

Zinkmangel als Ursache eines „Dekubitus“ beim Frühgeborenen?

Zinc deficiency as the cause of a “decubital ulcer” in a preterm neonate?

Autoren

Jana Rabea Asselborn¹, Maike Thayssen¹, Kai Lehmborg², Sofia Apostolidou¹, Dominique Singer¹

Institute

- 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 2 Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Schlüsselwörter

Frühgeborene, Zinkmangel, Ernährung, Dekubitus, Wundheilung

Key words

preterm infants, zinc deficiency, nutrition, decubital ulcer, wound healing

eingereicht 17.01.2019
angenommen nach Überarbeitung 07.05.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0915-9779>
Online-Publikation: 6.6.2019
Z Geburtsh Neonatol 2019; 223: 369–372
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0948-2393

Korrespondenzadresse

Jana Rabea Asselborn
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
j.asselborn@uke.de

ZUSAMMENFASSUNG

Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko, einen Zinkmangel zu erleiden, da bedingt durch die fehlende intrauterine Reifung die Zinkspeicher in der Leber nicht gefüllt werden können. Bei einem eutrophen weiblichen Frühgeborenen von 25 + 5 Schwangerschaftswochen zeigten sich ab dem 14. Lebenstag ein perinealer und perianaler „Dekubitus“. Zahlreiche lokale Therapieversuche blieben erfolglos. Die Diagnostik erbrachte einen erniedrigten Serum-Zinkspiegel, sodass mit einer Substitution begonnen wurde. Bereits nach wenigen Tagen begannen die Defekte zu heilen und waren nach drei Wochen vollständig abgeheilt. Trotz regulären Nahrungsaufbaus mit Formula-Nahrung war der Zinkbedarf in diesem Fall vermutlich aufgrund unvollständiger Resorption nicht gedeckt worden. Der Fall macht auf eine latente Unterversorgung von Frühgeborenen mit Zink aufmerksam und unterstreicht die Notwendigkeit von Kontrollen, besonders bei entsprechenden Hautsymptomen.

ABSTRACT

Preterm neonates are at increased risk of zinc deficiency because the hepatic zinc stores are not adequately filled, due to the lacking intrauterine maturation. Here we report on a eutrophic preterm girl, born after 25+5 weeks of gestation, who from her 14th day of life exhibited a perineal and perianal “decubital ulcer”. Multiple attempts to treat the lesions locally were unsuccessful. As blood samples revealed a low serum zinc level, a replacement therapy was initiated. After a few days, the skin lesions started healing, and 3 weeks later, they were completely gone. In spite of regular feeding with preterm formula, the individual zinc demand does not seem to have been properly met in this case, presumably due to incomplete intestinal resorption. The case report draws attention to a potential zinc undersupply in preterm neonates and underlines the importance of serum zinc level checks, especially in the case of suspicious skin lesions.

Einleitung

Zink ist ein für viele Körperfunktionen wichtiges Mineral, welches im Ernährungsbewusstsein oft etwas im Hintergrund steht. Schätzungen zufolge sind mehr als 25 % der Weltbevölkerung von einem Zinkmangel bedroht. Im Körper eines erwachsenen Menschen befinden sich ca. 2–3 g Zink, wovon täglich ca. 1 % ausgetauscht wird [1]. Während der Pränatal- und Wachstumsphase ist der Zinkbedarf bezogen auf das Körpergewicht deutlich erhöht, da Zink u. a. eine wichtige Rolle in der Genexpression, Replikation und Zellvermehrung spielt [2, 3]. Zink ist ferner ein wichtiger Bestandteil zahlreicher Enzyme, so der Alkalischen Phosphatase (AP), und wird hauptsächlich in Haut, Knochen und Haaren eingelagert. Bei Zinkmangel kann ein Teil des hier gespeicherten Zinks wieder mobilisiert werden, sodass sich der Serum-Zinkspiegel auch bei unzureichender Zinkzufuhr über die Nahrung oft noch im unteren Normbereich befindet [1].

