

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Zentrum der Inneren Medizin
Abteilung für Rheumatologie

**Radiomorphologische Arbeiten zur Hämochromatose-Arthropathie am
Handskelett bei Patienten mit einer phänotypischen Hämochromatose**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Arne Jörn Brecht
aus Hamburg

Frankfurt am Main, 2003

Dekan: Prof. Dr, med. J. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. med. J.P. Kaltwasser
Koreferent: Prof. Dr. med. F. Kerschbaumer

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2004

Inhaltsverzeichnis

- Zusammenfassung deutsch/englisch

1. Einleitung

- 1.1 Definition
- 1.2 Epidemiologie
- 1.3 Historie
- 1.4 Pathogenese
- 1.5 Klinik
- 1.6 Diagnostik
- 1.7 Therapie
- 1.8 Hämochromatose-Arthropathie
 - 1.8.1 Differentialdiagnosen
 - 1.8.2 Therapie der Arthropathie

2. Ziel der Arbeit

- 2.1 Problemstellung
- 2.2 Ziel der Arbeit

3. Patienten und Methodik

- 3.1 Patienten
 - 3.1.1 Gesamtkollektiv
 - 3.1.2. Vorbehandelte Patienten
 - 3.1.3. Patienten mit Hämochromatose-Arthropathie
 - 3.1.4. Patienten mit Röntgenunterlagen
 - 3.1.5 Vergleichsgruppe
- 3.2. Methodik
 - 3.2.1. Untersuchung des Gesamtkollektives
 - 3.2.2. Begutachtung der Röntgenbilder
 - 3.2.2.1 Radiomorphologische Kriterien
 - 3.2.2.2. Radiomorphologische Auswertung
 - 3.2.2.3. Korrelation zwischen Eisenüberladung und Ausprägung der Gelenkveränderungen
 - 3.2.2.4. Beurteilung der mechanischen Belastung
 - 3.2.2.5. Verlaufsbeurteilung
- 3.3. Pathogenese, Diagnostik, Definition
- 3.4. Statistische Methoden

4. Ergebnisse

- 4.1. Vergleich der Skelettmanifestation mit dem Gesamtkrankheitsbild, dem Eisenstoffwechsel und demographischen Daten.
 - 4.1.1. Vergleich des klinischen und subjektiven Beschwerdebildes

- 4.1.2. Vergleich der demographischen Daten mit den Eisenparametern, dem Krankheitsbild sowie der Genetik zwischen Patienten mit und ohne Arthropathie
- 4.1.3. Bereinigtes Kollektiv
- 4.1.4. Vergleich des Patientenkollektives mit Arthropathie mit der Untergruppe der Patienten mit vollständiger Röntgendokumentation
- 4.1.5. Vergleich des HLA- Genotyps
- 4.2. Verteilungsmuster der typischen radiomorphologischen Veränderungen bei Patienten mit einer gesicherten hereditären Hämochromatose
 - 4.2.1. Radiomorphologische Veränderungen im Bereich des Handskelettes
 - 4.2.2. Gelenktropismus
 - 4.2.3. Radiomorphologische Veränderungen an anderen Gelenken
- 4.3. Korrelation zwischen dem Ausmaß der Arthropathie und der Eisenüberladung
- 4.4. Evaluation der Beeinflussbarkeit der radiologischen Präsentation durch mechanische Faktoren
- 4.5. Radiologische Verlaufsbeurteilung
 - 4.5.1. Patienten mit radiologischem Progress
- 4.6. Sonderfälle
 - 4.6.1. Einseitig dominierende Hämochromatose-Arthropathie an der Hand bei einem Patienten mit traumatisch bedingter Armparese
 - 4.6.2. Patienten mit seronegativer Hämochromatose

5. Diskussion

- 5.1. Kollektiv
- 5.2. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Arthropathie
 - 5.2.1. Demographische Daten
 - 5.2.2. Eisenstoffwechselformparameter
 - 5.2.3. Hämochromatose-assoziierte Erkrankungen
 - 5.2.4. Unterschiede in den HFE- Gen- Varianten
- 5.3. Radiomorphologie und Gelenktropismus
- 5.4. Korrelation der Eisenüberladung mit der Ausprägung der Arthropathie
- 5.5. Untergruppen und mechanische Komponente
- 5.6. Radiologische Verläufe
- 5.7. Pathogenese
- 5.8. Zusammenfassung

6. Anhang

- 6.1. Definition der Hämochromatose- Arthropathie
- 6.2. Erstellung eines Diagnose- Algorithmus

7. Literaturverzeichnis

8. Lebenslauf

9. Ehrenwörtliche Erklärung

Radiomorphologische Arbeiten zur Hämochromatose- Arthropathie am Handskelett bei Patienten mit einer phänotypischen Hämochromatose

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung:

Die Arthropathie ist eine erst spät entdeckte Komplikation der hereditären Hämochromatose. Die Erstbeschreibung erfolgte durch Schumacher 1964. Sie ist eine der häufigsten Frühsymptome bei Hämochromatose-Patienten, weiterhin beeinflusst die Arthropathie von allen Hämochromatose-assoziierten Erkrankungen die Lebensqualität der Patienten am stärksten. Eine radiologisch dokumentierte Langzeituntersuchung findet sich in der Literatur nicht.

Ziel der als retrospektiv angelegten Untersuchung war es, bei einem großen, einheitlich definierten Kollektiv den Einfluss demographischer Daten, des HFE-Genotyps, des Ausmaßes der Eisenüberladung sowie der mechanischen Belastung auf das Auftreten sowie die Ausprägung einer Arthropathie des Handskelettes zu untersuchen.

An den vorhandenen radiologisch dokumentierten Langzeitverläufen sollte die Progression der radiologischen Veränderungen unter einer Aderlass- Therapie beurteilt werden.

Des Weiteren sollte anhand der erhobenen Daten und unter Würdigung der vorhandenen Literatur, die Theorien zur Genese der Hämochromatose- Arthropathie diskutiert, sowie eine einheitliche Definition der Arthropathie und ein Diagnose-Algorithmus erarbeitet werden.

Patienten und Methodik:

Es wurden 143 Patienten (98 Männer, 45 Frauen) mit nachgewiesener Eisenüberladung und erfolgter HFE- Genotypisierung auf das Vorliegen einer Hämochromatose- assoziierten Erkrankung, insbesondere einer Arthropathie untersucht.

Dokumentiert und verglichen wurden demographische Daten, maximal gemessene Eisenstoffwechselfparameter (Ferritin und Transferrinsättigung), der HFE- Genotyp, Angaben über die (berufliche) mechanische Belastung der Gelenke sowie Aderlassbehandlungen. Als Vergleichsgruppe sollten die Patienten mit nachgewiesener Eisenüberladung, aber ohne den Nachweis einer Arthropathie dienen.

Bei Patienten mit radiologisch nachgewiesener Hämochromatose- Arthropathie wurden die vorliegenden Röntgenbilder des Handskelettes auf radiomorphologische Veränderungen sowie auf das Vorliegen eines möglichen Gelenktropismus hin untersucht und ausgewertet.

Bei 16 Patienten mit radiologisch dokumentierten Langzeitverläufen wurden diese gesondert auf eine radiologische Progression hin untersucht.

Ergebnisse:

Bei 64 (44,8%) Patienten (52 Männer, 12 Frauen) wurde die Diagnose einer Hämochromatose- Arthropathie gestellt. Im Vergleich zu den 79 Patienten (46 Männer, 33 Frauen) ohne die Diagnose einer Arthropathie ergaben sich signifikante Unterschiede insbesondere im maximal gemessenen Ferritin, der Transferrinsättigung sowie dem Alter.

In der Gruppe mit diagnostizierter Hämochromatose- Arthropathie und verfügbaren Röntgenbildern des Handskelettes (51 Patienten) konnte der in der Literatur beschriebene Gelenktropismus bezüglich des zweiten und dritten Metacarpophalangealgelenkes bestätigt werden. Es ergab sich weiterhin eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Eisenüberladung und der Ausprägung der Arthropathie.

Ein Zusammenhang zwischen mechanischer Beanspruchung und Schwere der Arthropathie konnte im Rahmen der Untersuchung, trotz wegweisender Befunde, nicht belegt werden.

In den radiologisch dokumentierten Langzeitverläufen (16 Patienten) konnte unter einer bestehenden Aderlass- Therapie nur ein geringer radiologischer Progress und in keinem Fall eine neue Alteration der Metacarpophalangealgelenke dokumentiert werden.

Es wurde weiterhin aufgrund der erhobenen Ergebnisse und unter Würdigung der vorhandene Literatur der Entwurf für eine einheitliche Definition der Hämochromatose- Arthropathie und ein Diagnose-Algorithmus erarbeitet.

Fazit:

Die Bedeutung der Eisenüberladung für die Entstehung sowie die Ausprägung der Hämochromatose- Arthropathie konnte nachgewiesen werden. Des weiteren konnte ein nur geringem Progress der radiologischen Veränderungen im Langzeitverlauf und ein Fehlen einer neuen Alterationen der Metacarpophalangealgelenke unter fortlaufender Eisendepletion nachgewiesen werden. Die in der Literatur dargestellte therapeutische Ineffektivität einer Aderlass-Therapie auf den Progress einer Hämochromatose-Arthropathie konnte somit nicht bestätigt werden.

Die frühzeitige und konsequente Aderlass-Therapie stellt die Quintessenz der oben dargestellten Ergebnisse bezüglich einer Therapieoption zur Verhinderung oder Konsolidierung einer Hämochromatose-Arthropathie dar.

Radiomorphologic studies of hemochromatosis-arthropathy of the hand skeleton in patients with phenotypic hemochromatosis

Abstract:

Arthropathy is a recently discovered complication of hereditary hemochromatosis. It was first described by Schumacher in 1964 and is one of the most frequent early symptoms in hemochromatosis patients. Of all hemochromatosis-associated symptoms, arthropathy has the highest negative impact on a patient's quality of life. The aim of this retrospective study was to show possible correlations between demographic factors, the HFE-genotype, the level of iron-overload as well as the mechanic burden of manual labor on the manifestation and extent of an arthropathy of the hand skeleton. Based on long-term radiologic data, the progression of radiologic change in the hand skeleton of patients receiving phlebotomy treatment was to be determined. Theories on the pathogenesis of hemochromatosis-arthropathy were to be reviewed and a standard definition of hemochromatosis-arthropathy including a diagnostic algorithm were to be developed.

Material and methods:

143 HFE-genotyped patients (98 male, 45 female) with a proven iron-overload were screened for hemochromatosis-associated diseases, especially arthropathy. Demographic data, the maximum ferritin- and transferrin-saturation, the HFE-genotype, administered phlebotomies and details of the mechanical burden on the joints were documented and compared. Patients with a proven iron-overload but without manifestations of an arthropathy served as a reference group. In patients with a proven hemochromatosis-arthropathy, X-rays of the hand skeleton were screened for radiomorphologic changes as well as possible joint tropism. 16 patients with long-term radiologic documentation were selectively screened for radiologic progression.

Results:

64 (44,8%) patients (52 male, 12 female) were diagnosed as having a hemochromatosis-arthropathy. When compared to the 79 patients (46 male, 33 female) without an arthropathy, there were significant differences in the maximum measured ferritin, transferrin-saturation and age. In the group of patients with a proven hemochromatosis-arthropathy and available X-rays of the hand skeleton (51 patients), the joint tropism of the second and third metacarpophalangeal joint described in the literature was confirmed. Furthermore, there was a positive correlation between the level of iron-overload and the extent of the arthropathy. There was no correlation between the mechanical burden on the joints and the extent of the arthropathy. The 16 patients with long-term radiologic documentation (undergoing phlebotomy therapy) showed only slow radiologic progression, and in no case could recent changes in the metacarpophalangeal joint be found. With the help of the results of this study and the literature, a standard definition of hemochromatosis-arthropathy and a diagnostic algorithm were developed.

Discussion:

In this study, the importance of iron-overload in the manifestation and extent of hemochromatosis-arthropathy was shown. Furthermore, in patients undergoing phlebotomy therapy, only a slow progression of radiologic changes in the long term and no recent changes in the metacarpophalangeal joints were found. So the therapeutic ineffectiveness of phlebotomy therapy in slowing the progression of a hemochromatosis-arthropathy, as postulated in the literature, could not be confirmed. Early onset and consistent implementation

of phlebotomy therapy represents a viable option to prevent or stop the progression of hemochromatosis-arthropathy.

1. Einleitung

Hereditäre Hämochromatose

Als Synonym für die Erkrankung werden auch die Begriffe: genetische, idiopathische, primäre Hämochromatose, sowie „erbliche Eisenspeicherkrankheit“ gebraucht.

1.1 Definition

Der Begriff der hereditären Hämochromatose sollte allein die HLA- assoziierte, genetisch determinierte Form der Eisenüberladung bezeichnen.

Grundsätzlich abzugrenzen von der hereditären Hämochromatose sind andere hereditäre Formen der Eisenüberladung sowie sekundäre Eisenüberladungen^{1,2,3}.

Hereditäre Ursachen einer Eisenüberladung:

- Hereditäre Hämochromatose
- Juvenile Hämochromatose
- Hämochromatose, nicht HFE- assoziiert
- Neonatale Hämochromatose
- Acoeruloplasminämie
- Autosomal dominante Hämochromatose⁴

Erworbene (sekundäre) Ursachen einer Eisenüberladung:

- Anämien mit erhöhten Hb- Umsatz (Thalassämia major, Sideroblastenanämie, hereditäre Sphärozytose)
- Als Folge parenteraler Zufuhr (Bluttransfusionen, chronische Hämodialyse)
- Porphyria cutanea tarda (häufig mit HFE-Assoziation)
- Chronische Lebererkrankungen (äthyltoxische Lebererkrankung, chronische Hepatitis C, nichtalkoholische Steatohepatopathie (NASH)).

Tabelle 1.1

1.2. Epidemiologie

Die hereditäre Hämochromatose ist die häufigste autosomal rezessiv vererbte Krankheit der kaukasischen Bevölkerung Nordeuropas, Amerikas und Australiens. Sie ist charakterisiert durch eine pathologische Eisenresorption im Dünndarm und die damit verbundene pathologische Eisenspeicherung in den parenchymatösen Organen.

Die Prävalenz der homozygoten Merkmalsträger wird mit 1:200-1:400 in Nordeuropa angegeben, die Anzahl der heterozygoten Merkmalsträger ist mit 1:10 deutlich höher. Das Verhältnis erkrankter Männer zu erkrankten Frauen wird mit 6:1 bis zu 10:1 angegeben^{2,5,6,7,8,9,10}.

Die Häufigkeit der HFE- Mutationen bei Patienten mit HH sind in Tabelle 1.2 dargestellt:

	HFE- Mutationen*		
	C282Y +/+ H63D -/-	C282Y +/- H63D -/+	C282Y +/- H63D -/-
Hämochromatose- Patienten	82- 91%	4-5%	4-9%
Gesamtbevölkerung	0,2%	2%	0-1%

* +/+ = homozygote Mutation; +/- = heterozygote Mutation; -/- = keine

Tabelle 1.2

Häufigkeit der C282Y- Mutation (Cystein- Tyrosin- Austausch an Aminosäure 282 des HFE- Proteins) und H63D- Mutation (Histidin- Asparaginsäure- Austausch an Aminosäure 63 des HFE- Proteins) bei Patienten mit Hämochromatose und in der Gesamtbevölkerung (europäische Abstammung).¹¹

1.3. Historie:

Der Symptomkomplex: Leberzirrhose, Pankreasfibrose und Hyperpigmentation der Haut wurde erstmalig 1865 von *Trusseau* beschrieben, ohne eine vermehrte Eisenspeicherung in den betroffenen Organen dafür verantwortlich zu machen. Nachgewiesen wurde diese 1889 von *von Recklinghausen*. Er benutzte auch als erstes den Begriff der „Hämochromatose“ für diese Entität. 1935 beschrieb *Sheldon* 311 ausgesuchte Hämochromatose-Fälle aus der Literatur und etablierte somit den Begriff für diese Erkrankung⁹.

Eine Familiarität der Erkrankung wurde schon früh vermutet. *Simon* und Mitarbeiter konnten 1976 eine gehäufte immunogenetische Assoziation der hereditären Hämochromatose mit dem auf dem Chromosom 6 kodierten Oberflächenantigen HLA- A3 nachweisen¹². Erst 20 Jahre später gelang *Feder* und Mitarbeitern¹³ die Identifizierung des für die Hämochromatose relevanten MHC Klasse I ähnlichen Gens, heute HFE- Gen genannt.

1.4 Pathogenese:

Feder und Mitarbeiter¹³ untersuchten 1996 178 Patienten, die die klinischen Kriterien einer hereditären Hämochromatose erfüllten auf mögliche Mutationen. Sie identifizierten auf dem Chromosom 6 das für die Hämochromatose verantwortliche HLA- ähnliche Gen (heute HFE- Gen genannt). Sie fanden bei 85% der betroffenen Patienten die Punktmutation Cystein zu Tyrosin an Position 282 in homozygoter Form. In vier Prozent der Betroffenen fand sich ein sogenannter „Compound-Typ“, d.h. eine Heterozygotie für C282Y und einer zweiten Mutation, der Austausch von Histidin zu Asparaginsäure an Position 63 (H63D).

Das HFE- Gen kodiert ein MHC- Klasse I Protein (HFE- Protein genannt), welches in seiner funktionstüchtigen Form ein Heterodimer mit β 2- Mikroglobulin bildet^{3,13,72}. Es findet sich auf der Oberfläche vieler Zellen, mitunter auch auf Duodenalzellen und Makrophagen³. Die heutzutage favorisierte Theorie besagt, dass das Heterodimer aus HFE-Gen und β 2- Mikroglobulin hier einen Komplex mit dem Transferrinrezeptor bildet, der dadurch herunterreguliert wird. Durch die Mutation ist die Bildung dieses Komplexes gestört und es unterbleibt die „down“-Regulation des Transferrinrezeptors so dass eine große Menge Transferrin in die Zelle eindringen kann¹⁴. Wie genau hierdurch die Eisenresorption beeinflusst wird, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Es besteht allerdings kein Zweifel an der C282Y- Mutation als Ursache der hereditären Hämochromatose. Es konnte in mehreren Studien der Zusammenhang zwischen klinischer Präsentation der hereditären Hämochromatose und des oben beschriebenen Genotyps gezeigt

werden ^{1,11,13,15,16,17}. Da aber ein Teil der Patienten keine der beiden Mutationen aufweist, werden noch andere genetische Faktoren, beziehungsweise Mutationen vermutet ^{13,16,18,19}. Letztendlich wird aber durch die oben genannte Mutationen des HFE-Proteins die Eisenresorption im Duodenum auf bis 4-5 mg pro Tag (normal 1-2 mg pro Tag) gesteigert. Das überschüssige Eisen lagert sich mit der Zeit in Leber, Magen, Herzmuskel, endokrinen Organen, Pankreas und Milz ab und führt konsekutiv zur Organschädigung.

1.5 Klinik:

Klinisch manifestiert sich die hereditäre Hämochromatose als Hepatopathie bis zur Leberzirrhose und gegebenenfalls bis zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, verschiedenen Endokrinopathien wie Diabetes mellitus, sekundärem Hypogonadismus, Amenorrhoe, Hypothyreose, Hypoparathyreodismus und Morbus Addison, Kardiomyopathie, Hautpigmentation (deshalb hieß die Hämochromatose früher auch „Bronze-Diabetes“), und einer Arthropathie ^{1,2,3,20,21,22}.

Symptome/ Befunde	Indizierte Evaluation
Schwäche, Müdigkeit	Leber, kardiale, endokrinologische Abklärung, Anämiediagnostik
Erhöhte Leberenzyme	Hepatitisserologie, Drogenanamnese, α 1-Antitrypsin-Mangel, Lebermetastasen, Leberbiopsie
Arthralgien oder Arthropathie	Evaluation nicht-Hämochromatose assoziierter Arthropathien (z.B. Gicht, Rheumatoide Arthritis), Röntgen der entsprechenden Gelenke
Hyperglykämie oder Diabetes mellitus	Nüchtern glukose, HbA1c, Kontrolle der Diabetes- assoziierten Komplikationen
Schilddrüsendysfunktion	Schilddrüsenzintigraphie, Bestimmung des TSH, fT3, fT4, Schilddrüsenantikörper
Impotenz, vorzeitige Amenorrhoe	LH-RH- Test, Synacten- Test, Prolactin, LH, FSH, Computertomographie der Hypophyse
Kardiale Symptome	EKG, UKG, evtl Belastungs- EKG und Koronarangiographie

Tabelle 1.3 Symptome und indizierte Evaluationen bei Patienten mit Hämochromatose und Eisenüberladung ²³

Da ein Diabetes mellitus und eine Leberzirrhose und das damit assoziierte hepatozelluläre Karzinom als Spätkomplikation die Lebenserwartung signifikant einschränken ^{24,25}, ist eine frühzeitige Diagnose für den rechtzeitigen Beginn der Therapie und die davon abhängige Lebenserwartung entscheidend.

Hämochromatose-assoziierte Erkrankungen	Risiko
Leberzellkarzinom	119 fach erhöht
Leberzirrhose	10 fach erhöht
Kardiomyopathie	306 fach erhöht
Diabetes mellitus	4 fach erhöht

Tabelle 1.4 Risikoeinschätzung für das Auftreten von Hämochromatose-assoziierten Erkrankungen ²

1.6 Diagnostik:

Als Screening-Methode bietet sich die Transferrin-Sättigung an ^{1,2,11}. Beträgt dieser Wert über (45%-) 55%, sollte sich eine genetische Diagnostik anschließen.

Beweisend für die hereditäre Hämochromatose wird die homozygote C282Y-Mutation angesehen, da diese in etwa bei 80- 90% der Hämochromatose- Patienten vorliegt ^{2,5,10,13,15,16}. Eine zweite Mutation, der Austausch von Histidin zu Asparaginsäure an Stelle 63 des HFE-Gens (H63D) wurde in Homozygoter Form bei etwa 5 % der Hämochromatose-Patienten identifiziert, jedoch auch bei etwa 2% der Normalbevölkerung ^{13,15}. Aufgrund eines Bindungsgleichgewichtes können beide Mutationen nicht in homozygoter Form nebeneinander auftreten ¹³. Klinische Relevanz hat jedoch die gleichzeitige heterozygote Form beider Mutationen, der sogenannte Compound-Typ, der bei bis zu 9 % der betroffenen Patienten nachzuweisen ist. Es wurden in Studien noch andere Mutationen identifiziert ^{4,19}, die klinische Relevanz ist jedoch bis dato noch nicht geklärt.

