

UNIVERSITÄT HAMBURG

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf - Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Informationsblatt für Patienten

Lebereisenbestimmung am Hamburger SQUID-Biomagnetometer

Interdisziplinäre Klinische Gruppe Eisenstoffwechsel

Ansprechpartner
PD Dr. Dr. Peter Nielsen
Inst. für Molekulare Zellbiologie
Zentrum für Experimentelle Medizin
Tel. 040-42803-3389
-2389
FAX 040-42803-4797
e-mail nielsen@uke.uni-hamburg.de
www.eiseninfo.de

Sehr geehrter Patient,
bei Ihnen besteht der Verdacht auf eine Eisenüberladung. Als diagnostisches Verfahren ist jetzt die Bestimmung der Leber-Eisenkonzentration vorgeschlagen worden. Eine übermäßige Speicherung von Eisen kann der Leber schweren Schaden zufügen. Die hier durchgeführte Messung nutzt die magnetischen Eigenschaften des Eisens aus und erspart Ihnen den operativen Eingriff für die Entnahme einer Gewebeprobe.

Das Messprinzip der Eisenbestimmung in der Leber mit einem SQUID-Bioszeptometer beruht auf der Magnetfeldverstärkung, die das paramagnetische Speicher-Eisen in der Leber verursacht. Dabei wird der Patient, nachdem eine optimale Messposition durch Ultraschall festgelegt wurde, auf einem motorbetriebenen Bett in einem schwachen Magnetfeld (<0.1 Tesla) abgesenkt. Während des Absenkens wird in Abhängigkeit von der Lebereisenkonzentration in der Apparatur ein Messstrom induziert. Dieser Vorgang dauert etwa 10 Sekunden und wird 4-6 mal wiederholt. Die Messung dauert einschließlich der Einstellung mit Ultraschall ca. eine halbe Stunde.

Diese neue Untersuchung kann mit den **gesetzlichen Krankenkassen** z.Zt. leider nicht auf dem normalen Wege abgerechnet werden. Statt dessen ist mit dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung in Hamburg das folgende Verfahren abgestimmt worden:

1. Der Patient stellt zusammen mit seinem Arzt einen Kostenübernahme-Antrag bei seiner Krankenkasse. Auf dem Antragsformular begründet der Arzt die Notwendigkeit der Untersuchung durch Angabe einiger Laborwerte (s. beigefügtes Musterformular).

2. Seit Mai 2002 gilt die Anweisung des Bundesgesundheitsministeriums an die gesetzlichen Krankenkassen den Anträgen nur noch unter der Indikation „**irreversible Schäden**“ oder „**Lebensgefahr**“ stattzugeben, weil diese Methode z.Zt. noch nicht im Leistungskatalog der Krankenkassen enthalten ist. Ein entsprechender Antrag im Sinn des § 135 Abs. 1 SGB V wurde beim Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen inzwischen gestellt. Dieser Ausschuss hat inzwischen erklärt, dass er nicht zuständig sei, bzw. dass er, aufgrund geplanter Umstrukturierungen der zuständigen Gremien infolge der z.Zt. laufenden Gesundheitsreform in absehbarer Zeit nicht schnell entscheiden kann.

In dieser rechtlich etwas unklaren Lage wird der Medizinische Dienst Hamburg deshalb wieder zu Einzelfallentscheidung zurückkehren, wobei dann die Maßgabe „Irreversible Schäden oder Lebensgefahr“ wieder in den Hintergrund rückt. **Erforderlich ist ein begründeter Einzelfall, der die Anwendung dieser nichtinvasiven Verfahrens gegenüber der invasiven Leberbiopsie für den Patienten vorteilhaft erscheinen lässt.** Bei Kindern mit sekundären Siderosen (Thalassämie, Blackfan-Diamond-Anämie, etc.) wird die Indikation zukünftig wohl in fast allen Fällen akzeptiert, denn hier ist die Sicherheit der nichtinvasiven Methode offensichtlich. Bei Erwachsenen z.B. mit Hämochromatose ist eine Indikation im Einzelfall nachzuweisen. Weitere Befunde, die ggf. begründen, warum in diesem Fall eine Leberbiopsie nicht durchführbar ist, etc. sind deshalb unbedingt erforderlich, zumindestens sollte der Antrag sorgfältig ausgefüllt werden. Der MDK muss jeden Einzelfall prüfen und die evtl. positive Entscheidung gegenüber den Krankenkassen auch rechtfertigen können! Wir bitten deshalb um Ihre Sorgfalt bei der Antragstellung und bitten Sie um Mithilfe.

Der Patient kann gegen einen abschlägigen Bescheid Widerspruch und ggf. anschließend auch Rechtsmittel einlegen. Nach unserem Rechtsverständnis haben in dieser Lage aber auch jetzt die Patienten von gesetzlichen Krankenkassen einen Anspruch auf die Nutzung der besseren, nichtinvasiven Alternative, wenn diese verfügbar ist.

