

Peter Nielsen
Roland Fischer
Rainer Engelhardt
Bernd Dresow
Erich E. Gabbe

Neue Möglichkeiten in der Diagnose der hereditären Hämochromatose

Vor kurzem wurde wahrscheinlich der Gendefekt für die erbliche Eisenspeicherkrankheit (hereditäre Hämochromatose, HH) auf Chromosom 6 entdeckt. Sehr viele Patienten mit klinisch festgestellter HH weisen eine bestimmte Punktmutation (C282Y) in dem HFE-Gen in homozygoter Form auf. Eine dadurch mögliche Gendiagnostik läßt erstmals die Erkennung von phänotypisch (noch) nicht eisenüberladenen Probanden zu. Der Nachweis einer klinisch relevanten Lebersiderose im Verhältnis zum Lebensalter wird auch weiterhin die Referenzmethode für die Diagnose der erblichen Eisenspeicherkrankheit bleiben. Es wird über erste Erfahrungen mit der Gendiagnostik

an Patienten aus dem norddeutschen Raum und über die klinische Validierung einer nichtinvasiven, biosuszeptomischen Methode zur Leber-Eisen-Bestimmung an Probanden mit Verdacht auf primäre Eisenüberladung berichtet. Durch die neue Gendiagnostik werden künftig zunehmend jüngere, klinisch gesunde Probanden zur Abklärung kommen, so daß der Bedarf für eine nichtinvasive, zuverlässige, schnelle und kostengünstige Methode zur Leber-Eisen-Quantifizierung steigen wird.
ZUSAMMENFASSUNG
Schlüsselwörter: Hereditäre Hämochromatose, Leber-Eisen-Bestimmung, Gendiagnostik, Lebersiderose, SQUID

New Developments in the Diagnosis of Hereditary Haemochromatosis

The genetic defect for hereditary (idiopathic) haemochromatosis has been identified recently. Most of the patients with clinically proven iron overload reveal a single missense mutation (C282Y) in homozygous form in the HFE gene. Genetic diagnosis now allows the identification of genetically affected subjects before the onset of iron induced organ damages. Since not all patients with iron overload show the C282Y mutation and some homozygous carriers show no iron overload, clinical relevant iron overload in relation to the age of the patient still is the mainstay in the diagnosis of hereditary haemochromatosis. We report on first experi-

ences with the mutation analysis in 92 patients with hemochromatosis from North Germany.
SUMMARY
In addition, results from the clinical evaluation of a non-invasive method for a liver iron quantification (SQUID-biosusceptometry) in a large cohort of subjects suspected for iron overload are given. For the diagnosis of hereditary hemochromatosis, the non-invasive liver iron quantification by SQUID-biosusceptometry turned out to be a sensitive, fast, and reliable method and can replace the invasive liver biopsy in almost all patients, especially when combined with the C282Y-mutation analysis.
Key words: Hereditary haemochromatosis, detection of iron overload, genetic testing, siderosis

Die genetische (primäre, hereditäre, idiopathische) Hämochromatose ist mit einer Prävalenz von etwa 1 zu 400 die häufigste „Einzel-Gen“-Stoffwechselerkrankung in Europa, Australien und den USA (16). Die beobachtete Genhäufigkeit legt nahe, daß die heterozygote Form einen Selektionsvorteil in der Evolution geboten haben könnte. Eine leicht erhöhte Eisenaufnahme bei Genträgern könnte hilfreich gewesen sein während ausgedehnter Hungerphasen, bei häufigen Schwangerschaften oder bei der Abwehr von Infektionskrankheiten.

Bei der erblichen Eisenspeicherkrankheit kommt es zu einer Fehlregulation der intestinalen Eisenabsorption, die zu einer inadäquaten Erhöhung der täglichen Eisenaufnahme von zirka 1 bis 2 mg auf zirka 4 bis 5 mg führt (Grafik 1). Die-

ses überschüssige Eisen kann nicht ausgeschieden werden und muß deshalb in verschiedenen Geweben (vor allem Leber) abgelagert werden. Bei homozygot Betroffenen kommt es parallel zum Lebensalter zu einer immer weiter fortschreitenden Eisenspeicherung, die unbehandelt, meist im höheren Lebensalter, zu dem klinischen Vollbild des „Bronzediabetes“ (Leberzirrhose, schwerer Diabetes, Hautkolorierung) führt. Durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie können die eiseninduzierten schweren Organschäden sicher verhindert werden. Heterozygote zeigen manchmal auffällig veränderte Eisenstoffwechselpa-

rameter, bilden aber in der Regel lebenslang keine klinisch relevante Eisenüberladung aus.