So wird empfohlen, eine Leberbiopsie mit Histologie und quantitativer Gewebeseisenbestimmung bei nicht eindeutiger genetischer Zuordnung, dass heißt bei allen Patienten die keine homozygote C282Y-Mutation aufweisen, sowie bei erhöhten Leberenzymen durchzuführen ^{1,2, 11,21, 26,27}.

Alternativ kann z.B. mittels des sogenannten Bti-Ferrometers nach der SQUID-Methode (SQUID= supraconducting quantum interference device) das Lebereisen nichtinvasiv quantifiziert werden ^{2,27}.

1.7 Therapie:

In Langzeitstudien^{24,25} konnte gezeigt werden, dass durch Verhinderung der Spätkomplikationen eine der Normalbevölkerung entsprechende Lebenserwartung zu erreichen ist.

Die Therapie der Hämochromatose ist seit 1952 unverändert der Aderlass. Nachdem *Davis* und *Arrowsmith* ²⁸ im oben genannten Jahr erstmalig über die genannte Therapie an drei Hämochromatose-Patienten berichteten, konnte die Prognoseverbesserung in mehreren nachfolgenden Studien demonstriert werden ^{25,29}, wobei aber nicht alle Komplikationen durch Aderlass erfolgreich therapiert werden können. So soll unter anderem der Verlauf der Arthropathie im Gegensatz zu vielen anderen Komplikationen wie z.B. die Entwicklung einer Leberzirrhose kaum beeinflusst werden ^{22,25,30,31,32,33}.

Als Alternativtherapie kommt bei Patienten, bei denen kein Aderlass durchgeführt werden kann, gegebenenfalls eine Chelatbildner-Therapie mit zum Beispiel Deferoxamin oder Deferipron in Betracht ^{2,34}.

Komplikationen der Eisenüberladung	Zu erwartender Therapieerfolg
Keine	Verhinderung von Komplikationen, normale Lebenserwartung
Schwäche, Müdigkeit, Lethargie	Normalisierung/deutliche Verbesserung
Erhöhung von Leberenzymen	Normalisierung/deutliche Reduktion
Hepatomegalie	Oft Normalisierung
Zirrhose	Keine Besserung
Erhöhtes HCC- Risiko	Keine Änderung
Rechtsseitiger Oberbauchschmerz	Sistieren/Besserung
Arthropathie	Besserung selten, Deformitäten bessern sich selten, manchmal auch Progression
Hypogonadotroper Hypogonadismus	Besserung selten
Diabetes mellitus	Gelegentlich- meist aber nur temporär-Besserung
Hyperthyreodismus, Hypogonadismus	Besserung selten
Kardiomyopathie	Besserung selten
Hyperpigmentation	Normalisierung in der Regel

Tabelle 1.5 Ergebnisse der Aderlass- Therapie bei Patienten mit Hämochromatose ²

1.8 Hämochromatose-Arthropathie:

Die Arthropathie ist eine erst sehr spät entdeckte Komplikation der hereditären Hämochromatose . Die Erstbeschreibung erfolgte durch Schumacher 1964 ³⁵. Sie ist eines der häufigsten klinischen Frühsymptome bei Hämochromatose- Patienten ^{21,22}. Weiterhin beeinflusst die Arthropathie von allen Hämochromatose assoziierten Symptomen die Lebensqualität der Patienten am stärksten ³⁶.

Die Prävalenz der Arthropathie wird in neueren Studien mit etwa 50% angegeben ^{6,21,25,30,36,37,38,39,40}, wobei die Streubreite der Angaben (15-81%) wohl durch die uneinheitliche Definition der Hämochromatose-Arthropathie zu erklären ist ^{22,36}. Die höchsten prozentualen Anteile erreichen Studien, die eine rein radiologische Definition vorschreiben ³⁷. In einer retrospektiv vergleichenden Studie ⁴¹ wurde eine Prävalenz für die Hämochromatose-Arthropathie von 44,9% für Männer und von 35,2% für Frauen gefunden und ist somit etwa vergleichbar.

In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass Patienten mit Hämochromatose-Arthropathie signifikant älter sind als Patienten ohne Arthropathie; sie manifestiert sich gewöhnlich nach dem 50. Lebensjahr ^{7,22,37,39}.

Über den Pathomechanismus der Hämochromatose-Arthropathie existieren nur hypothetische Vorstellungen. Histomorphologische Untersuchungen betroffener Gelenke ^{35,42,43} zeigten (allerdings nicht in allen Gelenken) eine Einlagerung von Eisen in den endothelartigen Zellen des Synovialmesothels, der Synovialis sowie in den tieferen epitheloiden Zellschichten und hier vor allem in den B- Zellen, die den Fibroblasten ähneln. Im Elektronenmikroskop finden sich zusätzlich Ferritinaggregate im Zytoplasma. Hier besteht ein Unterschied zu Eisenablagerungen beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis, die vor allem infolge von Einblutungen aus den entzündeten Synovialzotten verursacht sind und sich hier überwiegend in den A- Zellen der epitheloiden Zellschicht, die den Makrophagen ähneln, finden ⁴⁴. Auch die Chondrozyten zeigen mitunter Eiseneinlagerungen. Darüber hinaus finden sich in histologischen Präparaten in etwa 30 Prozent Ablagerungen von Pyrophosphatkristallen in Faserknorpel und hyalinem Knorpel ^{42,43,45}. Entzündungszellen finden sich nicht ^{42,44}.

Bei radiologisch nachweisbarer Arthropathie können die klinischen Symptome initial gering sein oder auch fehlen^{46,47,48}. Im Vordergrund der Beschwerden stehen Schmerzen bei Bewegung und selten auch in Ruhe^{30,35,37,39,46,49}, klinisch imponiert ein Faustschlussdefizit. Die Entzündungssymptome Schwellung, Rötung oder Bewegungseinschränkung sind nur etwa bei der Hälfte der Patienten festzustellen³⁹, hier zumeist nach Belastung.

Die einzelnen radiologisch darstellbaren chondralen und ossären Veränderungen bei der Hämochromatose-Arthropathie sind typisch aber nicht pathognomonisch. Regelmäßig finden sich subchondrale, cirka 1-3 mm große Zysten, zum Teil mit Destruktion der gelenkbildenden Anteile, die zumeist auch die ersten radiologisch nachweisbaren Veränderungen darstellen^{38,50}. Des Weiteren zeigen sich Gelenkspaltverschmälerungen, Auftreibungen und osteophytäre Ausziehungen radialeseits an den Metacarpophalangealköpfchen^{21,22,26,30,35,37,38,39,50,51}.

Eine Osteoporose, die im Gegensatz zur Rheumatoiden Arthritis nicht gelenknah sondern generalisiert ist^{35,38,50}, findet sich in 30- 88% .

Eine Chondrokalzinose wird in den vorliegenden Studien mit einer Häufigkeit von 6,2- 64% angegeben, sie ist häufiger in den großen Gelenken, insbesondere den Kniegelenken zu finden^{22,34,37,38,39,48}.

Die Verteilung der Gelenkveränderungen sind ihrerseits typisch. In 90-100% der betroffenen Patienten findet sich eine Beteiligung der Fingergelenke (hier insbesondere der Metacarpophalangealgelenke des zweiten und dritten Strahls, meist symmetrisch, wenn unilateral, dann rechts betont^{15,19,21}, seltener die Interphalangealgelenke), der Karpalknochen und -gelenke sowie des Radiokarpalgelenkes^{18,22,26,30,35,38,39,46,48,51,52}.

Nur *Sinigaglia*³⁷ fand in seinem Kollektiv radiologisch eine deutlich geringere Beteiligung der Hände (40,6% Handwurzelbeteiligung, 30,2,% Metacarpophalangealgelenk-Beteiligung). In dieser Untersuchung war die Wirbelsäule mit 59,3 % die am häufigsten betroffene Region.

In bis zu 50 % der Fälle sind auch die großen Gelenke wie Hüft- und Kniegelenk betroffen^{22,26,30,37,38,39,46,50}. Bei diesen Gelenken finden sich im Gegensatz zur Hand seltener Zysten. Häufiger sieht man Gelenkspaltverschmälerungen sowie eine Chondrokalzinose. Seltener finden sich Veränderungen in der Schulter und im Ellenbogen, die Fußgelenke sind nach *Dymock*³⁸ selten beteiligt⁴⁹.

Es wird in mehreren Studien von Patienten berichtet, die trotz typischer Klinik keine radiologischen Veränderungen aufweisen^{30,38,39,46}. Hier scheint die Szintigraphie ein adäquates bildgebendes Verfahren zu sein, um frühe ossäre Veränderungen darzustellen^{20,28,39,46}.

1.8.1 Differentialdiagnosen:

Die bei der Hämochromatose zu beobachtenden radiologischen Veränderungen des Handskelettes findet man auch bei einer Reihe von anderen Erkrankungen^{31,38,44,48,53}.

Dazu gehören die Osteoarthrose, die rheumatoide Arthritis, die Psoriasis-Arthropathie, die Gichtarthropathie, die Chondrokalzinose, die Arthropathie bei Ochronose sowie die pigmentierte villonoduläre Synovitis.

Osteoarthrose:

Hier finden sich asymmetrische Gelenkspaltverschmälerungen, subchondrale Zysten und osteophytäre Ausziehungen. Eine Osteoporose fehlt häufig. An den Fingergelenken sind typischerweise die proximalen und distalen Interphalangealgelenke betroffen, aber nie die Metacarpophalangealgelenke. Gelegentlich findet man eine Chondrokalzinose^{53,54}.

Rheumatoide Arthritis:

Typische radiologische Zeichen sind gelenknahe Osteoporose, Usuren, Pseudozysten und Gelenkspaltverschmälerungen. An den Fingergelenken sind typischerweise die Metacarpophalangeal- sowie die proximalen Interphalangealgelenke betroffen, der Gelenkbefall ist meist symmetrisch. Bei schweren Verlaufsformen sieht man auch Subluxationen wie Ulnardeviationen der Metacarpophalangealgelenke, sowie Schwanenhals- und Knopflochdeformitäten^{53,54}.

Psoriasis-Arthropathie:

Die radiologischen Veränderungen bei der Psoriasis-Arthropathie an der Hand sind charakterisiert durch den Befall der distalen und proximalen Interphalangealgelenke, häufig asymmetrisch. In 70 Prozent der Fälle findet sich eine Gelenkbeteiligung im Strahl⁵⁷.

Man findet Osteolysen, proliferative Veränderungen, Ankylosen und Fehlstellungen. Eine Beteiligung des Nagelkranzes ist typisch^{48,53,54}.

Gicht-Arthropathie:

Typisch sind Stanzlochdefekte, Usuren, tophöse Zerstörung mit Bildung aufgebrochener Zysten, überhängende Knochenränder und Osteophyten. Die radiologischen Veränderungen sind meist asymmetrisch. Gelenknahe Osteoporose und Gelenkspaltverschmälerungen sind eher selten. An der Hand sind häufig die proximalen und distalen Interphalangealgelenke betroffen, aber auch die Metacarpophalangealgelenke können betroffen sein^{48,53,54}.

Idiopathische hereditäre Chondrokalzinose (Pseudogicht):

Radiologisch imponieren hier streifen- oder punktförmige Kalkeinlagerung im Faserknorpel, z.B. den Disci interarticulares der Handgelenke, den Menisci, dem Anulus fibrosus der Bandscheiben sowie der Symphyse. Häufig findet man auch Veränderungen wie bei einer Osteoarthrose. Die bevorzugt betroffenen Gelenke an der Hand sind die Metacarpophalangealgelenke und hier besonders die des zweiten und dritten Strahls^{53,54}. *Adamson und Mitarbeiter*⁵⁵ verglichen in ihrer Studie die radiologischen Veränderungen der idiopathischen hereditären Chondrokalzinose mit der hereditären Hämochromatose. Sie konnten hierbei signifikante Unterschiede herausarbeiten. Danach sind Gelenkspaltverschmälerungen und osteophytäre Ausziehungen an den Metacarpalköpfchen radialeits signifikant häufiger bei hereditären Hämochromatose, wobei sich eine scapho-lunäre Dissoziation häufiger bei der Chondrokalzinose findet. Außerdem sind die bei der Chondrokalzinose auftretenden gichtähnlichen Schmerzattacken (Pseudogicht) bei der hereditären Hämochromatose selten.

Arthropathie bei Ochronose:

Bei der Ochronose sind vor allem die Bandscheiben und sekundär die Wirbelkörper im Sinne einer Spondylosis deformans betroffen. Weitere degenerative Veränderungen werden an den großen, nicht aber an den kleinen Gelenken beobachtet. Klinisch imponieren zusätzlich die blau-schwarze Pigmentierung der Skleren, und die charakteristische Verfärbung des Urins⁵⁶.

Missouri metacarpal Syndrom:

Dieses von *Williams und Mitarbeitern* ⁵⁷ 1987 erstmalig beschriebene Krankheitsbild zeigt radiomorphologische Veränderungen und einen Gelenk-Tropismus am Handskelett wie bei der Hämochromatose-Arthropathie. Eine ursächliche Eisenüberladung wurde bei allen betroffenen Patienten klinisch und chemisch ausgeschlossen. Anamnestisch bestand bei allen Betroffenen eine jahrzehntelange starke mechanische Belastung der Gelenke.

Pigmentierte villonoduläre Synovitis:

Zystische Veränderungen sind die führenden radiologischen Veränderungen. Knie, Hüfte und Ellenbogen sind die am häufigsten alterierten Gelenke ^{54,58}.

1.8.2 Therapie der Arthropathie:

Die Möglichkeiten der therapeutischen Beeinflussung der Hämochromatose-Arthropathie werden nach der aktuellen Literatur als gering eingestuft. Auch unter jahrelanger suffizienter Aderlass-Therapie mit normalen Eisenspeicherwerten kann sich eine Arthropathie entwickeln ^{25,38}.

Nicht-steroidale Antiphlogistika können bei einem Teil der Betroffenen die Symptomatik lindern ^{30,33}. Häufig hilft aber nur noch eine operative Sanierung (Gelenkersatz) der betroffenen Gelenke ^{59,60}.

2. Ziel der Arbeit.

2.1 Problemstellung:

Aus den aktuell existierenden Studien ergibt sich die aktuelle Problemstellung:

- Zum Verlauf der Arthropathie gibt es nur wenige Arbeiten ^{25,33,38}, radiologisch dokumentierte Langzeitverläufe fehlen gänzlich.
- Es sind jeweils nur kleine Fallzahlen dokumentiert.
- Die Definition der Hämochromatose-Arthropathie ist uneinheitlich. Sie reicht von einer rein radiologischen ³⁷ über die Kombination von klinischem Beschwerdebild, radiologischen Veränderungen sowie körperlicher Untersuchung ²² bis zur rein klinischen Definition ³³.
- Es existieren nur wenige Studien ^{16,34,40}, die den HFE-Status mit einbeziehen.
- Es existieren unterschiedliche Theorien zur Genese der Arthropathie.
- In neueren Studien wird ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Eisenüberladung und Ausbildung der Hämochromatose-Arthropathie beschrieben ^{34,47}. Dies steht im Gegensatz zu früheren Studien, die diesen Zusammenhang verneinen ^{30,32,42,46}
- *Schattenkirchner* und Mitarbeiter ³⁹ diskutierten eine mechanische Komponente als Mitursache der Hämochromatose-Arthropathie. Weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung existieren jedoch nicht.

2.2 Ziel der Arbeit:

1. Die Untersuchung soll als retrospektive Untersuchung durchgeführt werden.
2. Es soll ein möglichst großes, einheitlich definiertes Kollektiv erstellt werden. An diesem soll die Korrelation zwischen demographischen Daten, dem Gesamtkrankheitsbild, dem Genotyp, den Eisenstoffwechselfparametern und der Inzidenz sowie Ausprägung einer bestehenden Hämochromatose-Arthropathie untersucht werden.
3. Es sollen von allen Patienten die verfügbaren Röntgenbilder des Handskelettes und, soweit verfügbar, aller anderen betroffenen Gelenke unter folgender Fragestellung ausgewertet werden:
 - Findet sich der in der Literatur beschriebene Gelenktropismus auch in diesem Kollektiv?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Eisenüberladung und der Ausprägung der Hämochromatose-Arthropathie?
5. Existiert eine mechanische Komponente, die die Entstehung sowie die Ausprägung der Hämochromatose-Arthropathie beeinflusst? Ergeben sich radiologisch oder klinisch Untergruppierungen?
6. Gibt es einen radiologischen Progress?
7. Es soll versucht werden, anhand der erhobenen Daten die existierenden Theorien zur Genese der Hämochromatose-Arthropathie zu unterstützen, beziehungsweise zu widerlegen.
8. Anhand der erhobenen Daten und in Würdigung der existierenden Literatur soll eine Definition sowie eines Diagnose-Algorithmus der Hämochromatose-Arthropathie erarbeitet werden.

3. Patienten und Methodik

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Untersuchung geplant.

3.1 Patienten:

3.1.1 Gesamtkollektiv:

Bis September 2001 wurden in der Eisenstoffwechselsprechstunde der Rheumatologischen Abteilung der Universitätsklinik Frankfurt am Main 331 Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer hereditären Eisenüberladung auf das Vorhandensein einer HFE-Genvariante (Mutationen) untersucht.

Gesucht wurde nach zwei Varianten des HFE-Gens in homozygoter oder heterozygoter Form:

1. Austausch der Aminosäuren Cystein zu Tyrosin an Position 282 des Chromosoms 6 (C282Y).
2. Austausch der Aminosäuren Histidin zu Asparagin an Position 63 des Chromosoms 6 (H63D).

Die Genvarianten wurden definiert als:

- a) Homozygotie für die einzelne Genvariante.
- b) Heterozygotie für die einzelne Genvariante.
- c) Heterozygotie für beide Genvarianten (Compound- Typ).
- d) Keine Genvariante (Wildtyp).

Die Untersuchung auf die verschiedenen HFE-Genvarianten wurde mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), wie von *Feder* und Mitarbeitern¹³ beschrieben, durchgeführt.

Die Patienten wurden auf eine manifeste Eisenüberladung untersucht. Diese wurde dann angenommen, wenn mindestens eine der in Tabelle 3.1 genannten Bedingungen erfüllt wurde.

<u>Ferritin</u>	≥ 200 ng/ml (Frauen), ≥ 300 ng/ml (Männer)
Lebereisenindex (bei erfolgter Leberbiopsie)	$> 1,9$
Transferrinsättigung	$> 45\%$

Tabelle 3.1 Definition einer manifesten Eisenüberladung

Patienten mit der Diagnose einer primär entzündlichen Gelenkerkrankung (Psoriasis-Arthritis, Rheumatoide Arthritis) wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Insgesamt erfüllten 143 (43%) Patienten mindestens eine der oben genannten Kriterien einer manifesten Eisenüberladung.

Dokumentiert wurde bei allen 143 Patienten:

- Name
- Alter
- Geschlecht
- HFE- Genotyp (C282Y, H63D, Wildtyp)
- Im Behandlungszeitraum maximal gemessenes Ferritin
- Im Behandlungszeitraum maximal gemessene Transferrinsättigung
- Datum der Erstdiagnose
- Zeitraum des Beginns von Arthralgien, wenn angegeben

- Anamnese der Händigkeit (Rechts- oder Linkshänder) und Beruf
- Mögliche Vorbehandlung mit Aderlässen oder Chelatbildnern
- Organmanifestationen der Eisenüberladung:
 - Arthropathie bei typischen radiologischen Veränderungen mit und ohne klinischem Beschwerdebild.
 - Kardiomyopathie bei Herzrhythmusstörungen im 24- Stunden- EKG und/oder typische Veränderungen in der Echokardiographie oder Belastungs- EKG.
 - Diabetes mellitus bei pathologischem oralem Glucose- Toleranztest, erhöhtem HbA1c oder pathologischem Blutzuckertagesprofil.
 - Andere Endokrinopathien wie sekundärer Hypogonadismus, Amenorrhoe, Hypothyreose, Hypoparathyreodismus, Morbus Addison bei pathologischem Ergebnis der verschiedenen endokrinologischen Tests.
 - Leberzirrhose mit histologischer Bestätigung.
- Soweit vorhanden, Dokumentation des HLA-Status.
- Dokumentation der durchgeführten radiologischen Untersuchungen.

3.1.2. Vorbehandelte Patienten:

27 Patienten (10 ohne, 17 Patienten mit Arthropathie) wurden schon vor der Erstuntersuchung in der Eisenstoffwechselsprechstunde mit Aderlässen behandelt. Hier wurden, soweit vorhanden, die maximal gemessenen Ferritin- und Transferrinwerte aus den vorliegenden, meist durch den Patienten mitgebrachten, Arztbriefe beziehungsweise Fremdlaborbefundbögen übernommen. Bei allen anderen Patienten entsprachen die maximal gemessenen Ferritin- und Transferrinwerte den Werten vor Beginn der Aderlassbehandlung.

3.1.3. Patienten mit Hämochromatose- Arthropathie:

Aus ethischen und strahlenschutzrechtlichen Gründen wurde nicht prinzipiell bei jedem Patient mit einer hereditären Hämochromatose eine Röntgenuntersuchung der verschiedenen Gelenke durchgeführt. Es wurde jedoch bei Angaben von Gelenkbeschwerden jeglicher Qualität und Lokalisation eine Röntgenuntersuchung des Handskelettes und gegebenenfalls auch der weiteren symptomatischen Gelenke durchgeführt. Dies waren insgesamt 74 Patienten. Bei 58 Patienten zeigten sich radiologische Veränderungen am Handskelett.

Von 6 Patienten existierten Röntgenaufnahmen des Handskelettes, die außerhalb der Eisenstoffwechselsprechstunde angefertigt wurden ohne dokumentierte subjektive Beschwerdesymptomatik, aber mit typischen radiomorphologischen Veränderungen. Insgesamt wurden bei 64 der 143 (44,8%) Patienten mit einer nachgewiesenen hereditären Hämochromatose, davon 52 Männer und 12 Frauen (mittleres Alter $59 \pm 8,8$ Jahre) radiologische Skelettveränderungen festgestellt, die zur Diagnose einer Hämochromatose-Arthropathie führten. Alle diese Patienten hatten auch radiomorphologische Veränderungen am Handskelett

3.1.4. Patienten mit Röntgenunterlagen:

Da für die Auswertung die Radiomorphologie mit dem Gesamtkrankheitsbild verglichen werden sollte, konnten nur die Patienten untersucht werden, deren komplette Krankenunterlagen sowie Röntgenbilder vorlagen. Diese Bedingungen wurden von 51 der 64 Patienten (79,7%), 40 Männer und 11 Frauen (mittleres Alter 59 ± 14 Jahre), erfüllt. Es lagen von allen 51 Patienten, unabhängig von der Lokalisation der Beschwerden, Röntgenbilder beider Hände vor.