Vom oral zugeführten Zink können üblicherweise nur 10–40 % im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Im Unterschied hierzu ist die Bioverfügbarkeit des Zinks aus der Muttermilch wesentlich höher, sie beträgt bis zu 80 % [2]. Bei einem erhöhten Zinkbedarf aufgrund des starken Wachstums in der Neugeborenen- und Säuglingsperiode zeigt sich dies besonders bei nicht gestillten Säuglingen, die einen deutlich höheren Bedarf (bezogen auf die Allgemeinbevölkerung) in der Nahrung aufweisen. Es stellt sich die Frage, ob dieser Bedarf mit den verfügbaren Neu- bzw. Frühgeborenen-Nahrungen ausreichend gedeckt werden kann.

Fallbericht

Die Patientin wurde nach 25 + 5 Schwangerschaftswochen bei vorzeitigem Wehen sowie vorzeitigem hohem Blasensprung mit einem Geburtsgewicht von 980 g spontan geboren. Im Rahmen der Frühgeburtlichkeit und bei Nachweis von Ureaplasmen im mütterlichen vaginalen Abstrich erfolgte eine Therapie mit Ampicillin und Gentamycin bis zum 10. sowie mit Clarithromycin bis zum 14. Lebenstag. Im Verlauf wurde eine Besiedlung mit 3 MRGN *E. coli* im Konjunktival-, Rachen- und Analabstrich nachgewiesen, eine parallel bestehende Konjunktivitis ließ sich mit Gentamycin-Augentropfen erfolgreich behandeln. Darüber hinaus traten keine größeren Frühgeburts-assoziierten Komplikationen auf. Der Nahrungsaufbau erfolgte auf mütterlichen Wunsch von Beginn an mit Formula-Nahrung, eine teilparenterale Ernährung erhielt die Patientin bis zum 11. Lebenstag.

Ab dem 14. Lebenstag zeigte sich erstmalig eine Hautläsion im perinealen und perianalen Bereich. Diese bestand aus zwei je etwa 5 mm im Durchmesser großen Hautdefekten bei ca. 3 und 9 Uhr in etwa 5 mm Abstand zum Anus, deren Größe und Färbung im Verlauf variierte (► **Abb. 1a/b**). Die betroffenen Areale waren dabei stets scharf begrenzt und deutlich gerötet, zeitweise leicht bis stärker nässend, jedoch nicht blutig. Im Verlauf der stationären Behandlung blieben diese trotz intensiver Lokalthherapie mit u. a. Cavilon™ Gel, Zinkpaste, Bepanthen® Wund- und Heilsalbe und schwarzem Tee weitgehend unverändert. Phasenweise zeigte sich eine leichte vorübergehende Besserung des Lokalbefundes, im Verlauf blieb dieser jedoch bestehen.

Aufgrund der vorbeschriebenen Wundheilungsstörung erfolgten eine immunologische Abklärung sowie eine Bestimmung des



► **Abb. 1** Dekubitus-artige perineale und perianale Hautläsion bei einem weiblichen Frühgeborenen von 25 + 5 Schwangerschaftswochen im Alter von **a** 4 und **b** 5 Lebenswochen.

Zinkspiegels im Plasma. Hier zeigten sich neben einer geringfügigen Neutropenie (0,99 Mrd/l neutrophile Granulozyten bei einer Gesamtleukozytenzahl von 5,7 Mrd/l) eine deutliche Verminderung der zytotoxischen T-Zellen (467/μl; Referenzbereich 800–2000/μl) sowie der natürlichen Killerzellen (144/μl; Referenzbereich 300–700/μl) und im Granulozytenfunktionstest eine leichte Verminderung der Chemotaxis. Außerdem ließ sich eine Hypogammaglobulinämie nachweisen (IgG 0,7 g/l; Referenzbereich 6,6–17,5 g/l) bei normwertigem IgM und IgA. Die Bestimmung des Zinkspiegels ergab einen Wert von 512 μg/l (Referenzbereich für Neugeborene 647–1400 μg/l [4], für Frühgeborene 610–950 μg/l [5]). Die Alkalische Phosphatase (AP) betrug 273 U/l.

Aufgrund des verminderten Zinkspiegels wurde eine orale Zinksubstitution mit 3 × 2 mg Zink pro Tag begonnen [6]. Die Patientin konnte kurz darauf entlassen werden. Drei Wochen nach Therapiebeginn erfolgte eine erneute Vorstellung im Rahmen einer geplanten stationären Impfung. Dabei stellte sich der lokale Hautbefund vollständig abgeheilt dar; lediglich minimale Hauteinziehungen von weniger als 0,5 mm waren noch sichtbar. Laut Aussage der Mutter waren die Defekte bereits eine Woche nach Therapiebeginn abgeheilt.