Das Hämochromatose-Gen

Vor kurzem wurde ein Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 lokalisiert, das wahrscheinlich das lang gesuchte Hämochromatose-Gen darstellt (5). Die von den erstbeschreibenden Autoren benutzte Bezeichnung HLA-H für dieses Gen ist inzwischen durch die offizielle Bezeichnung HFE abgelöst worden. Die Primärstruktur des zugehörigen MHC-Klasse-I-Proteins ähnelt sehr dem Antigen-präsentierenden HLA-A-Protein, zeigt aber nicht dessen Polymorphismus. Von der Primärstruktur kann abgeleitet werden, daß das

Abteilung Medizinische Biochemie (komm. Abteilungsleiter: Priv.-Doz. Dr. med. Erich E. Gabbe), Institut für Physiologische Chemie, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf

HFE-Protein β_2 -Mikroglobulin bindet (5). In dem HFE-Gen von Patienten mit Hämochromatose wurde eine Punktmutation gefunden, bei der eine Transition von Guanin 845 nach Adenin vorliegt. Dies führt im korrespondierenden Polypeptid zu einem Aminosäureaustausch Cystein 282 \rightarrow Tyrosin (Cys282Tyr beziehungsweise C282Y). Offenbar wird durch diese Mutation die Bindung von β_2 -Mikroglobulin an das HFE-Genprodukt blockiert (6). Dies paßt sehr gut zu der Beobachtung, daß für β_2 -Mikroglobulin defiziente Mäuse spontan eine der Hämochromatose ähnliche Eisenüberladung entwickeln (4). Welche Rolle das mutierte HFE-Gen bei der Fehlregulierung der intestinalen Eisenabsorption spielt, die bei Hämochromatose inadäquat zu den gefüllten Eisenspeichern erhöht ist,

bleibt aber vorerst noch unklar. Unbekannt ist auch, wie man sich die große Variabilität der individuellen Eisenspeicherung bei verschiedenen Patienten erklären kann. Ob dies allein durch unterschiedliche äußere Faktoren (Nahrungseisen-Angebot) erklärbar ist oder ob zusätzliche genetische Faktoren beteiligt sind, bleibt abzuwarten.

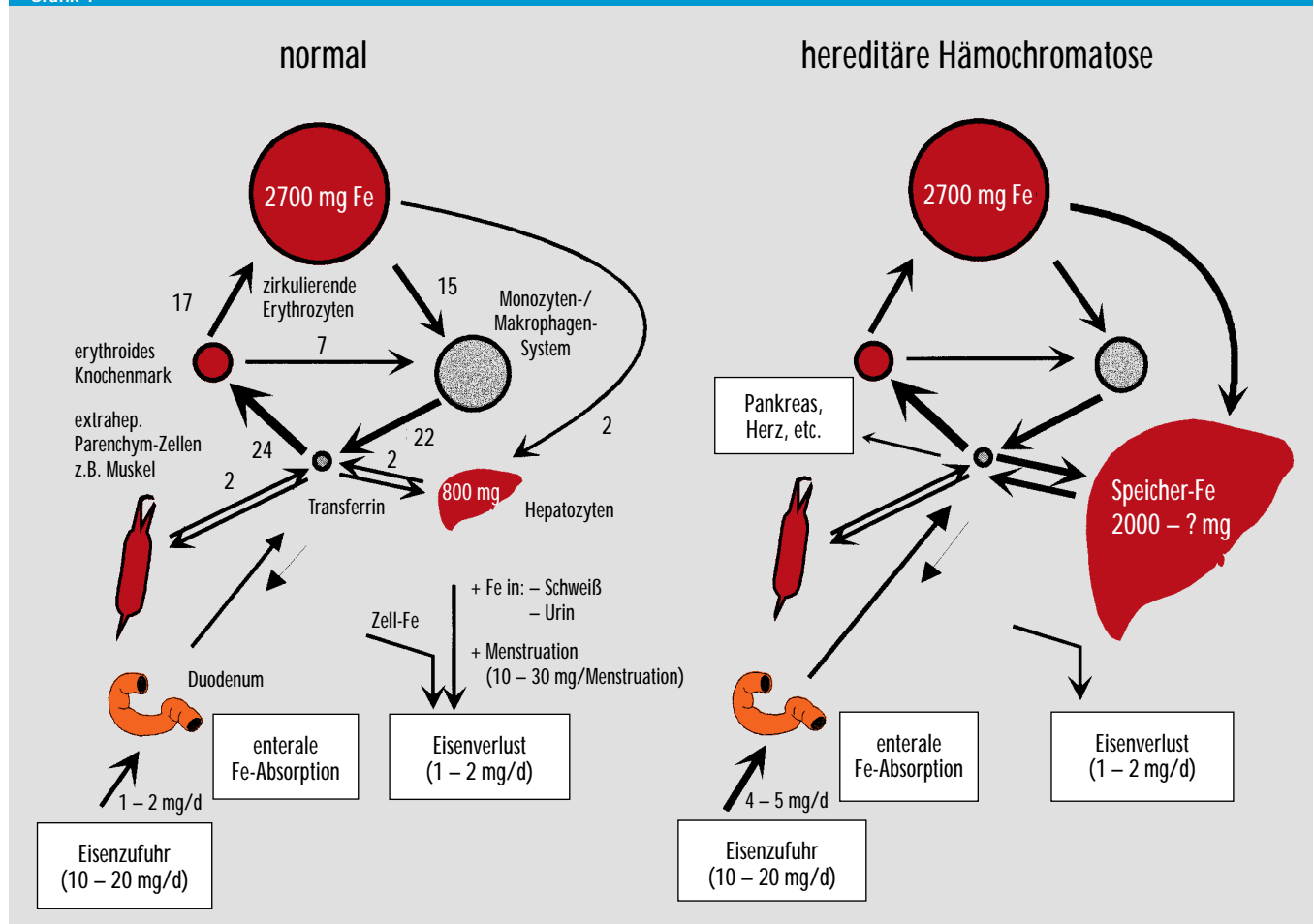
Eine zweite Mutation im HFE-Gen, Histidin 63 \rightarrow Asparaginsäure (H63D), kommt zu etwa 15 Prozent in der Normalbevölkerung vor (12), offenbar aber nicht zusammen mit der C282Y-Mutation in einem Allel (5). Bei Personen mit klinischem Verdacht auf hereditäre Hämochromatose findet man in einigen Studien signifikant häufiger Personen, die heterozygote Gen-Träger sowohl für die C282Y-Mutation als auch für die

