

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Bereich Endokrinologie und Diabetologie  
Leiter: Prof. Dr. Dr. Peter Herbert Kann  
des Fachbereichs Medizin der Phillips-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg

# Systematische Untersuchung zur Prävalenz der Hämochromatose bei Patienten mit primär nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus



Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt  
von

Nadine Stracke  
aus Siegen  
2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg am 03.02.2011

Gedruckt mit  
Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Rothmund  
Referent: Prof. Dr. Dr. Kann  
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Lübbe

Meinen Eltern

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Geschichte	1
1.2	Definition	1
1.3	Epidemiologie	2
1.4	Klassifikation und Genetik	2
1.4.1	Hämochromatose Typ 1	3
1.4.2	Hämochromatose Typ 2	4
1.4.3	Hämochromatose Typ 3	4
1.4.4	Hämochromatose Typ 4	5
1.4.5	Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Hämochromatose-Typen	5
1.5	Pathophysiologie der Eisenüberladung	5
1.6	Klinik	7
1.7	Ziele der Arbeit	9
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1	Patientenkollektiv	15
2.2	Durchführung	15
2.3	Anamnese	15
2.4	Klinische Untersuchung	16
2.5	Laborparameter	16
2.5.1	Bestimmungsmethoden	16
2.6	Datenverarbeitung	17
2.7	Darstellung	17
2.8	Gruppendefinitionen	19
2.8.1.1	Definition Gruppe I	19
2.8.1.2	Definition Gruppe II	19
2.8.1.3	Definition Gruppe III	20
2.8.2.1	Definition Gruppe A	20
2.8.2.2	Definition Gruppe B	20
2.8.3.1	Definition Gruppe 1	20
2.8.3.2	Definition Gruppe 2	20

---

2.8.3.3	Definition Gruppe 3	21
2.8.3.4	Definition Gruppe 4	21
2.9	Statistische Methoden	21
2.10	Ethik	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1	Alter	27
3.2	Körpergröße	29
3.3	Gewicht	31
3.4	Bodymassindex	33
3.5	Innenrotation im Hüftgelenk	35
3.6	Lebergröße	37
3.7	Eisen	39
3.8	Ferritin	41
3.9	Transferrin	43
3.10	Transferrinsättigung	45
3.11	Geschlecht	47
3.12	Gelenkschmerz	49
3.13	Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität bis einschließlich Ellenbogengelenk	52
3.14	Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens	55
3.15	Gelenkschmerz in der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk	58
3.16	Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks	61
3.17	Generalisierte Schmerzen	64
3.18	Zyklus - bzw. Potenzstörungen	67
3.19	Unerfüllter Kinderwunsch	69
3.20	Lebererkrankung	71
3.21	Herzschwäche	75
3.22	Luftnot oder Knöchelödeme	77
3.23	Hautpigmentierung	79
3.24	Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken	82
3.25	Krepitation im Kniegelenk	85

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>88</b>
4.1	Merkmalsausprägungen	88
4.1.1	Alter	88
4.1.2	Körpergröße	89
4.1.3	Gewicht	90
4.1.4	Bodymassindex	91
4.1.5	Innenrotation im Hüftgelenk	91
4.1.6	Lebergröße	92
4.1.7	Eisen	93
4.1.8	Ferritin	94
4.1.9	Transferrin	95
4.1.10	Transferrinsättigung	96
4.1.11	Geschlecht	97
4.1.12	Gelenkschmerz	99
4.1.13	Zyklus - bzw. Potenzstörungen	102
4.1.14	Unerfüllter Kinderwunsch	103
4.1.15	Lebererkrankung	104
4.1.16	Herzschwäche	105
4.1.17	Luftnot oder Knöchelödeme	107
4.1.18	Hautpigmentierung	108
4.1.19	Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken	109
4.1.20	Krepitation im Kniegelenk	111
4.2	Stärken und Schwächen	111
4.3	Schlussfolgerungen	113
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>114</b>
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>116</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>127</b>
7.1	Patienteninformation	127
7.2	Einwilligungserklärung	130
7.3	Untersuchungsbogen	132
7.4	Abkürzungsverzeichnis	134

## 1 Einleitung

### 1.1 Geschichte

Bereits im Jahr 1865 beschrieb Trousseau das Syndrom der Leber- und Bauchspeicheldrüsenvernarbung, er sah damals jedoch noch keine Verbindung mit dem Eisen. 1871 schrieb Troisier über den Zusammenhang von Zuckerkrankheit und braunen Hautverfärbungen sowie Vernarbungen und auffallende Verfärbungen der Leber. Er benutzte erstmals den Begriff „Bronzediabetes“. 1889 widmete sich von Recklinghausen als Erster der Eisenfärbung im Gewebe von Menschen. Er entdeckte bei einigen Patienten eine hohe Eisenspeicherung und gab der Erkrankung den Namen: „Hämochromatose“ [74]. 1935 erklärte Sheldon nach ausführlichen Untersuchungen von Hämochromatosepatienten, dass die Krankheit Folge einer erhöhten Eisenaufnahme im Darm ist und es sich dabei um eine angeborene Störung des Stoffwechsels handelt [59]. 1946 führte Davis die erste Leberbiopsie durch, um das Eisen nachzuweisen. 1952 teilten Davis und Arrowsmith mit, dass sie einige Patienten, bei denen sie Hämochromatose festgestellt hatten, erfolgreich mit Aderlässen behandelt hatten. 1975 vermutete Simon, dass es eine Verbindung gebe zwischen einem erblichen Merkmal (HLA-A3) und der Hämochromatose [80]. 1985 konnte Niederau zeigen, dass Patienten, die rechtzeitig einer Aderlasstherapie zugeführt wurden, wieder normale Eisenwerte erreichen konnten und keine Leberzirrhose entwickelten. Ihre Lebenserwartung war die gleiche wie bei Patienten ohne Hämochromatose [64]. 1996 entdeckte Feder das Hämochromatose-Gen, das HFE getauft wurde. Er fand zwei Variationen dieses Gens: Cys 282 Tyr und His 63 Asp [63].