Von den fehlenden 13 Patienten wurden die Röntgenbilder nicht in der Universitätsklinik Frankfurt am Main, sondern in anderen Kliniken oder von niedergelassenen Radiologen angefertigt. Trotz, teilweise mehrfacher, schriftlicher Bitte an die verschiedenen Kliniken oder Radiologen, beziehungsweise an die betroffenen Patienten selbst, wurden uns diese Röntgenbilder nicht zugesandt.

Aus der Anamnese der Patienten sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Angaben zur Lokalisation der Schmerzsymptomatik.
2. Angaben zum Beginn der Schmerzsymptomatik.
3. Angaben zum ausgeübten Beruf.
4. Angaben über den Krafteinsatz im ausgeübten Beruf sowie ob eine eher stehende oder sitzende Tätigkeit ausgeübt wurde.
5. Angaben über die Händigkeit (Rechtshänder/ Linkshänder).

3.1.5. Vergleichsgruppe:

Als Vergleichsgruppe dienten die 79 der 143 Patienten mit nachgewiesener Eisenüberladung, davon 46 Männer und 33 Frauen im mittleren Alter von $53 \pm 16,4$ Jahren ohne Nachweis einer Hämochromatose- Arthropathie.

3.2. Methodik:

3.2.1. Untersuchung des Gesamtkollektives:

Zur Feststellung von Unterschieden in den unter Punkt 3.1. genannten Parametern, wurde die Patientengruppe mit nachgewiesener Arthropathie im Vergleich zur Patientengruppe ohne nachgewiesene Arthropathie auf Unterschiede in den erhobenen Parametern untersucht.

Um einen systematischen Fehler auszuschließen, wurden die erhobenen Parameter zwischen der Gruppe mit nachgewiesener Arthropathie und der Untergruppe mit vorhandener Röntgendokumentation verglichen. Hier wurden keine signifikanten Unterschiede erwartet.

Um eine Beeinflussung durch eine existente Leberzirrhose oder eine Aderlass-Vorbehandlung auf die Eisenstoffwechselfparameter auszuschließen, wurde nochmals ein bereinigtes Patientenkollektiv (unbehandelte Patienten ohne Leberzirrhose) auf Unterschiede der Ferritin- und Transferrinwerte untersucht. Hier sollten die Ergebnisse des unbereinigten Kollektivs bestätigt werden.

Weiterhin sollte der HLA-Genotyp der Patientengruppe mit Hämochromatose-Arthropathie mit der Kontrollgruppe auf Unterschiede untersucht werden.

3.2.2. Begutachtung der Röntgenbilder:

Von dem unter Punkt 3.1.4. beschriebenen Patientenkollektiv sollten die Röntgenbilder des Handskelettes dezidiert beurteilt werden.

Es lagen von allen 51 Patienten Röntgenbilder des Handskelettes im dorso-ventralen sowie seitlichen (45°) Strahlengang vor.

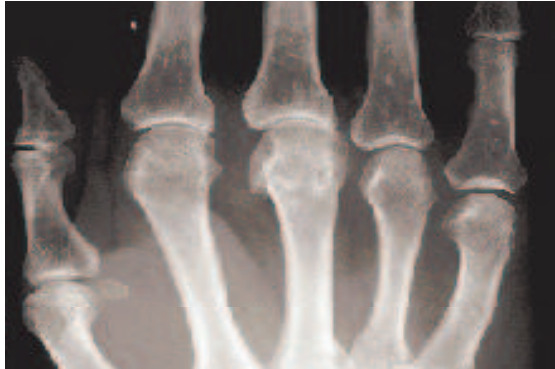
Die Röntgenbilder wurden von zwei Untersuchern (einem Radiologen aus der Abteilung für Röntgendiagnostik der Universitätsklinik Frankfurt am Main sowie einem in der

Rheumatologischen Abteilung der Universitätsklinik Frankfurt am Main angestellten Arzt) unabhängig voneinander beurteilt.

3.2.2.1 Radiomorphologische Kriterien:

Nach folgenden radiomorphologischen Kriterien wurden die Röntgenbilder beurteilt:

1. Gelenkspaltverschmälerung



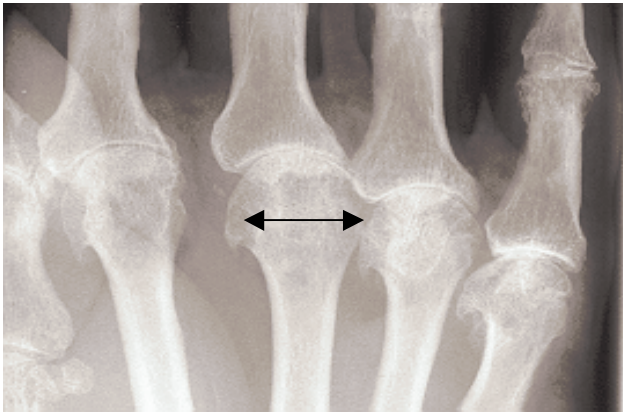
Die Gelenkspaltverschmälerung ist nur im exakten dorso-ventralen Strahlengang beurteilbar. In diesem Fall finden sich Gelenkspaltverschmälerungen im Metacarpophalangealgelenk des zweiten und dritten Strahls.

2. Zysten



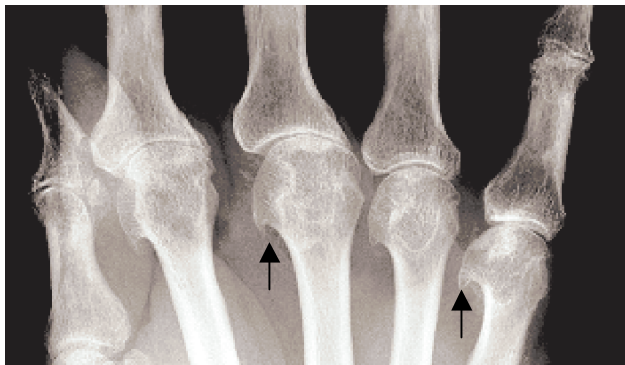
Die typische Morphologie der Zysten ist im Bild dargestellt. Der Durchmesser der einzelnen Zysten beträgt etwa 1-5mm, meist findet man einen sklerotischen Randsaum. Zysten findet man meist multipel an einem Gelenk.

3. Auftreibungen



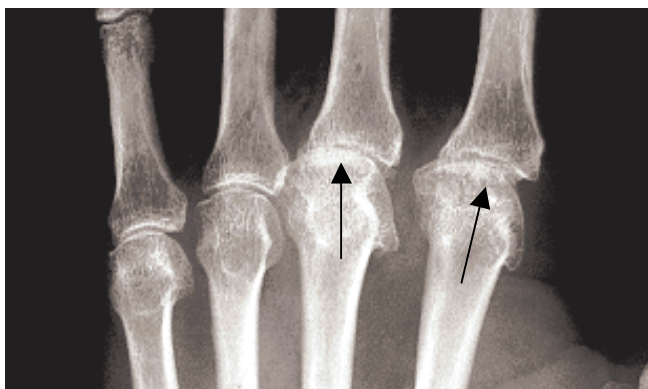
Auftreibungen findet man am Handskelett fast ausschließlich an den distalen Köpfen der Metacarpalknochen. Die Beurteilung ist häufig nur im 45°- Strahlengang möglich.

4. Anbauten



Anbauten finden sich entweder am distalen Ende des Os metacarpale radialseits oder am proximalen Os interphalangeale ulnarseits. Auch hier ist eine Beurteilung in vielen Fällen nur unter Zuhilfenahme des Röntgenbildes im 45°- Strahlengang möglich.

5. (Gelenk-)Arrosionen



Gelenkarrosionen wurden definiert als Unterbrechung entweder der distalen oder der proximalen Gelenkflächen mit und ohne Destruktion des Gelenk-bildenden Knochens.

6. Chondrokalzinose



Eine Chondrokalzinose lässt sich am Handskelett nur im Bereich des Diskus articularis distal der Ulna darstellen.

7. (generalisierte) Osteoporose



Die Osteoporose lässt sich am Nativ- Röntgenbild nur indirekt durch eine vermehrte Transparenz des Knochengerüsts und Rarefizierung der Trabekelstruktur nachweisen. Die Osteoporose bei der Hämochromatose-Arthropathie ist generalisiert.

Die gefundenen Veränderungen wurden zur weiteren Auswertung in eine schematische Zeichnung des Handskelettes übertragen. Die weitere Auswertung erfolgte dann ausschließlich über die schematischen Zeichnungen.

Soweit Röntgenbilder anderer Gelenke vorlagen, erfolgte die Beurteilung nach den gleichen Kriterien.

3.2.2.2. Radiomorphologische Auswertung:

Es sollten anhand der schematischen Zeichnungen eine Auswertung über die Häufigkeit sowie Verteilung der verschiedenen unter Punkt 3.2.2.1. beschriebenen radiomorphologischen Veränderungen am Handskelett erfolgen.

3.2.2.3. Korrelation zwischen Eisenüberladung und Ausprägung der Gelenkveränderungen:

Um den Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer Hämochromatose-Arthropathie und der gemessenen Eisenüberladung zu untersuchen, wurden bei dem unter Punkt 3.1.4. definierten Patientenkollektiv (n=51 Patienten) die Anzahl der betroffenen Gelenke am Handskelett mit dem maximalen gemessenen Ferritin-Wert korreliert.

In Anlehnung an den Ratingen-Score zur Beurteilung der Gelenkdestruktion am Handskelett bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis ⁶¹ wurden als Abgrenzung zur Osteoarthritis die distalen Metacarpophalangealgelenke nicht mitbeurteilt. Aus pragmatischen Gründen wurden die Karpalknochen sowie das Radiokarpalgelenke als je ein Gelenk beurteilt.

Dass die Anzahl der betroffenen Gelenke ein adäquater Marker für das Ausmaß der Gelenkerstörung sein kann, hatten *Orces* und Mitarbeiter in ihrer Studie für die Rheumatoide Arthritis beschrieben ⁶².

In Tabelle 3.2.2.3.1. werden die beurteilten Gelenke dezidiert dargestellt.

Gelenk	rechts	links	gesamt
Distale Interphalangealgelenke	0	0	0
Proximale Interphalangealgelenke	5	5	10
Metacarpophalangealgelenke	5	5	10
Karpalgelenk	1	1	2
Radiocarpalgelenk	1	1	2

Tabelle 3.2.2.3.1.: Anzahl der beurteilten Gelenke

3.2.2.4. Beurteilung der mechanischen Belastung:

Zur Überprüfung einer möglichen Korrelation zwischen mechanischer Belastung und Ausprägung der Arthropathie, wurden die Röntgenbilder des Handskelettes (des unter Punkt 3.1.4. beschriebenen Patientenkollektivs) in drei Gruppen mit verschieden schwerer Ausprägung der Arthropathie (Gruppe I bis III) unterteilt. Diese Unterteilung ergab sich bei der ersten Auswertung der schematischen Zeichnungen.

Folgende Untergruppen wurden anhand der radiomorphologischen Auswertung gebildet:

Gruppe I: Nur unspezifische Veränderungen

Gruppe II: Typischer Gelenktropismus mit Beteiligung der Metacarpophalangealgelenke des zweiten und dritten Strahls mindestens einer Hand.

Gruppe III: Schwere radiomorphologische Veränderungen, die alle Metacarpophalangealgelenke mindestens einer Hand betrafen.

Die Schwere der Arthropathie wurde über die Anzahl der betroffenen Metacarpophalangealgelenke definiert.

Die drei gebildeten Untergruppen wurden hinsichtlich der unter Punkt 3.1.1 genannten Parameter untereinander, mit dem Gesamtkollektiv der 51 Patienten sowie dem unter Punkt 3.1.5. definiertem Vergleichskollektiv verglichen.

Des Weiteren wurde die vom Patienten angegebene Händigkeit mit der radiologisch bevorzugt betroffenen Hand, dem angegebenen Beruf des Patienten und der Ausprägung der Arthropathie verglichen. Die Definition der radiologisch bevorzugt betroffenen Hand erfolgte über die Anzahl der betroffenen Metacarpophalangealgelenke. Erwartet wurde hier eine Häufung handwerklicher Berufe in der Gruppe mit schwerem Gelenkbefall.

3.2.2.5. Verlaufsbeurteilung:

Bei 16 Patienten (3 Frauen, 13 Männer; mittleres Alter 59 ± 8 Jahre) lagen Röntgenbilder des Handskelettes im zeitlichen Verlauf vor. Bei diesen Patienten wurde der Verlauf der Arthropathie anhand der oben genannten radiomorphologischen Veränderungen beurteilt.

3.3. Pathogenese, Diagnostik, Definition:

In der Diskussion sollte anhand der erhobenen Daten und in Würdigung der vorhandenen Literatur die Pathogenese, die Definition sowie eine rationelle Diagnostik der Hämochromatose-Arthropathie erörtert werden.

3.4. Statistische Methoden:

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse und zur Erstellung von Diagrammen wurden die Programme *Excel 2000* und *SPSS für Windows, Version 6.1* benutzt.

Bei intervallskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, bei erwarteter Häufigkeit < 5 (Vierfeldertafel) der exakte Test nach *Fischer* angewandt.

Bei ordinalskalierten Variablen wurde der U-Test nach *Mann und Whitney* angewandt.

Bei allen statistischen Tests wurde ein Konfidenzintervall von 95% angesetzt.

Signifikante p-Werte wurden *kursiv* gekennzeichnet.

Zur Berechnung einer Korrelation wurde bei ordinalskalierten Variablen die Rangkorrelation nach *Spearman* berechnet.

Bei allen errechneten Mittelwerten wurden auch die Standardabweichungen mit angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der Skelettmanifestation mit dem Gesamtkrankheitsbild, dem Eisenstoffwechsel und demographischen Daten.

4.1.1. Vergleich des klinischen und subjektiven Beschwerdebildes.

Von den 64 Patienten mit radiologisch gesicherter Arthropathie gaben 6 Patienten keine typische Schmerzsymptomatik an.

30 Patienten berichteten über Arthralgien 1-31 Jahre (Mittelwert $4,5 \pm 6$) vor der Erstdiagnose der Hämochromatose, 9 Patienten hatten Arthralgien zum Zeitpunkt der Diagnose und 19 Patienten entwickelten erst 1-27 Jahre (Mittelwert $11,8 \pm 8,5$) nach Diagnosestellung Arthralgien. Jeder dieser 19 Patienten wurden zum Zeitpunkt des ersten Auftretens der Arthralgien mit Aderlässen behandelt.

4.1.2. Vergleich der demographischen Daten mit den Eisenparametern, dem Krankheitsbild sowie der Genetik zwischen Patienten mit und ohne Arthropathie.

Patienten mit einer radiologisch gesicherten Arthropathie waren mit einem mittleren Alter von 59 Jahren signifikant älter als Patienten ohne Arthropathie. Männer waren signifikant häufiger von einer Arthropathie betroffen als Frauen. Bei den Hämochromatose-assoziierten Erkrankungen zeigte sich, dass bei Patienten mit einer Hämochromatose-Arthropathie signifikant häufiger die Diagnose einer Leberzirrhose sowie eines Diabetes mellitus gestellt wurde als bei Patienten ohne Arthropathie. Signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit anderer Endokrinopathien oder einer Kardiomyopathie ergaben sich nicht.

Das Alter bei Erstdiagnose der Hämochromatose unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($46,2 \pm 17,4$ versus $48,5 \pm 9,5$ Jahre, $p = 0,4470$)

Seitens der Eisenstoffwechselfparameter ergaben sich signifikant höhere maximal gemessene Ferritin- und Transferrinsättigungswerte in der Gruppe mit einer Hämochromatose-Arthropathie.

Patienten	Ohne Arthropathie(n=79)	Mit Arthropathie(n=64)	Signifikanz
Mittleres Alter (Jahre)	53 (16- 93)	59 (34- 78)	$p=0,0170$
Geschlecht m/f	46/33	52/12	$p=0,00375$
Ferritin max. ($\mu\text{g/l}$)			
Mittelwert	1335,29 \pm 1684,68	3108,16 \pm 2664,51	$p<0,0001$
Bereich	101- 8791	38- 11799	
Transferrinsättigung (%)	78,18 \pm 22,58	91,63 \pm 17,57	$p=0,0009$
Arthropathie	0 (0%)	64 (100%)	Nicht untersucht
Diabetes mellitus	10 (12,66%)	16 (25%)	$p=0,02766$
andere Endokrinopathien	4 (5,06%)	6 (9,38%)	$p=0,08181$
Kardiomyopathie	2 (2,53%)	6 (9,38%)	$p=0,08667$
Leberzirrhose	9 (11,39%)	16 (25%)	$p=0,02826$

Tabelle 4.1.1

Demographischer sowie krankheitsspezifischer Vergleich der Gruppen mit und ohne Hämochromatose-Arthropathie

Weiterhin ergaben sich signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der HFE-Mutationen. Bei Patienten mit nachgewiesener Hämochromatose-Arthropathie konnte signifikant häufiger der Nachweis für eine Homozygotie der C282Y- Mutation und der C282Y/H63D (Compound) – Mutation geführt werden als bei Patienten ohne Arthropathie

HFE- Mutation	Ohne Arthropathie	Mit Arthropathie	Signifikanz
C282Y /C282Y	62(78,48%)	60(93,75%)	$p=0,01596$
C282Y /H63D	10(12,66%)	1(1,56%)	$p=0,02302$
H63D/H63D	2(2,53%)	0(0%)	$p=1,0$
C282Y/wt	4(5,06%)	1(1,56%)	$p=0,38017$
H63/wt	1(1,27%)	0(0%)	Nicht untersucht
wt/wt	0(0%)	2(3,12%)	Nicht untersucht
Gesamt	79	64	

Tabelle 4.1.2.
Vergleich der HFE- Gen- Mutation zwischen den Gruppen mit und ohne Arthropathie.

4.1.3. Bereinigtes Kollektiv

Um Verfälschungen der Ferritinwerte durch eine existente Leberzirrhose (falsch hoch) und durch fehlende Werte bei vorbehandelten Patienten (falsch niedrig) auszuschließen, wurden nochmals die Ferritin-Mittelwerte in den verschiedenen Gruppen ohne die Werte der Patienten mit einer nachgewiesenen Leberzirrhose und den vorbehandelten Patienten bestimmt.

Patienten	Ohne Arthropathie n= 60	Mit Arthropathie n=40	Signifikanz
Ferritin max (µg/l)			
Mittelwert	1122,95±1239,47	3291,68±2635,15	$p<0,0001$
Bereich	182- 6253	259-9600	
Transferrinsättigung (%)	77,82±22,39	93,47±16,17	$p=0,0007$

Tabelle 4.1.3.
Bereinigte Auswahl (unbehandelte Patienten ohne Leberzirrhose)

Auch im bereinigten Kollektiv ergaben sich hoch signifikante Unterschiede in den Eisenparameter zwischen den beiden Gruppen. Da somit eine Verfälschung der Eisenparameter durch eine existente Leberzirrhose oder durch Behandlung unwahrscheinlich ist, wurden in den folgenden Untersuchungen die unter Punkt 4.1.2. erhobenen Daten und das dort beschriebene Grundkollektiv weiter untersucht und verglichen.

4.1.4. Vergleich des Patientenkollektives mit Arthropathie mit der Untergruppe der Patienten mit vollständiger Röntgendokumentation.

Bei der Dokumentation sollte die Untergruppe der Patienten mit radiologisch nachgewiesener Arthropathie und vollständiger Röntgendokumentation (n=51) gesondert betrachtet werden. Um einen systematischen Fehler auszuschließen, wurde die Patientengruppe mit nachgewiesener Arthropathie mit der (Unter-)Gruppe mit Röntgendokumentation in Tabelle 4.1.4. und 4.1.5 verglichen.

Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Parametern .

Patienten	. Mit Arthropathie(n=64)	Mit radiologischem Verlauf (n= 51)	Signifikanz
Mittleres Alter (Jahre)	59 (34- 78)	59(38-77)	p=0,6825
Geschlecht m/f	52/12	40/11	p=1
Ferritin max. (µg/l)			
Mittelwert	3108,16±2664,51	3152±2751,84	p=0,9787
Bereich	38- 11799	38- 11799	
Transferrinsättigung (%)	91,63±17,57	94,78±15,25	p=0,4742
Arthropathie	64 (100%)	51 (100%)	p=1
Diabetes mellitus	16 (25%)	12 (23,53%)	p=1
andere Endokrinopathien	6 (9,38%)	5 (9,8%)	p=1
Kardiomyopathie	6 (9,38%)	6 (11,61%)	p=0,76336
Leberzirrhose	16 (25%)	14 (27,45%)	p=0,83218

Tabelle 4.1.4.

Vergleich der Hämochromatose- Arthropathie Patientengruppe mit Untergruppe (radiologische Dokumentation).

HFE- Mutation	Patienten mit Arthropathie	Patienten mit Arthropathie und Röntgendokumentation	Signifikanz
C282Y /C282Y	60(93,75%)	47(92,2%)	p=1
C282Y /H63D	1(1,56%)	1(1,96%)	p=1
H63D/H63D	0(0%)	0(0%)	p=1
C282Y/wt	1(1,56%)	1(1,96%)	p=1
H63/wt	0(0%)	0(0%)	Nicht untersucht
wt/wt	2(3,12%)	2(3,9%)	Nicht untersucht
Gesamt	64	51 (79,7%)	

Tabelle 4.1.5.

Vergleich der HFE- Mutationen der Hämochromatose- Arthropathie Patientengruppe mit Untergruppe (radiologische Dokumentation).

4.1.5. Vergleich des HLA- Genotyps.

Bei insgesamt 107 Patienten wurde eine Diagnostik der HLA- Loci A1,A2,B1,B2,C1,C3 durchgeführt (bei 47 Patienten mit Arthropathie (73%) und bei 60 Patienten ohne Arthropathie (76%)).

Es ergab sich eine Häufung von HLA-A3 und HLA-B7 in beiden Gruppen, ansonsten zeigte sich jedoch kein wegweisender Unterschied im HLA- Muster.