H63D-Mutation sind (5, 11). Möglicherweise führt diese sogenannte Compound-Heterozygotie ebenfalls zu einer klinisch relevanten Eisenüberladung. Es bleibt abzuwarten, ob die H63D-Mutation im Rahmen der erblichen Eisenspeicherkrankheit oder bei Lebererkrankungen mit eventuell begleitender leichter Eisenüberladung eine pathophysiologische Relevanz besitzt und damit auch eine diagnostische Bedeutung gewinnen wird.

Gendiagnostik für die hereditäre Hämochromatose

Zum Nachweis der Genveränderungen im HFE-Gen bei Hämochromatose wird DNA aus dem

Grafik 1



Eisenbilanz bei normalem Eisenstoffwechsel und bei hereditärer Hämochromatose. Gezeigt werden die Routen des Eisentransports bei einem Erwachsenen (Zahlenangaben in mg/Tag; berechnet für einen 70 kg schweren Mann). Bei der erblichen Eisenspeicherkrankheit ist die Absorption für Nahrungseisen deutlich erhöht und die Speicherung von Eisen in Makrophagen erniedrigt. Es kommt parallel zum Lebensalter zu einer progressiven Eiseneinlagerung in die Leber, im Spätstadium auch in Pankreas, Herz und endokrine Drüsen.

Vollblut des Patienten isoliert. Mittels der Polymerasekettenreaktion wird ein spezifisches DNA-Segment aus Chromosom 6 amplifiziert. Mit den in unserem Labor verwendeten Primern (5'-GTGACCTCTTCAGT-GACC-3' und 5'-AATGAGG-GGCTGATCCAG-3') wird im Falle der C282Y-Mutation ein DNA-Fragment von 237 Basenpaaren (Bp) amplifiziert, das diese Mutation trägt.

Durch die Punktmutation wurde die Base Guanin gegen Adenin ausgetauscht. Dadurch wird bei Trägern des Gendefektes eine neue Schnittstelle für die Restriktionsendonuklease SnaBI geschaffen. Man erhält nach Einwirkung dieses Enzyms im Falle der mutierten DNA zwei kleinere DNA-Bruchstücke (197 Basenpaare und 40 Basenpaare), die elektrophoretisch getrennt und von denen die größere anschließend leicht detektiert werden kann.

DNA von heterozygoten Trägern liefert zu 50 Prozent diese beiden Fragmente, zusätzlich aber auch die gleiche Menge des betreffenden unveränderten DNA-Abschnitts (237 Basenpaare) (Grafik 2).

Erste Ergebnisse zeigen, daß die C282Y-Mutation in Europa und Amerika bei etwa 90 Prozent der Hämochromatose-Patienten in homozygoter Form vorkommt (5, 11).

Leicht abweichende Zahlen werden aus Italien (69 Prozent) und Australien (100 Prozent) berichtet (3, 10), wobei die vergleichsweise niedrige Häufigkeit in Italien zur Zeit Anlaß von intensiven Diskussionen und weiteren Untersuchungen ist (9).

Es wurde ein eigenes Kollektiv von 92 Patienten aus dem norddeutschen Raum untersucht, die vom klinischen, biochemischen

und histopathologischen Standpunkt als homozygot eingestuft waren.

Homozygotie für die erbliche Eisenspeicherkrankheit wurde angenommen, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren:

a) Leber-Eisenkonzentration größer als 2 000 µg/g Leber, b) hepatischer Eisenindex (Leber-Fe-Konzentration/Lebensalter) > 30 µg/g/y, c) mehr als 4 g Speichereisen mobilisierbar durch Aderlaßtherapie. 94,6

Tabelle 1

Mutationen im HFE-Gen bei Patienten mit klinisch diagnostizierter hereditärer Hämochromatose aus dem norddeutschen Raum

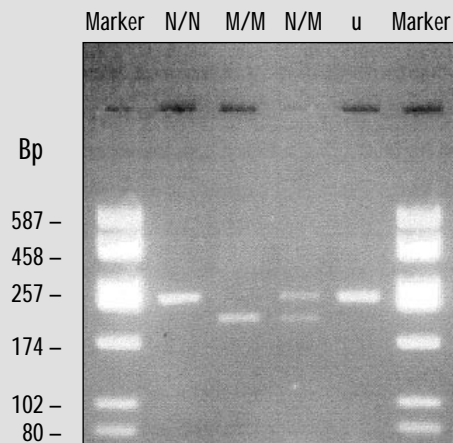
Genotyp		Patienten		Kontrollen ¹ (Literaturwerte)
282	63	Anzahl	%	
M/M	N/N	87/92	94,6	0
M/N	N/N	1/92	1,1	8,9
M/N	M/N ²	4/92	4,3	0,6
N/N	M/M	0/92	0	1,3
N/N	M/N	0/92	0	22,9

Der Genotyp ist angegeben für die Aminosäure 282 (C282Y) beziehungsweise 63 (H63D) des HFE-Proteins. N = charakterisiert das normale Allel, M = das mutierte Allel.