### 1.2 Definition

Bei der hereditären Hämochromatose handelt es sich um eine angeborene Erkrankung des Eisenstoffwechsels, die zu einer abnormen Erhöhung der intestinalen Eisenresorption führt. Sie zählt zu den häufigsten vererbten Stoffwechselerkrankungen und folgt dem autosomal-rezessiven Erbgang. Die Prävalenz der Erkrankung liegt in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit der untersuchten Population zwischen 0,00004 und 0,5 Prozent (siehe 1.3).

### 1.3 Epidemiologie

Ziel einer Studie von Adams et al [1] war ein Screening auf Hämochromatose und Eisenüberladung in einer Population, die sich aus einer Vielzahl ethnischer Untergruppen zusammensetzt. Zu diesem Zweck wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren an fünf Zentren in Nordamerika (Washington, D.C.; Birmingham, Alabama; Irvine, California; Portland, Oregon und Honolulu) und auch in London und Ontario insgesamt 101.168 Patienten untersucht. Die Patienten stammten aus der medizinischen Grundversorgung, wurden jedoch auch in Blutentnahmelaboren rekrutiert. Zunächst wurden die Patienten befragt, woher sie über die Studie informiert worden sind und ob bei ihnen die Diagnose Eisenüberladung oder Hämochromatose bereits gestellt worden ist. Danach wurde bei allen Patienten Serumferritin, Transferrinsättigung und ein eventuelles Vorliegen der Mutationen C282Y und H63D bestimmt. Um einen Fehler durch familiäre Häufung zu vermeiden, wurden die Patienten, die durch Familienmitglieder auf die Studie aufmerksam gemacht wurden, vor Auswertung der Daten ausgeschlossen, sodass schließlich 99.711 Teilnehmer übrig blieben. Die Auswertung aufgeschlüsselt nach ethnischer Zugehörigkeit zeigte, dass die Prävalenz der Hämochromatose in der weißen Bevölkerung mit 0,44 Prozent deutlich höher liegt als in der Gruppe der Ureinwohner Nordamerikas mit einer Prävalenz von 0,11 Prozent. In der lateinamerikanischen Bevölkerung fand man eine Prävalenz von 0,027 Prozent, in der schwarzen Bevölkerung eine Prävalenz von 0,014 Prozent und unter den Asiaten eine Prävalenz von 0,00004 Prozent. Eine andere Arbeit von Pietrangelo et al. [71] fand heraus, dass durchschnittlich unter 200 zufällig untersuchten Nordeuropäern ein Patient an Hämochromatose erkrankt ist. In der kaukasischen Bevölkerung findet man einen Hämochromatosepatienten unter 230 Routineuntersuchungen [1]. Balan et al. [10] untersuchte 12.258 Patienten an der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, und fand unter ihnen eine Prävalenz für Hämochromatose von 0,033 Prozent. Phatak et al. [70] fand unter seinen 16.031 untersuchten Patienten aus Rochester, New York und Umgebung eine Prävalenz von 0,45 Prozent für Hämochromatose.

### 1.4 Klassifikation und Genetik

Seit 1976 ist bekannt, dass die genetische Grundlage für die hereditäre Hämochromatose eng mit dem HLA-A3 Locus auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 assozii-

iert ist [81]. Das verantwortliche Gen (HFE) kodiert ein MHC-1 ähnliches Protein, das zusammen mit  $\beta$ 2-Mikroglobulin an den Transferrinrezeptor bindet und so die Transferrin-vermittelte Eisenresorption im Dünndarm reguliert. 1996 wurde eine Missense-Mutation im Bereich des Histokompatibilitätskomplexes Klasse 1 identifiziert [32], die durch einen Austausch von Cystein nach Tyrosin an der 282. Aminosäure bedingt ist (C282Y). Sie ist bei 80-90% der Hämochromatosepatienten vorhanden [51, 17, 50, 23, 66]. Eine zweite gefundene Missense-Mutation resultiert aus dem Austausch von Histidin nach Asparagin an der 63. Aminosäure, sie ist jedoch nur bei 5% der Patienten zu finden (H63D) [51, 17, 50, 23, 66]. Erst später entdeckte man noch eine Mutation aufgrund eines Aminosäureaustausches von Serin nach Cystein an der 65. Position (S65C) [62]. Nach derzeitigem Wissensstand wird die Hämochromatose bedingt durch ihren heterogenen genetischen Ursprung wie folgt klassifiziert:

