PG zu allen Messzeiten ohne Hb-Veränderung – TMD ↓ und TFS ↓ in IG/PG – 3000m Zeit → in IG und PG – 10x400m ↑ in IG Wo2/BL
Dellavalle 2014 USA (5) RCT	– VO2max – Eisenstatus – Laktatschwelle – 4km-Zeit – EE, EV – fettfreie Masse	40 Ruderinnen, mA: 20	Hb > 12g/dl, sFer < 20 µg/l Alter > 18j Nicht-Raucherinnen	1x 100mg/d FeSO4 (21) über 6 Wo vs Laktosekapseln als Placebo (19) / BL, Wo 6	– geringerer Laktatanstieg nach Hälfte Laufs und nach 5Min Recovery, Verbesserung EE und EV in IG – ↑ VO2max, ↑ fettfreie Masse in IG und PG
Garvican 2013 Australien (76) Fall-Kontroll-Studie	– Eisenstatus – VO2max – Laktatschwelle – Laufökonomie	27 Langstreckenläufer, mA: 25 13 w 14 m	Hb > 12g/dl, sFer < 65 µg/l Mind. 2j trainiert – sFer < 35 µg/l und Tsat < 20% oder sFer < 15 → LOW – sFer < 65 µg/l → SUB	Fe i.v. 2-4x über 6 Wo vs. oral (305mg FeSO4/105mg Fe) LOW 2/d, SUB 1/d über 6 Wo 4 Gruppen: LOW o (6) LOW i.v. (7) SUB o (7) SUB i.v. (7) / Labor Wo 1,2,4,6 & 8	– sFer ↑ in IG/PG ab Wo 1 – Hb-Masse ↑, VO2max ↑ und Zeit bis zur Erschöpfung ↑ in IG nach 6 Wo, dabei Effekt LOW i.v. > SUB i.v. – Hb →, VO2max → in PG
McClung 2009 USA (77) RCT	– Eisenstatus – Mood-States-Questionnaire – 2-Meilen-Laufzeit	219 Soldatinnen, mA: 20	Keine. IDA: Hb < 12g/dl l, sFer < 12 µg/l, Tsat < 16% und RDW > 15%	100mg FeSO4/d oral (112) vs Cellulosekapseln als Placebo (107) über 8 Wo / BL, Wo 8 nach basic combat training	– sTfR ↑, sFer ↓ in IG geringer ausgeprägt als in PG – Verbesserung 2-Meilen-Laufzeit und MSQ bei IG mit IDA
Hinton 2007 USA (2) RCT	– VO2max – 60 Min. Test bei 60% VO2max	20 Freizeitsportler, mA: 28 17 w 3 m	Hb > 12 g/dl w Hb > 13 g/dl m, sFer < 16 µg/l, sTfR > 8 mg/l, oder sTfR/log sFer-Index > 4,5	30mg FeSO4/d (9w,1m) vs Laktosekapseln als Placebo (8w,2m) über 6 Wo / BL, Wo 6	– sFer ↑, Hb → in IG – VO2max → in IG und PG – VT ↓ in PG, → in IG – EE während 60 Min. Test besser in IG

↑ = signifikant vergrößert; → = keine Änderung; ↓ = signifikant erniedrigt; BL = baseline; d = Tage; EV = Energieverbrauch; EE = Energieeffizienz; FeSO4 = Eisen(81)-sulfat; Hb = Hämoglobin; IDA = iron deficient anemia (Eisenmangelanämie); IG = Interventionsgruppe; i.v. = intravenös; m = männlich, mA = mittleres Alter; MSQ = Mood-States-Questionnaire; NAID = nonanemic iron deficiency (nichtanämischer Eisenmangel); o = oral; PG = Placebogruppe; RCT = randomisiert kontrollierte Studie; sFe = Serumeisen; sFer = Serumferritin; sTfR = löslicher Transferrinrezeptor; TFS = Total fatigue score; TMD = Total mood disturbance; Tsat = Transferrinsättigung; VT = ventilatory threshold (ventilatorische Schwelle); w = weiblich; Wo = Woche;

Fortsetzung Tabelle 18: Interventionsstudien zur Eisensubstitution auf die sportliche Leistung bei NAID					
Erstautor	Messgrößen	n / Studienpopulation	Einschlusskriterien	Intervention / Messzeiten	Ergebnis
Friedmann 2000 Deutschland (78) RCT	– VO2max – Eisenstatus – Anaerobe Kapazität (O2-Verbrauch) – Zeit bis zur Erschöpfung	40 junge Eliteathleten, mA: 16	Hb > 11,7 g/dl w Hb > 13,5 g/dl m, sFer < 20 µg/l	200mg FeSO4/d oral (11w,9m) vs Placebo (12w,8m) über 12 Wo / BL, Wo 12	– sFer ↑, sTfR ↓ in IG, → in PG – VO2max ↑, Zeit bis zur Erschöpfung ↑, O2-Verbrauch ↑ in IG, PG keine Veränderungen – Hb → in IG und PG
Hinton 2000 USA (80) RCT	– Eisenstatus – 15km-Laufzeit auf Fahrradergometer	42 Freizeitsportlerinnen, mA: 20,5	Hb > 12 g/dl, sFer < 16 µg/l	100mg FeSO4/d oral (22) vs Laktosekapseln als Placebo (20) über 6 Wo BL, Wo 6	– sFer ↑ in IG/PG – 15km-Laufzeit ↓ in IG und PG, aber signifikantere ↓ in IG/PG

↑ = signifikant vergrößert; → = keine Änderung; ↓ = signifikant erniedrigt; BL = baseline; d = Tage; EV = Energieverbrauch; EE = Energieeffizienz; FeSO4 = Eisen(II)-sulfat; Hb = Hämoglobin; IDA = iron deficient anemia (Eisenmangelanämie); IG = Interventionsgruppe; i.v. = intravenös; m = männlich, mA = mittleres Alter; MSQ = Mood-States-Questionnaire; NAID = nonanemic iron deficiency (nichtanämischer Eisenmangel); o = oral; PG = Placebogruppe; RCT = randomisiert kontrollierte Studie; sFe = Serum Eisen; sFer = Serumferritin; sTfR = löslicher Transferrinrezeptor; TFS = Total fatigue score; TMD = Total mood disturbance; Tsat = Transferrinsättigung; VT = ventilatory threshold (ventilatorische Schwelle); w = weiblich; Wo = Woche;

1.4 Zielstellung dieser Dissertation

Ziel dieser Arbeit ist es, den Eisenstoffwechsel der NachwuchsleistungssportlerInnen im Hinblick auf ihre subjektive Leistungsfähigkeit zu analysieren und mit den Daten des Kontrollkollektivs zu vergleichen. Gibt es andere Ferritin-Cut-Off-Werte bei jugendlichen LeistungssportlerInnen für einen Eisenmangel als bei Erwachsenen? Und unterscheiden sich diese zwischen den beiden Geschlechtern?

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob alle dargestellten Erkenntnisse aus dem Erwachsenensport auf jugendliche AthletInnen übertragbar sind? Welche Trainingsphasen sind besonders vulnerabel für die Entwicklung eines Eisenmangels?

Kann der Zusammenhang zwischen Muskelläsion und Eisenspeicherentleerung dargestellt werden? Interessant ist es zudem, die Dynamik der Ferritinwerte im Längsschnitt zu betrachten und mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Sportartgruppen zu eruieren.

Folgende fünf Arbeitshypothesen sollen im Weiteren untersucht werden:

1. NachwuchsathletInnen haben niedrigere Serumferritinmittelwerte als das Vergleichskollektiv.
2. Die Ferritin-Cut-Off-Werte von NachwuchsathletInnen sind höher als bei erwachsenen AthletInnen.
3. In der Wettkampfphase zeigen sich im Längsschnitt die niedrigsten Eisenspeicherwerte als Zeichen der hohen körperlichen Belastung und Ausschöpfung der Reserven.

4. Ein hoher Eisenspeicher ist mit einer hohen subjektiven Leistungsfähigkeit assoziiert und ein niedriger Eisenspeicher dagegen mit einer höheren Prävalenz eines Müdigkeitsgefühls.
5. NachwuchsathletInnen aus Sportarten mit hoher dynamischer Belastung weisen niedrigere Eisenspeicherwerte im Quer- und im Längsschnitt auf.

2. Methodik

2.1 Studienpopulation

Bei dieser Promotionsarbeit handelt es sich um eine Retrospektivanalyse, die unter Beachtung der gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes erstellt wurde. Der Datensatz stammt aus einer durch das Bundesinstitut für Sportwissenschaften geförderten klinisch-wissenschaftlichen Studie von Katharina Blume. Diese Ursprungsstudie diente der Untersuchung der Belastbarkeit und Trainierbarkeit jugendlicher Nachwuchssportlerinnen und -sportler aus internistischer Sicht unter besonderer Berücksichtigung des Immunsystems. Ziel war es die Nachwuchsathletinnen und -athleten in ihrer Gesamtheit zu charakterisieren, um Interventionsmöglichkeiten zur Vermeidung oder Behandlung von Überlastungen im Nachwuchssport zu generieren.

Dazu wurden von November 2010 bis November 2011 junge Athletinnen und Athleten für diese Studie an den drei Standorten München, Dresden und Leipzig rekrutiert. Eingeschlossen wurden insgesamt 174 Jungen und 100 Mädchen der Jahrgänge 1993 bis 2001. Diese kamen aus unterschiedlichen Sommer- und Wintersportarten, wie Eiskunstlauf, Eisschnelllauf, Fußball, Radsport, Schwimmen, Skilanglauf, Tennis, Turnen, Volleyball und Wasserspringen. Zu drei verschiedenen Saisonzeitpunkten wurden die AthletInnen untersucht: in der Vorbereitungsphase, während der Trainingsintensivierung sowie während der Wettkampfphase. Das Durchschnittsalter lag zur ersten Grunduntersuchung bei 13,8 Jahren (Altersspanne: neun bis 18 Jahre). Erfasst wurden neben den virologischen Parametern, sportpsychologische und allgemein-klinische Parameter und leistungsphysiologische, kardiologische, laborchemische Daten sowie Daten zum subjektiven Befinden.

Zusätzlich wurde ein Kontrollkollektiv aus 98 Jungen und 135 Mädchen zum Vergleich untersucht.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Querschnitt- und Längsschnittanalyse

Eingeschlossen wurden alle Studienvsits ohne erhöhte Entzündungs- und Infektwerte. Damit wurden alle Visits ausgeschlossen, die ein erhöhtes C-reaktives-Protein von über 0,5 mg/dl (CRP) aufwiesen (82). Für die Fälle, bei denen kein CRP bestimmt wurde, wurden wiederum die Fälle mit einem Leukozytenwert von über 10 G/l ausgeschlossen.

2.3 Zusätzliche Ein- und Ausschlusskriterien der Längsschnittanalyse

Für die Datenauswertung im Längsschnitt wurden zusätzlich noch folgende Kriterien gewählt. Ausgeschlossen wurden alle Studienvsits, bei denen kein Ferritin abgenommen wurde sowie AthletInnen, bei denen insgesamt nur eine Laborentnahme erfolgte. Bei doppelten Studienvsits eines Athleten aus derselben Trainingsphase mit einem höchsten Zeitabstand von fünf Wochen zueinander, wurde die vollständig erhobene Datenzeile zur weiteren Auswertung beibehalten. Studienvsits ohne Angabe der Trainingsphase wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden dann AthletInnen, bei denen die Laborentnahmen in der Reihenfolge der Trainingsphasen Vorbereitung, Intensivierung und Wettkampf hintereinander dokumentiert wurden.

Für eine weitere Auswertung wurden Studienvsits aus den aufeinanderfolgenden Trainingsphasen Vorbereitungs- und Intensivierungsphase sowie Wettkampf- und Vorbereitungsphase ausgewählt. Zur Auswertung wurde ein allgemeines lineares Modell angewendet.

2.4 Studienprotokoll

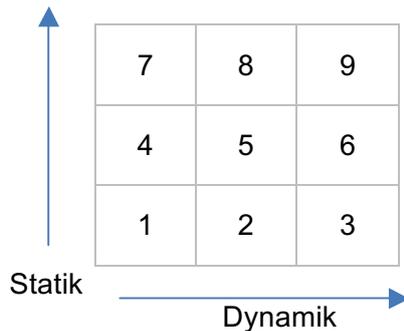
Die Laborabnahmen fanden standardisiert morgens nüchtern statt. Am Vortag erfolgte maximal ein niedrig-intensives Training.

2.5 Klinische Daten

Zu jeder Laborabnahme wurde ein Fragebogen zur Erfassung klinischer Daten ausgeteilt. Darunter wurden unter anderem Müdigkeit und Leistungsfähigkeit subjektiv erfasst. Beim Kontrollkollektiv wurden Müdigkeit und Anzeichen von Infekten, wie Husten, Schnupfen und Fieber erfasst.