¹ Kontrollen in Hamburg (n = 157, Angaben in Prozent).

² Die C282Y-Mutation steht in vollständigem Kopplungsungleichgewicht mit der H63D-Mutation, so daß bei C282Y-Heterozygoten die Anzahl der Chromosomen mit Risiko für die H63D-Mutation kleiner ist als in der Normalbevölkerung.

Grafik 2



Identifizierung der C282Y-Mutation durch SnaBI-Restriktionsverdau der PCR-Produkte. Benutzte Primer: 5'-GTGACCTCTTCAGTGACC-3' und 5'-AATGAGGGGCTGATCCAG-3'. Fragmentgrößen in Basenpaaren (Bp) sind rechts angegeben. u = ungeschnittenes Fragment; N/N = normale Allele; M/M = mutierte Allele, Homozygotie für die C282Y-Mutation; N/M = heterozygote C282Y-Mutation; Marker = Molekülgrößen-Marker.

Prozent der Patienten wiesen diese Mutation in homozygoter Form auf (Tabelle 1).

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen zeigte sich in unserer Studie, daß es offensichtlich einige eisenüberladene Patienten gibt, die nicht homozygot für die C282Y-Mutation sind (Tabelle 2). Andererseits gibt es auch Patienten mit homozygoter C282Y-Mutation, die nur wenig oder gar nicht eisenüberladen sind.

Diese „Ausnahmen“ sprechen möglicherweise für das Bestehen weiterer, bisher nicht identifizierter Mutationen, die eine Rolle spielen könnten, zum Beispiel im bisher nicht gefundenen Promotorbereich des HFE-Gens. Außerdem könnten nichtgenetische Faktoren, wie die individuelle Ernährungsform und Alkoholkonsum, eine gewisse Rolle spielen.

Eine weitere, noch nicht einzuordnende Beobachtung ist das häufige Auftreten der C282Y-Mutation bei sporadischer Porphyria cutanea tarda. In einer Studie aus England an 41 Patienten waren 7 homozygot und 18 heterozygot (17).

Konventionelle diagnostische Parameter

Anhand der umfassenden klinischen Erfahrung mit Hämochromatose weiß man, daß bei einem

parameter ist somit das Lebensalter unbedingt zu berücksichtigen (*Tabelle 3*). Das Serum-Ferritin ist ein wertvoller Parameter, weil dieser Wert mit zunehmender Eisenüberladung ansteigt.

den häufig im Verhältnis zu den Eisenspeichern „falsch“ erhöhte Werte (beispielsweise bei akutem Leberschaden, malignen Erkrankungen, Entzündungen) gefunden.

Eine direkte und damit zuverlässigere Methode zur Beurteilung einer Eisenüberladung stellen die Messung der Leber-Eisen-Konzentration und die histologische Beurteilung der Eisenverteilung in der Leber (parenchymale/nichtparenchymale Eisenspeicherung) dar.

Nichtinvasive Leber-Eisen-Quantifizierung

Durch Messung der magnetischen Suszeptibilität der Leber mit einem SQUID-Biosuszeptometer (SQUID = superconducting quantum interference device) kann die Leber-Eisenkonzentration in vivo am Patienten gemessen werden. Diese Methode ist vollkommen nichtinvasiv und wenig belastend, so daß Probanden praktisch jedes Lebensalters (> 3 Jahre) auch wiederholt untersucht werden können. Bei der Messung wird die Störung eines von außen angelegten kleinen (20 mT), aber hochkonstanten Magnetfeldes durch das paramagnetische Speichereisen in der Leber des Patienten aufgezeich-

gegebenen Patienten die im Körper akkumulierte Speicher-Eisenmasse mit dem Lebensalter zunimmt. Bei der Bewertung der bei der Eisenüberladung veränderten Labor-

Es ist allerdings zu beachten, daß die Korrelation zwischen Serum-Ferritin und den individuell erhöhten Eisenspeichern im Einzelfall sehr schlecht sein kann. Auch wer-

Tabelle 2

Patienten mit klinisch diagnostizierter Eisenüberladung bei Heterozygotie für die C282Y-Mutation

Patient	Alter/ Geschl.	Aderlässe		initiale Werte (vor Aderlaß)		
		Zahl	g Fe	Leber-Fe [mg/g Gewebe]	TfS ¹ [%]	Serum- Ferritin [µg/l]
S. E. ²	47 w	45	7,3		96	1 208
H. K. ²	56 w	40	6,1	2,7	87	991
R. N. ²	40 m	18	3,4	1,1	80	443
U. B. ²	25 m	11	1,8	0,7	83	236
M. G.	55 m	> 150			100	99

¹ TfS = Transferrin-Sättigung

² Heterozygot mit zwei verschiedenen Mutationen (C282Y, H63D)