#### **1.4.1 Hämochromatose Typ 1**

Es handelt sich um eine autosomal rezessive Form der Hämochromatose, die sich im Erwachsenenalter manifestiert. Ihr liegt ein Gendefekt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 in Form einer C282Y-Mutation, einer H63D-Mutation oder einer S65C-Mutation zugrunde [32, 51, 17, 50, 23, 66, 62]. In verschiedenen Studien aus Australien, Italien, Frankreich und Amerika wurde gezeigt, dass 69-100% der Hämochromatose-patienten homozygote Träger der C282Y-Mutation sind. 4-7% der Patienten sind „compound heterozygot“; sie tragen auf einem Allel die C282Y-Mutation und gleichzeitig auf dem zweiten Allel die H63D-Mutation [17]. 1% der Patienten sind homozygote Träger der H63D-Mutation [6]. 3-10% der Patienten sind heterozygot für das Merkmal C282Y beziehungsweise für das Merkmal H63D [38]. Es steht in diesem Zusammenhang die Vermutung im Raum, dass bei diesen Patienten noch weitere Mutationen vorhanden sein müssen, damit sich die Erkrankung phänotypisch manifestiert. Eine dieser soll die S65C-Mutation sein [62]. Bei 5-7% der klinisch an Hämochromatose erkrankten Patienten findet sich weder die C282Y-Mutation noch die H63D-Mutation [17, 62, 38]. Untersuchungen, die zunächst eine genetische Testung vornahmen und im zweiten Schritt das Vorhandensein klinischer Zeichen einer Hämochromatose überprüften, fanden heraus, dass alle Patienten mit homozygotem C282Y Genotyp auch laborchemisch das Bild einer Eisenüberladung zeigten. Patienten, deren Genotyp ein compound heterozygoten Muster bot, zeigten

in 60% der Fälle eine mittelgradige Eisenüberladung, während 35% über normale Eisenspeicher verfügten [61]. Die genaue Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp ist noch nicht lückenlos aufgeklärt, es lässt sich bisher auch noch nicht genau abschätzen, welche Konsequenz ein Genotyp H63D/wild type oder ein Genotyp H63D/H63D hat.

#### **1.4.2 Hämochromatose Typ 2**

Dies ist ebenfalls eine autosomal rezessive Form der Hämochromatose, die sich jedoch schon in der Kindheit manifestiert und daher als juvenile Hämochromatose bezeichnet wird [19]. Der Hämochromatose Typ 2A liegt eine Mutation des HJV-Gens, welches auf dem langen Arm des Chromosoms 1 lokalisiert ist, und seines Genprodukts Hemojuvelin zugrunde. Bei der Hämochromatose Typ 2B findet sich eine Mutation des HAMP-Gens und damit einer Veränderung im Genprodukt Hepcidin [47]. Dieses Gen befindet sich auf dem Chromosom 19. Hemojuvelin wird in Leber, Herz und Skelettmuskel exprimiert, beeinflusst dort die Expression von Hepcidin und führt über diesen Mechanismus zu einer erhöhten intestinalen Eisenabsorption sowie zu Eisenablagerung in Parenchymzellen [19, 56]. Klinische Symptome wie Hypogonadismus und Herzerkrankung entwickeln sich typischerweise vor dem 30. Lebensjahr, die Erkrankung verläuft gewöhnlich progredient und führt unbehandelt zum frühen Tod durch Herzversagen [94]. Die Überlebenszeit liegt ohne adäquate Therapie zwischen wenigen Wochen [21] und mehreren Jahren [11].

#### **1.4.3 Hämochromatose Typ 3**

Die Hämochromatose Typ 3 wird verursacht durch eine Mutation auf dem langen Arm des Chromosoms 7 und führt in homozygoter Ausprägung zur Inaktivierung von Transferrinrezeptoren vom Typ 2 [72, 22]. Der Erbgang dieser Mutation ist ebenfalls autosomal rezessiv, die klinische Ausprägung ähnelt der der klassischen Hämochromatose (ebenfalls Manifestation im Erwachsenenalter) und ist zum Teil noch ausgeprägter [54].

#### **1.4.4 Hämochromatose Typ 4**

Bei der Hämochromatose Typ 4 handelt es sich um eine autosomal dominante Form der Erkrankung, die sich auch hier im Erwachsenenalter manifestiert. Eine Veränderung auf dem langen Arm des Chromosoms 2 führt zu einer Mutation des Gens SLC11A3 und dessen Genprodukts Ferroportin 1 [67]. Dieses Protein sitzt an der basolateralen Enterozytenmembran und spielt eine Rolle beim Transport des resorbierten Eisens aus dem Darm in die Blutbahn [96, 77].

#### **1.4.5 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Hämochromatose-Typen**

Die bis zum jetzigen Zeitpunkt veröffentlichten Studien beschreiben für die Normalbevölkerung eine Prävalenz der homozygoten C282Y-Mutation von 0,2%. Heterozygote Merkmalsträger werden mit einer Häufigkeit von 4-9% gefunden, die compound heterozygote Mutation C282Y/H63D findet sich bei 2% der Normalbevölkerung. Insgesamt deutlich häufiger in der Normalbevölkerung findet man die Mutation H63D mit 3% in homozygoter Ausprägung sowie mit 17% in heterozygoter Ausprägung.

Betrachtet man nur das Kollektiv der Hämochromatosepatienten, weisen 80-90% dieser Menschen homozygote C282Y-Mutationen auf. Das compound-heterozygote Merkmal ist hier mit einer Wahrscheinlichkeit von 4-5% zu finden, heterozygote C282Y-Mutationsträger kommen in 1% der Fälle vor [94].

Die Prävalenzen der übrigen Mutationen, die als Ursache für das Auftreten der Eisenüberladung betrachtet werden, sind bis dato weder in der Normalbevölkerung noch in der Gesamtheit der Hämochromatosepatienten bekannt. Kenntnis über diese weiteren Mutationen erlangten die Wissenschaftler anhand von Fallberichten.