HLA-Locus	Keine Arthropathie (N=60)		Arthropathie (N=47)		HLA-Locus	Keine Arthropathie (N=60)		Arthropathie (N=47)	
	Anzahl		Anzahl			Anzahl		Anzahl	
A1					B2				
1	13	21,7%	10	21,3%	7	1	1,7%	0	0,0%
2	20	33,3%	15	31,9%	8	5	8,3%	2	4,3%
3	27	45,0%	17	36,2%	14	2	3,3%	1	2,1%
24	0	0,0%	2	4,3%	17	2	3,3%	1	2,1%
26	0	0,0%	2	4,3%	18	1	1,7%	1	2,1%
33	0	0,0%	1	2,1%	27	4	6,7%	1	2,1%
A2					35	6	10,0%	7	14,9%
2	5	8,3%	1	2,1%	38	1	1,7%	2	4,3%
3	20	33,3%	12	25,5%	39	3	5,0%	0	0,0%
9	0	0,0%	1	2,1%	40	2	3,3%	1	2,1%
11	5	8,3%	1	2,1%	44	5	8,3%	6	12,8%
23	1	1,7%	1	2,1%	47	1	1,7%	0	0,0%
24	6	10,0%	3	6,4%	49	0	0,0%	1	2,1%
26	3	5,0%	1	2,1%	50	0	0,0%	1	2,1%
28	4	6,7%	3	6,4%	51	3	5,0%	2	4,3%
29	0	0,0%	3	6,4%	52	1	1,7%	0	0,0%
30	1	1,7%	1	2,1%	55	0	0,0%	1	2,1%
31	2	3,3%	0	0,0%	56	1	1,7%	0	0,0%
32	0	0,0%	1	2,1%	57	5	8,3%	0	0,0%
33	2	3,3%	1	2,1%	60	2	3,3%	4	8,5%
B1					61	2	3,3%	0	0,0%
5	1	1,7%	0	0,0%	62	8	13,3%	6	12,8%
7	30	50,0%	24	51,1%	C1				
8	8	13,3%	3	6,4%	1	5	8,3%	4	8,5%
13	2	3,3%	2	4,3%	2	10	16,7%	3	6,4%
14	0	0,0%	2	4,3%	3	10	16,7%	9	19,1%
15	1	1,7%	0	0,0%	4	7	11,7%	8	17,0%
18	1	1,7%	0	0,0%	5	2	3,3%	1	2,1%
27	2	3,3%	2	4,3%	6	7	11,7%	3	6,4%
35	1	1,7%	1	2,1%	7	9	15,0%	8	17,0%
38	1	1,7%	2	4,3%	C2				
39	1	1,7%	1	2,1%	3	1	1,7%	1	2,1%
44	3	5,0%	6	12,8%	4	2	3,3%	1	2,1%
49	1	1,7%	0	0,0%	5	0	0,0%	3	6,4%
51	6	10,0%	2	4,3%	6	4	6,7%	1	2,1%
55	0	0,0%	1	2,1%	7	17	28,3%	10	21,3%
57	1	1,7%	0	0,0%					
60	0	0,0%	1	2,1%					
62	1	1,7%	0	0,0%					

Tabelle 4.1.6.
Vergleich des HLA- Musters zwischen der Patientengruppe mit und ohne Arthropathie

4.2. Verteilungsmuster der typischen radiomorphologischen Veränderungen bei Patienten mit einer gesicherten hereditären Hämochromatose.

4.2.1. Radiomorphologische Veränderungen im Bereich des Handskelettes.

Von allen 51 Patienten wurden die Röntgenbilder des Handskelettes nach den unter Punkt 3.2.2.1. genannten Veränderungen untersucht. Beurteilt wurden die Gelenkspalten sowie die proximalen und distalen gelenkbildenden Knochenanteile. Die Handwurzelknochen wurden einzeln beurteilt, ebenso die Gelenke zwischen den verschiedenen Handwurzelknochen. Beurteilt wurde auch die distale Ulnar und der distale Radius sowie das Radiokarpalgelenk. Hier wurde besonders auf eine Ossifikation des Diskus articularis im Sinne einer Chondrokalzinose geachtet. Die Diagnose einer Osteoporose wurde radiologisch bei auffälliger Transparenzminderung des Röntgenskelettes gestellt.

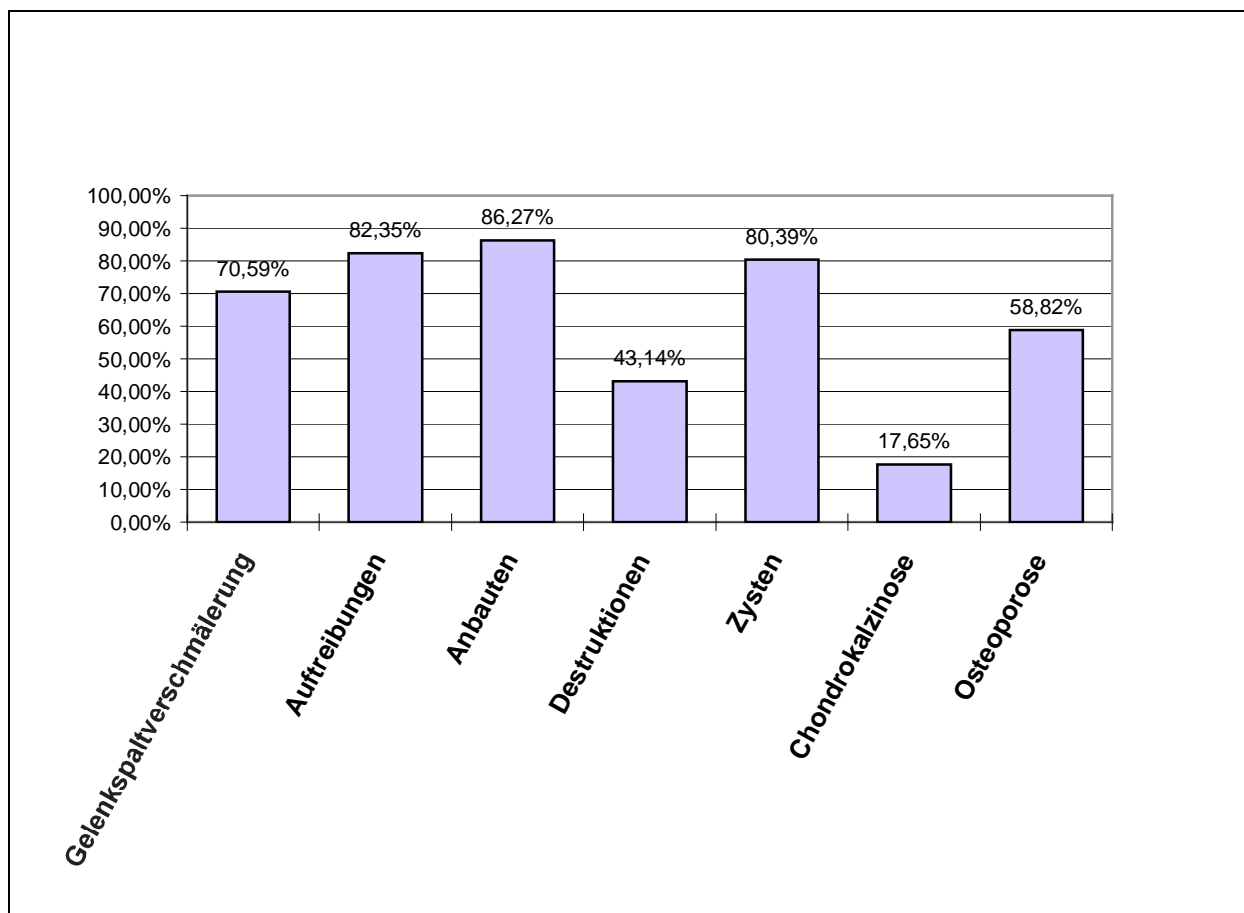


Diagramm 4.2.1.
Radiomorphologische Veränderungen am Handskelett bei n= 51 Patienten mit Hämochromatose- Arthropathie

Die häufigsten Veränderungen mit über 80 Prozent sind Anbauten, Auftreibungen und Zysten, Gelenkarrosionen finden sich bei etwa 40 Prozent der Patienten. Eine Gelenkspaltverschmälerung lässt sich bei über 70 Prozent der Patienten nachweisen, Eine Osteoporose findet sich bei etwa 60 Prozent, eine Chondrokalzinose am Handskelett bei weniger als 20 Prozent der Patienten.

4.2.2. Gelenktropismus.

Diagramm 4.2.2. bis 4.2.4. zeigen die Häufigkeit radiologischer Veränderungen an den verschiedenen Fingergelenken. Ein Gelenk wurde dann als betroffen definiert, wenn sich mindestens eine der unter 3.2.2.1. beschriebenen Veränderungen am Gelenk fanden.

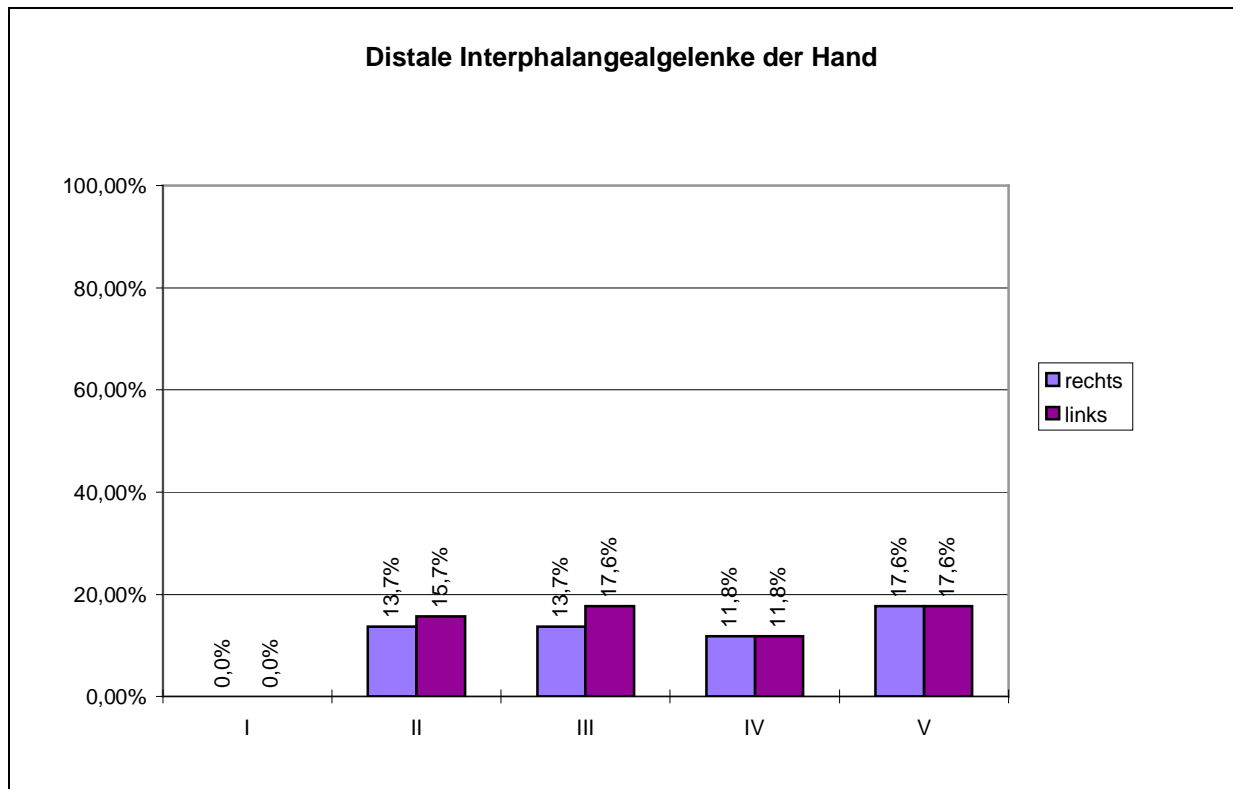


Diagramm 4.2.2.

Häufigkeit der radiomorphologischen Veränderungen der distalen Interphalangealgelenke des ersten bis fünften Strahls (I-V) beider Hände.

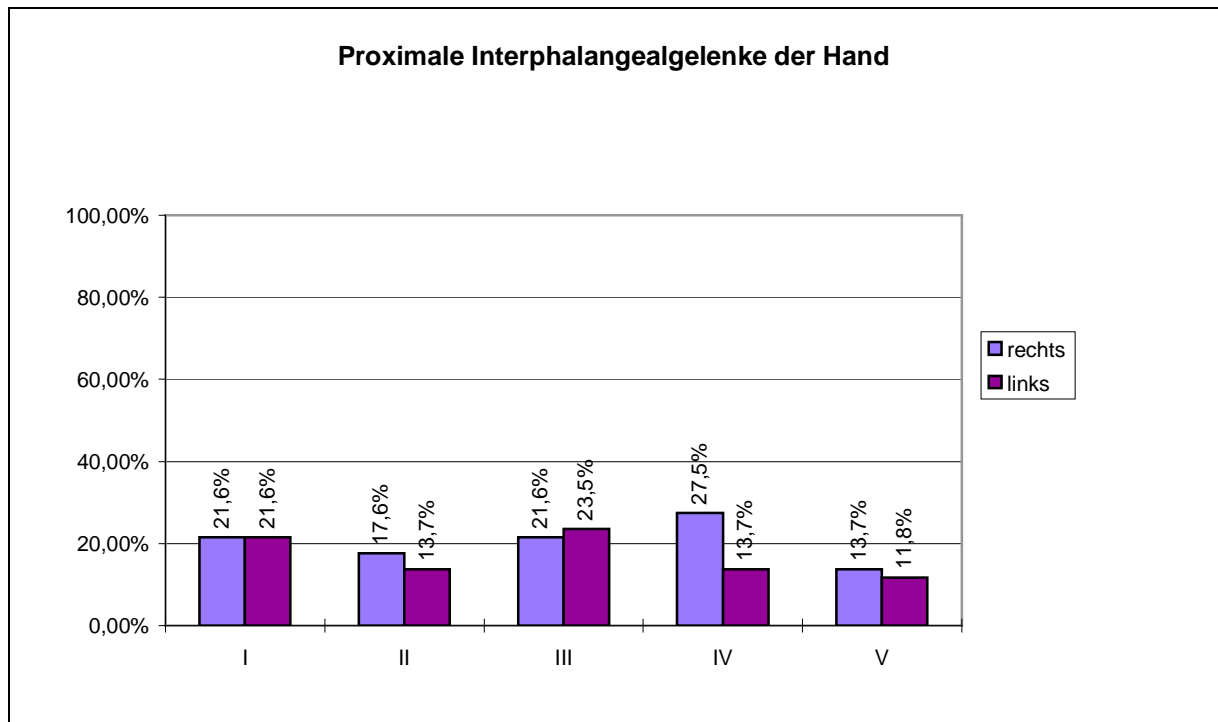


Diagramm 4.2.3.
Häufigkeit der radiomorphologischen Veränderungen der proximalen Interphalangealgelenke des ersten bis fünften Strahls (I-V) beider Hände.

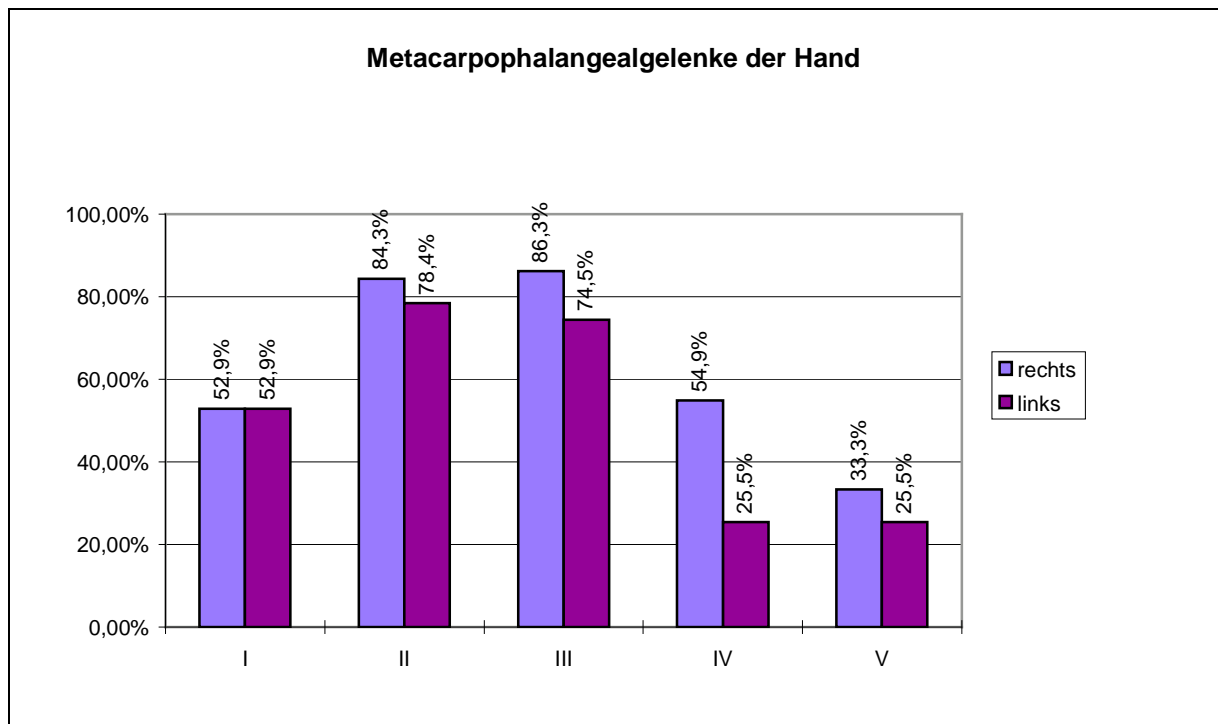


Diagramm 4.2.4.
Häufigkeit der radiomorphologischen Veränderungen der Metacarpophalangealgelenke des ersten bis fünften Strahls (I-V) beider Hände.

Hier zeigt sich, dass die einzelnen Gelenkalterationen am häufigsten an den Metacarpophalangealgelenken, und hier ins besondere am zweiten und dritten Strahl nachzuweisen sind mit leichter Dominanz der rechten Hand..

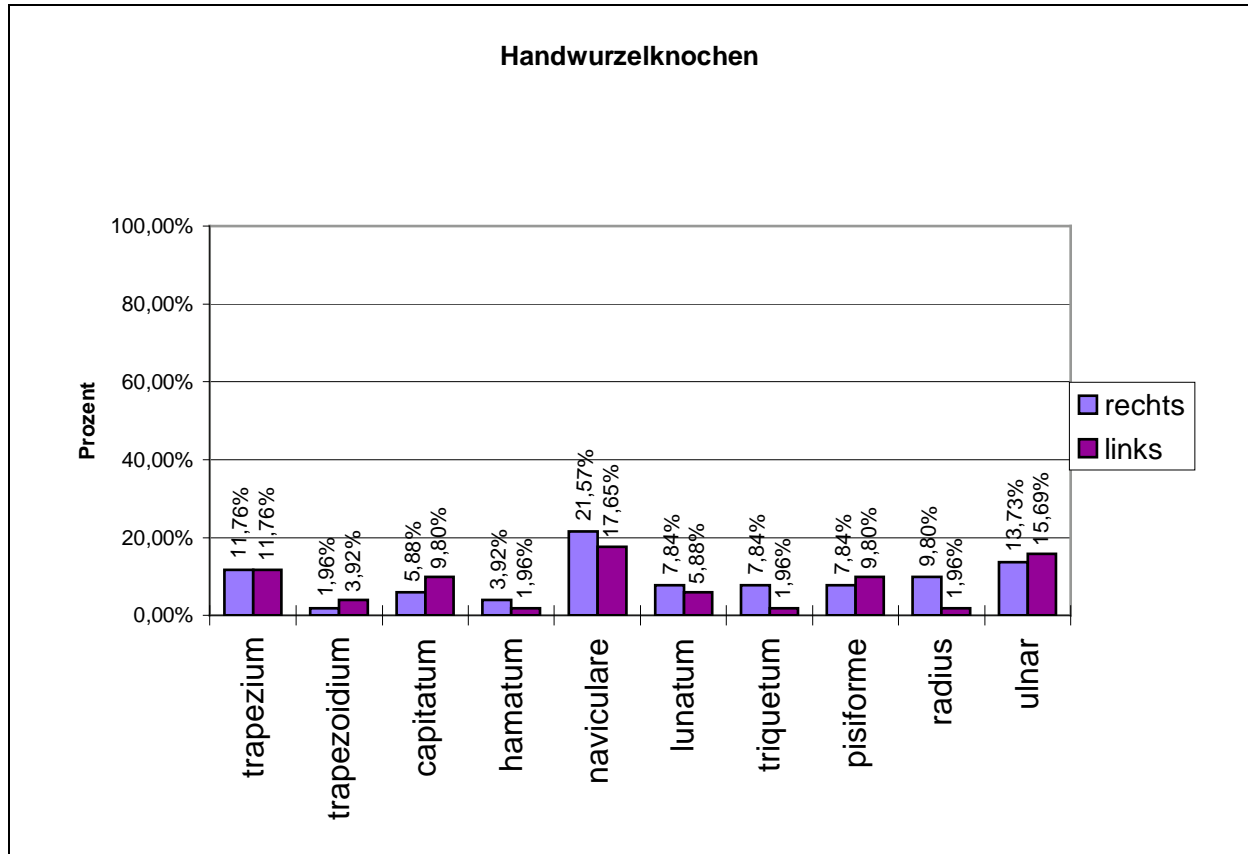


Diagramm 4.2.5.

Häufigkeit der radiomorphologischen Veränderungen an den Handwurzelknochen (mindestens eine radiologische Veränderung) bei n=51 Patienten. Veränderungen bei insgesamt n=29/51(56,84%) Patienten.

Bei etwa 57 Prozent der Patienten ist eine Beteiligung der Handwurzelknochen, beziehungsweise der distalen Ulnar oder des distalen Radius nachzuweisen. Hier verteilen sich die Veränderungen auf alle Handwurzelknochen, wobei jedoch das Os Naviculare mit fast zweiundzwanzig Prozent und leichtem Überwiegen der rechten Seite dominiert.