Tabelle 3

Typische biochemische Parameter bei hereditärer Hämochromatose

Grad der Eisenüberladung	Diagnostische Parameter	typische Normwerte	Normalbereich
frühes (leichtes) Stadium (Lebensalter: 20–30 Jahre)	erhöhte ⁵⁹ Fe-Absorption erhöhtes Serum-Eisen erhöhte Transferrin-Fe-Sättigung leicht erhöhtes Serum-Ferritin normal-leicht erhöhtes Leber-Fe	> 50% > 170 µg/l > 52% 100–300 µg/dl 0,5–1,0 mg/g	10–50% 65–170 µg/l 20–52% 35–235 µg/dl 0,1–0,5 mg/g
mittleres Stadium (Lebensalter: 30–40 Jahre)	relativ erhöhte ⁵⁹ Fe-Absorption erhöhtes Serum-Eisen erhöhte Transferrin-Fe-Sättigung erniedrigte TEBK erhöhtes Serum-Ferritin erhöhtes Leber-Fe	> 40% > 170 µg/dl > 90% < 250 µg/dl < 300 µg/dl 1,0–2,0 mg/g	10–50% 65–170 µg/dl 20–52% 240–380 µg/dl 35–235 µg/dl 0,1–0,5 mg/g
fortgeschrittenes (schweres) Stadium (Lebensalter: 40–60 Jahre)	relativ erhöhte ⁵⁹ Fe-Absorption erhöhtes Serum-Eisen erhöhte Transferrin-Fe-Sättigung erniedrigte TEBK stark erhöhtes Serum-Ferritin erhöhtes Leber-Fe	> 30% > 200 µg/dl 100% < 250 1 000–10 000 µg/dl 2,0–10,5 mg/g	10–50% 65–170 µg/dl 20–52% 240–380 µg/dl 35–235 µg/l 0,1–0,5 mg/g

net und direkt in die Eisenkonzentration umgerechnet (Grafik 3) (2, 7, 8). Das Ergebnis der Untersuchung steht online zur Verfügung.

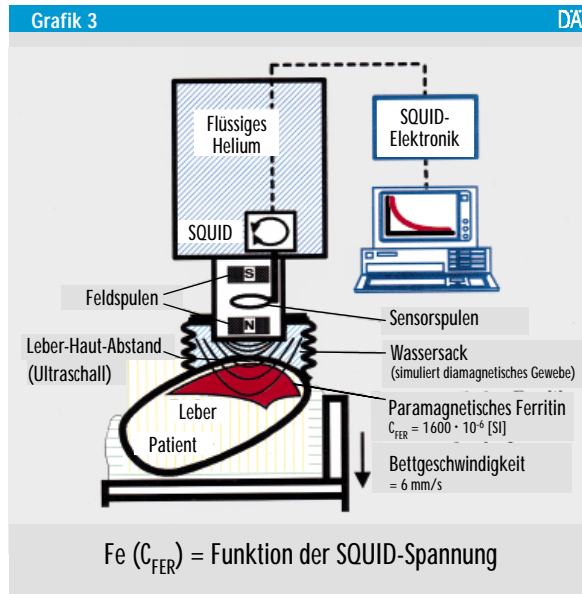
Eine Kalibrierung mittels Leberbiopsien von entsprechenden eisenüberladenen Patienten ist eigentlich nicht notwendig, bestätigt aber die Richtigkeit der magnetischen „Biopsie“ (Grafik 4). Da bei schwerer Eisenüberladung meist eine ausgeprägte Leberfibrose oder Leberzirrhose vorliegt, kann nicht unbedingt von einer uniformen Eisenverteilung in der Leber ausgegangen werden.

Einige Studien zur Eisenverteilung an eisenüberladenen Autopsielebern zeigen sogar zum Teil große Abweichungen vom Mittelwert (1, 18).

Aus diesem Grund scheint uns zur Leber-Eisen-Quantifizierung die mehr integrale Meßmethode mit dem Biomagnetometer (Meßvolumen etwa 100 ml) zuverlässiger zu sein als die klassische Leberbiopsie (Biopsievolumen etwa 10 µl). Der Nachteil der

SQUID-Methode liegt in dem speziellen apparativen Aufwand.

Bisher gibt es weltweit zwei Geräte dieser Art (Cleveland, Hamburg) (2, 14), weitere sind in Turin und Ferrara geplant.



Aufbau des Hamburger SQUID-Biosuszeptometers (BTi-Ferritometer) zur nichtinvasiven Leber-Eisen-Quantifizierung

Im Zeitraum von 1990 bis 1997 wurden im Universitätskrankenhaus Eppendorf 463 Probanden untersucht, bei denen der Verdacht auf eine primäre Eisenüberladung be-

stand. Die meisten davon zeigten in der Vorgeschichte erhöhte Eisenstoffwechselfparameter (Serum-Eisen, Serum-Ferritin) oder hatten ein Familienmitglied mit homozygoter Hämochromatose (homHH). Anhand der nichtinvasiven Leber-Fe-Quantifizierung, der HFE-Genanalytik und eventuell HLA-Typisierung sowie üblicher Blutparameter (Serum-Eisen, Transferrin-Fe-Sättigung, Serum- und Erythrozyten-Ferritin) wurden 104 Personen mit homozygoter Hämochromatose identifiziert. Anfangs wurde bei fortbestehendem Verdacht auf eine homozygote Hämochromatose auch eine konventionelle Leberbiopsie mit histologischer Bestimmung des anfärbbaren Speicher-Eisens in Leberschnitten und chemischer Analyse des Eisengehaltes in Biopsieproben durchgeführt.