### **1.5 Pathophysiologie der Eisenüberladung**

Der durchschnittliche Eisengehalt des Körpers beträgt beim gesunden Menschen 3-4 g. Den größten Anteil daran stellt das Hämoglobin in den Erythrozyten mit etwa 2,5 g, gefolgt von eisenhaltigen Proteinen wie dem Myoglobin, verschiedenen Cytochromsystemen und der Katalase, die zusammen circa 400 mg Eisen enthalten. Des Weiteren zirkulieren in der Blutbahn 3-7 mg an Transferrin gebundenes Eisen, außerdem existiert Eisen in den Speicherformen Ferritin oder Hämosiderin. Die Menge des vorwiegend in Leber, Milz und Knochenmark gespeicherten Eisens beträgt

beim Mann durchschnittlich 1 g. Bei der Frau entstehen durch die Periode, durch Schwangerschaften und Entbindungen sowie die Stillzeit größere Eisenverluste von etwa 0,5 bis 1 mg pro Tag, sodass hier der Eisenspeicher weniger als 1 g Eisen beinhaltet [27]. Der Gesamteisengehalt des Körpers reguliert sich ausschließlich über die Menge der intestinalen Eisenresorption, da keine Möglichkeit besteht, einmal aufgenommenes Eisen aktiv aus dem Organismus auszuschleiden [33]. Durch Transpiration, Abschilferung von Hautzellen und Verlust kleinerer Blutmengen im Intestinaltrakt verliert der Mensch täglich etwa 1 mg Eisen. Dieses Defizit wird vollständig ausgeglichen durch die tägliche Aufnahme von 10% des Gesamteisengehalts der Nahrung, der in der westlichen Überflussgesellschaft etwa 10-20 mg beträgt [44]. In der Situation eines Eisenmangels kann die Absorptionsrate auf bis zu 25% des angebotenen Eisens erhöht sein, hat damit aber ihre maximale Steigerung erreicht [40]. Auf Grund dieser Tatsache entsteht beim gesunden Menschen eine Eisenüberladung in den seltensten Fällen durch exzessive diätetische Eisenzuführung, häufiger dagegen iatrogen durch multiple Bluttransfusionen. Auf molekularer Ebene ist das „iron responsive element binding protein (IRE-BP)“ maßgeblich an der Regulation der Eisenaufnahme in die Zellen beteiligt [87]. Es befindet sich auf der mRNA für Ferritin und dem Transferrinrezeptor. In Anwesenheit von Eisen in der Zelle dissoziiert es von der mRNA des Ferritins und beschleunigt dadurch dessen Synthese. Gleichzeitig destabilisiert es die mRNA des Transferrinrezeptors, der die Aufnahme von Eisen in die Zellen ermöglicht, und verhindert dadurch, dass noch mehr Eisen in die Zelle geschleust wird. Bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose ist der transferrinvermittelte Resorptionsvorgang im Dünndarm gestört. Des Weiteren hat der Füllungszustand der Eisenspeicher keinen regulierenden Einfluss auf die intestinale Eisenresorption [57, 82]. Diese Menschen resorbieren täglich 2-4 mg Eisen - drei Mal mehr als zur Aufrechterhaltung konstant gefüllter Eisenspeicher notwendig ist. Diese 3 mg Eisenüberschuss pro Tag summieren sich in einem Jahr zu 1 g und führen nach etwa 20 Jahren zur Manifestation klinischer Merkmale der Hämochromatose an verschiedenen Organsystemen. Mit steigendem Eisengehalt des Körpers steigt der Anteil des im Blut zirkulierenden mit Eisen gesättigten Transferrins. Bei weiterer Eisenaufnahme zirkuliert auch nicht an Transferrin gebundenes Eisen im Blut und es kommt zu einer Eisenüberladung insbesondere der Zellen, die eine große Anzahl Transferrinrezeptoren auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Kardiomyozyten, Hepatozyten, Parenchymzellen der Gona-

den, der Hypophyse [21, 11] und der Schilddrüse sowie um die pankreatischen Inselzellen [65]. Bestimmte Stoffwechselprozesse generieren im Zuge der Eisenüberladung eine erhöhte Produktion von freien Sauerstoffradikalen, die durch Oxidation von Lipiden, Proteinen und DNA/RNA zur direkten Gewebeschädigung führen [55]. An dieser Stelle sei noch kurz die Hämochromatose aufgrund einer Sichelzellanämie erwähnt. Die Erkrankung zeigt ein der Hämochromatose phänotypisch ähnliches Bild, ist aber auf einen anderen Pathomechanismus zurückzuführen [4]. Eine ebenfalls autosomal rezessiv vererbte Genmutation führt zu einer veränderten Globinkettensynthese, sodass ein Hämoglobin (HbS) entsteht, dessen Löslichkeitseigenschaften im Vergleich zum normalen Hämoglobin verändert sind. Gehäufte Membranschäden an den Erythrozyten führen zu intravasalen Hämolysen und gipfeln in einer hämolytischen Krise, bei der es zu starken transfusionsbedürftigen Abfällen der Hämoglobinkonzentration im Blut kommen kann [48]. Die therapeutischen Bluttransfusionen können, wie oben erwähnt, auch zur Eisenüberladung des Organismus führen [91,58]. Die Prävalenz der Sichelzellanämie wird mit 20-40% für die Bevölkerung im tropischen Afrika beziffert, 5-10% der schwarzen Bevölkerung Amerikas sind heterozygote Anlagenträger [40].