2.6 Statistische Auswertung

Die Statistikauswertung erfolgte mithilfe SPSS Statistics Version 24. Zur besseren Übersicht wurden einige intervallskalierte Daten kategorisiert. Darunter wurden die Ferritinwerte in 5 Kategorien und die Studienteilnehmer in drei Altersklassen eingeteilt. Diese drei Altersklassen, an Einteilungen der WHO anlehnend, dienen der besseren Auswertbarkeit der bestehenden altersabhängigen Referenzwertbereiche. Da für einige Sportarten geringe Fallzahlen erfasst wurden, wurden alle Sportarten in neue Kategorien zusammengefasst. Mitchell et al. entwarfen eine Neun-Felder-Tafel, die es erlaubt, Sportarten nach dem Grad der dynamischen und statischen Komponente einzuteilen (siehe Grafik zwei) (83). Anlehnend an diese Arbeit werden folgend die hier untersuchten Sportarten nach dem Grad der Dynamik als niedrig-, mittel- und hochdynamisch charakterisiert. Dies ist in Tabelle 20 dargestellt.



Grafik 2: Sportartklassifikation nach Mitchell (83)

Für die übersichtlichere Auswertung der BMI-Verteilung wurden die geschlechts- und altersspezifischen Einteilungen der WHO genutzt (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: BMI-Verteilung in kg/m^2 nach Alter und Geschlecht durch WHO

Altersklassen in Jahren	BMI männlich	BMI weiblich	Bezeichnung
<= 11	> 23,5	> 25	Adipositas
	20 – 23,5	20,7 – 25	Übergewicht
	14,5 – 19,9	14,5 – 20,6	Normalgewicht
	< 14,5	< 14,5	Untergewicht
12 - 14	> 27	> 28,25	Adipositas
	22,7 - 27	23,5 – 28,25	Übergewicht
	16 – 22,6	16 – 23,49	Normalgewicht
	< 16	< 16	Untergewicht
> 15	> 29,9	> 29,9	Adipositas
	25 – 29,9	25 – 29,9	Übergewicht
	18,5 – 24,9	18,5 – 24,9	Normalgewicht
	< 18,5	< 18,5	Untergewicht

(84)

Für die deskriptive Analyse wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima und Konfidenzintervalle von 95% sowie absolute und relative Häufigkeiten erfasst. Um Unterschiede zwischen AthletInnen und Kontrollen darzustellen, wurden T-Tests für unabhängige Stichproben angewandt nach vorheriger Testung auf Varianzhomogenität mittels Levene-Tests. Stellte sich eine Varianzheterogenität dar, wurden T-Tests mit Welch-Korrektur durchgeführt. Um die Effektstärke signifikanter Ergebnisse einzuschätzen, wurde die Effektstärke nach Cohen bestimmt. Die Testung auf signifikante Unterschiede der Mittelwerte unterschiedlicher Gruppen erfolgte mithilfe einer einfaktoriellem Varianzanalyse (ANOVA).

Ein P-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Um Unterschiede der Ferritinwerte im Längsschnitt in Abhängigkeit der einzelnen Trainingsphasen darzustellen, wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen verwendet.

Korrelationsanalysen wurden nach vorheriger Prüfung auf Normalverteilung bei intervallskalierten Variablen durchgeführt. Als Signifikanzwert wurde $P < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Von 274 Eingangsuntersuchungen der AthletInnen wurden zwei Athleten, aufgrund erhöhter CRP-Werte, ausgeschlossen. Zusätzlich wurden drei weitere Fälle aufgrund erhöhter Leukozytenwerte ausgeschlossen, sodass insgesamt 269 AthletInnen zur weiteren Auswertung betrachtet wurden, darunter 170 männliche und 99 weibliche.

Von 233 Kontrollen wurden drei männliche und eine weibliche Kontrolle aufgrund erhöhter CRP-Werte ausgeschlossen, sodass insgesamt 95 Jungen und 134 Mädchen für die weitere Auswertung zur Verfügung standen.

3.1 Charakteristika AthletInnen und Kontrollkollektiv

Die anthropometrischen Charakteristika sowie die Trainingsdauer der AthletInnen und des Kontrollkollektivs zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sind in Tabelle 20 dargestellt.

Das durchschnittliche Alter der AthletInnen lag bei knapp 14 Jahren und das des Kontrollkollektivs knapp ein Jahr darüber. Die Daten zur Berechnung des BMIs wurden nur für die AthletInnen erfasst. Dieser lag durchschnittlich bei $19,5 \text{ kg/m}^2$.

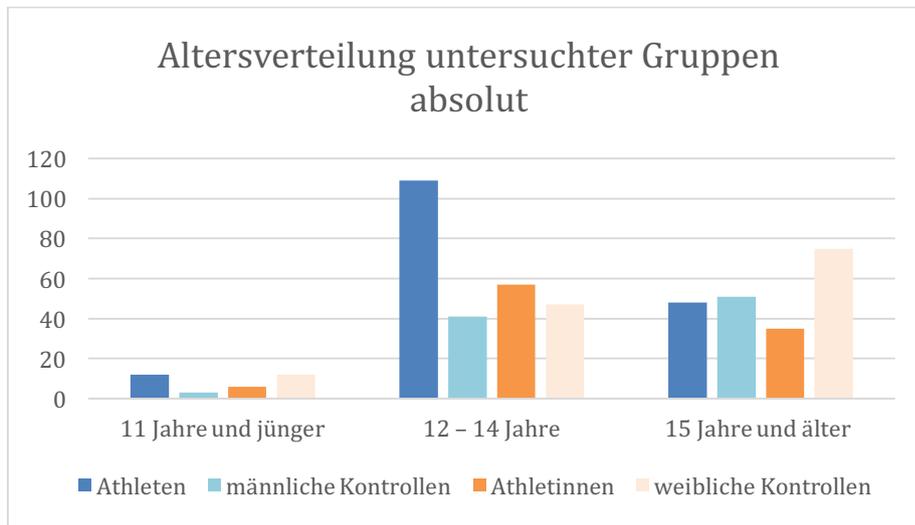
Die Athletinnen trainierten durchschnittlich 18 Stunden pro Woche und somit vier Stunden mehr als die Athleten.

Tabelle 20: Anthropometrische Charakteristika AthletInnen und Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Gesamtkollektiv Athleten (n=269) MW±SD (min;max)	Kontrollkollektiv (n=229) MW±SD (min;max)	Männliche Athleten (n=170) MW±SD (min;max)	Männliche Kontrollen (n=95) MW±SD (min;max)	Weibliche Athletinnen (n=99) MW±SD (min;max)	Weibliche Kontrollen (n=134) MW±SD (min;max)
Alter (Jahre)	13,8±1,5 (9;18)	14,8±2 (10;19)	13,7±1,5 (9;18)	14,8±1,9 (11;19)	13,9±1,6 (10;17)	14,6±2 (10;18)
Gewicht** (kg)	56±12,6 (27,7;92)	*	56,8±14,1 (29,7;92)	*	54,2±8,3 (27,7;66,9)	*
Größe** (cm)	168,5±11,5 (138,8;200)	*	170±12,8 (142,1;200)	*	165,0±7,0 (138,8;176,0)	*
BMI** (kg/m ²)	19,5±2,4 (10,3;26,1)	*	19,3±2,4 (10,3;26,1)	*	19,8±2,2 (14,4;23,8)	*
Training (h/Woche)	14,9±5,6 (4,5;31,5)	*	13,3±5,1 (4,5;31,5)	*	17,7±5,3 (5;28,5)	*

* Daten wurden nicht erhoben; ** n=255; MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung;

In Grafik drei sieht man die absolute Größenverteilung der untersuchten Gruppen aufgeteilt nach Altersklassen. Dabei zeigt sich, dass die Kontrollgruppen zahlenmäßig nicht immer kongruent zu denen der AthletInnen waren. Große absolute Unterschiede zeigten sich vor allem in der Verteilung der männlichen Studienteilnehmer unter 14 Jahren sowie die der weiblichen Studienteilnehmerinnen über 15 Jahren.



Grafik 3: Altersverteilung untersuchter Gruppen absolut

Die meisten AthletInnen kamen aus dem Fußball-, Radsport-, Schwimm-, Skilanglauf- und Volleyballbereich (siehe Tabelle 21). 84,7% der Athleten und 79,8% der Athletinnen übten eine hochdynamische, 13,5% und 13,1% eine mittlere und 1,8% und 7,1% eine niedrigdynamische Sportart aus (siehe Tabelle 22).

Tabelle 21: Verteilung der AthletInnen auf die Sportarten

Sportarten (numerisch)	Sportart-klassifikation	Sportarten-dynamik	Alle 269 (100%)	Männlich 170 (100%)	Weiblich 99 (100%)
Eiskunstlauf (1)	5	mittel	5 (1,9%)	1 (0,6%)	4 (4%)
Eisschnelllauf (2)	3	hoch	11 (4,1%)	6 (3,5%)	5 (5,1%)
Fußball (3)	9	hoch	71 (26,4%)	69 (40,6%)	2 (2%)
Radsport (4)	3	hoch	60 (22,3%)	30 (17,6%)	30 (30,3%)
Schwimmen (5)	6	hoch	29 (10,8%)	16 (9,4%)	13 (13,1%)
Skilanglauf (6)	6	hoch	44 (16,4%)	20 (11,8%)	24 (24,2%)
Tennis (7)	9	hoch	8 (3%)	3 (1,8%)	5 (5,1%)
Turnen (8)	1	niedrig	4 (1,5%)	0 (0%)	4 (4%)
Volleyball (9)	8	mittel	31 (11,5%)	22 (12,9%)	9 (9,1%)
Wasserspringen (10)	1	niedrig	6 (2,2%)	3 (1,8%)	3 (3%)

Tabelle 22: Verteilung der AthletInnen auf niedrig-, mittel- und hochdynamische Sportarten

Dynamik (numerisch)	Sportartklassifikation nach Mitchell	Alle 269 (100%)	Männlich 170 (100%)	Weiblich 99 (100%)
Niedrig (1)	1, 4, 7	10 (3,7%)	3 (1,8%)	7 (7,1%)
Mittel (2)	2, 5, 8	36 (13,4%)	23 (13,5%)	13 (13,1%)
Hoch (3)	3, 6, 9	223 (82,9%)	144 (84,7%)	79 (79,8%)

3.2 Querschnittsanalyse der Eingangsuntersuchung

3.2.1 Deskriptive Analyse aller Blutentnahmen und Korrelationen Parameter untereinander

Die folgende Tabelle 23 zeigt die deskriptive Datenanalyse von Ferritin, Serumeisen und Hämoglobin der AthletInnen und des Kontrollkollektivs insgesamt. Der durchschnittliche Ferritinwert ist bei den Kontrollen etwas höher mit 43,6 µg/l im Gegensatz zu 40,2 µg/l bei AthletInnen bei jedoch größerer Standardabweichung von 28,4 im Gegensatz zu 23,9. Unter den Kontrollen zeigen sich doppelt so häufig Ferritinwerte von unter 15 µg/l als bei den AthletInnen mit 10,5% zu 5,6%. Hinsichtlich des Hämoglobins unterscheiden sich beide Gruppen nicht wesentlich voneinander mit durchschnittlich 14,2 g/dl. Die durchschnittlichen Serumeisenwerte sind bei den Kontrollen mit 110,3 µg/dl höher als bei den AthletInnen mit 99,7 µg/dl bei wiederum größerer Standardabweichung von 45,4 im Gegensatz zu 36,1.

Tabelle 23: Hämatologische Daten der Eingangsuntersuchung der AthletInnen im Vergleich zum Kontrollkollektiv

	AthletInnen (n=269)	Kontrollen (n=229)
Ferritin (µg/l)		
MW ± SD	40,2±23,9	43,6±28,4
0 – 14,9	15 (5,6%)	24 (10,5%)
15 – 29,9	79 (29,6%)	56 (24,5%)
30 – 49,9	105 (39,3%)	86 (37,6%)
50 – 99,9	62 (23,2%)	52 (22,7%)
≥ 100	6 (2,2%)	11 (4,8%)
Serumeisen (µg/dl) MW ± SD	99,7±36,1	110,3±45,4
70 – 180	215 (80,5%)	181 (79,0%)
< 70	44 (16,5%)	31 (13,5%)
> 180	8 (3,0%)	17 (7,4%)
Hämoglobin (g/dl) MW ± SD	14,1±0,9	14,3±1,1
normwertig	255 (95,7%)	220 (96,1%)
Anämie	3 (1,1%)	6 (2,6%)
IDA	1	
erhöht	10 (3,7%)	3 (1,3%)

Nach erfolgter Prüfung auf Normalverteilung wurden Korrelationsanalysen nach Pearson für die stetigen Variablen Hämoglobin, Serumeisen und Ferritin durchgeführt. Mit jeweils positiven Korrelationskoeffizienten zeigten sich durchweg lineare Zusammenhänge der Parameter zueinander. Mit jeweiligen P-Werten von unter 0,05 handelt es sich um signifikante Ergebnisse. Tabelle 24 bis 26 zeigen die jeweiligen Testergebnisse.