Im Verlauf der Studie wurde die Indikation für eine klassische Leberbiopsie nur noch in Fällen mit schwerer Eisenüberladung gestellt, in denen ein klinisch relevanter Leberschaden dokumentiert werden mußte. In Familienuntersuchungen, die ausgehend von jedem neu entdeckten Fall, mit homozygoter Hämochromatose durchgeführt wurden, wurden auch 73 obligate heterozygote Genträger untersucht. ▷

Tabelle 4

Klassifikationsfehler von uni- und bivariaten Parametern in der Diagnose; Differentialdiagnose der hereditären Hämochromatose

Parameter	Klassifikationsgrenzen ¹	Sensitivität ²		Spezifität ³	
		homHH ⁵	hetHH ⁶	V. a. hetHH	Leberschaden
Serum-Eisen	187 µg/dl	89	93	80	69
Transferrin-Sättigung	69%	93	93	87	79
Serum-Ferritin	396 µg/l	81	90	79	48
biomagnetische Leber-Fe-Konz. BLS ⁷	856 µg/g Leber	84	84	84	86
Hepatischer Eisenindex ⁴	29,5 µg/g Leber/y	78	93	97	99
Σ (Tfs ⁸ , logBLS)	-0,85	93	93	96	87
Σ (Tfs ⁸ , logBLS, Alter)	-0,89	95	93	94	90

¹ berechnet aus Diskriminationsanalyse. Wert der besten Trennung zwischen der Gruppe der homHH und allen anderen Gruppen;

² Anzahl (in %) der richtig positiv eingestuftten Fälle; ³ Anzahl (in %) der richtig negativ eingestuftten Fälle;

⁴ Quotient aus Leber-Eisenkonzentrationen und Lebensalter; ⁵ homHH = homozygote Hämochromatose; ⁶ hetHH = heterozygote HH

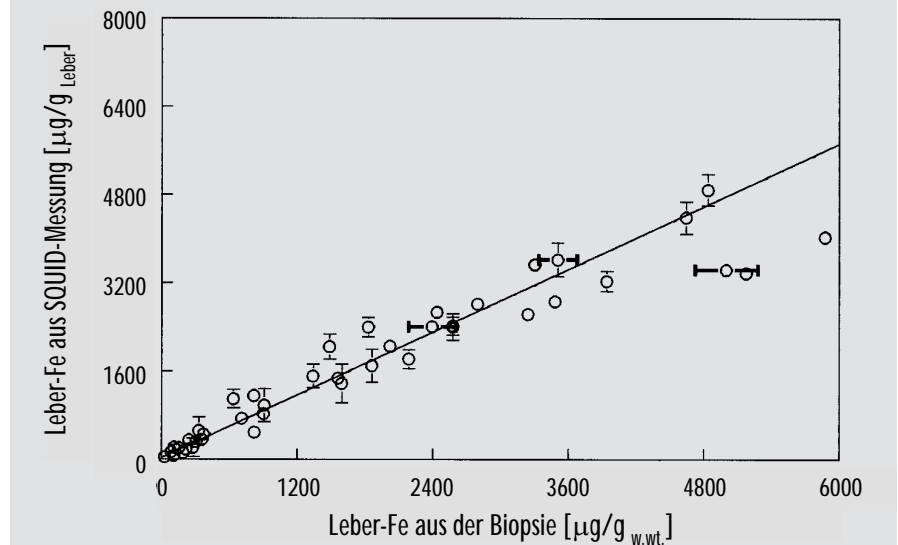
⁷ BLS = Biomagnetische Lebersuszeptometrie; ⁸ Tfs = Transferrin-Fe-Sättigung

Stellenwert der nichtinvasiven Leber-Eisen-Quantifizierung

Bei der erblichen Eisenspeicherkrankheit kann der Grad der individuell vorliegenden Eisenüberladung sehr variabel sein. Erfahrungsgemäß kann deshalb die Unterscheidung zwischen homozygoten und heterozygoten Patienten im Einzelfall etwas problematisch sein, insbesondere bei relativ jungen homozygoten Patienten, die noch nicht viel Eisen akkumuliert haben, oder bei älteren heterozygoten Probanden mit vergleichsweise hohen Eisenwerten. Besonders bei diesen Probanden wird zukünftig die Gendiagnostik in vielen Fällen endlich Klarheit bringen.