## 1.6 Klinik

Im Gegensatz zur transfusionsbedingten Eisenüberladung wird Eisen im Zuge der hereditären Hämochromatose primär in den Parenchymzellen und erst sekundär in den Zellen des retikuloendothelialen Systems deponiert. Bei der klinischen Manifestation können daher unterschiedliche Organsysteme betroffen sein. Folgende Häufigkeitsangaben sind einer Studie, die 251 im Zeitraum von 1959 - 1992 in Düsseldorf diagnostizierte Hämochromatosepatienten umfasst, entnommen [65]. 75% der Hämochromatosepatienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberfunktionsstörung auf. Fortschreitende Schädigung der Hepatozyten durch Eisenüberladung ist assoziiert mit erhöhten Leberenzymen, Hepatomegalie, Fibrose und letzten Endes Leberzirrhose. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Schädigung relativ häufig durch eine Eisenentspeicherung des Körpers abgemildert werden kann. 26% der Patienten, deren Leberzirrhose hämochromatotischen Ursprungs war, zeigten auf die Entspeicherungstherapie eine deutliche Verbesserung ihrer Klinik bis hin zum Verschwinden bereits vorhandener Varizen, während dies nur bei 5% der Zirrho-

tiker anderen Ursprungs der Fall war. Die ernsthafteste Komplikation der Leberzellschädigung durch Eisenüberladung ist die Entwicklung des hepatozellulären Karzinoms. Das Risiko für Hämochromatosepatienten, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln ist 20 Mal höher als in der Normalbevölkerung. 70% der Hämochromatosepatienten wiesen bei Diagnosestellung eine Hyperpigmentierung der sonnenexponierten Hautareale auf, die durch vermehrte Ablagerung von Eisen und Melanin hervorgerufen wird. 45% der männlichen Patienten klagten über Potenzprobleme. Durch Eisenablagerungen in der Hypophyse sinkt der Serumspiegel von Hormonen wie Follikel stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH), was zu der Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus führen kann. Verminderte Serumspiegel von Wachstumshormon (GH) können ebenfalls gefunden werden, wobei in einer Untersuchung von Hempenius et al. der hypogonadotrope Hypogonadismus die häufigste endokrinologische Abnormität der Hämochromatose darstellt [39]. Die Hauptsymptome sind abnehmende Libido und Potenzstörungen, 25 - 50% der Männer mit hypogonadotropem Hypogonadismus zeigten eine signifikant erniedrigte Knochendichte im Sinne einer Osteoporose. 44% der Patienten boten Arthralgien, die wahrscheinlich Folge der Produktion freier Sauerstoffradikale und Ablagerung von Kalziumpyrophosphatdihydratkristallen sind. Man beobachtete, dass das Ausmaß der Eisenüberladung nicht mit dem Ausmaß der radiologischen Veränderungen korrelierte. Charakteristischerweise boten die Patienten stechende Schmerzen in den kleinen Gelenken der Hand, im Besonderen waren die Metacarpophalangealgelenke des 2. und 3. Fingers betroffen, im weiteren Verlauf der Erkrankung dehnten sich die Beschwerden auf die großen Gelenke Knie, Hüfte und Schulter aus. 31% der Patienten zeigten bei Diagnosestellung Schädigungen des Herzens durch Eisenablagerungen in den Herzmuskelzellen in Form von Rhythmusstörungen, dilatativer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz. 48% der Patienten litten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einem Diabetes mellitus. Eine von Sun et al. veröffentlichte Studie fand heraus, dass erhöhte Ferritinspiegel unabhängig vom Vorhandensein einer Adipositas als Risikofaktor für das Auftreten von sowohl Diabetes mellitus als auch dem metabolischen Syndrom fungieren [83]. Durch Eisenablagerungen werden recht selektiv die pankreatischen B-Zellen geschädigt, die Konsequenz ist eine reduzierte Ausschüttung von Insulin und C-Peptid, die A-Zellen bleiben weitgehend funktionstüchtig. Daraus resultiert häufig ein primär nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus, der im weiteren Verlauf der Erkrankung insulinpflichtig

werden kann. In der neuen nosologischen Klassifikation des Diabetes mellitus wird diese Variante als Typ III C deklariert (siehe Tabelle I) [42].

I	Typ 1-Diabetes:	A	Immunologisch vermittelt: B-Zellzerstörung, absoluter Insulinmangel
		B	Idiopathisch (in Europa selten): B-Zellzerstörung, absoluter Insulinmangel
II	Typ 2-Diabetes:		Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel,
III	andere spezifische Diabetes-Typen	A	genetischer Defekt der B-Zellfunktion: Chromosom 20, HNF-4a: früher MODY 1 Chromosom 7, Glukokinase: früher MODY 2 Chromosom 12, HNF-1a: früher MODY 3 Mitochondriale DNA. Früher MIDD
		B	Genetische Defekte der Insulinwirkung: Typ A Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson- Mendenhall-Syndrom, lipatropischer Diabetes
		C	Erkrankungen des exokrinen Pankreas: Pankreatitis/Trauma, Pankreatektomie, Neoplasie, zystische Fibrose, <b>Hämochromatose</b> , fibrosierend verkalkende Pankreopathie
		D	Endokrinopathien: Akromegalie, Cushing-Syndrom, Glukagonom, Phäochro- mozytom, Hyperthyreose, Somatostatinom Aldosteronom
		E	Medikamenten- oder chemikalieninduziert: Vacor, Pentamidin, Nikotinsäure, Glukokortikoide, Schild- drüsenhormone, Diazoxid, b-adrenerge Agonisten, Thiazide, Alpha-Interferon, Phenytoin
		F	Infektionen kongenitale Rötelninfektion, Zytomegalievirus
		G	Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes: „Stiff-Person“-Syndrom, Antiinsulinrezeptorantikörper
		H	andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome: Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom, Wolfram-Syndrom, Friedreich Ataxie, Porphyrie, Prader-Willi-Syndrom, Dystrophia myotonica, Chorea Huntington, Lawrence-Moon-Biedl-Syndrom
IV	Gestationsdiabetes		

Tabelle I: Neue nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus (American Diabetes Association 1997, übernommen von der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2000)

## 1.7 Ziele der Arbeit

Ziel war es zu klären, wie häufig in einem untersuchten Kollektiv nicht selektierter primär nicht insulinpflichtiger Diabetiker mit einer bislang nicht bekannten Hämoch-

romatose zu rechnen ist, und welche klinischen Indikatoren zu einer weitergehenden Diagnostik Anlass geben sollten.