Tabelle 24: Korrelation nach Pearson von Hämoglobin und Ferritin bei AthletInnen und Kontrollen

		Ferritin AthletInnen	Ferritin Kontrollen
Hämoglobin	Korrelation nach Pearson	0,139	0,443
	Signifikanz (2-seitig)	0,023*	0,000*
	N	267	229
* statistisch signifikant			

Tabelle 25: Korrelation nach Pearson von Serumeisen und Ferritin bei AthletInnen und Kontrollen

		Ferritin AthletInnen	Ferritin Kontrollen
Serumeisen	Korrelation nach Pearson	0,157*	0,190
	Signifikanz (2-seitig)	0,010*	0,004*
	N	267	229
* statistisch signifikant			

Tabelle 26: Korrelation nach Pearson von Serumeisen und Hämoglobin bei AthletInnen und Kontrollen

		Hämoglobin AthletInnen	Hämoglobin Kontrollen
Serumeisen	Korrelation nach Pearson	0,158	0,288
	Signifikanz (2-seitig)	0,010*	0,000*
	N	267	229
* statistisch signifikant			

Im AthletInnen-Kollektiv sind die Ferritin- und Kreatinkinasewerte normalverteilt. Die Ergebnisse der Korrelations-Testung nach Pearson sind in Tabelle 27 zusammengefasst. Es gab keinen Hinweis auf eine statistisch signifikante Korrelation beider Messgrößen.

Tabelle 27: Korrelation nach Pearson von Ferritin mit Kreatininkinase bei AthletInnen

		Ferritin
Kreatininkinase (n=267)	Korrelation nach Pearson	-0,021
	Signifikanz (2-seitig)	0,727
	N	267

3.2.2 Prävalenz Eisenmangel

In der folgenden Tabelle 28 sind Eisenmangelprävalenzen in den jeweiligen Altersklassen von AthletInnen und Kontrollen für unterschiedliche Ferritin-Cut-Off-Werte der gängigen Literatur angegeben. Dabei hätten nach dem Konsens des Reviews von Peyrin-Biroulet et al. mit einem Cut-Off-Wert von 100µg/l nahezu alle Studienteilnehmer einen Eisenmangel (21). Wählt man den Cut-Off-Wert der WHO von 15µg/l würden mehr Athleten (5,3%) als Kontrollen (1,2%) einen Eisenmangel haben (35). Andersherum ist dies beim weiblichen Kollektiv. Die Eisenmangelprävalenz der Kontrollen liegt bei einem doppelt bis dreifach so hohen Wert wie bei den Athletinnen (16,4% gegenüber 6,1%). Mit einem Ferritin-Cut-Off-Wert von 30µg/l nach der Studie von Mast et al. hätten Athleten höhere Eisenmangelprävalenzen im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv (32% versus 18,9%) (36). Die Athletinnen würden eine etwas geringere Eisenmangelprävalenz als die weiblichen Kontrollen zeigen (40,8% versus 46,2%), bei insgesamt höherer Prävalenz im Vergleich mit den männlichen Studienteilnehmern.

Tabelle 28: Prävalenz Eisenmangel je Cut-Off-Wert unterschiedlicher Diagnoseleitfäden nach Altersklassen und Geschlecht

Altersklassen männlich	≤ 11 Jahre (n=15)		12 – 14 Jahre (n=150)		≥ 15 Jahre (n=99)	
	Athlet (n=12)	Kontrolle (n=3)	Athlet (n=109)	Kontrolle (n=41)	Athlet (n=48)	Kontrolle (n=51)
Ferritin						
CPSP Kanada 2011 < 10 µg/l	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
British Columbia 2010 < 12 µg/l	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
WHO 2001 < 15 µg/l	0 (0%)	0 (0%)	6 (5,5%)	1 (2,4%)	3 (6,3%)	1 (2%)

Fortsetzung Tabelle 28: Prävalenz Eisenmangel je Cut-Off-Wert unterschiedlicher Diagnoseleitfäden nach Altersklassen und Geschlecht

Altersklassen männlich	≤ 11 Jahre (n=15)		12 – 14 Jahre (n=150)		≥ 15 Jahre (n=99)	
	Athlet (n=12)	Kontrolle (n=3)	Athlet (n=109)	Kontrolle (n=41)	Athlet (n=48)	Kontrolle (n=51)
Mast 1998 < 30 $\mu\text{g/l}$	3 (25%)	0 (0%)	36 (33%)	13 (31,7%)	15 (31,3%)	5 (9,8%)
Peyrin-Biroulet Review 2015 < 100 $\mu\text{g/l}$	11 (91,7%)	3 (100%)	102 (93,6%)	40 (97,6%)	42 (87,5%)	43 (84,3%)

Altersklassen weiblich	≤ 11 Jahre (n=18)		12 – 14 Jahre (n=104)		≥ 15 Jahre (n=110)	
	Athletin (n=6)	Kontrolle (n=12)	Athletin (n=57)	Kontrolle (n=47)	Athletin (n=35)	Kontrolle (n=75)
Ferritin CPSP Kanada 2011 < 10 $\mu\text{g/l}$	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,5%)	1 (2,1%)	1 (2,9%)	4 (5,3%)
British Columbia 2010 < 12 $\mu\text{g/l}$	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,3%)	4 (8,5%)	2 (5,7%)	8 (10,7%)
WHO 2001 < 15 $\mu\text{g/l}$	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,3%)	10 (21,3%)	3 (8,6%)	12 (16%)
Mast 1998 < 30 $\mu\text{g/l}$	2 (33,3%)	3 (25%)	21 (36,8%)	25 (53,2%)	17 (48,6%)	34 (45,3%)
Peyrin-Biroulet Review 2015 < 100	6 (100%)	12 (100%)	56 (98,2%)	47 (100%)	35 (100%)	73 (97,3%)

3.2.3 Geschlechts-, Alters-, Sportartspezifische Unterschiede

In Tabelle 29 werden die Ergebnisse der deskriptiven Datenanalyse der AthletInnen und des Kontrollkollektivs unterteilt nach Altersklassen und Geschlecht gegenübergestellt. Bei einer Athletin und einem Athleten fehlten die Laborwerte für Ferritin und Serumeisen. Daher ergeben sich kleine Abweichungen der absoluten Häufigkeiten von der Grundgesamtheit des untersuchten Kollektivs.

Tabelle 29: Hämatologische Daten der Eingangsuntersuchung der AthletInnen im Vergleich zum Kontrollkollektiv nach Geschlecht und Altersklassen

Altersklassen männlich	≤ 11 Jahre (n=15)		12 – 14 Jahre (n=150)		≥ 15 Jahre (n=99)	
	Athlet (n=12)	Kontrolle (n=3)	Athlet (n=109)	Kontrolle (n=41)	Athlet (n=48)	Kontrolle (n=51)
Ferritin (µg/l) MW ± SD	50,8±23,9	39,4±5,5	42,3±23,5	38,9±16,0	44,4±25,9	68,3±37,1
0 – 14,9	0 (0%)	0 (0%)	6 (5,5%)	1 (2,4%)	3 (6,3%)	1 (2%)
15 – 29,9	3 (25%)	0 (0%)	30 (27,5%)	12 (29,3%)	12 (25%)	4 (7,8%)
30 – 49,9	5 (41,7%)	3 (100%)	42 (38,5%)	21 (51,2%)	19 (39,6%)	14 (27,5%)
50 – 99,9	3 (25%)	0 (0%)	30 (27,5%)	6 (14,6%)	11 (22,9%)	24 (47,1%)
≥ 100	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (2,4%)	3 (6,3%)	8 (15,7%)
Serumeisen (µg/dl) MW ± SD	98,3±45,2	77,3±9,8	97,5±35,8	111,2±39,6	105,1±33	120,5±39,4
70 – 180	9 (75%)	2 (66,7%)	83 (76,1%)	32 (78%)	41 (85,4%)	44 (86,3%)
< 70	3 (25%)	1 (33,3%)	23 (21,1%)	6 (14,6%)	5 (10,4%)	3 (5,9%)
> 180	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,8%)	3 (7,3%)	2 (4,2%)	4 (7,8%)
Hämoglobin (g/dl) MW ± SD	13,9±0,8	13,9±0,8	14,2±0,9	14,6±0,9	14,8±0,9	15,3±1,2
normwertig	12(100%)	3 (100%)	104 (94,5%)	41 (100%)	44 (91,7%)	48 (94,1%)
Anämie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,9%)
IDA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
erhöht	0 (0%)	0 (0%)	6 (5,5%)	0 (0%)	4 (8,3%)	0 (0%)
Altersklassen weiblich	≤ 11 Jahre (n=18)		12 – 14 Jahre (n=104)		≥ 15 Jahre (n=110)	
	Athletin (n=6)	Kontrolle (n=12)	Athletin (n=57)	Kontrolle (n=47)	Athletin (n=35)	Kontrolle (n=75)
Ferritin (µg/l) MW ± SD	38,4±12,1	48,2 ± 18,6	39,9±21,2	30,5 ± 16,8	33,2±19,2	36,9 ± 24,5
0 – 14,9	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,3%)	10 (21,3%)	3 (8,6%)	12 (16%)
15 – 29,9	2 (33,3%)	3 (25%)	18 (31,6%)	15 (31,9%)	14 (40%)	22 (29,3%)
30 – 49,9	3 (50%)	5 (41,7%)	22 (38,6%)	17 (36,2%)	14 (40%)	26 (34,7%)
50 – 99,9	1 (16,7%)	4 (33,3%)	13 (22,8%)	5 (10,6%)	4 (11,4%)	13 (17,3%)
≥ 100	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,7%)

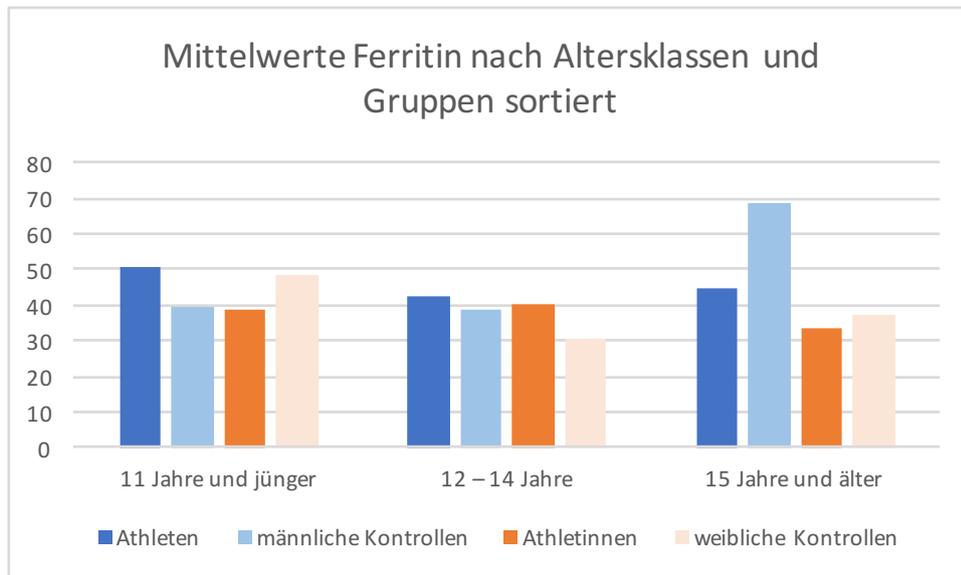
Fortsetzung Tabelle 29: Hämatologische Daten der Eingangsuntersuchung der Athletinnen im Vergleich zum Kontrollkollektiv nach Geschlecht und Altersklassen

Altersklassen weiblich	≤ 11 Jahre (n=18)		12 – 14 Jahre (n=104)		≥ 15 Jahre (n=110)	
	Athletin (n=6)	Kontrolle (n=12)	Athletin (n=57)	Kontrolle (n=47)	Athletin (n=35)	Kontrolle (n=75)
Serumeisen (µg/dl) MW ± SD	108,2±18,1	81,6±25,9	103,3±37,6	100,8±36,7	92,1±37,4	114,8±56,5
60 – 180	6 (100%)	9 (75%)	50 (87,7%)	38 (80,9%)	26 (74,3%)	55 (74,7%)
< 60	0 (0%)	3 (25%)	4 (7%)	8 (17%)	9 (25,7%)	10 (13,3%)
> 180	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,3%)	1 (2,1%)	0 (0%)	9 (12,0%)
Hämoglobin (g/dl) MW ± SD	13,5±0,9	13,1±0,8	13,5±0,8	13,9±0,8	13,7±0,6	13,8±1,0
normwertig	6 (100%)	12 (100%)	54 (94,7%)	45 (95,7%)	35 (100%)	71 (94,7%)
Anämie	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)
IDA	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,02%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)
erhöht	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichungen für Ferritin, Serumeisen und Hämoglobin sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten bezogen auf die Referenzwertbereiche. In der Altersklasse der über 15-jährigen wiesen die Athleten einen um 24 µg/l niedrigeren Ferritin-Mittelwert als die männlichen Kontrollen auf (44,4µg/l zu 68,3µg/l). In den anderen beiden Altersklassen zeigten die Athleten insgesamt höhere Ferritinwerte im Mittel (siehe Grafik 4). Dabei zeigte sich unter den Athleten eine höhere Prävalenz von Ferritinwerten unter 15 µg/l (5,3% zu 2,1%). Die Athleten über zwölf Jahren zeigten im Mittel niedrigere Serumeisenwerte als die Kontrollen und eine höhere Prävalenz von Serumeisenwerten unterhalb der Norm (18,3% zu 10,5%). Die Hämoglobinwerte zeigten im Altersklassenvergleich durchschnittlich keine großen Unterschiede und waren fast ausschließlich normwertig. Lediglich unter den männlichen Kontrollen über 15 Jahren gab es drei Probanden mit einer Anämie. Hier lässt sich retrospektiv nicht genau feststellen, ob es sich dabei um eine Eisenmangelanämie gehandelt hat, da keine Erythrozytenindizes im Kontrollkollektiv erhoben wurden. Die Serumferritinwerte dieser drei anämischen Probanden lagen bei 16,5µg/l und 25,3µg/l und 31,1µg/l.