Eine Gelenkspaltverschmälerung findet man im Bereich der Handwurzelknochen am häufigsten am Radiokarpalgelenk (rechts 15%, links 13%) sowie am Gelenkspalt zwischen Os Trapezium und Os Scaphoideum (rechts in 10%, links in 8%), auch hier ist eine Dominanz der rechten Seite nachzuweisen.

4.2.3. Radiomorphologische Veränderungen an anderen Gelenken.

Bei 21 der 51 Patienten (41%) wurden je nach Beschwerdeangabe auch Röntgenbilder anderer Gelenke angefertigt. Hierbei zeigten die in Tabelle 4.2.1. aufgeführten Gelenkregionen typische radiomorphologische Veränderungen wie unter 3.2.2.1. beschrieben. Die prozentualen Angaben wurden auf das Gesamtkollektiv von n=51 Patienten bezogen.

Gelenkregion	Anzahl der Pat.	%
Hand	51	100%
Ellenbogen	0	0%
Schulter	2	4%
HWS	3	6%
BWS	1	2%
LWS	3	6%
Becken	1	2%
Hüfte	5	10%
Knie	5	10%
OSG	1	2%
Fuß	13	25%

Tabelle 4.2.1.
Anzahl der Patienten mit typischen radiomorphologischen Veränderungen an den genannten Gelenken bei klinischer Symptomatik

Bei etwa einem Viertel der Patienten sind die Metatarsophalangealgelenke, insbesondere des ersten Strahls beteiligt. Bezüglich der Häufigkeit folgen Knie- und Hüftgelenke. Ileosakralgelenke und Wirbelsäule sind im untersuchten Patientenkollektiv selten beteiligt.

4.3. Korrelation zwischen dem Ausmaß der Arthropathie und der Eisenüberladung.

Zur Überprüfung, ob es eine Korrelation zwischen der Eisenüberladung und dem Ausmaß der Gelenkbeteiligung gibt, wurden die maximal gemessenen Ferritinwerte mit der Anzahl der betroffenen Gelenke bei dem unter 3.1.4. beschriebenem Patientenkollektiv korreliert. Die Anzahl und Lokalisation der beurteilten Gelenke ist in Tabelle 4.6.7. beschrieben.

Gelenk	rechts	links	gesamt
Distale Interphalangealgelenke	0	0	0
Proximale Interphalangealgelenke	5	5	10
Metacarpophalangealgelenke	5	5	10
Handwurzelknochen	1	1	2
Radiocarpalgelenk	1	1	2

Tabelle 4.6.7.: Anzahl der beurteilten Gelenke

Somit ergeben sich maximal **24** betroffene Gelenke.

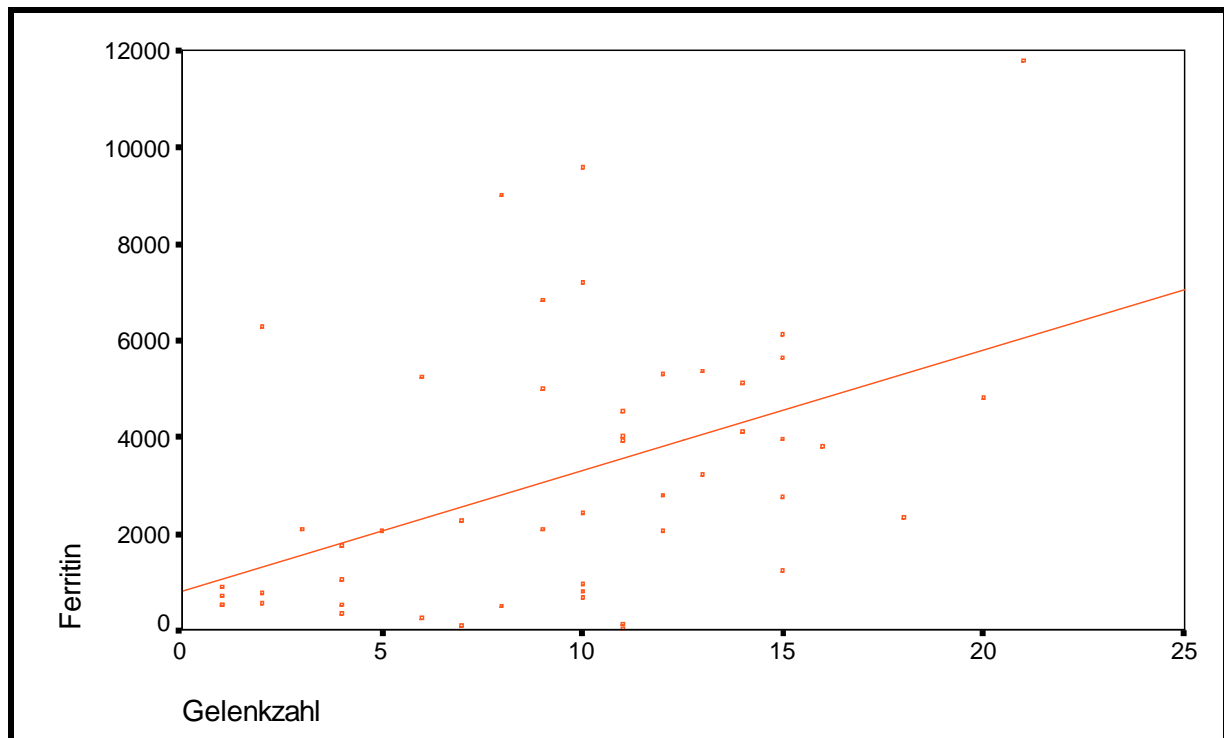


Diagramm 4.6.1.
Korrelation zwischen maximal gemessenem Ferritin und Anzahl radiomorphologisch veränderter Gelenke am Handskelett.

Es ergibt sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe des maximal gemessenen Ferritins und der Anzahl der betroffenen Gelenke ($r=0,4677$; $p < 0.001$).

4.4. Evaluation der Beeinflussbarkeit der radiologischen Präsentation durch mechanische Faktoren.

Bei der Befundung der Röntgenbilder des Handskelettes fiel eine unterschiedliche Ausprägung der Gelenkveränderungen zwischen den einzelnen Patienten auf. Es waren alle Ausprägungen von nur unspezifischen radiologischen Veränderungen über typische Veränderungen an den Metacarpophalangealgelenken bis zu Veränderungen an allen Fingergelenken einer oder beider Hände zu finden.

Die Patienten wurden entsprechend der radiologischer Ausprägung in drei Gruppen unterteilt. Als Unterteilungsmerkmal wurde die radiologische Alteration des Metacarpophalangealgelenkes herangezogen, da wie unter Punkt 4.2. beschrieben, die Metacarpophalangealgelenke die am häufigsten betroffenen Gelenke sind.

Ein Metacarpophalangealgelenk wurde dann als betroffen gewertet, wenn sich mindestens einer der unter Punkt 3.2.2.1. genannten Veränderungen im Röntgenbild nachweisen ließen. Der Nachweis einer Osteoporose wurde hierbei nicht berücksichtigt.

Die drei Gruppen wurden wie folgt unterteilt:

Gruppe I: Nachweis der unter 3.2.2.1. genannten radiomorphologischen Veränderungen an einem Finger- oder Handgelenk, jedoch maximal an einem Metacarpophalangealgelenk einer Hand.

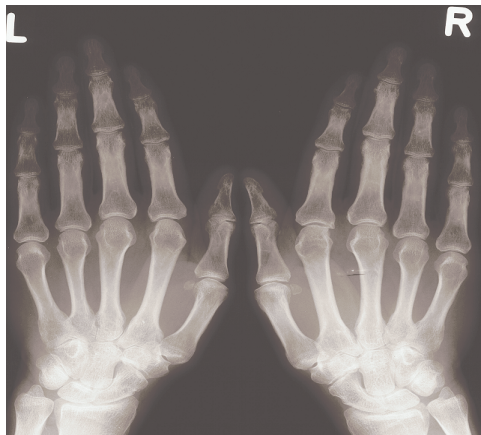


Bild 4.4.1

Zystische Veränderungen und Unregelmäßigkeiten im Bereich des Gelenkspaltes des Metacarpophalangealgelenkes des zweiten Strahls rechts.

Gruppe II: Nachweis der unter 3.2.2.1. genannten radiomorphologischen Veränderungen am Metacarpophalangealgelenk zwei und drei mindestens einer Hand, jedoch maximal 4 betroffene Metacarpophalangealgelenke je Hand.



Bild 4.4.2.

Bevorzugt am rechten Handskelett Gelenkspaltverschmälerungen, Auftreibungen sowie Osteophyten an den Metacarpophalangealgelenken des zweiten und dritten Strahls. Links sind Veränderungen am Metacarpophalangealgelenk des dritten Strahls nachweisbar.

Gruppe III: Nachweis der unter 3.2.2.1. genannten radiomorphologischen Veränderungen an allen Metacarpophalangealgelenken mindestens einer Hand.

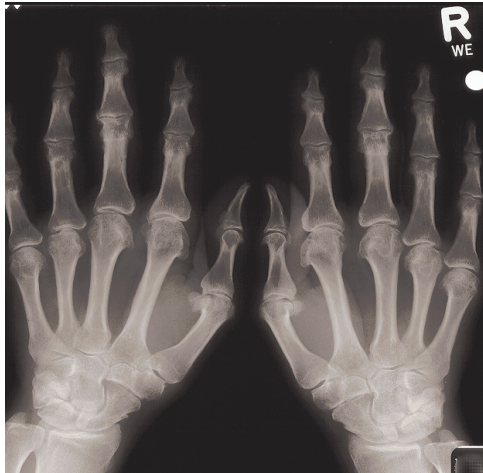


Bild 4.4.3.

Insbesondere rechtsseitig Auftreibungen und Osteophyten an allen Metacarpophalangealgelenken.

Die verschiedenen Gruppen wurden mit den demographischen Daten sowie den Angaben der Patienten über die mechanische Belastung verglichen.

Weiterhin wurde der bevorzugte Befall (rechte Hand; linke Hand; beide Hände) anhand der Anzahl der betroffenen Metacarpophalangealgelenke bestimmt und mit der vom Patienten angegebenen Händigkeit verglichen.

Die Berufsangaben der Patienten entstammen einem allgemeinen Fragebogen, der von jedem Hämochromatose-Patient der Rheumatologischen Ambulanz zu statistischen Zwecken ausgefüllt wird. Die Berufe wurden in verschiedene Berufsgruppen unterteilt:

1. Handwerkliche Berufe
2. Berufe mit hauptsächlicher Bürotätigkeit
3. Hausarbeit
4. sonstige
5. keine Angaben

Weiterhin wurde aus dem Fragebogen die subjektive Einschätzung über den Krafteinsatz bei dem jeweiligen Beruf eruiert.

		Gesamt		Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
		n=51	%	n=10	%	n=28	%	n=13	%
Dominante Hand	rechts	40	78,4%	8	80,0%	21	75,0%	11	84,6%
	links	2	3,9%	0	0,0%	1	3,6%	1	7,7%
	keine Angaben	9	17,6%	2	20,0%	6	21,4%	1	7,7%
Hauptsächl. rad. Veränd. an den Händen	Rechts	25	49,0%	10	100%	8	28,6%	7	53,8%
	Links	3	5,9%	0	0,0%	3	10,7%	0	0,0%
	Beidseits	23	45,1%	0	0,0%	17	60,7%	6	46,2%
Beruf mit großem Kräfteinsatz	Ja	31	60,8%	7	70,0%	15	53,6%	9	69,2%
	Nein	19	37,3%	3	30,0%	12	42,9%	4	30,8%
	keine Angaben	1	2,0%	0	0,0%	1	3,6%	0	0,0%
Beruf/ Tätigkeit	Handwerker	17	33,3%	2	20,0%	12	42,9%	3	23,1%
	Bürotätigkeit	15	29,4%	2	20,0%	8	28,6%	5	38,5%
	Hausarbeit	8	15,7%	4	40,0%	2	7,1%	2	15,4%
	sonst	9	17,6%	2	20,0%	5	17,9%	2	15,4%
	keine Angaben	2	3,9%	0	0,0%	1	3,6%	1	7,7%

Tabelle 4.4.1

Vergleich der Händigkeit, der radiologischen Veränderungen sowie der Berufsangabe zwischen Gruppe I bis III untereinander sowie zum unter Punkt 3.1.4. beschriebenem Grundkollektiv.

Eine Rechtshändigkeit wurde im Gesamtkollektiv mit etwa 80 % angegeben. Hier unterschieden sich die Untergruppen nicht.

Die radiologischen Veränderungen waren in allen Gruppen, außer in Gruppe II, die einen über 60%igen Anteil symmetrischer Veränderungen aufwies, auch hauptsächlich rechts zu finden. Ein dominierender radiologischer Befall der linken Hand fand sich in 5,9% (0-10,7%).

In 45% des Gesamtkollektives zeigte sich ein symmetrischer Befall. In Gruppe I (unspezifische radiomorphologische Veränderungen) waren bei allen 10 Patienten die Veränderungen rechtsseitig.

Die Angaben über den beruflich bedingten Kräfteinsatz glichen sich in den drei Untergruppen. Eine Zunahme des subjektiven Kräfteinsatzes oder eine Häufung handwerklicher Berufe in der Gruppe mit schwerer Arthropathie (Gruppe III) fand sich nicht.

Beruf	Gesamt(n=51)	Radiologischer Gelenkbefall					
		re	%	li	%	bds	%
Handwerker	17	7	41%	1	6%	9	53%
Bürotätigkeit	15	5	33%	1	7%	9	60%
Hausarbeit	8	6	75%	0	0%	2	25%
sonst	9	5	56%	1	11%	3	33%
keine Angaben	2	1	50%	0	0%	1	50%

Tabelle 4.4.2.

Vergleich zwischen Berufsangabe und radiomorphologisch dominierendem Gelenkbefall, gemessen an den radiologisch alterierten Metacarpophalangealgelenken bei dem unter Punkt 3.1.4. definiertem Patientenkollektiv mit n= 51 Patienten.

In Tabelle 4.4.2. wurden die radiologischen Befallsmuster: rechtsbetont, linksbetont, symmetrisch den verschiedenen Berufsgruppen gegenübergestellt. Die erwartete Häufung eines symmetrischen Befalls bei handwerklicher Arbeit und eines hauptsächlich rechtsbetonten Befalls bei einer Bürotätigkeit konnte nicht bestätigt werden.

Patient	Ohne Arthropathie (n=79)	Mit Arthropathie			
		gesamt(n=51)	Gruppe I (n=10)	Gruppe II (n=28)	Gruppe III (n=13)
Mittleres Alter (Jahre)	53 (16- 93)	59(38-77)	59±8,7 (45- 77)	59 ±7,8(41- 75)	60 ±7,6 (38- 66)
Geschlecht m/f *	46/33	40/11	5/5	25/3	11/2
Ferritin max. (µg/l)**					
Mittelwert(±SD)	1335±1685	3152±2751	1807±2378	2982±2376	4560±3370
Bereich	101- 8791	38- 11799	259- 6300	38- 9000	132- 11790
Transferrinsättigung max (%)***					
Mittelwert±SD	78,18±22,58	94,8±15,3	88,4±13,3	97,1±16	92,2±13,64
Bereich	30-115	53- 130	70-102	53-130	65-110
Arthropathie	0 (0%)	51 (100%)	10 (100%)	28 (100%)	13 (100%)
Diabetes mellitus	10 (12,66%)	12 (23,53%)	1 (10%)	8 (28,57%)	3 (23,08%)
andere Endokrinopathien	4 (5,06%)	5 (9,8%)	0 (0%)	1 (3,57%)	4 (30,77%)
Kardiomyopathie	2 (2,53%)	6 (11,61%)	1 (10%)	3 (10,71%)	2 (15,38%)
Leberzirrhose****	9 (11,39%)	14 (27,45%)	1 (10%)	9 (32,14%)	4 (30,77%)
HFE- Mutation					
C282Y /C282Y	62(78,48%)	47(92,2%)	9 (90%)	25 (89,29%)	13(100%)
C282Y /H63D*****	10(12,66%)	1(1,96%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
H63D/H63D	2(2,53%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
C282Y/wt	4(5,06%)	1(1,96%)	0 (0%)	1 (3,57%)	0 (0%)
H63/wt	1(1,27%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
wt/wt	0(0%)	2(3,9%)	0 (0%)	2 (7,14%)	0 (0%)
Gesamt n=	79	51	10	28	13

- * Signifikante Unterschiede zwischen Gruppe ohne Arthropathie und Gruppe II (p=0,0245)
 ** Signifikante Unterschiede zwischen Gruppe ohne Arthropathie und Gruppe II (p=0,0002) sowie Gruppe III (p=0,0003), Gruppe I und II (p=0,0003) und Gruppe I und III (p=0,0003).
 *** Signifikante Unterschiede zwischen Gruppe ohne Arthropathie und Gruppe II (p= 0,0003).
 **** Signifikante Unterschiede zwischen Gruppe ohne Arthropathie und Gruppe II (p=0,0121).
 ***** Signifikante Unterschiede zwischen Gruppe ohne Arthropathie und Gruppe II (p=0,0491).

Tabelle 4.4.3.

Vergleich der demographischen Daten, der Hämochromatose-assoziierten Begleiterkrankungen, der Eisenstoffwechsellparameter sowie des HFE-Genotypes zwischen den Gruppen I-III, zum unter Punkt 3.1.4. definierten Kollektiv mit Hämochromatose Arthropathie sowie zu dem unter Punkt 3.1.5. definierten Vergleichskollektiv.

Im Vergleich der drei Gruppen untereinander zeigte sich kein Unterschied in der Altersverteilung. Auch die Geschlechtsverteilung unterschied sich nicht signifikant, wobei sich Gruppe I mit gleicher Verteilung Männer zu Frauen aber deutlich von den anderen Gruppen unterschied. Dieses erreichte aber nicht das Signifikanzniveau.

Auch im Vergleich zum Arthropathie-Gesamtkollektiv ergaben sich hinsichtlich der demographischen Daten keine Unterschiede. Zum Vergleichskollektiv waren die Unterschiede im Alter zwar deutlich, erreichten aber in den drei Untergruppierungen nicht das Signifikanzniveau, im Gegensatz zum Arthropathie-Gesamtkollektiv.

Die Ferritinwerte unterschieden sich signifikant zwischen den Untergruppen I und II/III, die Untergruppen II und III unterschieden sich dahingehend nicht signifikant. Auch zur Gruppe ohne Arthropathie ergaben sich signifikante Unterschiede im Ferritinwert zur Gruppe II und III, wohingegen sich Gruppe I nicht signifikant unterschied.

Die Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose war mit etwa 30 % in den Gruppen II und III deutlich höher als in Gruppe I und im Kontrollkollektiv. Das Signifikanzniveau wurde lediglich zwischen dem Kontrollkollektiv und Gruppe II erreicht.

Bei kleinen Fallzahlen der anderen Hämochromatose-assoziierten Erkrankungen wurden hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erreicht.

4.5. Radiologische Verlaufsbeurteilung.

Bei 16 Patienten aus dem Patientenkollektiv existierten Röntgenbilder des Handskelettes im Verlauf über Monate bzw. Jahre. Diese wurden nochmalig auf Veränderungen der Radiomorphologie im zeitlichen Verlauf befundet.

Es wurde erneut nach den unter Punkt 3.2.2.1. genannten Kriterien befundet.

Die 16 Patienten, 3 Frauen und 13 Männer, mittleres Alter 59 (41-68) Jahre, mittleres Ferritin max. 3106 (\pm 2808) $\mu\text{g/l}$, unterschieden sich nicht signifikant in den demographischen Daten zum Grundkollektiv.

Die Zeitspanne zwischen den Röntgenaufnahmen variierte zwischen einem und sechzehn Jahren (im Mittel 4,4 Jahre).

Alle 16 Patienten standen zum Zeitpunkt der ersten Röntgenaufnahme unter einer Aderlass-therapie. Die Dauer der Therapie variierte zwischen null und zwölf Jahren (im Mittel 3 Jahre). Der Beginn der Arthralgien lag zwischen zwanzig Jahre vor und neun Jahre nach Beginn der Aderlasstherapie, wobei 9 Patienten vor, zwei Patienten mit und 5 Patienten nach Beginn der Therapie erstmalig über Arthralgien klagten.

Bei 7 Patienten konnte radiologisch kein Progress der radiologischen Veränderungen am Handskelett nachgewiesen werden.

Patienten	mit radiologischem Progress	ohne radiologischen Progress	Signifikanzen
Gesamt	9	7	
Alter (Range)	61 (47-67)	58 (41-68)	p=0,2066
Geschlechtsverteilung (m/f)	7/1	6/2	p=0,52184
Ferritin max. { $\mu\text{g/l}$ } (Mittelwert)	3067 \pm 2976	3156 \pm 2812	p=0,7110
Zeitspanne des radiolog. Verlaufs (Jahre)			
Mittelwert	4,4	4,4	p=0,2608
Median	5	2	
Spanne	1-16	2-7	

Tabelle 4.5.1.

Vergleich demographischer Daten und Eisenstoffwechselfparameter zwischen Patienten mit und ohne radiologischem Progress.

4.5.1. Patienten mit radiologischem Progress

Bei 9 Patienten (56,3%) konnte im Verlauf ein radiologischer Progress dargestellt werden.

Bei 3 Patienten (18,8%) zeigten sich progrediente Veränderungen nur an schon initial radiologisch veränderten Gelenken. Hier waren die typischen Veränderungen eine Zunahme der Zystenanzahl- und Größe, ein zunehmender Verbrauch des Gelenkspaltes und Zunahme, beziehungsweise Neuauftreten von Gelenkarrosionen.

In 6 Fällen (37,5%) waren auch neue Gelenke, beziehungsweise Handwurzelknochen betroffen, wobei es in 4 Fällen nur zystische Veränderungen waren. Diese zeigten sich bei 3 Patienten im Os lunatum (einmal einseitig, zweimal beidseitig), bei einem Patienten in der distalen Ulna links.

Bei einem Patienten wurden neue radiologische Veränderungen im rechten Radiokarpalgelenk dargestellt. Die radiomorphologischen Veränderungen waren hier neue zystische Veränderungen, eine Abnahme des Gelenkspaltes sowie eine beginnende Arrosion. Bei einem Patienten fanden sich auch radiomorphologische Veränderungen an den Fingergelenken und zwar an den distalen und proximalen Interphalangealgelenken des zweiten und dritten Fingers beidseits (Gelenkspaltverschmälerungen), sowie des Carpometacarpalgelenkes des ersten Strahls linksseitig (Zysten, Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung).