Das Kollektiv dieser Untersuchung wurde aus den in der endokrinologisch - diabetologischen Institutsambulanz der Unikliniken Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg behandelten primär nicht insulinpflichtigen Diabetespatienten rekrutiert. Screeninguntersuchungen einer solchen Patientengruppe sind insofern sinnvoll, als dass unter anderem bereits eine italienische Studie von Conte et al. in einem Kollektiv bestehend aus 894 vorwiegend Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten eine mit 1,3% sechsmal so hohe Prävalenz für Hämochromatose gegenüber der Normalbevölkerung fand [26]. Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung einer Screeninguntersuchung auf das Vorliegen der Erkrankung Hämochromatose beinhalten die Untersuchung verschiedener Eisenstoffwechselfparameter, radiologische Methoden, Leberbiopsierung, genetische Testung und das Beobachten der Reaktionen des Organismus auf eine Phlebotomietherapie. Als Eisenstoffwechselfparameter bietet sich unter Anderem die Untersuchung des Serumeisens an. In einem Referenzbereich von 8-33  $\mu\text{mol/l}$  für Männer bzw. 5-30  $\mu\text{mol/l}$  für Frauen besteht laut einem Bericht von Bassett et al. ein positiv prädiktiver Wert von 61% und ein negativ prädiktiver Wert von 87% [12]. Der Ferritinwert hat aufgrund der Tatsache, dass er auch im Rahmen eines unspezifischen Entzündungsgeschehens erhöht sein kann, für sich betrachtet keine hohe Aussagekraft. Der Referenzbereich liegt bei 30-400  $\mu\text{g/l}$  für Männer und 15-400  $\mu\text{g/l}$  für Frauen. Als wichtigster Parameter für den Eisenstoffwechsel konnte die Transferrinsättigung etabliert werden. Bei einem Referenzbereich von 16-45% für Männer und Frauen hat dieser Wert eine Sensitivität von 0,92 und eine Spezifität von 0,93 sowie einen positiven prädiktiven Wert von 74% und einen negativen prädiktiven Wert von 93%. Eine zusätzliche Aufwertung erfährt die Aussagekraft dieses Parameters durch die Kombination mit dem Parameter Ferritin; hierdurch erhöht sich der negativ prädiktive Wert auf 97% [12, 30]. Der Referenzbereich für Transferrin liegt in dieser Studie bei 2,0-3,6 g/l, einen positiven beziehungsweise negativen prädiktiven Wert sowie eine Sensitivität beziehungsweise Spezifität kann der gegenwärtigen Literatur nicht entnommen werden. Mehrheitlich wird jedoch die These der Hypotransferrinämie bedingten Eisenüberladung im Zusammenhang mit einer Veränderung des Transferrinspiegels vertreten.

Die radiologischen Möglichkeiten eine Eisenüberladung zu diagnostizieren bestehen in der Durchführung von CT- und MRT-Untersuchungen. Die überdurchschnittliche