Die Athletinnen unter elf Jahren zeigten niedrigere Serumferritinwerte im Mittel als die Vergleichsgruppe (38,4µg/l zu 48,2 µg/l). In der Altersklasse der zwölf- bis 14-jährigen verhielt es sich andersherum (39,5µg/l zu 30,5 µg/l) und bei den über 15-jährigen waren die Mittelwerte in etwa gleich (siehe Grafik 4). Hier gab es bei dem Kontrollkollektiv über zwölf Jahren eine höhere Prävalenz von Serumferritinwerten kleiner als 15 µg/l (16,4% zu 6,1%). Die Hämoglobinwerte waren im Altersvergleich fast gleichgroß. Es gab drei anämische Athletinnen in der Altersklasse der zwölf- bis 14-jährigen, wovon eine erniedrigte

Erythrozytenindizes zeigte. Im Kontrollkollektiv zeigten drei 15-jährige eine Anämie mit jeweils sehr niedrigen Serumferritinwerten von $4,3\mu\text{g/l}$ und $7,2\mu\text{g/l}$ und $9,8\mu\text{g/l}$. Die Serum-eisenwerte waren bei den Athletinnen unter elf Jahren höher ($108,2\mu\text{g/dl}$ zu $81,6\mu\text{g/dl}$) und bei denen über 15 Jahren niedriger als bei den weiblichen Kontrollen ($92,1\mu\text{g/dl}$ zu $114,8\mu\text{g/dl}$). Im Alter von zwölf bis 14 Jahren waren die Mittelwerte nahezu gleich.



Grafik 4: Mittelwerte Ferritin nach Altersklassen und Gruppen

Tabelle 30 zeigt die Ferritin-Mittelwerte der AthletInnen in den unterschiedlichen Sportartbereichen nach Geschlecht getrennt auf.

Geschlechtliche Unterschiede der Mittelwerte zeigten sich im Eiskunstlauf, Eisschnelllauf, Radsport, Schwimmen, Tennis, Volleyball und Wasserspringen. Dabei war keiner dieser Unterschiede statistisch signifikant. Am ehesten signifikant war der Unterschied des Ferritin-Mittelwerts beim Volleyball mit $37,6\mu\text{g/l}$ unter den Athleten zu $21\mu\text{g/l}$ bei den Athletinnen mit einem P-Wert von 0,068.

Unter den Athleten fanden sich die größten Ferritin-Unterschiede zwischen Schwimmern und Fußballern ($30,6\mu\text{g/l}$ zu $51,3\mu\text{g/l}$). Hierbei handelte es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem P-Wert kleiner als 0,0001 und einer starken Effektstärke von 0,52. Auch zeigten Fußballer im Gegensatz zu den Volleyballern einen signifikanten Unterschied ($51,3\mu\text{g/l}$ zu $37,6\mu\text{g/l}$) mit einem P-Wert von 0,047 bei einer geringen Effektstärke von 0,21. Bei den Athletinnen stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Ferritin-Mittelwerten im Skilanglauf zum Volleyball ($41,5\mu\text{g/l}$ zu $21\mu\text{g/l}$) mit einem P-Wert von 0,012 bei einer mittleren Effektstärke von 0,44 dar. Der Ferritinunterschied zwischen mittel- und hochdynamischen Sportlerinnengruppen mit Werten von $27,2\mu\text{g/l}$ und $39,1\mu\text{g/l}$, war statistisch nicht signifikant bei einem P-Wert von 0,054.

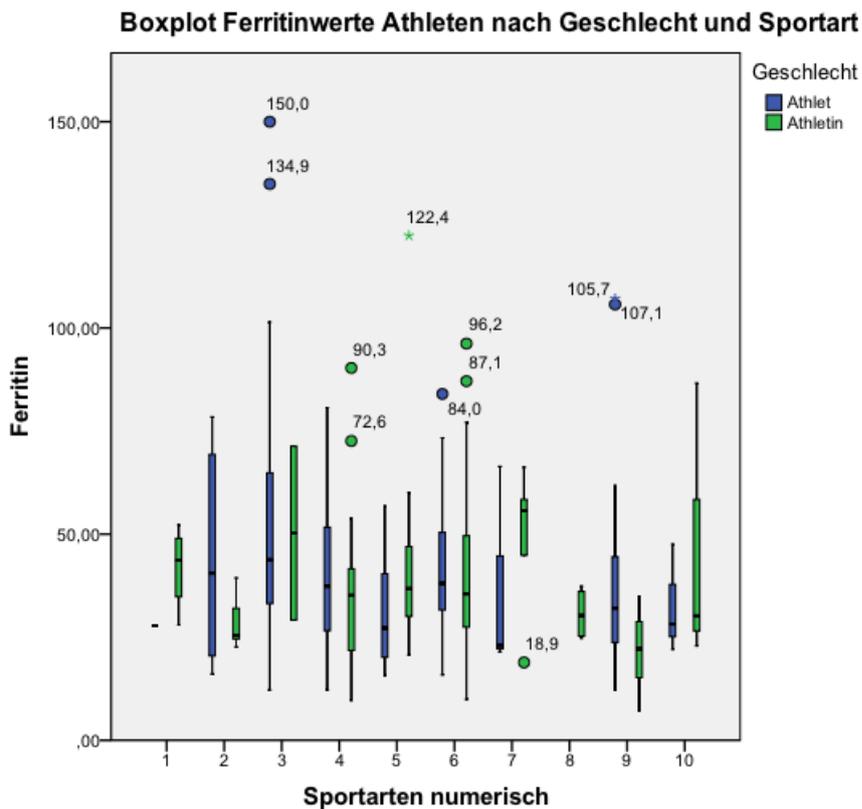
In Grafik fünf werden diese Unterschiede in einem Boxplot dargestellt (siehe Grafik fünf). Grafik sechs zeigt die Ferritinmittelwerte der Athletinnen und Athleten unterteilt auf die einzelnen Trainingsphasen (siehe Grafik sechs). Den niedrigsten Ferritinmittel-

wert zeigten die Athleten, die sich gerade in der Übergangsperiode befanden, den höchsten in der Wettkampfphase. Die Athletinnen zeigten den niedrigsten Mittelwert in der Vorbereitungsphase und den höchsten in der Regenerationsphase.

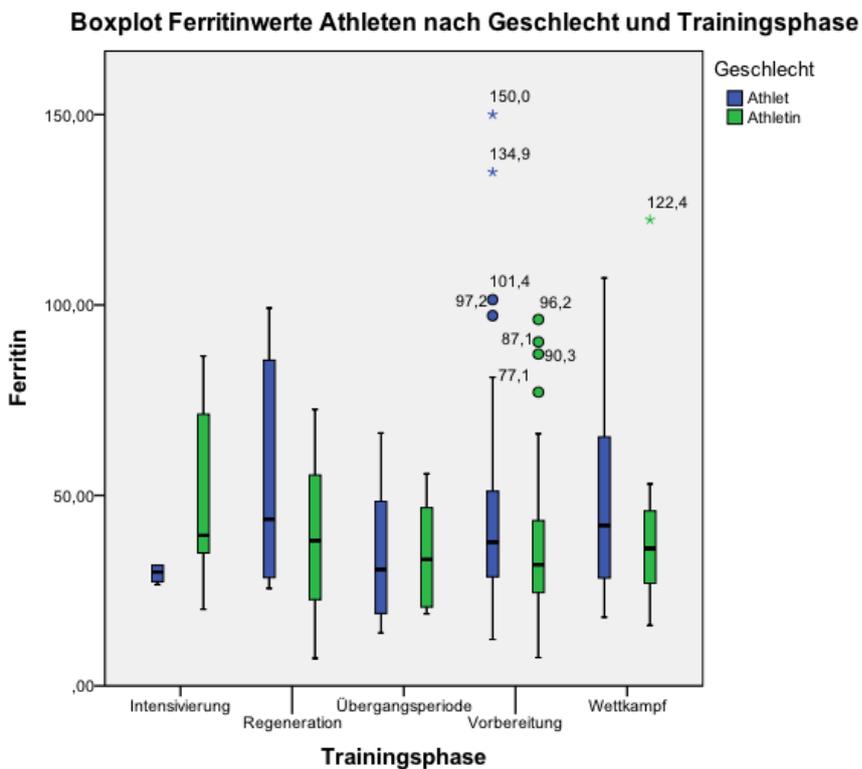
Tabelle 30: Ferritinwerte bei AthletInnen je nach Sportart

Kategorien	Ferritin ($\mu\text{g/l}$) MW \pm SD (min;max)		P-Wert
	Athlet (n=170)	Athletin (n=99)	
Sportarten			
Eiskunstlauf	27,8 (n=1)	41,9 \pm 10,2 (28,0;52,2) (n=4)	0,305
Eisschnelllauf	44,2 \pm 25,2 (16,1;78,4) (n=6)	28,8 \pm 6,9 (22,7;39,4) (n=5)	0,203
Fußball	51,3* \pm 28,2 (12,2;150) (n=69)	50,3 \pm 29,8 (29,2;71,3) (n=2)	0,960
RadSPORT	40,4 \pm 18,0 (12,2;80,7) (n=30)	34,3 \pm 17,9 (9,7;90,3) (n=30)	0,199
Schwimmen	30,6* \pm 12,6 (15,8;56,8) (n=16)	44,1 \pm 25,9 (20,7;122,4) (n=13)	0,077
Skilanglauf	41,5 \pm 18,0 (15,9;84,0) (n=20)	41,5** \pm 21,9 (10,0;96,2) (n=24)	1,000
Tennis	37,0 \pm 25,5 (21,5;66,4) (n=3)	48,8 \pm 18,4 (18,9;66,2) (n=5)	0,469
Turnen	- (n=0)	30,7 \pm 6,3 (24,8;37,4) (n=4)	
Volleyball	37,6* \pm 25,4 (12,1;107) (n=22)	21,0** \pm 9,7 (7,2;34,9) (n=9)	0,068
Wasserspringen	32,6 \pm 13,3 (22,1;47,5) (n=3)	46,6 \pm 34,9 (22,9;86,6) (n=3)	
pANOVA	0,060	0,130	
Sportartendynamik			
niedrig	32,6 \pm 13,3 (22,1;47,5) (n=3)	37,5 \pm 22,3 (22,9;86,6) (n=7)	0,737
mittel	37,2 \pm 24,9 (12,1;107,1) (n=23)	27,2** \pm 13,8 (7,2;52,2) (n=13)	0,202
hoch	44,7 \pm 24,1 (12,2;150) (n=144)	39,1** \pm 20,6 (9,7;122,4) (n=79)	0,082
pANOVA	0,286	0,159	

* Fußball vs. Schwimmen: **p<0,0001**, **r=0,52**; Fußball vs. Volleyball: **p=0,047**, r=0,21; ** Skilanglauf vs. Volleyball: **p=0,012**, r=0,44; mitteldynamisch vs. hochdynamisch: p=0,054;



Grafik 5: Boxplot Ferritin AthletInnen nach Geschlecht und Sportart



Grafik 6: Boxplot Ferritinwerte AthletInnen nach Geschlecht und Trainingsphase

Tabelle 31: Subjektiv klinische Parameter zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit Zeilenprozent