Etwa 6 Wochen nach Beginn der Zink-Supplementierung erfolgte eine erneute Messung des Zink-Spiegels im Serum. Hier zeigte sich ein mit 907 μg/l altersentsprechend normwertiger Befund. Bei wei-

terhin auffällig niedrigen Gammaglobulinen erfolgte eine Immunglobulin-Gabe sowie eine Laborkontrolle bei der Mutter des Kindes bezüglich des Zinkspiegels, der Lymphozyten-Subpopulationen und der Immunglobuline. Es fanden sich neben einem niedrig-normalen Zinkspiegel von 757 µg/l (Referenzbereich 700–1500 µg/l) ebenfalls eine reduzierte Zahl natürlicher Killerzellen von 135/µl (Referenzbereich 200–400/µl) sowie ein verminderter Anteil aktivierter T-Zellen (2%; Referenzbereich 8–15%); die mütterlichen Immunglobuline lagen hingegen im Normbereich.

Diskussion

Die vorgestellte Patientin wurde von Geburt an mit Frühgeborenen-Nahrung altersentsprechend ernährt. Zu Beginn der Zinksubstitution betrug die Trinkmenge ca. 400 ml pro Tag, was laut Herstellerangaben zu einer mit der Nahrung zugeführten Zinkmenge von ca. 4 mg pro Tag führte (► Tab. 1). Dies hätte bezogen auf das aktuelle Körpergewicht von 2750 g einer täglichen Zinkzufuhr von ca. 1,5 mg/kg entsprochen und damit den Zinkbedarf von 0,5–0,8 mg/kg/Tag [6] nominell decken sollen. Zu beachten ist jedoch, dass die Resorption von Zink durch viele Nahrungsbestandteile gemindert werden kann, unter anderem durch Eisen und Calcium [1]. Entsprechend den Empfehlungen für Frühgeborene bekam auch dieses Kind eine tägliche Eisensubstitution von 3 × 4,5 mg Eisen(II)/Tag. Bei ausschließlicher Milch-Ernährung ist zudem die Calciumzufuhr im Gegensatz zur Durchschnittsbevölkerung aller Altersgruppen naturgemäß erhöht. Unterstellt man also, wie weiter oben beschrieben, eine Resorption von lediglich 10–40% der zugeführten Zinkmenge von 4 mg/Tag (entsprechend 0,4–1,6 mg/Tag), so hat die effektive Zufuhr nurmehr 0,15–0,58 mg/kg pro Tag betragen. Damit konnte der Zinkbedarf vermutlich nicht ausreichend gedeckt werden, zumal aus den vorgenannten Gründen nicht davon auszugehen ist, dass die maximale Resorptionsrate von 40% erreicht wurde. Durch die überbrückende teilparenterale Ernährung waren ebenfalls nur 0,1 mg/kg pro Tag über 8 Tage, also insgesamt 0,8 mg/kg – wenn auch intravenös – zugeführt worden.

► **Tab. 1** Zinkgehalt in Frauenmilch und verschiedenen Formulanahrungen. Trotz des geringeren Zinkgehalts ist die Bioverfügbarkeit in Frauenmilch dank der günstigeren Resorption erheblich höher.

Nahrung	Zinkgehalt [mg/100 ml]
Frauenmilch ¹	0,3
Formulanahrung (Frühgeborene) ²	1,1
Formulanahrung (Übergang) ³	0,9–1,0
Formulanahrung (Reifgeborene) ⁴	0,7
Anreicherungspulver für Frauenmilch ⁵	1,0–1,3

¹ Durchschnittswert aus mehreren Quellen [11–16]; Laktationsdauer 5–84 Tage; ² z. B. Humana 0-VBL, Milupa Aptamil Prematil; ³ z. B. Humana 0, Milupa Aptamil PDF; ⁴ z. B. Humana 1; ⁵ z. B. Milupa Aptamil FMS, Nestlé Beba FM85 (Angaben pro 100 ml angereicherter Frauenmilch)