<u>Patienten mit neuen Gelenkbeteiligungen</u>	<u>Patienten ohne neue Gelenkbeteiligung</u>
Anzahl: 6 Patienten	Anzahl: 3 Patienten
Zeitspanne: 2,3,5,5,7,16 Jahre	Zeitspanne: 2,5,6 Jahre

Tabelle 4.5.2.

Zeitspanne der radiologischen Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit radiologisch nachgewiesenem Progress.

Werden die radiomorphologischen Veränderungen im Einzelnen betrachtet, so sind die zystischen Veränderungen im Sinne einer Zunahme der Zystenanzahl und -größe, beziehungsweise der Nachweis neuer Zysten führend. Insbesondere bei neu betroffenen Gelenken und Handwurzelknochen waren zystische Veränderungen immer nachweisbar, in 4 von 6 Patienten sogar die einzigen radiomorphologischen Veränderungen.

Gelenkspaltverschmälerungen waren die zweithäufigste Veränderung. Hier war es meist eine Abnahme des Gelenkspaltes von schon (zystisch) veränderten Gelenken.

Auch Arrosionen wurden im Verlauf nur in initial radiologisch veränderten Gelenken nachgewiesen.

Anbauten fanden sich im Verlauf an 3 Gelenken, hiervon an zwei Gelenken progredient, an einem Gelenk neu.

Neue Auftreibungen wurden in den Verlaufs Bildern nicht beobachtet. Ein Neuauftreten einer Chondrokalzinose sowie einer Osteoporose wurden nicht nachgewiesen.

4.6 Sonderfälle

4.6.1. Einseitig dominierende Hämochromatose-Arthropathie an der Hand bei einem Patienten mit traumatisch bedingter Armparese.

Patient W.A., männlich, geboren 1936 (Alter 56 Jahre).

Es besteht ein Zustand nach traumatischem Plexusariss des linken Armes 1954 nach einem Motorradunfall. Seitdem ist der betroffene Arm paretisch. Es besteht eine Parese der Flexoren im Unterarm sowie der Handmuskulatur, Kraftgrad 3-4. Feinmotorische Arbeiten mit der linken Hand sind nicht mehr möglich.

Die Diagnose einer Hämochromatose wurde 1970 gestellt. Es wurde nachträglich eine Homozygotie für die Mutation C282Y nachgewiesen.

Seit 1975 unterzieht sich der Patient regelmäßig einem Aderlass.

Seit 1995 stellt sich der Patient regelmäßig in der Rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Frankfurt/Main zur Verlaufskontrolle vor. In dieser Zeit lagen die Ferritinwerte zwischen 50 und 120 µg/l. Der maximale Ferritinwert von 1970 ist mit 4820 µg/l dokumentiert (Transferrinsättigung 86,5%).

Ein Diabetes mellitus wurde erstmalig 1980 diagnostiziert, aktuell ist dieser insulinpflichtig.

Bei erhöhten Transaminasen wurde 1995 eine Leberbiopsie durchgeführt. Histologisch ergab sich das Bild eines zirrhotischen Umbaus. Der Leber- Eisen- Index betrug 4,5.

Bei erniedrigtem Testosteron-Spiegel wurde eine Mitbeteiligung der hypophysären Achse diagnostiziert.

Der Patient berichtet über seit 1993 zunehmenden Bewegungsschmerz in beiden Händen, rechts betont, es besteht ein Faustschlussdefizit rechts sowie bewegungsabhängige Schmerzen in beiden Kniegelenken.

Die Röntgenuntersuchung von 1998 zeigt eine Chondrokalzinose der Meniski beider Kniegelenke sowie typische radiomorphologische Veränderungen an den Fingergelenken mit Bevorzugung der rechten Hand. An der linken Hand imponiert radiologisch eine ausgeprägte generalisierte Osteoporose, die in diesem Fall als Inaktivitätsosteoporose gedeutet wurde.

Zur Behandlung der Schmerzsymptomatik wurden dem Patienten nicht-steroidale Antiphlogistika verschrieben, die laut Aussage des Patienten auch eine deutliche Linderung der Arthralgien bewirkten.



Bild 4.6.1

Patient W.A. mit linksseitiger Plexuslähmung.

Man erkennt die ausgeprägte Inaktivitätsosteoporose der linken Hand.

Typische radiomorphologische Veränderungen im Sinne einer Hämochromatose-Arthropathie wie Gelenkspaltverschmälerung, Zysten, Auftreibungen und Anbauten finden sich insbesondere an den MCP-Gelenken II und II der rechten Hand.

4.6.2. Patienten mit seronegativer Hämochromatose.

Zwei Patienten mit nachgewiesener Eisenüberladung und radiologisch typischen Veränderungen im Sinne einer Hämochromatose-Arthropathie wurden trotz fehlendem Nachweis der von uns untersuchten Mutationen in das Kollektiv aufgenommen.

1. Patient K.B., 67 Jahre, männlich. Erstdiagnose der Hämochromatose 1999, bekannte , histologisch gesicherte, Leberzirrhose, insulinpflichtiger Diabetes mellitus. Der Lebereisenindex wurde nicht bestimmt. Maximal gemessene Transferrinsättigung 90%, maximal gemessenes Ferritin 1059 µg/l.

Arthralgien in den Metacarpophalangealgelenken beidseits bestehen seit 1999, seitdem ist radiologisch eine Arthropathie gesichert. Es finden sich Auftreibungen, Gelenkspaltverschmälerungen und Anbauten im zweiten und dritten Metacarpophalangealgelenk beider Hände. Weiterhin lassen sich Zysten im Os triquetum beider Hände nachweisen.

2. Patient U.G., 41 Jahre, männlich. Erstdiagnose der Hämochromatose 1996, bekannte Kardiomyopathie. Der Lebereisenindex wurde nicht bestimmt. Histologisch keine Leberzirrhose. Maximal gemessene Transferrinsättigung 89,6%, maximal gemessenes Ferritin 2438 µg/l.

Arthralgien der Metacarpophalangealgelenke beider Hände bestehen seit 1992, radiologisch gesicherte Arthropathie seit 1996.

Hier zeigen sich als radiologische Veränderungen Zysten in den Metacarpophalangealgelenken des ersten bis dritten Strahls beidseits, Auftreibungen des Metacarpophalangealgelenkes zwei und drei rechts sowie zwei bis vier links, sowie Anbauten links des zweiten und dritten Metacarpophalangealgelenkes.

5. Diskussion

5.1. Kollektiv

Es wurden von insgesamt 143 Patienten mit phänotypischer Hämochromatose aus der Eisenstoffwechselsprechstunde der Rheumatologischen Abteilung, Medizinische Klinik III, Universitätsklinik Frankfurt am Main, Daten erhoben und retrospektiv ausgewertet.

Einschlusskriterien waren: 1. Nachgewiesene Eisenüberladung, 2. HFE-Genotypisierung, 3. Ausschluss primär entzündlicher Arthropathien.

Sucht man in der Literatur Studien zur Hämochromatose-Arthropathie, so ist dieses Patientenkollektiv in seiner Homogenität eines der Größten^{16,55,63}.

Das untersuchte Kollektiv unterschied sich nicht in Alter und Geschlechtsverteilung von anderen Studienkollektiven. Auch der prozentuale Anteil der Hämochromatose-Patienten mit Arthropathie von 44,8% entspricht denen anderer Studien sowie dem erwarteten Wert von etwa fünfzig Prozent eines Kollektives^{6,21,25,30,36,37,38,39,40}.

5.2. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Arthropathie.

5.2.1. Demographische Daten.

Im Vergleich der beiden Gruppen „Arthropathie“ und „keine Arthropathie“ ergibt die Betrachtung der demographischen Daten signifikante Unterschiede im Alter und Geschlecht.

Die Patienten mit Arthropathie sind mit $59 \pm 8,9$ Jahre signifikant älter als Patienten ohne Arthropathie ($53 \pm 16,4$ Jahre). Diesen Unterschied findet man auch in der Mehrzahl der anderen Studien^{7,22,37,39}. Schon *Schattenkirchner*³⁹ diskutierte aufgrund dieser Altersunterschiedes eine mögliche zeitliche Entwicklung der Arthropathie. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass in unserem Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der hereditären Hämochromatose kein Altersunterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Arthropathie vorlag ($46,2 \pm 17,4$ versus $48,5 \pm 9,5$ Jahre, $p = 0,4470$).

Auch der Anteil der männlichen Patienten ist signifikant höher in der Gruppe mit Arthropathie. Zu diesem Punkt gibt es kaum Untersuchungen. Moirand und Mitarbeiter⁴¹ fanden in ihrer retrospektiven Untersuchung eine vergleichbare Gelenkalteration von Männern und Frauen. Das Überwiegen des männlichen Geschlechtes in beiden Gruppen ist mit dem „natürlichen Aderlaß“ durch die Menstruation und die damit verbundene niedrigere Eisenakkumulation bis zur Menopause bei den Frauen zu erklären. Eventuell spielt auch der protektive hormonelle Effekt (ähnlich wie bei der Osteoporose), der nach der Menopause verloren geht, eine Rolle.

5.2.2. Eisenstoffwechselfparameter

Im beschriebenen Patientenkollektiv ergeben sich signifikant höhere Ferritin- und Transferrinsättigungswerte in der Arthropathie-Gruppe. Auch im für die Leberzirrhose bereinigtem Kollektiv wird dieser signifikante Unterschied bestätigt. Zu diesem Punkt gibt es widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. Insbesondere in älteren Studien^{26,30,37, 39,46} findet sich kein Unterschied in den Eisenstoffwechselfparametern zwischen den Gruppen mit und ohne Arthropathie. *Mathews* und Mitarbeiter⁴⁷ fanden jedoch in ihrer Studie signifikant höhere Serumeisen- und Transferrinsättigungswerte bei Patienten mit einer Hämochromatose-Arthropathie im Vergleich zu Hämochromatose-Patienten ohne Arthropathie. Die Ergebnisse in dieser Studie legen somit einen Einfluß eines hohen Eisenspeicherghaltes auf die Entstehung einer Hämochromatose- Arthropathie nahe.

5.2.3. Hämochromatose- assoziierte Erkrankungen.

Untersucht wurden die Hämochromatose-assoziierten Erkrankungen: Leberzirrhose, Diabetes mellitus, „andere Endokrinopathien“ und Kardiomyopathie.

Die Prävalenz einer Leberzirrhose war mit 25% bei Arthropathie-Patienten und mit 11,4% bei Patienten ohne Arthropathie im Literaturvergleich eher niedrig ^{2,21}, unterschied sich aber signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Niederau und Mitarbeiter ²⁵ sowie *Singaglia* und Mitarbeiter ³⁷ fanden demgegenüber in ihren Arbeiten vergleichbare Zahlen für eine Leberzirrhose bei Patienten mit und ohne Hämochromatose-Arthropathie.

In verschiedenen Studien wurde eine positive Korrelation zwischen Höhe der Eisenüberladung und Auftreten einer Leberzirrhose sowie eines Diabetes mellitus nachgewiesen ^{16,40,65,81}. Wie in Punkt 5.2.2. diskutiert, hat die Arthropathie-Gruppe signifikant höhere Ferritin-Werte. So ist auch die signifikant höhere Zahl von Leberzirrhosen zu interpretieren. Gleiches gilt für die Unterschiede beim Auftreten eines Diabetes mellitus.

5.2.4. Unterschiede in den HFE-Gen-Varianten.

Bei Patienten mit einer Hämochromatose-Arthropathie im untersuchten Kollektiv wird signifikant häufiger eine C282Y-Homozygotie oder der sogenannte Compound-Typ nachgewiesen als bei den Patienten ohne Arthropathie.

Insbesondere für die C282Y-Homozygotie wird dieses Ergebnis in der Literatur bestätigt ^{16,40}.

Es wurde beschrieben, dass Patienten mit einer C282Y-Homozygotie höhere Eisenstoffwechsel-Parameter als heterozygote Patienten aufweisen ^{16,17,34,40}. Auch der Compound- Typ weist höhere Eisenparameter als die alleinige Heterozygotie für eine Gen-Variante auf.

So muss diskutiert werden, ob insbesondere die C282Y-Homozygotie alleine oder die durch die homozygote HFE-Genmutation induzierte erhöhte Eisenüberladung mitursächlich für das Auftreten einer Hämochromatose-Arthropathie ist. In diesem Zusammenhang sind die beiden Patienten mit Hämochromatose-Arthropathie ohne HFE-Genmutation, die unter Punkt 4.6.2. beschrieben werden, zu erwähnen. Die beiden Patienten zeigen an typischer Stelle des Handskeletten radiomorphologische Veränderungen bei gleichzeitigem Nachweis einer deutlichen Eisenüberladung.

Im Gegensatz zum HFE-Genotyps wurden im HLA-Muster der beiden Gruppen keine deutlichen Unterschiede gefunden. Auch dies bestätigt die Ergebnisse der meisten vorliegenden Arbeiten ^{26,30,37,39,46}.

In zwei Arbeiten wurde ein Zusammenhang zwischen einer Osteoarthritis und Mutationen auf Chromosom 2, beziehungsweise Chromosom 8 nachgewiesen ^{66,67}. Ob diese Mutationen einen Einfluß auf das Auftreten einer Arthropathie bei der hereditären Hämochromatose haben, ist nicht untersucht. Um die Aussage Schumachers ³⁵, der einen zweiten genetischen Defekt für die Hämochromatose-Arthropathie vermutete, zu unterstützen, bedarf es weiterer Untersuchungen.

5.3. Radiomorphologie und Gelenktropismus.

Bei nahezu allen Patienten mit einer diagnostizierten Hämochromatose-Arthropathie findet sich eine (Mit-)Beteiligung des Handskelettes. Insbesondere durch das typische Verteilungsmuster, nämlich die Beteiligung des Metacarpophalangealgelenkes des zweiten und dritten Strahls, werden diese radiologischen Veränderungen als „hallmark“ für das Vorliegen einer Hämochromatose-Arthropathie angesehen^{18,22,26,30,35,38,39,46,48,51,52}. Aufgrund dessen wurden in unserer Untersuchung die radiomorphologischen Veränderungen primär am Handskelett untersucht.

Die Ergebnisse der radiomorphologischen Veränderungen sind vergleichbar mit denen anderer Untersuchungen^{21,22,26,30,35,37,38,39,50,51}. Auch in unserem Kollektiv zeigte sich der vorbeschriebenen Gelenktropismus bezüglich der Metacarpophalangealgelenkes II und III. Im Bereich der Handwurzelknochen war das Os naviculare am häufigsten alteriert, ist aber mit etwa 20% deutlich seltener als die Metacarpophalangealgelenke betroffen. Insgesamt wurden bei 29 Patienten (57%) radiologische Veränderungen an den Handwurzelknochen und des Radiokarpalgelenkes nachgewiesen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der Studie von *Schattenkirchner* und Mitarbeitern³⁹.

Auch die Untersuchungen zu den einzelnen radiomorphologischen Veränderungen bestätigen die bekannten Ergebnisse. So finden sich bei über achtzig Prozent der Patienten Zysten, Anbauten und Gelenkarrosionen sowie bei knapp achtzig Prozent Gelenkspaltverschmälerungen als radiomorphologische Veränderungen am Handskelett.

Eine generalisierte Osteoporose findet sich bei achtundfünfzig Prozent der Patienten. Dies entspricht den Angaben in der Literatur^{20,37}, die sich aber einschränkend nicht nur, wie in unserer Arbeit, auf Veränderungen am Handskelett stützen.

Die Chondrokalzinose am Handskelett ist mit knapp 18% eher niedrig, entspricht aber den Ergebnissen verschiedener Studien, die diese Veränderung am Radiokarpalgelenk im Gegensatz zu den großen Gelenken eher selten nachwiesen³⁸.

Zum Nachweis der genannten einzelnen radiomorphologischen Veränderungen muss einschränkend gesagt werden, dass sich diese auch bei anderen Erkrankungen mit begleitender Gelenkbeteiligung nachweisen lassen, wie zum Beispiel der Rheumatoiden Arthritis, Gicht-Arthropathie, Hyperparathyreodismus, Arthropathie bei Hyperthyreose und Osteoarthrose^{53,54,68}. Sie sind somit nicht als „typisch“ für die Hämochromatose-assoziierte Arthropathie anzusehen.

Dezidierte Angaben zu radiomorphologischen Veränderungen an den einzelnen Handwurzelknochen finden sich in der Literatur nicht.

Somit ist in unserem Kollektiv allein der nachgewiesene Gelenktropismus, und zwar die Beteiligung der Metacarpophalangealgelenkes des zweiten und dritten Strahl des Handskeletts als typische Veränderung für die Hämochromatose-Arthropathie anzusehen.

5.4. Korrelation der Eisenüberladung mit der Ausprägung der Arthropathie.

In unserem Patientenkollektiv konnte eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der alterierten Skelettanteile der Hand, die auch die Schwere der Arthropathie widerspiegelt, und der Höhe des maximal gemessenen Ferritins hergestellt werden ($r=0,4677$; $p> 0.001$).

Auch *Pawlotzky* und Mitarbeiter ³⁴ konnten eine positive Korrelation zwischen Höhe des gemessenen Ferritins und Schwere der Arthropathie nachweisen. Somit spielt die Höhe der Eisenüberladung nicht nur, wie in Punkt 5.2.2. dargelegt, für die Entwicklung einer Hämochromatose-Arthropathie, sondern auch für die Ausprägung eine Rolle.

5.5. Untergruppen und mechanische Komponente.

Wie unter Punkt. 4.4. beschrieben, fiel bei der Auswertung der Röntgenbilder eine unterschiedliche Ausprägung der Arthropathie auf.

Es wurden drei Gruppen über die Anzahl der betroffenen Metacarpophalangealgelenke gebildet. Wie unter Punkt 3.2.2.4. erörtert, wurde die Anzahl der betroffenen Gelenke der Schwere der Arthropathie gleichgesetzt. Dieses Verfahren stimmte auch mit dem radiologischen Eindruck der Ausprägung der Gelenkalteration in unserem Kollektiv überein.

Im Vergleich der klinischen Daten fällt zwischen den Gruppen lediglich ein deutlicher, teils signifikanter Unterschied in der Höhe des maximal gemessenen Ferritins auf bei nicht signifikanten Unterschieden in der Geschlechtsverteilung und des Alters. Somit unterstreicht auch dieses Ergebnis den Einfluss der Eisenüberladung auf die Ausprägung der Arthropathie.

Weiterhin zeigt diese Untergruppierung, dass neben der *typischen* Hämochromatose-Arthropathie des Handskelettes mit vorzugsweiser Alteration des zweiten und dritten Metacarpophalangealgelenkes (hier Gruppe II) auch Varianten mit geringerem Ausmaß (Gruppe I), sowie deutlich größerem Ausmaß der Gelenkalteration (Gruppe III) am Handskelett existieren.

Zur Frage des Einflusses einer mechanischen Komponente auf das Entstehen und die Ausprägung der Hämochromatose-Arthropathie wurden das Berufsbild, und die subjektive mechanische Beanspruchung bei der angegebenen Arbeit (Beruf) mit den drei Gruppen, sowie die Angabe der Händigkeit und des Berufes mit der Dominanz der radiologischen Veränderungen am Handskelett (rechts, links, beidseitig) verglichen. Hier fanden sich allerdings keine deutlichen Unterschiede. Insbesondere ergab sich keine Häufung handwerklicher Berufe, also Berufe mit ausgeprägter manueller Belastung, in der Gruppe mit hohem Gelenkbefall sowie in der Gruppe mit beidseitigem, symmetrischem Befall. Einschränkend muss man hier jedoch sagen, dass diese Angaben, insbesondere die wirkliche mechanische Belastung der einzelnen Gelenke, zum Beispiel durch Freizeitaktivitäten, retrospektiv nicht erfasst werden konnte.

Dennoch sprechen viele Ergebnisse für eine mechanische Mitkomponente:

Die radiologischen Veränderungen waren bei fast der Hälfte der Patienten rechtsbetont, in 45% der Fälle symmetrisch und in nur sechs Prozent linksbetont. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur. So wird in den radiologischen Studien zur Hämochromatose-Arthropathie eine Rechtsbetonung der radiologischen Veränderungen am Handskelett angegeben ^{38,38,50}. In Zusammenschau mit der Aussage, dass 80 % der Probanden unseres Kollektives eine Rechtshändigkeit angaben, unterstützt dies die Hypothese einer mechanischen Komponente.

Auch *Schattenkirchner* und Mitarbeiter ³⁹ diskutierten eine mechanische Mitursache der Hämochromatose-Arthropathie.

Weiterhin wurde von *Loening* und Mitarbeitern ⁶⁹ in einer (in vitro) Studie nachgewiesen, dass eine endgradig mechanische Belastung zur Apoptose der Chondrozyten führt.

Die häufige Beteiligung der Metacarpophalangealgelenke, besonders der rechten Hand, die Beteiligung der großen, statisch mehr belasteten Gelenke wie Knie und Hüfte^{22,26,30,37,38,39,46,50} sowie die Ähnlichkeit der radiologischen Veränderungen zum „Missouri Metacarpal Syndrome“⁵⁷, eine der Hämochromatose-Arthropathie ähnlichen Gelenkalteration bei Patienten mit jahrelanger schwerer körperlicher Arbeit in der Vorgeschichte, machen eine mechanische Mitursache der Gelenkalteration wahrscheinlich.

Hierfür spricht auch die bevorzugte Beteiligung des Os naviculare, welches der mechanisch am meisten beanspruchte Handwurzelknochen ist⁷⁰.

Legt man das funktionelle Säulenkonzept der Handwurzelknochen von *Navarro* (1937) und *Taleisnik* (1985)⁷⁰ zugrunde, welches sich auf die longitudinale Kraftübertragung von der Hand auf den Unterarm stützt, so sind die meisten radiomorphologischen Veränderungen im Verlauf der radialen Säule (Metacarpophalangealgelenke II und III, Gelenkspalt zwischen Os trapezium und Os naviculare, Gelenkspalt des Radiocarpalgelenkes sowie Veränderungen des Os naviculare) zu erkennen. Die gehäuft radiopathologischen Befunde im Verlauf dieser kraftübertragenen Achse erhärtet die Hypothese einer mechanischen Mitursache.