Mittels Diskriminanzanalyse (15) wurden Klassifikationsgrenzen für die einzelnen diagnostischen Parameter berechnet, bei denen eine optimale Trennung zwischen der Gruppe der homozygoten Patienten und den anderen, nichteisenüberladenen Probanden gegeben war (Tabelle 4). Ausgehend von diesen Werten, lassen sich die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Parameter angeben. Von allen univariaten Parametern zeigte die Transferrin-Eisen-Sättigung die höchste Sensitivität und den kleinsten Klassifikationsfehler (Grafik 5, Tabel-

Grafik 4



Korrelation zwischen Leber-Eisenbestimmung aus der Biopsie (chemische Methode mit Atomabsorptionsspektroskopie) und der nichtinvasiven Messung mit dem SQUID-Bioszeptrometer bei 33 Patienten mit hereditärer Hämochromatose

le 4), während die Spezifität dieses Parameters in der Gruppe mit vermuteten sekundären Symptomen (wie akuter Leberschaden) vergleichsweise gering ist. In dieser in der Differentialdiagnose von HH zahlenmäßig wichtigen Gruppe ist die Spezifität der nichtinvasiven Leber-Fe-Konzentration (Grafik 6) und besonders des daraus abgeleiteten hepatischen Eisenindex (Leber-Fe/Lebensalter) deutlich höher (Tabelle 4). Die beste

Trennung zwischen homozygoten und nicht homozygoten Probanden liefert die Kombination aus Transferrin-Sättigung und nichtinvasiver Messung der Leber-Eisenkonzentration.

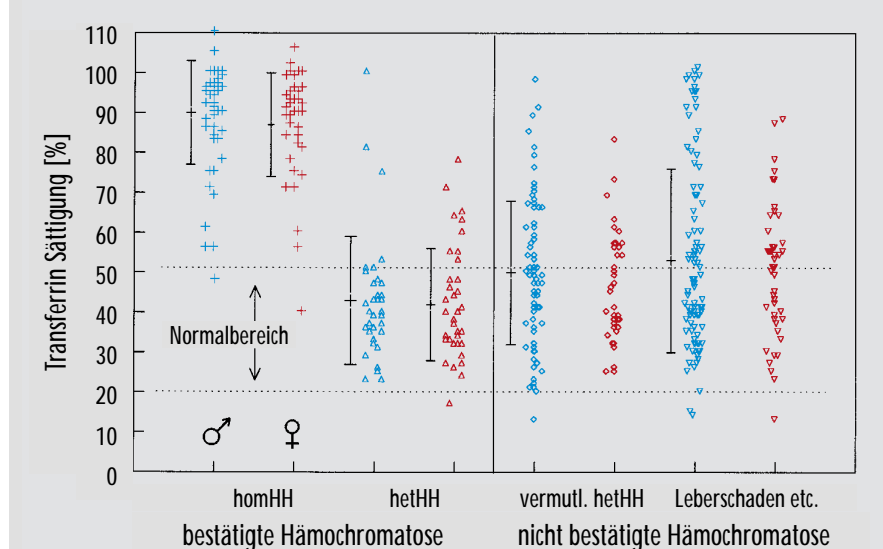
Therapiekontrolle

Die erschöpfende Aderlaßtherapie (zirka 500 ml Blutentzug = 250 mg Eisen/Woche) ist die effektivste Behandlungsmöglichkeit bei der erblichen Eisenspeicherkrankheit. Die bei dem Eisenentzug lineare Abnahme der Leber-Eisenkonzentration ist in Grafik 7 dargestellt. Die wiederholte Messung mit dem Biomagnetometer erlaubt sehr frühzeitig eine relativ genaue Abschätzung der individuell vorhandenen Eisenspeicher. Dadurch kann der Fortgang der Therapie objektiv und auch für den Patienten jederzeit sichtbar verifiziert werden.

Ausblick

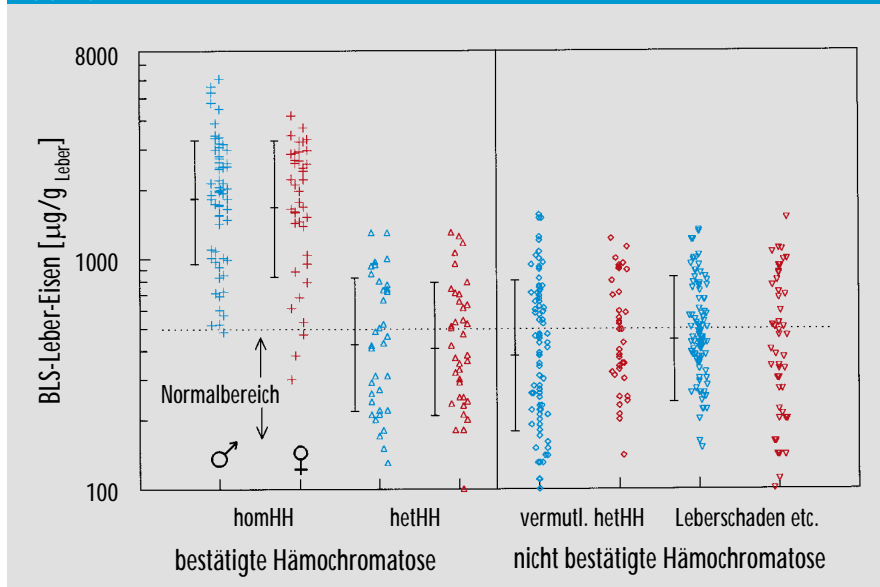
Die erbliche Eisenspeicherkrankheit ist eine vergleichsweise häufige Erbkrankheit (jeder 400. homozygot, davon jeder 10. heterozygot betroffen) mit einer hohen Dunkelziffer, bei der eine frühzeitige Eisenentzugstherapie die Ausbildung von Organschäden sicher verhindern kann.