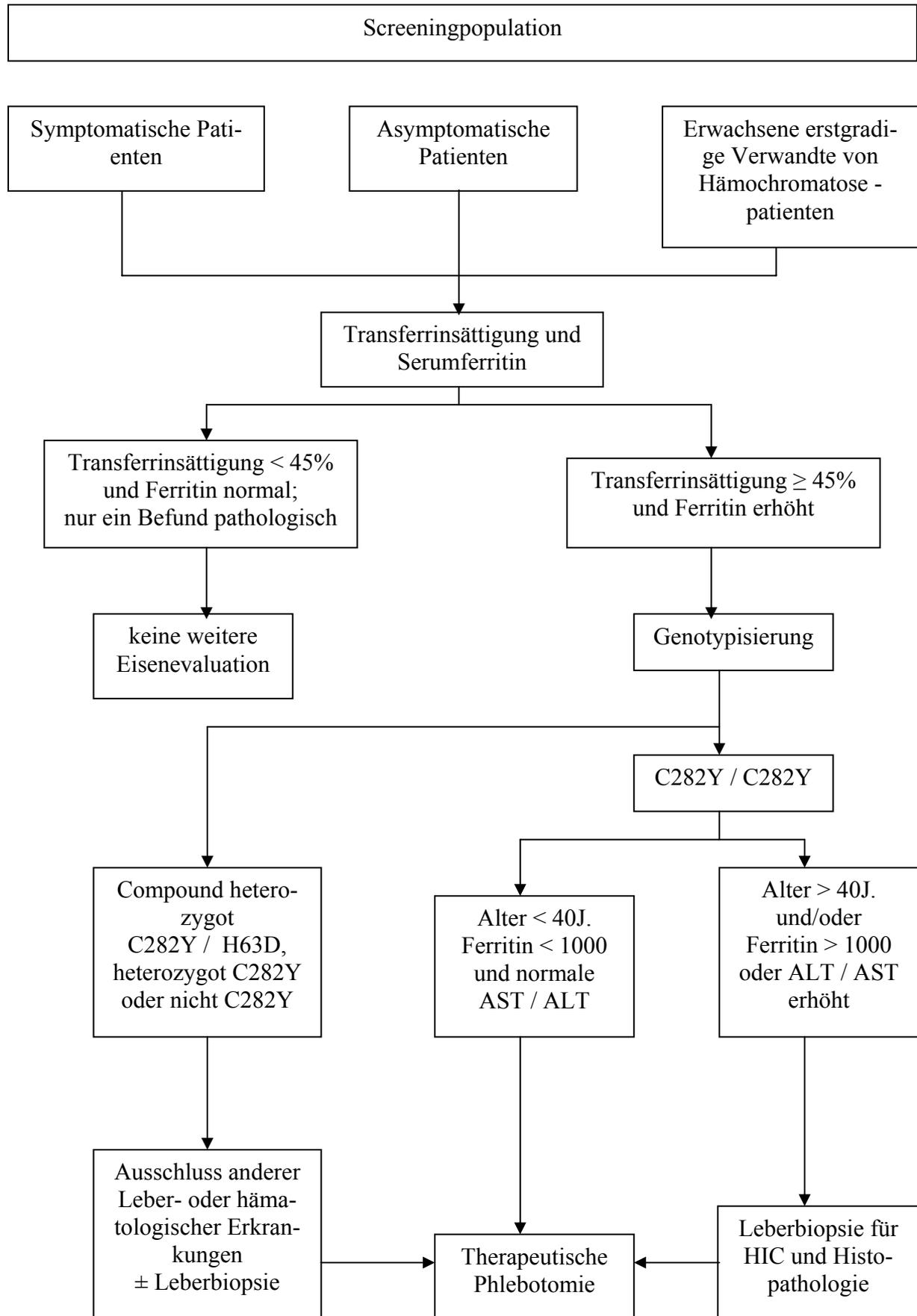
Speicherung von Eisen in Herz und Leber kann so sichtbar gemacht werden, allerdings muss davon ausgegangen werden, dass zu diesem Zeitpunkt bereits Schäden an den betroffenen Organen entstanden sind.

Die Leberbiopsie erlaubt durch histologische Aufarbeitung eine Aussage über den Grad der Fibrosierung, die Berliner Blau-Reaktion macht den Grad der Eisenüberladung sichtbar. Weiterhin kann das Lebergewebe direkt auf seinen Eisengehalt untersucht werden (hepatic iron content = HIC). Der Normalwert liegt bei  $<36 \mu\text{mol}$  Eisen pro g Trockengewicht der Leber. Werte über  $71 \mu\text{mol/g}$  deuten auf eine homozygote Hämochromatose hin. Dividiert man den HIC durch das Alter des Patienten, erhält man den hepatischen Eisenindex (hepatic iron index = HII). Werte  $>1,9 \mu\text{mol/g/Jahr}$  sind vereinbar mit einer Hämochromatose, jedoch nicht beweisend [7].

Die Reaktionen des Organismus auf die Aderlasstherapie zu beobachten kann ebenfalls als diagnostisches Mittel herangezogen werden. Durch die Entnahme von 500 ml Blut wird dem Körper 200-250 mg Eisen entzogen. Ein wöchentlicher Aderlass wird daher einen gesunden Menschen mit 1 g Eisenspeicher spätestens nach dem 5. Aderlass in den Eisenmangel führen, was sich in Form einer hypochromen mikrozytären Anämie äußern wird. Der Hämochromatosepatient wird erst nach dem 20. Aderlass ein langsames Schwinden seiner Eisenspeicher zeigen [8].