Im letzten Trimenon der Schwangerschaft werden die hepatischen Zinkspeicher gefüllt, sodass nach der Geburt von diesen gezehrt werden kann [7]. Bei Frühgeborenen entfällt diese Zink-„Mitgift“, sodass allein deshalb (und vielleicht besonders dann, wenn – wie im vorliegenden Fall – schon die Mutter einen niedrigen Zinkspiegel aufweist) ein im Vergleich zu Reifgeborenen deutlich höherer Zinkbedarf vorliegt (► Tab. 2). Hinzu kommt, dass die Wachstumsgeschwindigkeit erhöht und die intestinale Resorption unreifebedingt erniedrigt sind [7, 8].

Bezüglich der Resorption gibt es außerdem sehr große Unterschiede, was die Quelle des Zinks betrifft. So konnte gezeigt werden, dass es vollgestillten Säuglingen möglich ist, eine Resorptionsrate von bis zu 80% des in der Muttermilch verfügbaren Zinks zu erreichen. Selbst Erwachsene scheinen bis zu 40% des in Frauenmilch enthaltenen Zinks aufnehmen zu können [2]. Bei Kuhmilch- oder auch Sojabasierter Milchersatznahrung lag die Resorptionsrate dagegen lediglich bei 15–30%. Inwieweit dies auf Säuglinge übertragbar ist, wurde leider nicht untersucht, ein Zusammenhang ist jedoch denkbar [2].

Vor diesem Hintergrund ist bei Frühgeborenen mit schlecht oder nicht heilenden Hautdefekten, welche sich gegenüber lokalen antiseptischen und systemischen antibiotischen Therapien als refraktär erweisen, an einen möglichen Zinkmangel zu denken, auch wenn (noch) nicht das Vollbild einer Zinkmangeldermitis (Acrodermatitis enteropathica) [9] vorliegt. Letztere umfasst mit Haarausfall, einer Beeinträchtigung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit und einer reduzierten Nervenleitfähigkeit weitere dermatologische sowie neurologische Symptome, die erst bei einer ausgeprägten Mangelsituation in Erscheinung treten und zudem bei Neugeborenen bzw. Säuglingen nur schwer beurteilbar sind.

Wichtig ist dabei, auf die altersentsprechenden Normbereiche zu achten (die allerdings nicht leicht zu finden sind und über die offenbar auch keine abschließende Einigkeit besteht). So wurden auch im hier geschilderten Fall trotz mehrfacher Hinweise auf die Unreife des Kindes in den Laborbefunden wiederholt Referenzwerte für reifgeborene Kinder im ersten Lebensjahr angegeben, ohne dass dies entsprechend kenntlich gemacht wurde. Hiernach hätte die Patientin eine Übersubstitution erhalten, wohingegen sie erst mit dem letztlich erreichten Zinkspiegel von 907 µg/l im altersentsprechenden Normbereich lag (Referenzbereich 550–1120 µg/l nach [10]).

► **Tab. 2** Empfohlene Zinkzufuhr bei Früh- und Reifgeborenen sowie Säuglingen im Vergleich zu Erwachsenen nach unterschiedlichen Quellen. Je höher die Wachstumsrate, desto höher die erforderliche Tageszufuhr pro kg Körpergewicht.

Altersgruppe	Empfohlene Zinkzufuhr	Quelle
Frühgeborene	450–500 µg/kg/Tag	[8]
	500–800 µg/kg/Tag	[9]
Reifgeborene	300 µg/kg/Tag	[9]
Säuglinge	250 µg/kg/Tag	[8]
	224–252 µg/kg/Tag	[2]
Erwachsene (70 kg)	29–43 µg/kg/Tag	[1]

Einen indirekten Hinweis auf einen Zinkmangel kann auch eine niedrige Alkalische Phosphatase (AP) geben, die zu den wichtigsten Zink-abhängigen Enzymen zählt (und einen relativen Vitamin D-Mangel deshalb auch nur dann anzeigen kann, wenn ausreichend Zink vorhanden ist!). Hier war die AP mit 237 U/l zwar nominell normwertig, aber für die Verhältnisse von sehr kleinen Frühgeborenen doch vergleichsweise niedrig; im Verlauf stieg sie auf 446 U/l (nach ca. 3-monatiger Substitutionsbehandlung) an.

Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose bei schlecht heilenden Hautläsionen (ähnlich wie bei nicht abfallenden Nabelresten) sind Defekte des Immunsystems. Im vorliegenden Fall bestanden zwar gewisse immunologische Auffälligkeiten bei Kind und Mutter, die jedoch für die – auf eine Zink-Substitution prompt ansprechenden – Hautdefekte nicht ursächlich gewesen sein dürften. Bei ernsthaft verminderter humoraler Abwehr wären pulmonale Symptome zu erwarten gewesen, die die Patientin jedoch trotz ihrer Frühgeburtlichkeit zu keinem Zeitpunkt zeigte. Eine Neutropenie, die prinzipiell ursächlich für Wundheilungsstörungen sein könnte, war im vorliegenden Fall nur grenzwertig ausgeprägt und bestand – über die Heilung der Hautdefekte hinaus – noch für einige Monate fort, ohne dass weitere klinische Symptome aufgetreten wären.

FAZIT

Das vorgestellte Fallbeispiel zeigt, dass es auch und gerade unter enteraler Ernährung mit vermeintlich vollwertigen Früh- und Neugeborenen-Nahrungen – wahrscheinlich auch in Abhängigkeit vom Ernährungsverhalten der Mutter während der Schwangerschaft, vom Grad der Unreife und von der zusätzlichen Eisensubstitution – zu einem latenten oder manifesten Zinkmangel kommen kann. Durch die in neonatologischen Lehrbüchern oft empfohlene, im Stationsalltag aber selten durchgeführte Bestimmung des Zinkspiegels im Serum sowie die sich anschließende Zink-Substitution ließ sich in diesem Fall ein zuvor wochenlang therapierefraktärer Hautdefekt innerhalb weniger Tage ausheilen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 2006; 20: 3–18
- [2] World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. WHO; Geneva: 1996: chapt 5, Zinc 72–104
- [3] Caulfield L, Black RE. Zinc deficiency. In Ezzati M, Lopez AD et al. (eds). Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. vol 1: WHO; Geneva: 2014: chapt 5 257–279
- [4] Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, Vitamins A and E and related proteins. *Clin Chem* 1988; 34: 1625–1628
- [5] Marriott LD, Foote KD, Kimber AC et al. Zinc, copper, selenium and manganese blood levels in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F494–F497
- [6] Höger H. *Kinderdermatologie*. 3. Aufl. Schattauer; Stuttgart: 2011: S. 89–92
- [7] Benedix F, Hermann U, Brod C et al. Transiente Zinkmangeldermitis des Frühgeborenen. *Hautarzt* 2008; 59: 563–566
- [8] Jochum F, Krohn K, Kohl K et al. (DEGM Steering Committee) Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2014; 39: e99–e147
- [9] Maier RF, Obladen M, Stiller B. *Neugeborenenintensivmedizin*. 7. Aufl. Springer; Berlin: 2006 S 60:
- [10] Rückgauer M, Klein J, Kruse-Jarres JD. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in serum/plasma of children, adolescents, and adults. *J Trace Elements Med Biol* 1997; 11: 92–98
- [11] Choi YK, Kim JM, Lee JE et al. Association of maternal diet with zinc, copper, and iron concentrations in transitional human milk produced by Korean mothers. *Clin Nutr Res* 2016; 5: 15–25
- [12] Picciano MF, Guthrie HA. Copper, iron and zinc contents of mature human milk. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 242–254
- [13] Khaghani S, Ezzatpanah H, Mazhari N et al. Zinc and copper concentrations in human milk and infant formulas. *Iran J Pediatr* 2010; 20: 53–57
- [14] Feeley RM, Eitenmiller RR, Jones JB et al. Copper, iron, and zinc contents of human milk at early stages of lactation. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 443–448
- [15] Arnaud J, Favier A. Copper, iron, manganese and zinc contents in human colostrum and transitory milk of French women. *Sci Total Environ* 1995; 159: 9–15
- [16] Leotsinidis M, Alexopoulos A, Kostopoulou-Farri E. Toxic and essential trace elements in human milk from Greek lactating women: association with dietary habits and other factors. *Chemosphere* 2005; 61: 238–247