Grafik 5



Transferrin-Eisen-Sättigung bei 463 Patienten mit klinisch bestätigter Eisenüberladung (> 92% homozygot für die C282Y-Mutation) oder obligater heterozygoter Hämochromatose (Kinder, Eltern von Patienten) sowie bei Personen mit vermuteter heterozygoter Hämochromatose oder vermutetem Leberschaden

Grafik 6



Leber-Eisen-Konzentration bei 463 Patienten mit bestätigter homozygoter oder obligater heterozygoter Hämochromatose sowie bei Patienten mit vermuteter heterozygoter Hämochromatose oder vermutetem Leberschaden.

Die Messung der Leber-Eisenkonzentration mit dem SQUID-Biosuszeptometer ist eine sensitive, schnelle und zuverlässige Methode, mit der alle Verdachtsfälle auf hereditäre Hämochromatose vollkommen nichtinvasiv abgeklärt werden können. Insbesondere in Kombination mit der jetzt möglichen Gendiagnostik kann damit in fast allen Fällen die invasive Leberbiopsie zur Diagnose der erblichen Eisenspeicherkrankheit ersetzt und frühzeitig die Entwicklung einer klinisch relevanten Eisenüberladung erfaßt werden.

Zukünftig wird die Diagnose der Hämochromatose in vielen Fällen prädiktiv sein, so daß einer umfassenden genetischen Beratung des noch gesunden Patienten und der möglicherweise vorbeugenden Therapie (beispielsweise durch Blutspenden) Beachtung geschenkt werden muß. Ausgehend von jedem neuen Patienten ist eine Familienuntersuchung zumindest der Geschwister durchzuführen, die bei dem rezessiven Erbgang statistisch zu 25 Prozent gleichfalls homozygot betroffen sein können.

Bei der Häufigkeit der erblichen Eisenspeicherkrankheit ist die Durchführung eines genetischen Screeningprogrammes in der Normalbevölkerung in den Vereinigten Staaten bereits diskutiert worden. Dies erscheint

vor allem ethisch problematisch, weil man damit viele Personen erfassen würde, die gesund sind und möglicherweise erst in einigen Jahrzehnten klinisch relevante Organschäden ausbilden würden. Ein konventionelles Screeningprogramm, welches nach bereits erhöhten Laborwerten sucht, ist organisatorisch sehr aufwendig. Wir haben den Eisenstatus von 2 812 Erstblutspendern untersucht und über ein gestaffeltes Untersuchungs-

programm (Serum-Eisen, Serum-Ferritin, nichtinvasive Leber-Eisen-Quantifizierung mit dem Biosuszeptometer) sieben noch klinisch unauffällige Patienten mit homozygoter Hämochromatose identifiziert (13). In Hinblick auf das Eisenüberladungsrisiko der Normalbevölkerung scheint es uns effizienter zu sein, bei Routineuntersuchungen die Laborparameter „Serum-Eisen“ und „Serum-Ferritin“ auf der Ebene Hausarzt/Krankenhaus häufiger als heute üblich zu bestimmen und bei wiederholt erhöhten Werten eine zielgerichtete Abklärung in Richtung Hämochromatose zu betreiben.

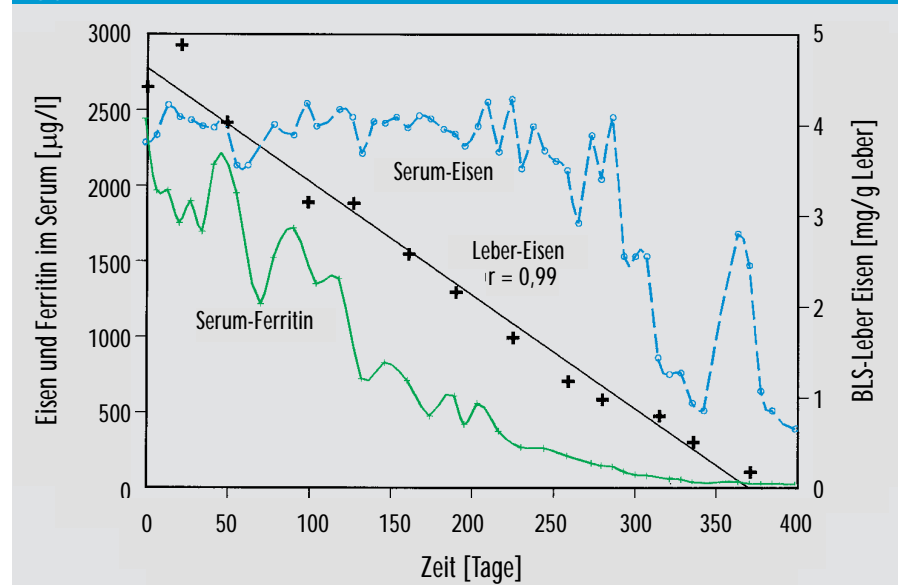
Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 1998; 95: A-2912–2921
[Heft 46]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über die Internetseiten (unter <http://www.aerzteblatt.de>) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Nielsen
Abteilung Medizinische Biochemie
Institut für Physiologische Chemie
Universitätskrankenhaus
Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52 · 20206 Hamburg

Grafik 7



Linearer Abfall der Leber-Eisen-Konzentration bei einem Patienten mit hereditärer Hämochromatose unter erschöpfender Aderlaßtherapie (nichtinvasive „magnetische“ Biopsien mit dem SQUID-Biosuszeptometer)