Klinik	Müdigkeit n (%)		Leistungsfähigkeit n (%)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
AthletInnen	5 (10,9 %)	41 (89,1 %)	39 (86,7 %)	6 (13,3 %)
Athlet	4 (12,5%)	28 (87,5%)	27 (87,1%)	4 (12,9%)
Athletin	1 (7,1%)	13 (92,9%)	12 (85,7%)	2 (14,3%)
Ferritinkategorien	4 (8,9 %)	41 (91,1 %)	39 (88,6 %)	5 (11,4 %)
0-14,9	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)	0 (0%)
15-29,9	0 (0%)	13 (100%)	12 (92,3%)	1 (7,7%)
30-49,9	1 (7,7%)	12 (92,3%)	10 (83,3%)	2 (16,7%)
50-99,9	0 (0%)	13 (100%)	11 (84,6%)	2 (15,4%)
> 100	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Kontrollen	75 (32,8 %)	154 (67,2 %)	*	*
männlich	29 (30,5%)	66 (69,5%)		
weiblich	46 (34,3%)	88 (65,7%)		
Ferritinkategorien	75 (32,8%)	154 (67,2%)		
0-14,9	9 (37,5%)	15 (62,5%)		
15-29,9	19 (33,9%)	37 (66,1%)		
30-49,9	24 (27,9%)	62 (72,1%)		
50-99,9	22 (42,3%)	30 (57,7%)		
> 100	1 (9,1%)	10 (90,9%)		
Sportartendynamik	5 (10,9%)	41 (89,1 %)	39 (86,7 %)	6 (13,3 %)
gering	0 (0%)	7 (100%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)
mittel	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100%)	0 (0%)
hoch	4 (12,5%)	28 (87,5%)	26 (83,9%)	5 (16,1%)
Trainingsphasen	5 (14,7 %)	29 (85,3 %)	28 (84,4 %)	5 (15,2 %)
Vorbereitung	4 (80%)	16 (20%)	16 (84,2%)	3 (15,8%)
Intensivierung	0 (0%)	3 (100%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Vorbereitung WK	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Vorwettkampf	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
Wettkampf	0 (0%)	9 (100%)	8 (88,9%)	1 (11,1%)

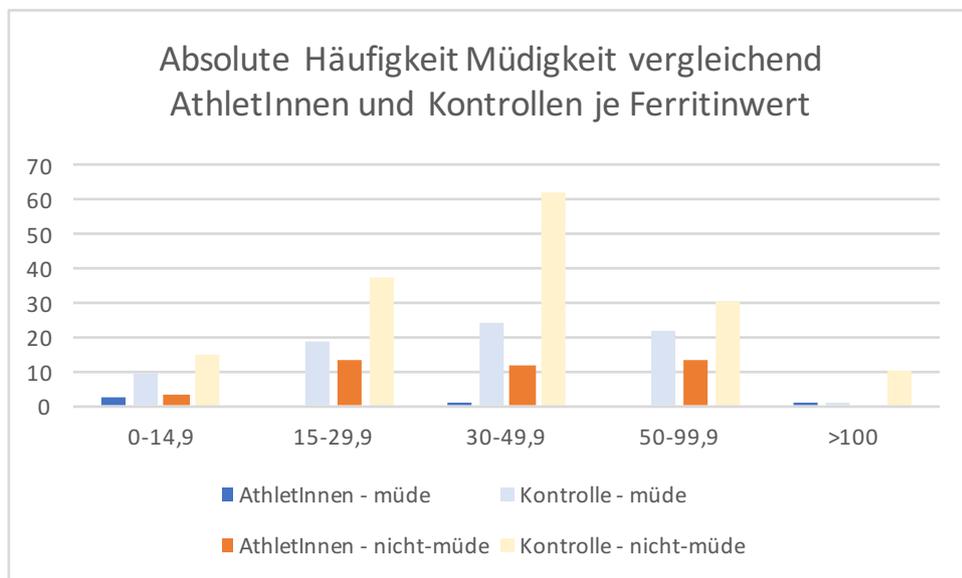
*keine Daten erfasst

Tabelle 31 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der erhobenen Subjektivparameter Müdigkeit und Leistungsfähigkeit von AthletInnen und Kontrollen in Abhängigkeit von Geschlecht, Ferritinklassen, Sportartendynamik und Trainingsphasen. Dabei wurde der Subjektivparameter der Leistungsfähigkeit nur beim AthletInnen-Kollektiv erhoben.

Insgesamt 46 der 269 AthletInnen haben bei der Eingangsuntersuchung die Frage nach Müdigkeit mit ja oder nein beantwortet. Davon fünf mit ja und 41 mit nein. Zwei dieser fünf AthletInnen wiederum hatten einen Ferritinwert kleiner als 15µg/l. Allerdings wiesen auch drei der 41 AthletInnen einen Ferritinwert kleiner als 15µg/l auf. 45 AthletInnen beantworteten die Frage, ob sie sich zum Zeitpunkt der Untersuchung leistungsfähig fühlten. 39 davon mit ja und sechs mit nein. Aus der Gruppe der Leistungsfähigen wie-

sen fünf einen Ferritinwert kleiner $15\mu\text{g/l}$ auf. Die AthletInnen, die sich nicht leistungsfähig fühlten, hatten stets Ferritinwerte über $15\mu\text{g/l}$. Aufgrund der geringen Erhebungen der Subjektivparameter ließen sich keine validen Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz durchführen. Beim gesamten Kontrollkollektiv wurde der Subjektivparameter Müdigkeit erfasst. 29 männliche Kontrollen fühlten sich müde im Gegensatz zu 66, die sich nicht müde fühlten. 46 weibliche Kontrollen von 134 gaben an, müde zu sein. Von den 75 Kontrollen, die sich müde fühlten, wies der überwiegende Teil (65 von 75) Ferritinwerte zwischen 15 und $99,9\mu\text{g/l}$ auf. 12% hatten einen Ferritinwert kleiner als $15\mu\text{g/l}$ im Gegensatz zu 9,7%, die angaben nicht müde zu sein. Am häufigsten wiesen die Kontrollen, die nicht müde waren einen Ferritinwert zwischen 30 und $49,9\mu\text{g/l}$ auf.

Von den fünf AthletInnen, die sich müde fühlten, stammten vier aus dem hochdynamischen Sportbereich und einer aus dem mittleren. Davon befanden sich vier gerade in der Saisonvorbereitungsphase und einer in der Wettkampfvorbereitungsphase. Von den 41 AthletInnen, die sich nicht müde fühlten, kamen 28 aus dem hochdynamischen, sieben aus dem geringdynamischen und sechs aus dem mitteldynamischen Sportbereich. 16 befanden sich gerade in der Saisonvorbereitung, neun in der Wettkampfphase, drei in der Trainingsintensivierung und einer in der Vorwettkampfphase. Von den 39 AthletInnen, die sich leistungsfähig fühlten, stammte die Mehrheit aus dem hochdynamischen Sportbereich (66,7%) und befand sich in der Saisonvorbereitungsphase (57,1%). Die AthletInnen, die sich nicht leistungsfähig fühlten, befanden sich auch vorwiegend in der Saisonvorbereitung (60%) und übten hochdynamischen Sport aus (83,3%). Grafik sieben zeigt die absolute Häufigkeitsverteilung der Antworten auf die Müdigkeitsfrage geordnet nach Ferritinwerten und Kollektiv als Säulendiagramm.



Grafik 7: Absolute Häufigkeit Müdigkeit bei AthletInnen und Kontrollen je Ferritinklasse

In Tabelle 32 sind die mittleren Ferritinwerte der AthletInnen und des Kontrollkollektivs in den verschiedenen Altersklassen mit den jeweiligen Standardabweichungen und dem Konfidenzintervall gegenübergestellt. Die Athleten zeigten im Gesamtquerschnitt einen signifikant niedrigeren Ferritinwert von $43,5\mu\text{g/l}$ gegenüber den männlichen Kontrollen

mit 54,7µg/l ($p=0,004$). Der größte Unterschied zeigte sich dabei in der Subgruppe der über 15-jährigen. Der Ferritin-Mittelwert der Athleten lag hier bei 44,4µg/l im Gegensatz zu 68,3µg/l bei den männlichen Kontrollen. Dies ist mit einem P-Wert von unter 0,0001 ein statistisch signifikantes Ergebnis. Zwischen Athletinnen und weiblichen Kontrollen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den zwölf- bis 14-jährigen. Die Athletinnen hatten mit 39,9µg/l einen höheren Eisenspeicherwert als die Kontrollen mit 30,5µg/l ($p=0,015$). Auch der Gesamtquerschnittsunterschied von Athleten zu Athletinnen mit 43,5µg/l zu 37,4µg/l ist signifikant ($p=0,029$). Der größte Unterschied zeigte sich hierbei wiederum in der Gruppe der über 15-jährigen ($p=0,034$). Vergleicht man männliche und weibliche Kontrollen miteinander erhält man statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtquerschnitt mit Ferritin-Mittelwerten von 54,7µg/l zu 35,7µg/l ($p<0,0001$), bei den zwölf- bis 14-jährigen ($p=0,019$) und bei den über 15-jährigen mit einem P-Wert kleiner als 0,0001 und einer hohen Effektstärke von 0,51. Mittels einfaktorieller Varianzanalyse ließ sich ein signifikanter Unterschied innerhalb des männlichen Kontrollkollektivs zwischen den zwölf- bis 14-jährigen und den über 15-jährigen darstellen ($p<0,0001$), sowie innerhalb des weiblichen Kontrollkollektivs zwischen den zwölf- bis 14-jährigen und den 11-jährigen und Jüngeren ($p=0,037$).

Tabelle 32: Vergleich der Ferritinwerte bei AthletInnen und Kontrollen in unterschiedlichen Altersklassen mit Signifikanztestung

Ferritin: MW ± SD in µg/l (95% KI)						
	männlich			weiblich		
	Athlet	Kontrolle	P-Wert	Athletin*	Kontrolle**	P-Wert
Gesamt	43,5±24,2 (39,8-47,1)	54,7±32,5 (48,1-61,3)	0,004 ($r=0,23$)	37,4±20,2 (33,4-41,4)	35,7±22,0 (31,9-39,4)	0,537
≤ 11 Jahre	50,8±23,9 (35,6-66,0)	39,4±5,5 (25,8-52,9)	0,439	38,4±12,1 (25,7-51,1)	48,2±18,6 (36,4-60,0)	0,26
12 – 14 Jahre	42,3±23,5 (37,8-46,7)	38,9±16,0 (33,8-44,0)	0,323	39,9±21,2 (34,3-45,5)	30,5±16,8 (25,5-35,4)	0,015 ($r=0,24$)
≥ 15 Jahre	44,4±25,9 (36,9-51,9)	68,3±37,1 (57,9-78,7)	0,000 ($r=0,37$)	33,2±19,2 (26,6-39,8)	36,9±24,5 (31,3-42,5)	0,433
ANOVA	0,489	<0,0001°		0,306	0,033°°	

* Athlet vs. Athletin: Gesamt $p=0,029$, $r=0,14$; ≥ 15 Jahre $p=0,034$, $r=0,23$; ** Kontrolle m vs. w: Gesamt $p<0,0001$, $r=0,37$; 12-14 Jahre $p=0,019$, $r=0,25$; ≥ 15 Jahre $p<0,0001$, $r=0,51$

° 12-14 Jahre zu ≥ 15 Jahre $p<0,0001$; °° ≤ 11 zu 12-14 Jahre $p=0,037$;
r=Effektstärke nach Cohen

3.3 Längsschnittuntersuchung

Nach oben genannten Ausschlusskriterien blieben von initial 2260 insgesamt 1646 Studienvisits zur weiteren Auswertung übrig.

Insgesamt 201 Mal konnten chronologische Laborentnahmen der Trainingsphasen: Vorbereitung, Intensivierung und Wettkampf identifiziert werden. Dies ergibt folglich 603 Studienvisits. Das allgemeine lineare Modell mit Messwiederholungen ergab für diese 201 dreiwelligen Längsschnitte betrachtet, signifikante Unterschiede der Ferritinwerte zwischen der Vorbereitungs- und Wettkampfphase ($p < 0,001$) und zwischen der Intensivierungs- und Wettkampfphase ($p < 0,001$). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Intensivierungs- und der Wettkampfphase festgestellt werden ($p = 0,339$). Insgesamt 455 Mal wurden Laborentnahmen aus der Vorbereitungs- gefolgt von einer Intensivierungsphase erhoben. Der Vergleich der Ferritinwerte zeigt ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,101$). 269 Blutentnahmen aus der Wettkampfsaison gefolgt von einer Vorbereitungsphase wurden erhoben. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede in den Ferritinwerten festgestellt werden ($p = 0,311$).