Private Krankenkassen erstatten die Kosten für die Untersuchung

3. Der Patient, bzw. sein Arzt, verabredet telefonisch einen Messtermin (Tel. 040-42803-2389)

4. Der Patient bringt die Kostenübernahmebestätigung mit zur Untersuchung.

5. Nach der Messung und der Erstellung eines Befundberichtes erhält die Krankenkasse eine Kostenrechnung vom Universitätskrankenhaus Eppendorf.

Leber-Eisen-Bestimmung durch Messung der magnetischen Suszeptibilität

Im Jahre 1989 wurde in der Abteilung für Medizinische Biochemie mit Mitteln des Bundesministerium für Forschung und Technologie ein Einkanal-Biomagnetometer für die nichtinvasive Organ-Eisen-Bestimmung durch Messung der Magnetischen Suszeptibilität beschafft. Es ist z.Zt. eines von zwei installierten Geräten weltweit, zwei weitere sind derzeit im Bau (Turin, Oakland). Nach Überprüfung der Validität der Ergebnisse durch Vergleich mit chemisch bestimmten Eisenkonzentrationen in Leber-Biopsieproben (1) wurde das Verfahren für Forschungsvorhaben und in der Diagnostik von Eisenüberladungserkrankungen beim Menschen sowohl bei erblicher Eisenspeicherkrankheit (hereditäre Hämochromatose) und bei sekundären Siderosen (z.B. Thalassämien) eingesetzt (1-6). Bisher wurden damit ca. 1000 Patienten im Alter von 3-80 Jahren untersucht.

Die diagnostische Anwendung dieser nicht-invasiven Methode der Leber-Eisen-Bestimmung ist im Folgenden dargestellt:

1. Eisenüberladung bei hereditärer (primärer, idiopathischer) Hämochromatose

Die hereditäre Hämochromatose ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die durch eine ständig zunehmende, schwere Überladung mit Eisen verursacht wird. Die Symptomatik ist anfangs uncharakteristisch und beginnt mit abdominalen Beschwerden, frühzeitiger Impotenz bzw. Amenorrhoe oder rheumathoider Arthritis. Meist erst jenseits des 45-sten Lebensjahres kommt es in einigen Fällen zu schweren eiseninduzierten Organschäden wie Leberzirrhose, Diabetes mellitus, dilatativer Cardiomyopathie. Die Summe dieser Komplikationen führt zu einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung (7,8). Der Gendefekt ist 1996 wahrscheinlich gefunden worden (9). Es handelt sich dabei um eine Punktmutation (C282Y) in einem Gen (HFE-Gen) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6. Seither ist eine molekulargenetische Diagnostik möglich, die diese Veränderung des Erbgutes nachweisen bzw. ausschließen kann. Erste Untersuchungen an Patientenkollektiven zeigen, dass ein hoher Anteil der diagnostizierten Patienten (95 % in unserem Patientengut) homozygot für diese Mutation ist (4,5). Die Gendiagnostik bestätigt, dass die hereditäre Hämochromatose sehr häufig vorkommt: jeder 10. Bundesbürger ist heterozygot, jeder 400-ste ist homozygot für die C282Y-Mutation (3,5).

Diagnostik

a.) Gendiagnostik

Die neue Gendiagnostik erlaubt den Nachweis der bekannten HFE-Mutationen unabhängig vom Stadium der Eisenspeicherkrankheit. Fast alle Patienten mit Hämochromatose in Nordeuropa sind homozygot für die C282Y-Mutation (4,5,10). In einigen Fällen liegt diese Mutation nur in heterozygoter Form vor (in 6 von 104 Patienten in einer Studie aus Hamburg). In südeuropäischen Ländern (Italien) gibt es allerdings relativ häufig Patienten, die negativ sind für C282Y, d.h. hier liegen möglicherweise noch weitere, unbekannte Mutationen vor (11).

Eine weitere Frage ist der Ausprägungsgrad der Hämochromatose bei genetisch betroffenen Personen. Nach derzeitigem Kenntnisstand bildet nur ein Teil der Betroffenen (ca. 10-20 %) mit homozygoter C282Y-Mutation die bekannten schweren Organschäden aus. Ca. 80 % sind aber eindeutig eisenüberladen und befinden sich somit in einem Vorstadium (4). Bei diesen ist eine Diagnosestellung und eine vorsorgliche Eisenentzugstherapie wichtig, um der Ausbildung von schweren Organschäden sicher vorzubeugen. Ca. 20 % zeigen veränderte Blutwerte (z.B. hohes Serum-Eisen), eine klinisch relevante Eisenüberladung liegt aber wohl nicht vor.