Ein weiterer Hinweis auf eine mechanische Komponente in der Entwicklung der Hämochromatose-Arthropathie ist auch der unter Punkt 4.4. erwähnte Fall des Patienten mit armbetonter traumatisch bedingter Parese. Hier zeigen sich die radiologischen Veränderungen überwiegend an den Gelenken der nicht paretischen Hand. Auch *Lee* und Mitarbeiter⁷¹ beschrieben in ihrem Case-Report einen Patienten mit Hemiplegie rechts und fast ausschließlich typischen radiomorphologischen Veränderungen im Sinne einer Hämochromatose-Arthropathie an den Gelenken der linken Hand.

Dass Patienten mit Hämochromatose-Arthropathie älter sind als Patienten ohne Arthropathie, ist in mehreren Studien nachgewiesen worden^{7,22,37,39}. *Schattenkirchner* interpretierte dieses jedoch als mögliche besondere Disposition zu einer Arthropathie der Betroffenen, da die Patienten mit nachgewiesenen Gelenkveränderungen auch ein höheres Durchschnittsalter bei Diagnosestellung aufwiesen.

In unserem Patientenkollektiv wurde jedoch kein signifikanter Unterschied im Alter bei Diagnosestellung der Hämochromatose zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Arthropathie gefunden. Somit könnte auch die Dauer der mechanischen Belastung in der Entwicklung der Arthropathie eine Rolle spielen.

5.6 Radiologische Verläufe.

Von 51 Patienten mit vollständiger Röntgendokumentation lagen in 16 Fällen zusätzlich zu den initial beurteilten Röntgenbildern des Handskeletts weitere Röntgenbilder im zeitlichen Verlauf vor.

Es fiel in den bis zu 16 jährigen Verläufen auf, dass in **keinem Fall** unter der fortgeführten Aderlasstherapie eine neue radiologische Alteration an den sonst am häufigsten betroffenen Gelenken, nämlich den Metacarpophalangealgelenken auftrat. Bei 44% (7/16) der Patienten zeigte sich überhaupt kein radiologischer Progress. Bei drei Patienten (19%) zeigten sich nur Veränderungen schon alterierter Gelenke und bei den übrigen sechs Patienten (37%) waren es in vier Fällen lediglich neue zystische Veränderungen, bevorzugt an den Handwurzelknochen. Nur bei einem Patienten mit einem radiologischem Verlaufsintervall von 16 Jahren fanden sich neue Gelenkbeteiligungen an den Fingergelenken, und zwar an allen distalen und proximalen Interphalangealgelenken. Diese Veränderungen (Gelenkspaltverschmälerungen) könnten allerdings aufgrund ihrer Lokalisation auch osteoarthrotischer Genese sein.

Ebenso muss bei den zystischen Veränderungen, die nicht pathognomonisch für die Hämochromatose-Arthropathie sind, an alle möglichen Differentialdiagnosen, insbesondere an eine Osteoarthrose gedacht werden; da die Häufung der neu entstandenen Zysten (3/16

Patienten; 19%) im Os lunatum, welches im Gesamtkollektiv nur in etwa acht Prozent beteiligt war, beschrieben wurde.

Somit ergeben sich allenfalls gering progrediente Veränderungen. In nur 6 Fällen waren im Verlauf neue Gelenke des Handskeletts, beziehungsweise Handwurzelknochen betroffen. Es fehlten zum Vergleich allerdings ein unbehandeltes Kollektiv, um mit Sicherheit einen Erfolg der Aderlass-Therapie zu belegen. Man muss aber hervorheben, dass in der Literatur bis dato keine radiologisch dokumentierten Verläufe beschrieben wurden.

Die Tatsache der geringen Veränderungen im Verlauf und der fehlende Neubefall insbesondere der Metacarpophalangealgelenke sprechen aber für eine Konsolidierung der Hämochromatose-Arthropathie unter Aderlass-Therapie.

5.7. Pathogenese.

Wie anhand dieses Patientenkollektives gezeigt werden konnte, haben die Patienten mit einer Hämochromatose-Arthropathie signifikant höhere Ferritinspiegel als das Kontrollkollektiv. Auch lässt sich eine positive Korrelation zwischen Eisenüberladung (maximal gemessene Ferritinwerte) und der Ausprägung der Arthropathie herstellen. Weitere beeinflussende Faktoren sind die Zeit und die mechanische Belastung der Gelenke.

Somit stellen wir die Hypothese auf, dass ein mit der Höhe des maximal erreichten Eisenüberladung (in dieser Untersuchung entsprechend dem maximal gemessenem Ferritinwert) korrelierender initialer Schaden am Gelenk gesetzt wird, der sich im Laufe der Zeit durch die anhaltende mechanische Beanspruchung zu einer radiologisch nachweisbaren Gelenkalteration entwickelt.

Für eine frühe Gelenkschädigung sprechen auch verschiedene Ergebnisse in der Literatur. *Niederau*²⁵ fand in seinem Patientengut eine ausgewogene Verteilung der Arthropathie-Patienten mit und ohne Leberzirrhose und schloss daraus, dass die Arthropathie eine frühe Komplikation der hereditären Hämochromatose ist. Dieser Meinung schließen sich viele Autoren an^{5,26,30,46}, zumal Gelenksbeschwerden häufig schon jahrelang vor weiteren Symptomen der hereditären Hämochromatose bestanden, die dann zur Diagnose führten^{21,22,26,30,38,39}. Auch in unserem Patientenkollektiv gaben fast 50% (30/64) der Patienten Arthralgien vor der Diagnosestellung der Hämochromatose an.

Allerdings sind die Patienten mit **nachgewiesener** Hämochromatose-Arthropathie in allen Studien signifikant älter als Patienten ohne Arthropathie^{7,22,37,39,47}. Dies stützt die Hypothese der frühen Schädigung und der erst späteren, nach entsprechender Zeit der mechanischen Beanspruchung, radiologischen Manifestation.

Ob noch andere Faktoren für die Entstehung einer Hämochromatose-Arthropathie eine Rolle spielen, bleibt unbeantwortet. Insbesondere zur Klärung der Vermutung einer zusätzlichen genetischen Disposition bedarf es weiterer Studien.

Die Eisenüberladung ist als der zentrale pathophysiologische Faktor in der Entstehung der Hämochromatose-Arthropathie anzusehen.

Wie die Eisenüberladung allerdings zur Gelenkdestruktion führt, ist bis dato nicht vollständig geklärt. Dies wurde an verschiedenen Kollektiven untersucht, unter anderem auch an Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Es existieren verschiedene Hypothesen über den Einfluss von Eisenverbindungen auf die Knorpeldestruktion, unter anderem, dass durch die Präsenz des Eisens in den Typ-B Synovialzellen und den Chondrozyten die Kollagensynthese beeinflusst wird⁷³.

Des Weiteren wurde auch der Einfluss von Eisenverbindungen auf die Knorpelgrundsubstanz, insbesondere das Chondroitinsulfat diskutiert⁷³.

Blake ⁷⁴ vermutete eine Alteration der Gelenke bei der rheumatoiden Arthritis über die Entstehung freier toxischer Radikale durch Reduktion des Eisens, beziehungsweise durch Stimulierung verschiedener Enzyme in den Makrophagen. *Hooivveld* und Mitarbeiter ⁷⁵ konnten ihre Hypothese, dass eine Knorpelalteration durch derartige Radikale entstehen kann, in ihren Untersuchungen bestätigen.

Das intraartikuläre Eisen wird von Makrophagen phagozytiert ^{58,74}. Hierbei kommt es dann im Verlauf zur einer Akkumulation des Eisens. Sobald die Ferritin-Speicher gesättigt sind, kann das freie Eisen über die sogenannte Fenton-Reaktion⁷⁶ freie Radikale generieren, die zu einer Apoptose der Knorpelzellen führen. Als Hinweis für eine derartige Zellzerstörung sind die in den histologischen Untersuchungen an Patienten mit Hämochromatose-Arthropathie extrazellulär gefundenen Ferritinpartikel und das Hämosiderin zu werten^{35,42,43}.

Oehler und Mitarbeiter⁵⁸ stellten in ihrer Studie über die villonoduläre Synovitis deren Charakteristikum auch eine schwere Eisenüberladung in den Gelenken darstellt, die Hypothese auf, dass durch die Eisenüberladung und die dadurch herbeigeführte Zelldegeneration die Zahl der Gelenk-Makrophagen reduziert wird und dadurch ein Shift zu anderen primär nicht phagozytierenden Zellen entsteht. Hierzu gehören auch die B-Synovialzellen. Diese sollen bei der villonodulären Synovitis durch Expression von verschiedenen Zytokinen zur proliferativen Natur der Erkrankung beitragen. Histologische Untersuchungen des Gelenkknorpels bei Hämochromatose-Arthropathie zeigten auch hier eine hauptsächlichliche Eisenakkumulation in den B-Synovialzellen ^{35,42,43}.

Hypothetisch ergibt sich eine gemeinsame pathogenetische Endstrecke der Gelenkzerstörung bei den verschiedenen oben genannten Erkrankungen. So ist analog zu der rheumatoiden Arthritis, und der villonodulären Synovitis, bei denen es durch eine chronische Entzündungsreaktion und Mikrotraumen zu intraartikulären Mikroblutungen und konsekutiv zur intraartikulären Eisenablagerung kommt, auch bei der hereditären Hämochromatose, die durch eine unphysiologisch hohe enterale Eisenresorption zur Eisenüberladung in den Gelenken führt, eine Überlastung der intrazellulären Speicherkapazität des Eisens und dadurch eine Freisetzung von toxischen Radikalen, die zur Chondrozytennekrose führt, zu postulieren ^{58,74,77,80}. Weiterhin kommt es durch die Überlastung der Phagozytose-Kapazität der Makrophagen zu einer Shift der Phagozytose von den Makrophagen unter anderem auch zu den B-Synovialzellen. Diese fördern durch die Sezernierung proinflammatorischer Zytokine die Induktion von Apoptose in verschiedenen Zellverbänden, unter anderem auch in Chondrozyten, und tragen damit zur Gelenkzerstörung bei ⁵⁸.

Wie eine Eisenüberladung zu einer Chondrokalzinose, die in etwa 30% der Arthropathie-Patienten gefunden wird ⁴⁴, führt, stützt sich auf den experimentellen Befund von *McCarthy* ⁴¹, der zeigen konnte, dass die menschliche Erythrozytenphosphatase in vitro unter anderem durch zweiwertiges Eisen gehemmt werden kann. Hierdurch könnte die Spaltung von Pyrophosphat zu löslichem Orthophosphat unterdrückt werden. Die Calciumpyrophosphat-Konzentration würde dadurch zunehmen und zum Auskristallisieren von Calciumpyrophosphat führen. Da die Chondrokalzinose nicht bei allen betroffenen Patienten nachweisbar ist, in unserem Kollektiv sogar in gerade 18% (am Handskelett), ist sie damit sicherlich nicht die alleinige Ursache der Gelenkalteration.

5.8. Zusammenfassung.

Die Hämochromatose-Arthropathie ist ein polyätiologisches Geschehen.

Die genannten Ergebnisse heben die Höhe der Eisenüberladung als sicher wichtigste Ursache für das Auftreten aber auch für die Ausprägung der Hämochromatose- Arthropathie hervor.

Auch die mechanische Belastung der Gelenke sowie der Zeitfaktor spielen in der Entwicklung und Ausprägung der Arthropathie eine Rolle.

Dass eine Aderlass-Therapie eine Hämochromatose-Arthropathie nicht beeinflussen kann, muss aufgrund der radiologischen Verlaufsbeobachtungen zumindest angezweifelt werden, da in nur etwa der Hälfte der Patienten ein radiologischer Progress und in keinem Fall eine Neumanifestation an den typischen Gelenken (Metacarpophalangealgelenke II und III) nachgewiesen werden konnte.

Somit wäre das Fazit für die Therapie frühzeitig mit einer Eisendepletion zu beginnen, um eine Kumulation des Eisens in den Gelenken zu verhindern und somit das pathophysiologische Korrelat für das Entstehen einer Hämochromatose-Arthropathie zu minimieren. Zur Bestätigung dieser Vorgehensweise bedarf es aber weiterer prospektiv angelegter Untersuchungen.

Zur Durchführung dieser Studien ist eine einheitliche Definition und eine standardisierte Diagnostik der Hämochromatose-Arthropathie unentbehrlich.

In Anhang 1 soll ein Vorschlag zu einer einheitlichen Definition erarbeitet werden.

In Anhang 2 wurde ein Diagnosealgorithmus zur rationellen Diagnostik der Hämochromatose- Arthropathie entwickelt.

6. Anhang

6.1. Definition der Hämochromatose-Arthropathie.

Es gibt in der zur Verfügung stehenden Literatur keine einheitliche Definition der Hämochromatose-Arthropathie.

In den meisten Studien wurden alle Patienten geröntgt. Insbesondere das Handskelett wurde regelmäßig mitbeurteilt ^{22,34,37,38,39}, in anderen Studien wurde nur bei klinischen Beschwerden geröntgt ^{30,36}, in einer Befragung mittels Fragebogen wurde die Arthropathie durch das Beschwerdebild des Probanden definiert. In einer weiteren Studie wurde von allen Patienten das Handskelett geröntgt, jedoch weitere Gelenke nur bei klinischen Beschwerden ³⁹.

Die Diagnosestellung der Arthropathie ist sehr uneinheitlich. Sie reicht von einzig radiologischen Veränderungen, die von *Schumacher*³⁵ 1964 beschrieben wurden ^{39,46,57}, zusätzlich typischem Verteilungsmuster, nämlich Beteiligung des zweiten und dritten Metacarpophalangealgelenkes^{30,37} bis zur rein subjektiven Beschwerdesymptomatik ³³. *Faraawi* ²² diagnostizierte eine Arthropathie bei klinischen Beschwerden **und** radiologischen Veränderungen. In anderen Studien wurden keine exakten Diagnosekriterien genannt ^{38,46}. Weiterhin fehlt in den meisten Untersuchungen der Ausschluss anderer Ursachen einer Gelenkarterteration ⁷⁸. Auch wird meist nicht bei der Beschreibung der Gelenkbeschwerden zwischen einer floriden Arthritis und Arthralgien anderer Ursache unterschieden.

Dementsprechend variieren die Angaben über die Häufigkeit einer Gelenkbeteiligung bei der hereditären Hämochromatose zwischen 15 und 81 %, wobei die Studien mit einer rein radiologischen Definition bei genereller Röntgendiagnostik fast aller Gelenke ³⁷ die höchste prozentuale Beteiligung aufweisen.

Da die einzelnen radiologischen Veränderungen zwar typisch aber nicht pathognomonisch sind, sollten Erkrankungen, die ähnliche Veränderungen der Gelenke bewirken, ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnosen der Hämochromatose-Arthropathie:

- Osteoarthrose
- Rheumatoide Arthritis
- Idiopathische hereditäre Chondrokalzinose
- Psoriasisarthritis
- Arthritiden bei chronischen Virushepatitiden
- Gicht-Arthropathie

Der Gelenktropismus, insbesondere an den kleinen Gelenken der Hand, ist typisch für die Hämochromatose-Arthropathie. Ein isolierter Befall der Metacarpophalangealgelenke des zweiten und dritten Strahls kann sogar als pathognomonisch angesehen werden, wobei auch hier mögliche Differentialdiagnosen wie das „Missouri-metacarpal-syndrom“ ⁵⁷ bedacht werden müssen.

Grundvoraussetzung der Diagnose einer Hämochromatose-Arthropathie ist der Nachweis einer Eisenüberlagerung.

Die Definition der Eisenüberladung erfolgt in Anlehnung an die Kriterien für Hämochromatose der Amerikanischen Pathologen ^{2,79}.

Diese sind:

- Serumferritin > 300µg/l bei Männern oder > 200µg/l bei Frauen
- Transferrisättigung >60% (Männer), beziehungsweise >50% (Frauen) in zwei zeitlich unabhängigen Untersuchungen.
- Lebereisen > 30µmol/g
- Hepatischer Eisenindex > 1,9

Ferner sollte eine Bestimmung der HFE- Mutationen erfolgen.

Mit einer Eisenüberladung assoziierte HFE- Genvarianten:

- C282Y- Homozygotie
- Compound- Typ (Heterozygotie für C282Y und H63D)
- C282Y- Heterozygotie

Da ein Teil der Patienten aber keine typische Mutation trotz Eisenüberladung aufweist, sollte eine fehlende Mutation kein Ausschlusskriterium darstellen.

Eine klinische Symptomatik, da unspezifisch und nicht bei allen betroffenen Patienten vorliegend ^{46,48}, stellt so sicher kein Diagnosekriterium dar.

Vorschlag für die Definition der Hämochromatose-Arthropathie:

Eine Hämochromatose-Arthropathie gilt als wahrscheinlich, wenn sich bei einem Patienten mit (genetisch) gesicherter Hämochromatose und gesicherter Eisenüberladung, im nativen Röntgen typische radiomorphologische Veränderungen oder ein pathognomonischer Gelenktropismus am Handskelett nachweisen lassen oder ,bei unauffälligem Röntgenergebnis, Anreicherung in typischer (pathognomonischer) Lokalisation , nämlich der Metacarpophalangealgelenke II und III in der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie nachweisen lassen.

Ein fehlender Nachweis einer HFE-Mutation sowie eine atypische Lokalisation der radiologischen Veränderung gelten nicht als Ausschlusskriterium, sollten aber an die dargestellten Differentialdiagnosen denken lassen, die in diesem Fall ausgeschlossen werden müssen.

6.2. Erstellung eines Diagnose-Algorithmus.

Da eine klinische Symptomatik der Hämochromatose-Arthropathie unspezifisch ist und nicht bei allen betroffenen Patienten vorliegt ^{46,48}, ist sie kein sicheres Diagnosekriterium. Da die Arthropathie eher eine Komplikation des höheren Lebensalters darstellt, stellt sich die Frage nach einem sinnvollen radiologischen Screening.

Ethisch ist es nicht zu vertreten bei allen Patienten mit gesicherter Hämochromatose alle Gelenke röntgen zu lassen.

Ein routinemäßiges Röntgen des Handskelettes ist sicherlich eine Alternative, da diese Skelettregion am häufigsten bei einer Hämochromatose-Arthropathie mitbeteiligt ist, und nur hier auch pathognomonische Veränderungen zu finden sind („hallmark“⁷⁸). Hier sollte man allerdings bedenken, dass die Angaben über eine etwa fünfzigprozentige Inzidenz der Hämochromatose-Arthropathie aus älteren Studien stammen und mit dem heutzutage regelmäßig durchgeführten Familienscreening, durch das auch deutlich jüngere Patienten ohne klinische Symptomatik erfasst werden, auch die Inzidenz sinken wird. Somit ist eine Altersgrenze für den Beginn des radiologischen Screenings sinnvoll.

Die Rationale, Patienten erst jenseits des fünfzigsten Lebensjahres zu screenen, geht auf die Ergebnisse verschiedener Studien zurück, die zeigten, dass das durchschnittliche Alter der Patienten mit Hämochromatose-Arthropathie über dem fünfzigsten Lebensjahr liegt

^{7, 22,37,39}. Ab diesem Alter sollten alle Patienten geröntgt werden, da es auch asymptomatische Verläufe der Arthropathie gibt ^{46,47,48}.

Bei typischer Beschwerdesymptomatik und unauffälligem radiologischem Befund hat sich in einigen Studien ^{39,46} die Drei- Phasen- Skelettszintigraphie als sensitives Verfahren erwiesen und sollte in diesen Fällen die Diagnostik ergänzen.

Somit wird folgende Vorgehensweise vorgeschlagen:

Bei Patienten mit einer hereditären Hämochromatose unterhalb des fünfzigsten Lebensjahres sollte bei Angabe von Arthralgien jeglicher Qualität eine Röntgenuntersuchung in zwei Ebenen des entsprechenden Gelenkes und des Handskelettes erfolgen. Bei unauffälligem Ergebnis der radiologischen Untersuchung sollte sich eine Skelettszintigraphie anschließen.

Bei Patienten über dem fünfzigsten Lebensjahr sollte als Screening-Verfahren immer ein Röntgen des Handskelettes sowie eine zusätzliche Röntgendiagnostik anderer symptomatischer Gelenke erfolgen. Auch hier sollte die Drei- Phasen- Skelettszintigraphie bei symptomatischen Gelenken und unauffälligem Röntgenbefund die Diagnostik ergänzen.

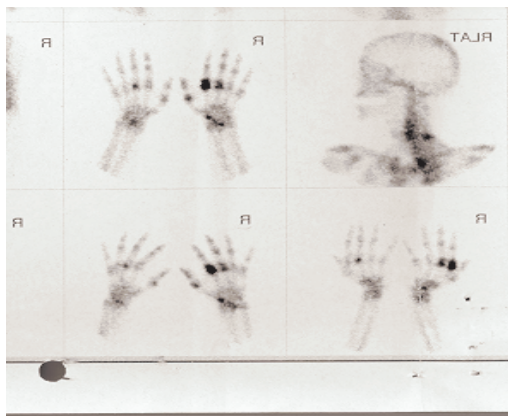
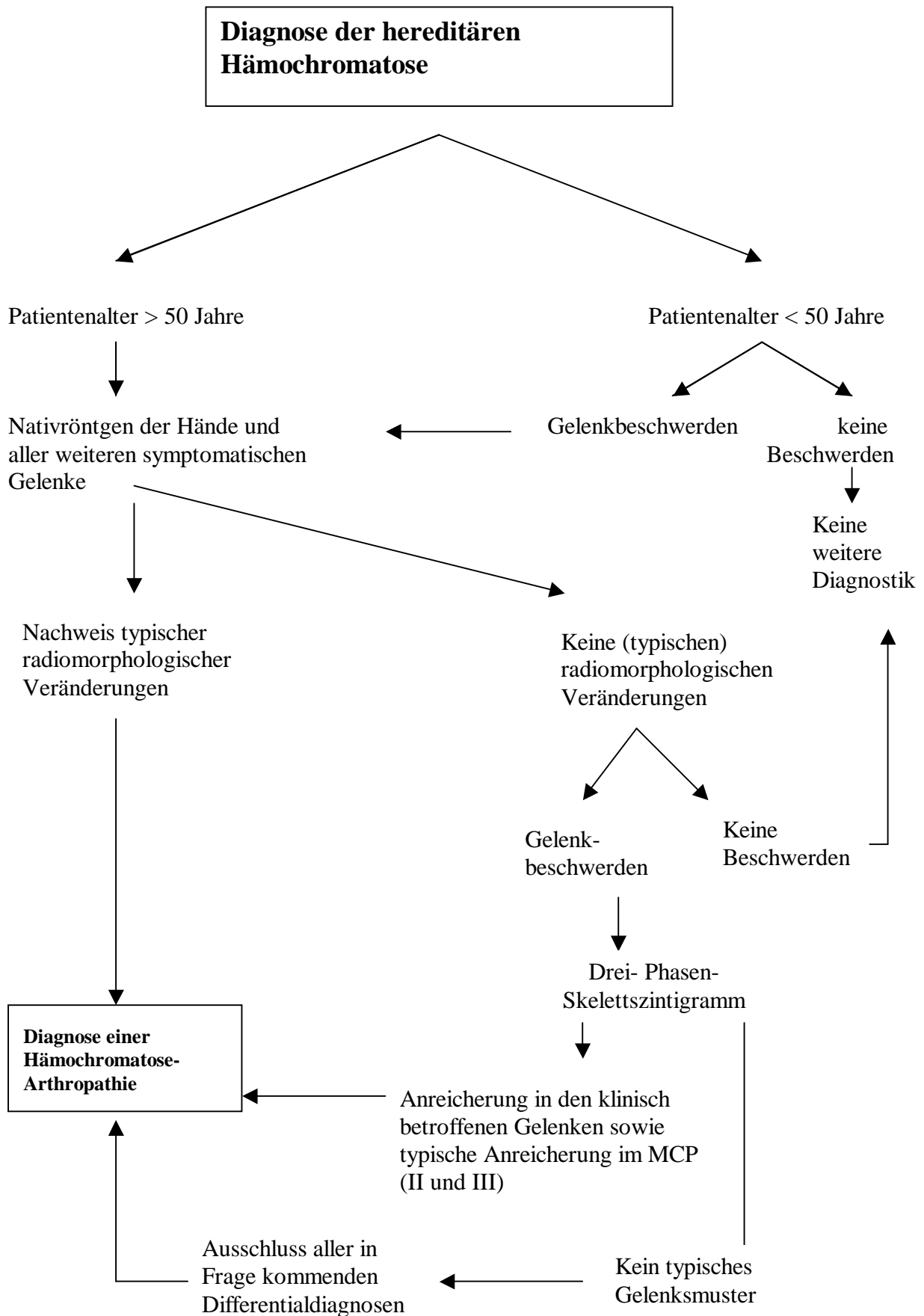


Bild 6.2.1.