3.3.1 Beurteilung im Saisonverlauf: Vorbereitung, Intensivierung, Wettkampf

In Tabelle 33 sind Mittelwerte für Ferritin, Serumeisen und Hämoglobin im Längsschnitt sowie die absoluten Häufigkeiten in den einzelnen Wertebereichen, nach Geschlecht sortiert, aufgelistet. Die Ferritinwerte steigen von der Vorbereitungsphase über die Intensivierungsphase bis in die Wettkampfphase bei beiden Geschlechtern an. Bei den Athleten von $44 \mu\text{g/l}$ über $47,4 \mu\text{g/l}$ auf $52,3 \mu\text{g/l}$ und bei den Athletinnen von $36,7 \mu\text{g/l}$, über $37,1 \mu\text{g/l}$ auf $43,6 \mu\text{g/l}$. Vergleicht man die Mittelwerte der Vorbereitungs- mit denen der Wettkampfphase ($p = 0,001$ für Athleten; $p < 0,0001$ für Athletinnen) und die Mittelwerte der Intensivierungs- mit denen der Wettkampfphase ($p = 0,024$ für Athleten; $p < 0,0001$ für Athletinnen) miteinander, lassen sich statistisch signifikante Unterschiede feststellen. Für die Athleten findet sich auch ein statistisch signifikanter Anstieg im Hämoglobin über die einzelnen Phasen mit Mittelwerten von $14,4 \text{ g/dl}$ über $14,5 \text{ g/dl}$ auf $14,7 \text{ g/dl}$ ($p < 0,0001$, $p = 0,002$). Bei den Athletinnen konnte ein signifikanter Anstieg über die Phasen vom Serumeisen gezeigt werden ($p = 0,009$). Schaut man sich die Verteilung der Athleten auf die einzelnen Ferritinwertbereiche im Längsschnitt an, fällt eine Umverteilung innerhalb der höheren Wertebereiche auf. Es zeigt sich eine Abnahme im Bereich von Ferritinwerten zwischen 30 und $49,9 \mu\text{g/l}$ von $43,4\%$ in der Vorbereitungsphase über $33,6\%$ in der Intensivierungsphase auf 31% in der Wettkampfphase. Gleichzeitig steigt die Anzahl der Athleten mit Ferritinwerten in den Ferritinwertbereichen von 50 bis $99,9 \mu\text{g/l}$ ($27,4\%$ über $35,4\%$ auf $40,7\%$) und über $100 \mu\text{g/l}$ ($2,7\%$ über $3,5\%$ auf $7,1\%$). Bei den Athletinnen sinkt der Anteil mit niedrigen Ferritinwerten zwischen 0 und $14,9 \mu\text{g/l}$ von 8% über $5,7\%$ auf $3,4\%$. In der Wettkampfphase zeigen die Hälfte der Athletinnen Ferritinwerte zwischen 30 und $49,9 \mu\text{g/l}$. Außerdem fällt eine Abnahme im Bereich von 15 bis $29,9 \mu\text{g/l}$ (von $38,7\%$ Intensivierungsphase auf $20,5\%$ Wettkampfphase) so-

wie eine Zunahme im Bereich von 50 bis 99,9 µg/l (14,8% Vorbereitung, 15,9% Intensivierung auf 20,5% Wettkampfphase) in der Wettkampfphase vergleichend mit den beiden anderen Phasen auf.

Tabelle 33: Hämatologische Daten der AthletInnen nach Trainingsphase im Längsschnitt

Variablen männlich	VOR (n=113)	INT (n=113)	WETT (n=113)	Signifikanz p
Ferritin (µg/l)				
MW ± SD	44,0±21,7	47,4±23,9	52,3±30,0	0,001 (WETT/VOR)
(Min;Max)	(13,2;113,7)	(10,6;138,6)	(12,6;206,8)	0,024 (WETT/INT)
0 – 14,9	3 (2,7%)	4 (3,5%)	2 (1,8%)	
15 – 29,9	27 (23,9%)	27 (23,9%)	22 (19,5%)	
30 – 49,9	49 (43,4%)	38 (33,6%)	35 (31%)	
50 – 99,9	31 (27,4%)	40 (35,4%)	46 (40,7%)	
≥ 100	3 (2,7%)	4 (3,5%)	8 (7,1%)	
Serumeisen (µg/dl)	100,4±34,6	96,2±36,7	103,6±44,8	0,529 (WETT/VOR)
MW ± SD	(31;265)	(29;160)	(24;243)	0,087 (WETT/INT)
(Min;Max)				
Hämoglobin (g/dl)	14,4±0,9	14,5±0,9	14,7±1,0	< 0,0001 (WETT/VOR)
MW ± SD	(12;16,7)	(11,9;16,8)	(12,4;17)	0,002 (WETT/INT)
(Min;Max)				
12,8 – 16,8	105	105	102	
Anämie	1	1	3	
IDA	0	1	2	
> 16,8	6	7	8	
Variablen weiblich	VOR (n=88)	INT (n=88)	WETT (n=88)	Signifikanz p
Ferritin (µg/l)				
MW ± SD	36,7±20,4	37,1±20,9	43,6±22,8	< 0,0001 (WETT/VOR, WETT/INT)
(Min;Max)	(10;103,5)	(10,3;115,8)	(5,6;130)	
0 – 14,9	7 (8%)	5 (5,7%)	3 (3,4%)	
15 – 29,9	29 (33%)	34 (38,7%)	18 (20,5%)	
30 – 49,9	37 (42%)	33 (37,5%)	45 (51,1%)	
50 – 99,9	13 (14,8%)	14 (15,9%)	18 (20,5%)	
≥ 100	2 (2,3%)	2 (2,3%)	4 (4,5%)	
Serumeisen (µg/dl)	105,9±37,7	109,1±39,1	122,5±51,7	0,009 (WETT/VOR)
MW ± SD	(28;204)	(47;243)	(32;288)	0,009 (WETT/INT)
(Min;Max)				

VOR = Vorbereitungsphase, INT = Intensivierungsphase, WETT = Wettkampfphase;

Fortsetzung Tabelle 33: Hämatologische Daten der AthletInnen nach Trainingsphase im Längsschnitt

Hämoglobin (g/dl)	13,5±0,8	13,6±0,9	13,6±0,8	0,222 (WETT/VOR)
MW ± SD (Min;Max)	(10,8;15,8)	(10,9;16)	(11,1;15,8)	0,454 (WETT/INT)
12 – 16	85	84	86	
Anämie	2	3	2	
IDA	2	2	2	
> 16	0	0	0	

VOR = Vorbereitungsphase, INT = Intensivierungsphase, WETT = Wettkampfphase;

In Tabelle 34 sind die Ferritinmittelwerte nach Sportartendynamik im Längsschnitt aufgeteilt. Bei den Athleten fallen höhere Mittelwerte im hochdynamischen Sport in der Vorbereitungsphase im Gegensatz zum mitteldynamischen Sport auf (44,7 µg/l; 36,8 µg/l). Diese gleichen sich in der Intensivierungsphase mit einem Anstieg dieser Werte einander an (47,6 µg/l; 47,5 µg/l). Der weitere Anstieg in der Wettkampfphase ist auch ähnlich hoch auf 52,6 µg/l im hochdynamischen und auf 50,1 µg/l im mitteldynamischen Sportbereich. Aus dem niedrigdynamischen Bereich gibt es nur einen Athleten. Bei den Athletinnen zeigen sich auch Anstiege der Ferritinmittelwerte im mittel- und hochdynamischen Bereich über die einzelnen Phasen. Dabei weisen die Athletinnen aus dem mitteldynamischen Bereich insgesamt niedrigere Werte in Höhe von 25 µg/l über 29,7 µg/l bis auf 35,2 µg/l auf. Vergleichend dazu die Werte aus dem hochdynamischen Sportbereich von 38,9 µg/l über 39,4 µg/l auf 45,9 µg/l. Im niedrigdynamischen Sportbereich zeigt sich ein Absinken von der Vorbereitungs- auf die Intensivierungsphase von 34,2 µg/l auf 27,3 µg/l mit anschließendem Anstieg auf 35,5 µg/l in der Wettkampfphase.

Tabelle 34: Ferritinwerte Längsschnitt nach Sportartendynamik

Variablen	VOR	INT	WETT	Signifikanz
männlich	(n=113)	(n=113)	(n=113)	p
Ferritin (µg/l)	n=113	n=113	n=113	
MW ± SD	44,0±21,7	47,4±23,9	52,3±30,0	0,001 (WETT/VOR)
(Min;Max)	(13,2;113,7)	(10,6;138,6)	(12,6;206,8)	0,024 (WETT/INT)
Dynamik gering	n=1	n=1	n=1	
	69,6	27	53,6	
Dynamik mittel	n=13	n=13	n=13	
	36,8±22,7	47,5±24,3	50,1±36,3	
	(13,9;105,7)	(13,8;103)	(15,2;158,3)	
Dynamik hoch	n=99	n=99	n=99	
	44,7±21,5	47,6±24	52,6±29,4	
	(13,2;113,7)	(10,6;138,6)	(12,6;206,8)	

VOR = Vorbereitungsphase, INT = Intensivierungsphase, WETT = Wettkampfphase;

Fortsetzung Tabelle 34: Ferritinwerte Längsschnitt nach Sportartendynamik

Variablen weiblich	VOR (n=88)	INT (n=88)	WETT (n=88)	Signifikanz p
Ferritin (µg/l)	n=88	n=88	n=88	
MW ± SD (Min;Max)	36,7±20,4 (10;103,5)	37,1±20,9 (10,3;115,8)	43,6±22,8 (5,6;130)	< 0,0001 (WETT/VOR, WETT/INT)
Dynamik gering	n=8 34,2±11 (19,4;58,1)	n=8 27,3±10,2 (17,2;46,8)	n=8 35,5±13,4 (15,2;53)	
Dynamik mittel	n=11 25±10,5 (11,2;45,7)	n=11 29,7±15,2 (10,3;54,3)	n=11 35,2±12,6 (5,6;51,8)	
Dynamik hoch	n=69 38,9±21,8 (10;103,5)	n=69 39,4±22,1 (11,6;115,8)	n=69 45,9±24,5 (10,5;130)	

VOR = Vorbereitungsphase, INT = Intensivierungsphase, WETT = Wettkampfphase;

3.3.2 Bezug zu klinischen Parametern

Die Verteilung der Angaben der Subjektivparameter Müdigkeit und Infektanfälligkeit über die drei Trainingsphasen zeigt Tabelle 35. Die Angabe sich müde zu fühlen wurde von Athleten in der Wettkampfphase häufiger gemacht als in den beiden anderen Phasen (7,1% Wettkampfphase, versus 3,5% Intensivierungsphase, versus 1,8% Vorbereitungsphase). Allerdings wurde auch häufiger die Negation angegeben (77,9% Wettkampf, versus 57,5% Intensivierung, versus 49,6% Vorbereitung) bei gleichzeitiger Abnahme der fehlenden Angaben über die Zeit. In der Vorbereitungsphase fühlten sich 8,8% der Athleten infektanfällig gegenüber 1,8% in der Wettkampfphase. 78,8% fühlten sich nicht infektanfällig in der Vorbereitungsphase gegenüber 47,8% in der Wettkampfphase. Hier gab es einen Anstieg der fehlenden Angaben über die Zeit (von 12,4% über 42,5% auf 50,4%). Bei den Athletinnen wurde im Verlauf bei Abnahme der fehlenden Angaben wesentlich häufiger angegeben, sich nicht müde zu fühlen. 37,5% gaben dies in der Vorbereitungsphase an gegenüber 81,8% in der Wettkampfphase bei nahezu gleich niedrig häufiger Angabe einer bestehenden Müdigkeit (3,4% Vorbereitung versus 2,3% Wettkampf). 15,9% der Athletinnen in der Vorbereitungs- und Wettkampfphase fühlten sich infektanfällig, im Gegensatz zu 5,7% in der Intensivierungsphase. Nicht infektanfällig fühlten sich 76,1% in der Vorbereitungs-, 80,7% in der Intensivierungs- und 62,5% in der Wettkampfphase. Im Verlauf stieg die Anzahl fehlender Angaben von acht auf 21,6%.