Insgesamt ergibt sich damit z.Zt. das Bild, dass die HFE-Genanalytik im Einzelfall nicht definitiv ist. Daher bleibt weiterhin die übliche Diagnostik wichtig, die auf die Feststellung der individuell vorliegenden Eisenüberladung zielt. Als bester Parameter hat sich die Leber-Eisenkonzentration bewährt, die eine zuverlässige Aussage über die individuell vorliegende Eisenüberladung liefert.

b.) klassische Diagnostik bei Eisenüberladung

Hämochromatose ist begleitet von charakteristischen Veränderungen der Blutparameter des Eisenstoffwechsels, wie erhöhten Werten für Serum-Eisen und Transferrin-Eisensättigung, Serum-Ferritin bei gleichzeitig verminderter Transferrinkonzentration. Diese Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch und erlauben für sich allein genommen keine sichere diagnostische Einordnung.

Die Diagnose kann gestellt werden durch den histochemischen Nachweis einer pathologischen Eisenspeicherung in der Leber oder der Messung einer erhöhten Leber-Eisenkonzentration. Dazu kann der histochemische Nachweis semiquantitativ ausgewertet, oder die Eisenkonzentration quantitativ durch Atomabsorptionsspektroskopie in einer Leberbiopsie gemessen werden. Als nicht-invasive Alternative zur klassischen Leberbiopsie hat sich in den letzten Jahren die Eisenbestimmung

durch Messung der magnetischen Suszeptibilität mit dem Hamburger Biomagnetometer bewährt (1-6). Für die Diagnosestellung oder Therapiekontrolle der hereditären Hämochromatose kann dieses Verfahren die Leberbiopsie vollständig ersetzen (3-5).

c.) Therapie

Die hereditäre Hämochromatose wird durch die Entfernung des überschüssig eingelagerten Eisens in der Regel durch Aderlässe behandelt. Durch einen frühzeitigen Beginn der Therapie vor dem Auftreten irreversibler Organschäden kann die Lebenserwartung normalisiert werden (7,8). Deshalb liegt in der Diagnostik der Hämochromatose in einem möglichst frühen Stadium ein erhebliches Einsparpotential (12).

2. Eisenüberladung bei transfusionsabhängigen Anämien (Myelodysplast. A., β -Thalassämie)

Bei chronisch transfusionsbedürftigen Anämien, wie z.B. der Thalassämia major, ist das Langzeitüberleben eindeutig von der effektiven Therapie mit einem Eisenchelator abhängig (13). Mit der nicht-invasiven Leber-Eisenbestimmung mit dem Biomagnetometer steht erstmals ein objektives Verfahren zur Therapiekontrolle zur Verfügung (1,2,6). In Studien an bisher ca. 1000 Patienten zeigte sich auch, dass die bisher fast ausschließlich verwendete Messung der Serum-Ferritin-Konzentration kein brauchbares quantitatives Kriterium für die Beurteilung der individuell vorliegenden Organsiderose darstellt (3,6,13).

-
1. Fischer R (1998) Liver iron susceptometry. In: Andrä W, Nowak H (Hrsg) Magnetism in Medicine. Wiley-VCH Berlin, New York, S 286-301.
 2. Nielsen P, Fischer R, Tondury P, Gabbe EE, Janka GE. Liver iron stores in patients with posttransfusional siderosis under iron chelation with deferoxamine or deferiprone. Brit J Haematol. 91:827-833 (1995).
 3. Nielsen P, Benn H-P, Peters C, Fischer R, Darda C, Knoedler B, Gabbe EE, Kuehn P. Iron status in prospective blood donors. Infusionsther Transfusionsmed 22 (suppl.1):142-144 (1995).
 4. Nielsen P, Fischer R, Engelhardt R, Dresow B, Gabbe EE. Neue Möglichkeiten in der Diagnose der hereditären Hämochromatose. HFE-Mutations-Diagnostik und nichtinvasive Leber-Eisen-Quantifizierung mit einem SQUID-Biosuszeptometer. Deutsches Ärzteblatt 95:A2915-2921 (1998).
 5. Nielsen P, Carpinteiro S, Fischer R, et al. Prevalence of the C282Y- and the H63D-mutation in the HFE-gene in patients with hereditary haemochromatosis and control subjects from Northern Germany. Brit J Haematol 103:842-845 (1998).
 6. Fischer R, Tiemann CD, Engelhardt R, et al. The assessment of iron storage in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptometry. Am J Hematol 60:289-299 (1999).
 7. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary haemochromatosis. N Engl J Med 313:1256-1262 (1985).
 8. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 110: 1107-1119 (1996).
 9. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nature Genetics 13:399-408 (1996).
 10. Cardoso EMP, Stal P, Hagen K, et al. HFE mutations in patients with hereditary haemochromatosis in Sweden. J Int Med 243:203-208 (1998).
 11. Carella, M., D'Ambrosi, L., Totaro, A., et al. Mutation analysis of the HLA-H Gene in Italian Hemochromatosis patients Am J Hum Genet. 60: 828-832 (1997).
 12. Phatak PD, Guzman D, Woll JE, Robertson A, Phelps CE. Cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. Arch Int Med 154: 769-776 (1994).
 13. Olivieri NF, Brittenham GM Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood 89:739-761 (1997).