Drei- Phasen- Skelettszintigraphie bei einem Patienten mit geno- und phänotypisch gesicherter hereditärer Hämochromatose und radiologisch bestätigter Hämochromatose- Arthropathie des Handskelettes.

In diesem Befund findet sich die typische Nuklidanreicherung im Metacarpophalangealgelenk des zweiten und dritten Strahls der rechten Hand sowie im dritten Strahl der linken Hand.

Die genannte Vorgehensweise ist im folgenden Flussdiagramm veranschaulicht:



7. Literaturverzeichnis

1. Powell L.W., George D.K., McDonnell S.M., Kowdley K.V.
Diagnosis of Hemochromatosis.
Ann Intern. Med. 1998;129: 925- 931
2. Kaltwasser J.P., Caspary W.F.
Kapitel 6: Hämochromatose (hereditäre Hämochromatose, sekundäre Eisenüberladungssyndrome).
Aus: Caspary, W.F., Leuschner, U., Zeuzem, S. (Hrsg.)
Therapie von Leber- und Gallenkrankheiten.
Springer- Verlag 2001; 2. Auflage: S. 79- 90
3. Andrews N. C.
Disorders of Iron Metabolism.
N. Eng. J. Med. 1999; 341: 1986- 1995
4. Montosi G., Donovan A., Torato A., Garuti C., Pignatti E., Casanelli S.,
Trenor C.C., Gasparini P., Andrews N.C., Pietrangelo A.
Autosomal- dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the
ferroportin (SCL11A3) gene.
The Journal of Clinical Investigation 2001; 108: 619- 623
5. McDonnell S.M., Phatak P.D., Frelitti V., Hover A., McLaren G.D.
Screening for Hemochromatosis in Primary Care Settings.
Annals of Internal Medicine 1998; 129: 962- 970
6. Herrmann T., Smolarek C., Gehrke S., Schäfer M., Stremmel W.
Hämochromatose und Morbus Wilson.
Internist 40 (1999); 513- 521
7. Edwards Q.C., Griffen L.M., Goldgar D., Drummond, C., Skolnick M.H.,
Kushner J.P.
Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood
donors.
New Engl. J. Med 1988; 318: 1355- 1362
8. Phatak P.D., Sham R.L., Rauberta R.F., Dunnigan K., O`Leary M.T.,
Braggins,C., Cappuccio J.D.
Prevalence of Hereditary Hemochromatosis in 16 031 Primary Care Patients.
Ann Intern Med. 1998; 129: 954- 961
9. Barton J.C.
A brief history of hemochromatosis.
Aus: Barton J.C., Edwards, C.Q. (Hrsg.) Hemochromatosis 2000, Cambridge,
University press: S. 3- 7

10. Edwards C.Q., Ajioka R.S., Kushner, J.P.
Hemochromatosis: a genetic definition.
Aus: Barton J.C., Edwards, C.Q. (Hrsg.) Hemochromatosis, 2000, Cambridge University press: S. 8- 11

11. Gehrke S.G., Stremmel W.
Molekulargenetische Diagnostik bei der Hämochromatose.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1999; 14: 431- 434

12. Simon M., Bourel M., Fauchet R., Genetet B.
Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis.
Gut 1976; 17: 332- 334

13. Feder J.N., Gnirke A., Thomas W., Tsuchihashi Z., Ruddy D.A., Basava A., Dormishian F., Domingo R, Ellis M.C., Fullan A., Hinton L.M., Jones M.L., Kimmel B.E., Kronmal G.S., Lauer P., Le, V.K., Loeb D.B., Mapa F.A., McClelland E., Meyer N.C., Mintier G.A., Moeller N., Moore T., Morikang E., Prass C.E., Quintana L., Starnes S.M., Schatzmann R.C., Brunke K.J., Drayna D.T., Risch N.J., Bacon B.R., Wolf, R.K.
A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis.
Nature Genetics 1996;13: 399- 408

14. Feder J.N., Penny D.M., Irrinki A., Lee V.K. Lebron J.A., Watson N., Tsuchashi Z., Sigal E., Bjorkman P.J., Schatzmann R.C.
The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95: 1472- 1477

15. Jouanolle A.M., Fergelot P., Gandon G., Yaouanq J., Le Gall J.Y., David V.
A candidate gene for hemochromatosis: frequency of the C282Y and H63D mutations.
Hum. Genet. 1997; 100: 544- 547

16. Barton J.C., Wendy W.H.S., Ritsuko S.H., Ronald T.A., Leigh H., Rivus C., Rothenberg B.E.,
Genetic and Clinical Description of hemochromatosis Proband and Heterozygotes: Evidence That Multiple Genes Linked to the Major Histocompatibility Complex Are Responsible for Hemochromatosis.
Blood, Cells, Molecules and Diseases 1997;23: 135- 145

17. Erhardt A., Niederau C., Osman Y., Hassan M., Häussinger D.
Nachweis des HFE- Polymorphismus bei deutschen Patienten mit hereditärer Hämochromatose.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1999; 48: 1448- 1452

18. Rosmorduc O., Poupon R., Nion I., Wendum D., Feder J., Béréziat G., Hermelin B.
Differential HFE Allele Expression in Hemochromatosis Heterozygotes.
Gastroenterology 2000; 119: 1075- 1086

19. Mura C., Raguenes O., Férec C.
HFE Mutations Analysis in 711 Hemochromatosis Proband: Evidence for S65C
Implication in Mild Form of hemochromatosis.
Blood 1999; 93: 2502- 2505
20. Barton J.T., Harmon L., Rivers C., Acton R.T.
Hemochromatosis: Association of Severity of Iron Overload with Genetic
Markers.
Blood, Cells, Molecules, and Diseases 1996; 22: 195- 204
21. Adams P.C., Kertesz A.E., Valberg L.N.
Clinical Presentation of Hemochromatosis: A Changing Scene
The American Journal of Medicine 1991; 90: 445- 449
22. Faraaawi R., Harth, M., Kertesz A., Bell D.
Arthritis in Hemochromatosis.
The Journal of Rheumatology 1993; 20: 448- 452
23. Barton J.C., McDonnell S.M., Adams P.C., Brissot P., Powell L.W.,
Edwards C.Q., Cook J.D., Kowdley, K.V. and the Hemochromatosis
Management Working Group
Management of Hemochromatosis.
Ann. Intern. Med. 1998;129: 932- 939
24. Fargion S., Mandell, C., Pireno A., Cesana B., Fracanzani A.L., Fraquelli M.,
Bianchi P.A., Fiorelli G., Conte D.
Survival and Prognostic Factors in 212 Italian Patients with Genetic
Hemochromatosis.
Hepatology 1992; 15: 655- 659
25. Niederau C., Fischer R., Sonnenberg A., Stremmel W., Trampisch H.J.,
Strohmeyer G.
Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary
hemochromatosis.
New England Journal of Medicine 1985; 14: 1256- 1263
26. Gottschalk R., Neeck G., Wigand R., Vogther, B., Kaltwasser J. P.
Die hämochromatotische Arthropathie- Eine frühe Manifestation genetischer
Hämochromatose.
Z. Rheumatol. 1997; 56: 1-7
27. Neeck G.
Die genetische Hämochromatose als rheumatologische Diagnose.
Aus: Fortschritte der klinischen Rheumatologie; 6. Workshop Deutscher
Rheumatologen in Potsdam 1999, Hrsg.: H. -G. Pott, J. Wollenhaupt, S. 41- 47

28. Davis W.D., Arrowsmith W.R.
The effect of repeated phlebotomies in hemochromatosis; report of three cases.
J. Lab. Clin. Med 1952; 39: 526- 532
29. Bomford A., Williams R.
Long- term results of venesection therapy in idiopathic hemochromatosis.
Q. J. Med. 1976; 45: 611- 623
30. Askari A.D., Mui, W.A., Rosner I.A., Moskowitz R.W., McLaren,G.D., Braun W.E.
Arthritis of Hemochromatosis.
The American Journal of Medicine 1983; 75: 957- 965
31. Juchems R.
Klinik und Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen.
Therapiewoche 1968; 18: 104
32. Mc Curdie I., David Perry J.
Haemochromatosis and exercise related joint pains.
BMJ 1999; 318: 449- 451
33. Schumacher H.R., Straka P.C., Krikker M.A., Dudley A.T.
The Arthropathy of Hemochromatosis; Recent Studies.
Ann. NY Acad. Sci. 1988; 526: 224- 233
34. Pawlotzky Y., LeDantec P., Moirand R., Guggenbuhl P., Jouanolle A.M., Catheline M., Meadeb J., Brissot P., Deugnier Y., Chalès G.
Elevated Parathyroid Hormone 44- 68 and Osteoarticular Changes In Patients With Genetic Hemochromatosis.
Arthritis and Rheumatism 1999; 42: 799- 806
35. Schumacher H.R.
Haemochromatosis and Arthritis.
Arthritis Rheum. 1964; 7: 41- 50
36. Adams P.C., Speechley M.
The Effect of Arthritis on the Quality of Life in Hereditary Hemochromatosis.
Journal of Rheumatology 1996; 23: 707- 710
37. Sinigaglia L., Fargion S., Fracancani,A.L., Binelli L., Battafarano N., Varena M., Piperino A., Fiorello G.
Bone and Joint Involvement in Genetic Hemochromatosis: Role of Cirrhosis and Iron Overload.
J. Rheumatology 1997; 24:1809- 1813
38. Dymock I.W., Hamilton E.B.D., Laws J.W., Williams R.
Arthropathy of haemochromatosis.
Ann. rheum. dis. 1970;29: 469- 476

39. Schattenkirchner M., Fischbacher L., Giebner- Fischbacher U., Albert E.D.
Arthropathie bei der idiopathischen Hämochromatose.
Klin. Wochenschrift 1983; 61: 1199- 1207
40. Moirand R., Jouanolle A.M., Brissot P., LeGall J.Y., David V., Deugnier Y.
Phenotypic Expression of HFE Mutations: A French Study of 1110 Unrelated
Iron- Overloaded Patients and Relatives.
Gastroenterology 1999; 116: 372- 377
41. Moirand R., Adams P.C., Bicheler V., Brissot P. Deugnier Y.
Clinical Features of Genetic Hemochromatosis in Women compared with Men.
Ann. Intern. Medicine 1997; 127: 105- 110
42. Schumacher H.R.
Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis.
Arthritis and Rheumatism 1982; 12. 1460- 1468
43. Schumacher H.R.
Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic
hemochromatosis.
Ann. Rheum. Diss. 1972; 31: 465- 473
44. Rull M., Schumacher H.R.jr.
The arthropathy of hemochromatosis
Aus: Barton M.C., Edwards C.Q. (Hrsg.)
Hemochromatosis; Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment.
Cambridge university press 1999; 258-276
45. Bywaters E.G., Hamilton E.B.D., Williams R.
The spine in idiopathic haemochromatosis.
Ann. rheum. Dis. 1971;30: 453- 465
46. Hehlmann R., Mohr C., Walther B.
Arthropathie als Frühsymptom der Hämochromatose.
Schweiz. med. Wochenschrift 1984; 114: 583- 590
47. Matthews L.J., Williams H.J.
Arthritis in hereditary hemochromatosis.
Arthritis and Rheumatism 1987; 10: 1137- 1141
48. Mall K., Zander W.
Arthropathie bei Hämochromatose.
Fortschr. Röntgenstr. 1980; 132: 442- 446
49. Jacki S.H., Uhl M., Adler C.P., Peter H.H., von Kempis J.
Predominant ankle arthropathy in hereditary haemochromatosis.
Rheumatology 1999; 38: 378- 379

50. Hirsch J.H., Killien F.C., Troupin R.H.
The Arthropathy of Hemochromatosis.
Radiology 1976; 118: 591- 596
51. Twersky J.
Joint Changes In Idiopathic Hemochromatosis.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1975; 124: 139- 144
52. Kaltwasser J.P., Gottschalk R., Werner E., Neeck G.
HLA- haplotype and intestinal iron absorption in patients with hereditary
haemochromatosis showing arthropathy as presenting feature.
Abstract. 4th international conference in iron metabolism, Jerusalem 1993
53. Bachmann D., Resnick D. (Hrsg.)
Radiological Atlas of Rheumatological Diseases.
Editiones Roche, Basel, Switzerland 1994: Seiten 7ff
54. Schmidt K.L., Hellmich B., Manger B., Tillmann K., Truckenbrodt H. (Hrsg.)
Checkliste Rheumatologie; 2. Auflage.
Georg Thieme Verlag 2000; Seiten 101ff.
55. Adamson T.C., Resnik C.S., Guerra Jr J., Vint V.C., Weisman M.H., Resnick
D.
Hand and Wrist Arthropathies of Hemochromatosis and Calcium Pyrophosphat
Deposition Disease: Distinct Radiographic Features.
Radiology 1983; 147: 377- 381
56. Reisch D, Zander W.
Beitrag zur Röntgendiagnose und Differentialdiagnose der Ochronosis
Alkaponuria.
Z. Orthopädie 1955;86:124
57. Williams W.V., Cope R., Gaunt W.D., Adelstein E.H., Hoyt T.S., Singh A.,
Pressley T.A., English R., Schumacher H.R., Walker S.E.
Metacarpophalangeal arthropathy associated with manual labor.
(Missouri Metacarpal Syndrome)
Arthritis and Rheumatism 1987; 12: 1362- 1371
58. Oehler S., Fassbender H.J., Neureiter D., Meyer- Scholten C., Kirchner T.,
Aigner T.
Cell Populations Involved in Pigmented Villonodular Synovitis of the Knee.
The Journal of Rheumatology 2000; 27: 463- 470
59. McCurdie I., Perry J.D.
Haemochromatosis and exercise related joint pains.
BMJ 1999;318: 449- 451
60. Axford J.S., Bomford A., Revell P., Watt I., Williams R., Hamilton E.B.D.
Hip arthropathy in genetic hemochromatosis.
Arthritis and Rheumatism 1991;34: 357- 361

61. Rau R., Wassenberg S., Herborn G. Stuckli G., Gebler A.
A New Method of Scoring Radiographic Change in Rheumatoid Arthritis.
The Journal of Rheumatology 1998;25: 2094- 2107
62. Orces C.H., Rincon del I., Abel M.P., Escalante A.
The number of deformed Joints as a surrogate measure of damage in
Rheumatoid Arthritis.
Arthritis and Rheumatism 2002;47: 67-72
63. Dihlmann W.
Das „Eisberg“- Prinzip.
Röntgendiagnostik bei entzündlich- rheumatischen Erkrankungen.
Dt. Ärztebl. 1995; 92: A- 954- 960
64. Mathews J.L., Williams J.
Arthritis in hereditary hemochromatosis.
Arthritis and Rheumatism 1987; 30: 1137- 1141
65. Guyader D., Jacquelinet C., Moirand R., Turlin B., Mendler M.H., Chaperon
J., David V., Brissot P., Adams P., Deugnier Y.
Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis.
Gastroenterology. 1998; 115: 929- 936.
66. Baldwin C.T., Farrer L.A., Adair R., Dharmavaram R., Jimenez S.,
Anderson L.
Linkage of early- onset osteoarthritis and chondrocalcinosis to human
chromosome 8q.
Am. J. Hum. Genet. 1995; 56: 692- 697
67. Loughlin J., Mustafa Z., Smith A., Irven C., Car, A.J., Clipsham K.,
Chitnavis J., Bloomfield V.A., McCartney M., Cox O., Sinsheimer J.S.,
Sykes B., Chapman K.E.
Linkage analysis of chromosome 2q in osteoarthritis.
Rheumatology 2000; 39: 377- 381.
68. Hamilton E.B.D.
Diseases associated with CPPD deposition disease.
Arthritis and Rheumatism 1976; 19:353- 357
69. Loening A.M., James I.E., Levenston M.E., Bagder A.M., Frank E.H., Kurz
B., Nutall M.E., Hung H., Blake S., Grodzinsky A.J., Lark M.W.
Injurious mechanical compression of bovine articular Cartilage induces
Chondrocyte apoptosis.
Archives of Biochemistry and Biophysics 2000; 2:205- 212
70. Putz R., Giunta R., Müller- Gerbl M.
Der ligamentäre Bauplan der Hand.
Phys. Rehab. Kur. Med. (Sonderheft) 1995; 5: 1-6

71. Lee J.C.T., Salonen D.C., Inman R.D.
Unilateral Hemochromatosis Arthropathy on a Neurogenic base.
The Journal of Rheumatology 1997;24: 2476- 2478
72. Rothenberg B.E., Voland J.R.
 $\beta 2$ knockout mice develop parenchymal iron overload: a putative role of class I genes of the major histocompatibility complex in iron metabolism.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 93, 1996: 1529- 1534
73. Brighton T.C., Bigley E.C., Smolenski B.I.
Iron induced arthritis in immature rabbits.
Arthritis Rheum. 1970; 13: 849- 857
74. Blake D.R., Gallagher P.J., Rotter A.R., Bell M.J., Bacon P.A.
The effect of synovial iron on the progression of rheumatoid disease.
Arthritis and Rheumatism 1984; 27: 495- 501
75. Hooiveld M.J.J., Roosendaal G., Berg van der H.M., Lafeber F.P.J.G., Bijjsma J.w.J
Cartilage damage as a result of Joint bleeding is a direkt effect of hydroxyl radical mediated chondrocyte damage.
Abstract
76. Andrews F.J., Blake D.R., Morris C.J.
Iron and inflammation.
In: de Sousa, M., Brock, J.H. (Hrsg.) Iron and immunity, cancer and Inflammation (1989). John Wiley& Sons Ltd, pp145- 175
77. Kaltwasser J.P.
Pathophysiologie und Klinik der Synovitis.
Aus: I. Scharrer, W. Schramm (Hrsg.)
25. Hämophilie- Symposium Hamburg 1994
Springer Verlag Berlin Heidelberg 1996: Seite107ff.
78. Kempis von, J.
Arthropathy in hereditary hemochromatosis.
Rheumatology 2001; 13: 80- 83
79. Barton J.C., Rothenberg B.E., Betroli L.F.B., Acton R.T.
Diagnosis of hemochromatosis in family members of probands: A comparison of phenotyping and HFE genotyping.
Genetics in Medicine, 1999;1(3):89- 93
80. Mapp P.J., Stevens C.R., Blake D.R.
The physiology of the joint and ist disturbance in inflammation.
Aus: Maddison, P.J., Isenberg, D.A., Glass, D.N. (Hrsg.)
Oxford textbook of rheumatology; Vol 1: 256- 268
Oxford Univ. press; Oxford, New York, Tokio

81. Adams P.C., Deugnier Y., Moirand R., Brissot P.
The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis.
Hepatology 1997 ;25:162- 166

8. Lebenslauf

Name: Arne Jörn Brecht
Geburtsdatum: 22.06.1967
Geburtsort: Hamburg

Eltern: Dr. med. Sibylle Ferner- Brecht, geb. Neumann
Dr. med. Dietrich Brecht

Familienstand: Verheiratet, zwei Kinder

Schulausbildung: 1973- 1977 Martin- Buber- Grundschule, Bielefeld
1977- 1986 Gymnasium Gernsheim
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst: 07/1986- 03/1988 im städtischen Alten- und Pflegeheim Gernsheim

Studium: 1988- 1995 Studium der Humanmedizin an der Universitätsklinik Frankfurt am Main

Abschluss: 3. Staatsexamen am 02.05.1995

Arzt im Praktikum: 1995 bis 1996 in der Abteilung für Infektiologie, Leiter Herr Prof. W. Stille, Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Frankfurt am Main
1996 Wechsel in die Medizinische Klinik V, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Leiter Prof. D. Fritze, des Klinikums Darmstadt

Assistenzarzt: Seit 1997 in der Med. Klinik V, Hämatologie/Onkologie, Leiter Prof. Dr. med. D. Fritze, des Klinikums Darmstadt

Seeheim-Jugenheim, den 26.03.2003

9. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Radiomorphologische Arbeiten zur Hämochromatose- Arthropathie am Handskelett bei
Patienten mit einer phänotypischen Hämochromatose

Im Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik III, Bereich Rheumatologie, des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe- Universität in Frankfurt am Main unter der Leitung von Prof. Dr. med. J.P. Kaltwasser mit Unterstützung durch Dr. med. Axel Braner und Dr. med. Sabine Wagner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Seeheim-Jugenheim, den 26.03.2003