Tabelle 35: Klinische Daten der AthletInnen nach Trainingsphase im Längsschnitt

Variablen	VOR	INT	WETT
männlich	(n=113)	(n=113)	(n=113)
Müdigkeit			
ja	2 (3,4%)	4 (5,8%)	8 (8,3%)
nein	56 (96,6%)	65 (94,2%)	88 (91,7%)
fehlend	55	44	17
Infektanfälligkeit			
ja	10 (10,1%)	4 (6,2%)	2 (3,6%)
nein	89 (89,9%)	61 (93,8%)	54 (96,4%)
fehlend	14	48	57
Variablen	VOR	INT	WETT
weiblich	(n=88)	(n=88)	(n=88)
Müdigkeit			
ja	3 (8,3%)	3 (4,5%)	2 (2,7%)
nein	33 (91,7%)	63 (95,5%)	72 (97,3%)
fehlend	52	22	14
Infektanfälligkeit			
ja	14 (17,3%)	5 (6,6%)	14 (20,3%)
nein	67 (82,7%)	71 (93,4%)	55 (79,7%)
fehlend	7	12	19

VOR = Vorbereitungsphase, INT = Intensivierungsphase, WETT = Wettkampfphase;

4. Diskussion

Folgende fünf Arbeitshypothesen sollten untersucht werden:

1. NachwuchsathletInnen haben niedrigere Serumferritinmittelwerte als das Vergleichskollektiv.
2. Die Ferritin-Cut-Off-Werte von NachwuchsathletInnen sind höher als bei erwachsenen AthletInnen.
3. In der Wettkampfphase zeigen sich im Längsschnitt die niedrigsten Eisenspeicherwerte als Zeichen der hohen körperlichen Belastung und Ausschöpfung der Reserven.
4. Ein hoher Eisenspeicher ist mit einer hohen subjektiven Leistungsfähigkeit assoziiert und ein niedriger Eisenspeicher dagegen mit einer höheren Prävalenz eines Müdigkeitsgefühls.
5. NachwuchsathletInnen aus Sportarten mit hoher dynamischer Belastung weisen niedrigere Eisenspeicherwerte im Quer- und im Längsschnitt auf.

1. Die erste Hypothese: „NachwuchsathletInnen haben niedrigere Serumferritinmittelwerte als das Vergleichskollektiv“ lässt sich mit den Daten dieser Arbeit nicht signifikant belegen. Die Auswertung aller Blutentnahmen der Eingangsuntersuchung ergab lediglich eine statistisch nicht signifikante Tendenz in diese Richtung mit einem Serumferritinmittelwert von 40,2 µg/l für die AthletInnen und 43,6 µg/l für die Kontrollen ähnlich der Studienergebnisse von Sandström et al. und Haymes et al. (68, 69). Subgruppenanalysen zeigten jedoch einige signifikante Geschlechts- und Altersunterschiede. Bei den über 15-jährigen zeigten die Athleten deutlich niedrigere Ferritinmittelwerte als die Kontrollen (44,4 µg/l, n=48 / 68,3 µg/l, n=51; $p < 0,0001$). Darunter wies keiner der Athleten in dieser Altersgruppe eine Anämie auf, jedoch 5,9% der Kontrollen. Dies könnte auf kurzfristige Veränderungen der Blutwerte durch den Sport zurückzuführen sein. Ebenso könnte es durch größere Belastung der Eisenspeicher durch körperliche Anstrengung bedingt sein, die bis zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Auswirkung auf das Blutbild gezeigt hat. Allerdings konnte man diese Annahme nicht durch Korrelationsanalysen von Kreatinkinase- und Ferritinwerten belegen, vermutlich weil es dafür zu wenige Datenerhebungen gab. Bei den zwölf- bis 14-jährigen zeigten die Athletinnen entgegengesetzt zur Hypothese höhere Ferritinwerte als die Kontrollen (39,9 µg/l / 30,5 µg/l; $p = 0,015$). Dies könnte eventuell darauf zurückzuführen sein, dass bei den Athletinnen bereits vermehrt auf eine eisenhaltige Ernährung geachtet wurde, um einem Mangelzustand vorzubeugen und diesen somit zu vermeiden. Daten zu Ernährungsgewohnheiten wurden allerdings nicht in dieser Studie erfasst, sodass dies nur eine Vermutung bleibt.

2. Die zweite Hypothese: „Die Ferritin-Cut-Off-Werte von NachwuchsathletInnen sind höher als bei erwachsenen AthletInnen“ kann mit Hilfe dieser Daten belegt werden. Je nachdem welchen Ferritin-Cut-Off-Wert man verwendet, zeigen sich verschiedene Eisenmangelprävalenzen unter den AthletInnen und Kontrollen in dieser Arbeit.

Entgegen der Studienergebnisse von Sandström et al. und Haymes et al., zeigten in der Gesamtbetrachtung doppelt so viele Kontrollen einen Ferritinwert von unter 15 µg/l als AthletInnen (10,5% vs. 5,6%) (68, 69). Würde man stattdessen einen Ferritin-Cut-Off-Wert von 30 µg/l gemäß Mast et al. wählen, lägen die Prävalenzen eines Eisenmangels in beiden Gruppen mit 35% gleich (36). Wenn man wiederum den Konsens des Reviews von Peyrin-Biroulet et al. mit einem Cut-Off-Wert von 100 µg/l als Grenzwert für Eisenmangel verwendet, würden nahezu alle AthletInnen und Kontrollen einen Eisenmangel aufweisen (21). Dabei gilt es bei diesem Review allerdings zu beachten, dass insgesamt 29 sehr unterschiedliche Leitfäden eingeschlossen wurden. Darunter sieben mit Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, zwei mit herzkranken Patienten, drei von Patienten mit chronischer Darmerkrankung, zwei mit Schwangeren, drei mit Kindern, einer mit Krebspatienten und sechs mit gesunden Erwachsenen. Die angegebenen Ferritin-Cut-Off-Werte variierten dabei zwischen 12 und 200 µg/l (21). Die daraus ermittelte mittlere Grenze von 100 µg/l scheint somit wenig sinnvoll als Cut-Off-Wert eines Eisenmangels bei Jugendlichen zu sein.

Subgruppenanalysen zeigten folgende Unterschiede: Bei einem Cut-Off-Wert von 15 µg/l zeigte sich eine doppelt bis dreifach höhere Eisenmangelprävalenz unter den

weiblichen Kontrollen im Vergleich mit den Nachwuchsleistungssportlerinnen. Zu erwarten wäre anhand der Ergebnisse, die in Tabelle 15 dargestellt sind, eine mindestens gleiche bzw. höhere Eisenmangelprävalenz unter den Athletinnen gewesen. Dies könnte daran liegen, dass Trainer dieser Athletinnen besonders auf eine ausgewogene eisenhaltige Ernährung geachtet haben und somit weniger häufig Eisenmangelzustände bei den Athletinnen vorkamen.

Die weiblichen Probanden zeigten im Vergleich zu den männlichen Probanden häufiger einen Eisenmangel, wie bereits Koehler et al. und Sinclair et al. zeigten (10, 40). Bei einem Cut-Off-Wert von $30\mu\text{g/l}$ für Sportler, gemäß der Studie von Mast et al., liegen die Eisenmangelprävalenzen bei Athletinnen und Athleten höher als bei den Kontrollen (36). Dies würde zu den Erhebungen von Malczewska et al. und der Annahme passen, dass Leistungssportler sich einer höheren Gefahr aussetzen einen Eisenmangel zu entwickeln. Es erscheint plausibel, dass dies aufgrund eines erhöhten Eisenumsatzes durch körperliche Belastung zustande kommt. Bei Erwachsenen SportlerInnen manifestierte sich dies vor allem aufgrund gastrointestinaler und urogenitaler Verluste. Mithilfe der in dieser Studie erfassten Daten konnte dies für Jugendliche allerdings nicht weiter untersucht werden, da es keine Datenerhebungen in diesem Bereich gab.

Zusammenfassend ist ein Ferritin-Cut-Off-Wert von $30\mu\text{g/l}$ für NachwuchsathletInnen somit sinnvoll. Bei erwachsenen AthletInnen lag der mittlere Ferritin-Cut-Off-Wert bei $17,75\mu\text{g/l}$ und somit niedriger gemäß der zu untersuchenden zweiten Hypothese (siehe Tabelle elf und zwölf).

3. Die dritte Hypothese: „In der Wettkampfphase zeigen sich im Längsschnitt die niedrigsten Eisenspeicherwerte als Zeichen der hohen körperlichen Belastung und Ausschöpfung der Reserven“ konnte anhand dieser Daten nicht gezeigt werden. Im Längsschnitt zeigte sich, entgegen bisherig veröffentlichter Daten, ein statistisch signifikanter Anstieg der Ferritinmittelwerte der AthletInnen von der Saisonvorbereitung über die Intensivierungs- bis hin zur Wettkampfphase. Spodaryk et al., Reinke et al. und McClung et al. zeigten jeweils höhere Eisenmangelprävalenzen zum Saisonende (6, 71, 73). Ostojic et al. zeigten keine signifikanten Unterschiede im Längsschnitt (43). Möglich wäre, dass bei diesen AthletInnen besonderes Augenmerk auf eine eisenreiche Ernährung gelegt wurde und somit Eisenverluste direkt ausgeglichen wurden. Da allerdings Ernährungsgewohnheiten nicht in dieser Form erfasst wurden, bleibt dies rein spekulativ.

4. Die vierte Hypothese: „Ein hoher Eisenspeicher ist mit einer hohen subjektiven Leistungsfähigkeit assoziiert und ein niedriger Eisenspeicher dagegen mit einer höheren Prävalenz eines Müdigkeitsgefühls“ konnte aufgrund inkongruenter Erhebungen der Subjektivparameter Müdigkeit und Leistungsfähigkeit im Quer- und Längsschnitt nicht gezeigt werden.

5. Die fünfte Hypothese: „NachwuchsathletInnen aus Sportarten mit hoher dynamischer Belastung weisen niedrigere Eisenspeicherwerte im Quer- und im Längsschnitt auf“

wurde durch die erhobenen Daten widerlegt. Bei den AthletInnen aus dem hochdynamischen Sportbereich zeigten sich entgegengesetzt höhere Ferritinmittelwerte als bei AthletInnen des mitteldynamischen Sportbereichs.

Einige Subgruppenanalysen zeigten jedoch signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Sportarten. Darunter zeigten vor allem Sportler aus den Sportarten Volleyball und Schwimmen signifikant niedrigere Serumferritinmittelwerte im Vergleich zu Fußballern. Bei den Athletinnen konnten signifikant niedrigere Serumferritinwerte bei den Volleyballerinnen als bei den Skilangläuferinnen festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind konträr derer von Schumacher et al. (siehe Tabelle 16). Hier zeigten vor allem Läufer und daneben auch Radfahrer signifikant niedrigere Serumferritinwerte als Sportler aus dem Kraft- oder Ballsportbereich (72). Weitere Studien mit signifikanten sportartspezifischen Unterschieden fehlen bislang. Somit bleibt viel Platz für Spekulationen.

4.1 Limitationen dieser Arbeit

Die Daten dieser Erhebung lassen sich nur hinweisend deuten, da es sich hierbei um eine Retrospektivanalyse handelt und nicht um eine für die Hypothesen prospektiv angelegte Studie. Dadurch waren viele Studiererhebungen in der Anzahl unvollständig, um signifikante Aussagen treffen zu können.

Des Weiteren hat man das Problem der Stichprobe. Diese kann man niemals vollkommen auf die Grundgesamtheit übertragen – immer nur näherungsweise, unter anderem wegen des „healthy worker effect“. Dieser besagt, dass die Studien vor allem durch gesunde Probanden abgebildet werden, weil diese eher bereit sind, an Studien teilzunehmen. Somit entsteht eine Verzerrung hin zu den Gesunden (85).

4.2 Ausblick

Um validere Aussagen über den Eisenstoffwechsel bei AthletInnen aus dem Nachwuchsleistungssport und deren Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit treffen zu können, bräuchte man eine prospektive Studie. Um das Item der Leistungsfähigkeit weiter zu objektivieren, sollte man anstelle der Subjektivparameter die VO₂max mitbestimmen. Außerdem wäre es sinnvoll alle AthletInnen dazu in einer gesamten Saison von der Vorbereitung über die Intensivierung und Wettkampfphase sowie Erholungsphase zu begleiten. Wichtig wäre auch, die Ernährungsgewohnheiten der AthletInnen zu erfassen, um eventuelle Rückschlüsse herstellen zu können.

Außerdem bleibt noch unklar in welchem Zeitabstand zu den Trainingseinheiten eine Laborentnahme am aussagekräftigsten und am wenigsten durch den Sport selbst beeinflusst ist.

Interessant wäre auch zu wissen, wie viel Eisenzufuhr für AthletInnen ausreichend ist. Eichner et al. diskutieren in ihrem Artikel wie viel Eisen Sportler zu sich führen sollten. Sie stellten fest, dass es keinen Sinn macht Sportler generell mit Eisen zu supplementieren, da eine Eisenüberladung viele negative Auswirkungen auf den Körper hat. Supplementieren sollten Sportler nur, wenn ein Eisenmangel vorliegt. Doch wie viel Eisen über welchen Zeitraum und bis zu welchem Maximalwert, bleibt bis heute noch offen (86).

