

Gibt es Zusammenhänge zwischen Eisenmangelsyndrom (IDS) und ADHS ?

Am 1. Zürcher Eisen-Symposium vom 5. April 2008 wurden neue Erkenntnisse zum **Eisenmangelsyndrom (= Iron Deficiency Syndrome = IDS)** vermittelt, einem Krankheitsbild, das in den letzten Monaten auch in der Laienpresse viel diskutiert worden ist. Entsprechend werden wir in der Praxis zunehmend durch Eltern gefragt, ob ADHS nicht durch eine Eisenzufuhr behoben werden könnte.....

Obwohl IDS schon seit Jahrzehnten bekannt ist wurde dieses Störungsbild erst in den letzten Jahren – in der Schweiz vor allem durch Dr. Beat Schaub, 4102 Binningen – in seiner Tragweite erkannt und durch ein **neues wesentlich erfolgreicherer Therapie-konzept (dh in der Regel gut verträgliche Eiseninfusionen !)** ergänzt, eine Behandlung, die heute in dafür speziell ausgebildeten Praxen (sog. Eisenzentren) angeboten wird.

Der Eisenstoffwechsel ist dadurch charakterisiert, dass praktisch alle Körpergewebe und deren chemischen Vorgänge davon abhängig sind, dass genügend Eisen zur Verfügung steht. Als Hauptspeicher sind die zirkulierenden Erythrozyten anzusehen, das übrige Eisen wird vorwiegend als Ferritin in Leber, Milz und Knochenmark gespeichert.

Ferritin ist also ein Mass für die ruhenden Eisenspeicher.

Sofern Ferritin erniedrigt und Haemoglobin (noch) normal ist, wird von IDS gesprochen, sofern das Haemoglobin ebenfalls erniedrigt ist, handelt es sich um eine **Eisenmangelanaemie (Iron Deficiency Anaemia = IDA)**, IDA ist also eine schwerere Form, resp. eine „Komplikation“ von IDS.

Die meisten Ärzte setzen bisher jedoch für einen relevanten Eisenmangel das Bestehen einer Anaemie voraus.

Die Eisenzufuhr erfolgt im Rahmen der Ernährung entweder mit sogenanntem **Häm-Eisen** (aus Fleisch und Blut), das gut und ohne grössere Beschwerden aufgenommen wird, oder mit sog. **Nicht-Häm-Eisen** (Eisensalze aus Pflanzen etc), das viel schlechter resorbiert wird und häufig zu gastrointestinalen Beschwerden führt. Alle heute zur Verfügung stehenden peroralen Eisenpräparate gehören zu dieser 2. Gruppe, dies erklärt so die häufig schlechte Compliance und den meist fehlenden Effekt dieser Eisenzufuhr.

Für uns praktizierenden Ärzte wichtig zu wissen ist die Feststellung, dass zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels lediglich

Ferritin (= Goldstandard für die Routinediagnostik !) bestimmt werden muss und dass die in den meisten Labors angegebenen Normwerte nach oben revidiert werden sollten, dh ein **unterer Grenzwert zwischen 20 – 50 (- 80 ?) ng** ist wahrscheinlich richtig. Bei einer Entzündung (erhöhtes CRP !) sind übrigens die Ferritinwerte fälschlicherweise zu hoch.

Klinisch stehen bei der IDS uncharakteristische Symptome wie

Müdigkeit
Lustlosigkeit und
Erschöpfung

im Vordergrund.

Im Rahmen einer Praxisstudie wurde beim Versuch, für diese „psychosomatischen Beschwerden“ organische Ursachen auszuschliessen, festgestellt, dass diese Symptome wesentlich häufiger bei Frauen und Kindern auftraten, wenn diese ein tiefnormales Ferritin aufwiesen. Nachdem eine perorale Eisenzufuhr die Beschwerden nur unwesentlich positiv beeinflusste und die Labortwerte für Ferritin kaum anstiegen, wurde Eisen als Infusion appliziert, wobei sich in 50 – 70 % aller Fälle eine rasche Besserung zeigte. Gleichzeitig berichteten die Patienten, dass sich weitere Symptome wie

Konzentrationsstörungen,
depressive Verstimmungen,
Schlafstörungen,
Migraine etc

ebenfalls deutlich verbesserten !

Diese Patientenrückmeldungen wurden in den jetzt über 20 bestehenden schweiz. Eisenzentren in einer grossen Studie mit knapp 900 Behandlungsverläufen erfasst und am Symposium vorgestellt. Noch ist die Zahl der dabei erfassten Kinder mit 30 Fällen zu klein um definitive Aussagen zu machen, dennoch fällt auf, dass bei den betreuten Kindern offenbar zum Teil vorgängig eine ADHS-Diagnose gestellt worden war und sich die Symptomatik durch die Eiseninfusion verbessert habe.