5. Literaturverzeichnis

1. Haas JDB, T. th. Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship. *Journal of Nutrition*. 2001;Volume 131, Issue 2, Pages 676S–690S.
2. Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(1):30-9.
3. Murray-Kolb LE. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Journal of Nutrition*. 2007;Volume 85, Issue 3, Pages 778-787.
4. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, Bischoff T, de Vevey M, Studer JP, Herzig L, Chapuis C, Tissot J, Pecoud A, Favrat B. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7399):1124.
5. DellaValle DM, Haas JD. Iron supplementation improves energetic efficiency in iron-depleted female rowers. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(6):1204-15.
6. McClung JP, Karl JP, Cable SJ, Williams KW, Young AJ, Lieberman HR. Longitudinal decrements in iron status during military training in female soldiers. *Br J Nutr*. 2009;102(4):605-9.
7. Baska RS, Moses FM, Graeber G, Kearney G. Gastrointestinal bleeding during an ultramarathon. *Dig Dis Sci*. 1990;35(2):276-9.
8. Jones GR, Newhouse I. Sport-related hematuria: a review. *Clin J Sport Med*. 1997;7(2):119-25.
9. Brune M, Magnusson B, Persson H, Hallberg L. Iron losses in sweat. *Am J Clin Nutr*. 1986;43(3):438-43.
10. Koehler K, Braun H, Achtzehn S, Hildebrand U, Predel HG, Mester J, Schanzer W. Iron status in elite young athletes: gender-dependent influences of diet and exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(2):513-23.
11. Constantini NW, Eliakim A, Zigel L, Yaaron M, Falk B. Iron status of highly active adolescents: evidence of depleted iron stores in gymnasts. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2000;10(1):62-70.
12. Clenin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, Kriemler S. Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14196.
13. Hoffbrand AV, Pettit JE. *Grundkurs Hämatologie*: Blackwell Verlag; 2003: 14-17.
14. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(5):a011668.
15. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 Suppl):633S-639S.

16. Wick M, Pinggera W. Klinik und Labor - Eisenstoffwechsel und Anämien. Wien: Springer-Verlag; 2002: 2-3.
17. Dormann A, Heer C, Isermann B. Laborwerte. München: Elsevier, Urban & Fischer 2014: 12-138.
18. Flexikon D. Serum-Transferrin 2018 [internet]. Available from: https://flexikon.doccheck.com/de/Serum-Transferrin?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=web&utm_campaign=DC%2BSearch.
19. Cavill I. Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002;15(2):399-409.
20. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol*. 1998;35(1):35-54.
21. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1585-94.
22. Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010;47(5-6):213-28.
23. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood*. 1990;75(9):1870-6.
24. Vazquez-Lopez MA, Ibanez-Alcalde M, Lendinez-Molinos F, Ruiz-Sanchez AM, Galera-Martinez R, Garcia-Garcia E, Parron-Carreño T, Bonillo-Perales A. Reference values of serum transferrin receptor and sTfR/log ferritin index in healthy adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(4):274-80.
25. Thomas L, Thomas C. Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005:580-586.
26. Galesloot TE, Vermeulen SH. Serum hepcidine: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood*. 2011;117 Number 25.
27. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48(7):1066-76.
28. Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2000;37(2):93-130.
29. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin Chem*. 1994;40(5):768-73.
30. Brugnara C. A hematologic "gold standard" for iron-deficient states? *Clin Chem*. 2002;48(7):981-2.
31. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol*. 2016;96(6):618-28.
32. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, British Committee for Standards in H. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;161(5):639-48.

33. Abdullah K, Zlotkin S, Parkin P. Iron-deficiency anemia in children: The Canadian Paediatric Surveillance Program (CPSP) guidelines; 2011 [30.04.2017]. [internet]. Available from: <http://www.cpsp.cps.ca/uploads/publications/RA-iron-deficiency-anemia.pdf>. 2.
34. BCGuidelines. Iron deficiency-Investigation and management.pdf 2010 [30.04.2017]. [internet]. Available from: <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/iron-deficiency>. 2.
35. World Health Organization (WHO). Iron deficiency anemia 2001. [internet]. Geneva: WHO; 2001. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf. 38.
36. Alan E. Mast MAB, Ann M. Gronowski, Cara Chumley, Mitchell G. Scott. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem*. 1998;44: 45–51.
37. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):671-8.
38. Pate RR, Miller BJ, Davis JM, Slentz CA, Klingshirn LA. Iron status of female runners. *Int J Sport Nutr*. 1993;3(2):222-31.
39. Spodaryk K, Czekaj J, Sowa W. Relationship among reduced level of stored iron and dietary iron in trained women. *Physiological Research*. 1996;45(5):393-7.
40. Sinclair LM, Hinton PS. Prevalence of iron deficiency with and without anemia in recreationally active men and women. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(6):975-8.
41. Gropper SS, Blessing D, Dunham K, Barksdale JM. Iron status of female collegiate athletes involved in different sports. *Biol Trace Elem Res*. 2006;109(1):1-14.
42. Di Santolo M, Stel G, Banfi G, Gonano F, Cauci S. Anemia and iron status in young fertile non-professional female athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2008;Apr;102(6):703-9. Epub 2007 Dec 19.
43. Ostojic SM, Ahmetovic Z. Weekly training volume and hematological status in female top-level athletes of different sports. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008;48(3):398-403.
44. Woolf K, St Thomas MM, Hahn N, Vaughan LA, Carlson AG, Hinton P. Iron status in highly active and sedentary young women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2009;19(5):519-35.
45. Milic R, Martinovic J, Dopsaj M, Dopsaj V. Haematological and iron-related parameters in male and female athletes according to different metabolic energy demands. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(3):449-58.
46. DellaValle DM, Haas JD. Iron status is associated with endurance performance and training in female rowers. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(8):1552-9.
47. Auersperger I, Skof B, Leskosek B, Knap B, Jerin A, Lainscak M. Exercise-induced changes in iron status and hepcidin response in female runners. *PLoS One*. 2013;8(3):e58090.
48. Alaunyte I, Stojceska V, Plunkett A, Derbyshire E. Iron status is associated with Dietary iron intervention using a staple food product for improvement of iron status in female runners. endurance performance and training in female rowers *J Int Soc Sports Nutr*. 2014 Oct 18;;11(1):50. doi: 10.1186/s12970-014-0050-y. eCollection 2014.

49. Meyer T, Meister S. Routine blood parameters in elite soccer players. *Int J Sports Med.* 2011;32(11):875-81.
50. Woods A, Garvican-Lewis LA, Saunders PU, Lovell G, Hughes D, Fazakerley R, Anderson B, Gore CJ, Thompson KG. Four weeks of IV iron supplementation reduces perceived fatigue and mood disturbance in distance runners. *PLoS One.* 2014;9(9):e108042.
51. Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2012;184(11):1247-54.
52. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J.* 2005;5(7):579-83.
53. Duport N, Preziosi P, Boutron-Ruault MC, Bertrais S, Galan P, Favier A, Lafond JL, Hercberg S. Consequences of iron depletion on health in menstruating women. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(9):1169-75.
54. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Herold; 2016: 34.
55. Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. *J Nutr Sci.* 2013;2:e14.
56. Leonard AJ, Chalmers KA, Collins CE, Patterson AJ. A study of the effects of latent iron deficiency on measures of cognition: a pilot randomised controlled trial of iron supplementation in young women. *Nutrients.* 2014;6(6):2419-35.
57. Khaled S, Brun JF, Wagner A, Mercier J, Bringer J, Prefaut C. Increased blood viscosity in iron-depleted elite athletes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1998;18(4):309-18.
58. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(3):501-28.
59. Ljungqvist A, Jenoure P, Engebretsen L, Alonso JM, Bahr R, Clough A, De Bondt G, Dvorak J, Maloley R, Matheson G, Meeuwisse W, Meijboom E, Mountjoy M, Pelliccia A, Schweltnus M, Sprumont D, Schamasch P, Gauthier JB, Dubi C, Stupp H, Thill C. The International Olympic Committee (IOC) Consensus Statement on periodic health evaluation of elite athletes March 2009. *Br J Sports Med.* 2009;43(9):631-43.
60. Shaskey DJ, Green GA. Sports haematology. *Sports Med.* 2000;29(1):27-38.
61. Pate RR. Sports Anemia: A Review of the Current Research Literature. *Phys Sportsmed.* 1983;11(2):115-31.
62. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerinck ET, Swinkels DW, Trinder D. Cumulative effects of consecutive running sessions on hemolysis, inflammation and hepcidin activity. *Eur J Appl Physiol.* 2009;106(1):51-9.
63. O'Toole ML, Hiller WD, Roalstad MS, Douglas PS. Hemolysis during triathlon races: its relation to race distance. *Med Sci Sports Exerc.* 1988;20(3):272-5.
64. Selby GB, Eichner ER. Endurance swimming, intravascular hemolysis, anemia, and iron depletion. New perspective on athlete's anemia. *Am J Med.* 1986;81(5):791-4.

65. Schwellnus MP, Penfold GK, Cilliers JF, Kuyl JM, van den Heever DP. Intravascular Hemolysis in Aerobic Dancing: The Role of Floor Surface and Type of Routine. *Phys Sportsmed.* 1989;17(8):55-67.
66. Wolf PL, Lott JA, Nitti GJ, Bookstein R. Changes in serum enzymes, lactate, and haptoglobin following acute physical stress in international-class athletes. *Clin Biochem.* 1987;20(2):73-7.
67. Balaban EP. Sports anemia. *Clin Sports Med.* 1992;11(2):313-25.
68. Sandstrom G, Borjesson M, Rodjer S. Iron deficiency in adolescent female athletes - is iron status affected by regular sporting activity? *Clin J Sport Med.* 2012;22(6):495-500.
69. Haymes EM, Spillman DM. Iron status of women distance runners, sprinters, and control women. *Int J Sports Med.* 1989;10(6):430-3.
70. Malczewska J, Raczynski G, Stupnicki R. Iron status in female endurance athletes and in non-athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2000;10(3):260-276.
71. Spodaryk K. Iron metabolism in boys involved in intensive physical training. *Physiol Behav.* 2002;75(1-2):201-6.
72. Schumacher YO, Schmid A, Grathwohl D, Bultermann D, Berg A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(5):869-75.
73. Reinke S, Taylor WR, Duda GN, von Haehling S, Reinke P, Volk HD, Anker SD, Doehner W. Absolute and functional iron deficiency in professional athletes during training and recovery. *Int J Cardiol.* 2012;156(2):186-91.
74. Ostojic SM, Ahmetovic Z. Indicators of iron status in elite soccer players during the sports season. *Int J Lab Hematol.* 2009;31(4):447-52.
75. Skarpanska-Stejnborn A, Basta P, Trzeciak J, Szczesniak-Pilaczynska L. Effect of intense physical exercise on hepcidin levels and selected parameters of iron metabolism in rowing athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(2):345-51.
76. Garvican LA, Saunders PU, Cardoso T, Macdougall IC, Lobigs LM, Fazakerley R, Fallon KE, Anderson B, Anson JM, Thompson KG, Gore CJ. Intravenous iron supplementation in distance runners with low or suboptimal ferritin. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(2):376-85.
77. McClung JP, Karl JP, Cable SJ, Williams KW, Nindl BC, Young AJ, Lieberman HR. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of iron supplementation in female soldiers during military training: effects on iron status, physical performance, and mood. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):124-31.
78. Friedmann B. Effects of iron repletion on blood volume and performance capacity in young athletes. 2000: 33(5):741-6.
79. Burden RJ, Pollock N, Whyte GP, Richards T, Moore B, Busbridge M, Srai SK, Otto J, Pedlar CR. Effect of Intravenous Iron on Aerobic Capacity and Iron Metabolism in Elite Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(7):1399-407.
80. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol (1985).* 2000;88(3):1103-11.

81. Golovin AA, Red'kin Iu V, Sokolova TF, Shirinskii VA, Beloglazova TI. [The involvement of the components of the immune system in iron deficiency]. *Gematol Transfuziol.* 1993;38(5):26-8.
82. Herklotz R HA. Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen. *Schweiz Med Forum.* 2010;10:500-7.
83. Mitchell J, Haskell W, Snell P, Van Camp S. Task Force 8: Classification of Sports. *JACC.* 2005;Vol. 45, No. 8:1364–7.
84. Growth reference data for 5-19 years [Internet]. 2007. Available from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
85. Baillargeon J. Characteristics of the healthy worker effect. *Occup Med.* 2001;16(2):359-66.
86. Eichner ER. Pearls and pitfalls: everyone needs iron. *Curr Sports Med Rep.* 2012;11(2):50-1.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sina Moulla Mohamed, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Laborchemische Parameter im Nachwuchsleistungssport unter besonderer Berücksichtigung des Eisenstoffwechsels – eine retrospektive Quer- und Längsschnittanalyse“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Bernd Wolfarth für die Vermittlung des Doktorarbeits-Themas und die fortwährende Unterstützung bei der Dissertation bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch Katharina Blume für die Bereitstellung der Studiendaten, für ihr Feedback sowie für die Bereitschaft der gemeinsamen Treffen nach ihren Nachtdiensten.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, darunter insbesondere meiner Mama Astrid, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht hat. Außerdem bedanke ich mich bei all meinen Freunden, die mir immer zur Seite standen und hier vor allem Sophia, die fleißig Korrektur gelesen hat.