- ▶ Dieser erste Praxiserfahrungsbericht ist erschienen in ARS MEDICI Nr. 9, 2008, S 387 – 92 : Beat Schaub et al. Das Eisenmaneglsyndrom IDS: Eine multizentrische deskriptive Arzneimittel-Anwendungsbeobachtung.

Spannend waren die Ausführungen des **Psychiaters Jochen Ennen** aus Duisburg-Essen, der über **neuropsychologische Aspekte bei Eisenmangel** berichtete. Bei geriatrischen Patienten ist bekannt, dass sich kognitive Defizite vor allem im Aufmerksamkeitsbereich durch Eiseninfusionen verbessern lassen, wobei eine untere Ferritingrenze von 45 ug ermittelt wurde.

Eisenmangel ist erstaunlicherweise ebenfalls bei **Leistungssportlern** recht häufig und in einer sportpsychologischen Studie konnte Ennen zeigen, dass die selektive Aufmerksamkeit, Motivation und mentale Stärke vom Eisenstoffwechsel abhängig sind.

Untersuchungen mit dem d2-Test zeigten, dass dieser bei einem Ferritinwert unter 25 ug schlechter ausfiel als bei höheren Werten !

Youdim et al (1989) wiesen nach, dass ein Eisenmangel im Rattenhirn die Dopamin D2-Rezeptoren in Ncl. caudatus und acumbens vermindert, Eisenmangel in der frühen Schwangerschaft von Rattenbabies führt offenbar zu irreversiblen Schädigungen in der Hirnentwicklung.

Konofal et al * haben kürzlich eine Arbeit über die positive Wirkung von peroraler Eisenzufuhr bei ADHS-Kindern publiziert, die Gruppe von Ennen plant deshalb in Deutschland ähnliche Studien.

- ▶ Vor allem bei vorwiegend aufmerksamkeitsgestörten Patienten wird es sich deshalb wahrscheinlich lohnen differentialdiagnostisch der Frage einer eventuell ursächlichen, resp. begleitenden IDS nachzugehen.

Link: www.coaching-for-health.net/eisenzentrum/index.htm (mit Liste der schweiz. Eisenzentren sowie ergänzende Informationen auch vom 1. Zürcher Eisensymposium)

* **Effects of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children**

[Eric Konofal et al.](#): *Pediatr Neurol.* 2008, 38 (1) 20 - 26

Iron deficiency has been suggested as a possible contributing cause of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children. This present study examined the effects of iron supplementation on ADHD in children. Twenty-three nonanemic children (aged 5-8 years) with serum ferritin levels <30 ng/mL who met DSM-IV criteria for ADHD were randomized (3:1 ratio) to either oral iron (ferrous sulfate, 80 mg/day, $n = 18$) or placebo ($n = 5$) for 12 weeks. There was a progressive significant decrease in the ADHD Rating Scale after 12 weeks on iron (-11.0 ± 13.9 ; $P < 0.008$), but not on placebo (3.0 ± 5.7 ; $P = 0.308$). Improvement on Conners' Parent Rating Scale ($P = 0.055$) and Conners' Teacher Rating Scale ($P = 0.076$) with iron supplementation therapy failed to reach significance. The mean Clinical Global Impression-Severity significantly decreased at 12 weeks ($P < 0.01$) with iron, without change in the placebo group. Iron supplementation (80 mg/day) appeared to improve ADHD symptoms in children with low serum ferritin levels suggesting a need for future investigations with larger controlled trials. Iron therapy was well tolerated and effectiveness is comparable to stimulants.

Im Gegensatz zu dieser französischen Arbeit hat allerdings Millchap ** in den USA keine Unterschiede in den Ferritinwerten bei ADHS – Kindern und einer Kontrollgruppe vorgefunden, auch führte eine perorale Eisensubstitution bei tiefen Ferritinwerten zu keiner klinischen Verbesserung der ADHS-Symptomatik !

** Millchap JG et al: **Serum Ferritin in children with ADHD**, *Pediatr Neurol.* 2006: 34 (3) 200 - 203

R. Hassink (Chefarzt am ZEN Wildermeth in Biel) hat im Juni 2008 an der Jahrestagung der Schweiz. Kinderärzte ebenfalls über positive Erfahrungen mit peroraler Eisensubstitution bei Kindern berichtet:

Eisenmangelsyndrom – eine wichtige Differentialdiagnose und ein möglicher comorbider Grund für eine nicht effiziente medikamentöse Methylphenidat-Therapie bei Kindern mit „Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)“

S. Galli , S. Giugliano , E. Giger , R.I. Hassink , „Zentrum für Entwicklungsförderung und pädiatrische Neurorehabilitation, Z.E.N. der Stiftung Wildermeth, Biel

Einführung: Das Eisenmangelsyndrom (Iron Deficiency Syndrome, IDS) als Vorstufe der Eisenmangelanämie (Iron Deficiency Anemia, IDA) wird häufig nicht erkannt. Dieses Krankheitsbild kommt oft bei Frauen im Menstruationsalter, aber ebenfalls bei Kindern und alten Menschen vor. Hier scheint das durch die Nahrung aufgenommene Eisen für einen normalen Eisenstoffwechsel nicht zu genügen. Die Leitsymptome sind z.B. Müdigkeit, depressive Verstimmung, Konzentrationsdefizit, Störungen der Aufmerksamkeit, der Merkfähigkeit, Ablenkbarkeit, eine emotionale Instabilität und Schlafstörungen. Diese Symptome können bei Kindern, aber auch bei Jugendlichen und Erwachsenen als „Attention Deficit Hyperactivity Disorder“ (ADHD)-Symptomatik fehl gedeutet werden. Der Beginn einer IDS Symptomatik wird bei einem Ferritin unter 50 ng/ml (300-30ng/ml) postuliert und sollte somit ab dann behandelt werden.

Methodik: Im 2007 wurden fast alle neu zugewiesenen Kindern mit ADHD-Symptomatik und diejenigen Kinder, die mit einer Methylphenidattherapie nicht optimal eingestellt werden konnten, in Zusammenarbeit mit den zuweisenden Aerzten auf ein IDS untersucht. Bei einem Ferritin-Wert ≤ 50 ng/ml wurde Eisen peroral für mindestens 3 Monate substituiert (bis maximal 6 Monate). Der Verlauf der ADHD Symptomatik wurde klinisch und mit standardisierten ADHD-Fragebögen ausgewertet. Bei allen Patienten wurde ebenfalls die Ernährung in punkto Eisenzufuhr und die der Eisenaufnahme beeinflussenden Faktoren optimiert. Alle anderen Therapien wurden während des Beobachtungszeitraumes nicht verändert.

Ergebnisse:

1.) Bei 37 von 65 (57%) mit ADHD-Symptomatik zugewiesenden und differentialdiagnostisch auf IDS untersuchten Kindern wurde ein Ferritin-Wert ≤ 50 ng/ml festgestellt.

2.) Bei 22 von 52 (42%) ADHD-Kindern, die nicht optimal auf Methylphenidat eingestellt werden konnten, beziehungsweise unter störenden Symptomen wie Schlafstörungen, Appetitverminderung und depressive Verstimmung litten, wurden ebenfalls Ferritin-Werte $\leq 50\text{ng/ml}$ festgestellt. Alle Kinder wurden für mindestens 3 Monate (bis max. 6 Monate) peroral mit Eisen (Eisen(III)-Hydroxid Polymaltose Komplex - Maltofer®) therapiert. In der ersten Gruppe zeigten 9 von 37 (24%) Kindern im Verlauf keine ADHD Symptomatik mehr. Die Ferritin-Werte bewegten sich bei der Laborkontrolle nach durchschnittlich 4 Monate zwischen 60 bis 100ng/ml. In der Gruppe 2 wirkte Methylphenidat viel effizienter. Symptome wie Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, emotionale Schwankungen, depressive Verstimmungen waren signifikant weniger ausgeprägt. Die Ferritin-Werte waren ähnlich wie in Gruppe 1 angestiegen. Nebenwirkungen traten keine auf. Kein Kind wurde bisher mit Eisen-Injektionen behandelt.

Zusammenfassung: Das Eisenmangelsyndrom stellt eine wichtige, oft nicht erkannte und unterschätzte Differentialdiagnose bei Kindern mit ADHD-Symptomatik dar. Bestimmt man den Ferritin-Wert, behandelt man daraufhin ein diagnostiziertes IDS, können unter einer Eisentherapie die ADHS-Symptome abnehmen, beziehungsweise teilweise ganz verschwinden. Dabei gilt es zu beachten, dass auch bei „tiefen physiologischen“ Ferritin-Werten um 50ng/ml typische Symptome vorliegen können und deshalb eine Behandlung indiziert ist (Die Normwerte für Ferritin gilt es zu überdenken und eventuell neu zu definieren). Kinder und Jugendliche mit medikamentös behandelten ADHD und comorbid IDS zeigten nach einer effizienten Eisentherapie eine optimalere Medikamenteneinstellung mit Methylphenidat und signifikant seltener Symptome wie Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und depressive Verstimmungen. Das Eisenmangelsyndrom setzt die Aktivität der eisenabhängigen Enzyme herab und beeinflusst somit den Stoffwechsel von Neurotransmitter. Die perorale Zufuhr von Eisen bei Kindern mit ADHS-Symptomatik und gleichzeitig bestehendem IDS verbessert und aktiviert wichtige, vor allem zerebrale Stoffwechselfunktionen. Eine frühzeitige Behandlung, d.h. eine Aufsättigung der Eisenspeicher mit Eisen(III) Hydroxid Polymaltose Komplex - Maltofer®) ist empfehlenswert. Unsere Ergebnisse sind vorerst deskriptiv und sollten durch eine systematische Evaluation und durch Studien verifiziert werden.