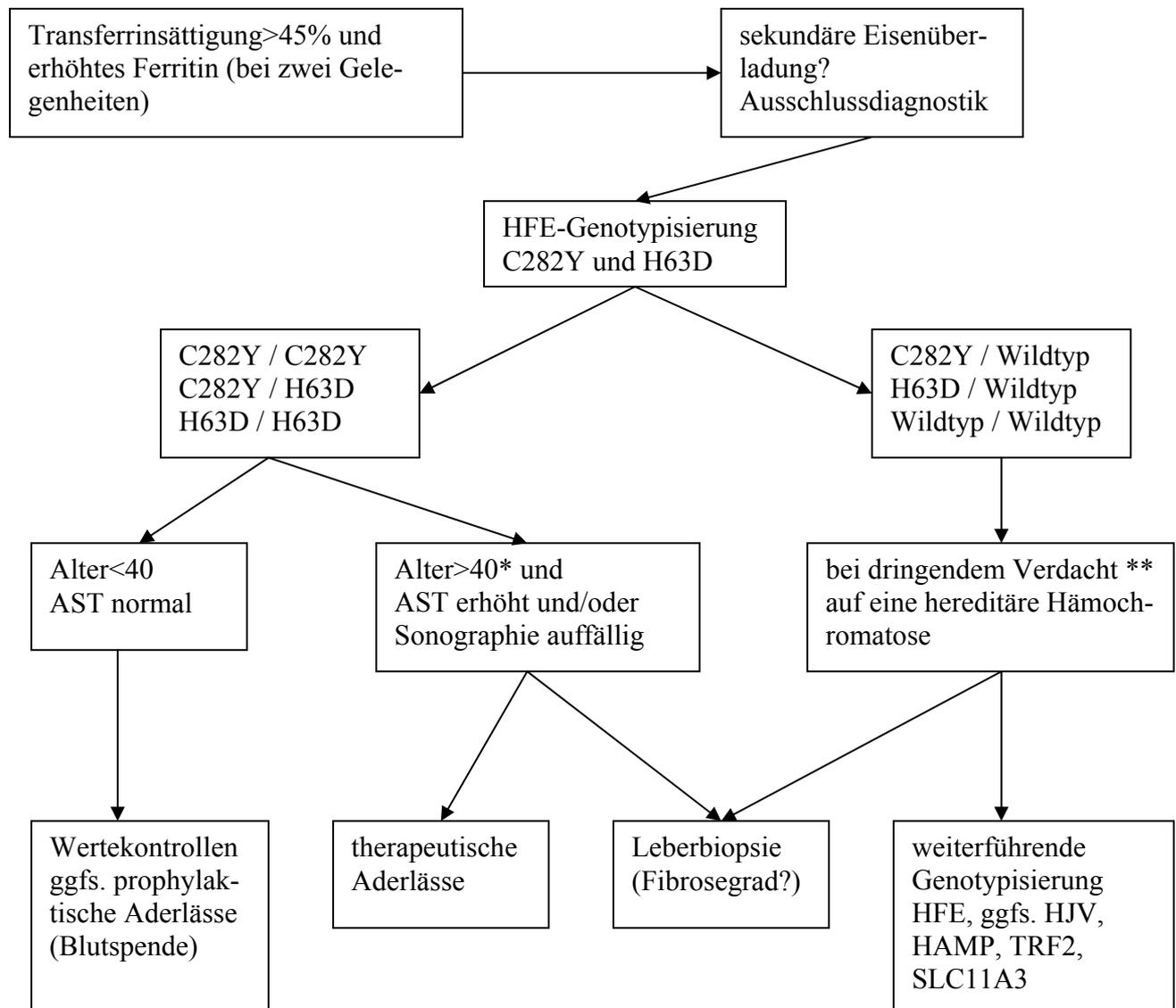
Die empfohlene zeitliche Abfolge der Untersuchungen wird anhand eines Flisschemas erstellt durch die American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) verdeutlicht [85]. Im ersten Diagnoseschritt empfiehlt sich eine Bestimmung von Serum-Ferritin und Transferrinsättigung. Sind die Testergebnisse unauffällig, das bedeutet liegt das Serumferritin im Referenzbereich von  $30\text{-}400 \mu\text{g/l}$  für Männer und  $15\text{-}400 \mu\text{g/l}$  für Frauen und liegt der Wert der Transferrinsättigung unter 45 %, erfolgen keine weiteren Untersuchungen. In diesen Fällen ist das Vorliegen einer Hämochromatose sehr unwahrscheinlich und nahezu ausgeschlossen. Bewegt sich nur einer der beiden Parameter oberhalb des Cut-off, wird ebenfalls nicht weiter untersucht. Sind beide Werte jedoch erhöht, schließt sich im zweiten Schritt eine genetische Testung auf das Vorliegen der beiden häufigsten Mutationen C282Y und H63D an. Beim Patienten mit C282Y homozygotem Genotyp werden nun das Alter, die Höhe der Transaminasen und nochmals das Serumferritin betrachtet. Ist der Patient älter als 40 Jahre, oder sind die Transaminasen Alaninaminotransferase (ALT) / Aspartataminotransferase (AST) oberhalb des Normbereichs und/oder beträgt der Ferritinwert mehr als  $1000 \mu\text{g/l}$ , wird eine Leberbiopsie mit Bestimmung der hepati-

schen Eisenkonzentration HIC und eine anschließende Histopathologie durchgeführt. Zeigt sich eine erhöhte hepatische Eisenkonzentration und eventuell auch ein fibrotischer Umbau des Lebergewebes, so soll der Patient der therapeutischen Phlebotomie zugeführt werden, da wahrscheinlich die Hämochromatose Ursache dieser Veränderungen ist. Ist der C282Y homozygote Patient noch keine 40 Jahre alt, hat er einen Ferritinwert kleiner 1000 µg/l und normale Leberenzymwerte, hat der Patient augenscheinlich noch keinen Endorganschaden an der Leber davongetragen, wird er direkt der therapeutischen Phlebotomie zugeführt. Im Fall eines compound heterozygoten Genotyps oder einer Heterozygotie C282Y/wild type oder einer anderen Mutation sollten andere Lebererkrankungen und hämatologische Ursachen ausgeschlossen werden, bevor eine Leberbiopsie in Erwägung gezogen wird. Daran anschließen kann sich je nach Biopsieergebnis ebenfalls die therapeutische Aderlasstherapie. Der Screeningalgorithmus vorgeschlagen von the American Association for the Study of Liver Diseases [85] empfiehlt zur Diagnostik der Hämochromatose folgenden Handlungspfad:



Handlungspfad 1: Screeningalgorithmus zur Diagnostik der Hämochromatose vorgeschlagen von the American Association for the Study of Liver Diseases

Die aktuelle AWMF-Leitlinie „Molekulare Diagnostik der hereditären Hämochromatose“ [47] empfiehlt folgenden Handlungsalgorithmus:



Handlungspfad 2: Diagnostik der Hämochromatose nach AWMF-Leitlinien

\* Bei Personen mit positivem Genotyp, die jünger als 40 sind, kann je nach Höhe der AST oder Auffälligkeit der Sonographie ebenfalls die Einleitung therapeutischer Aderlässe und gegebenenfalls die Durchführung einer Leberbiopsie notwendig sein, insbesondere bei sehr hohem Ferritin und Transferrinsättigung

\*\* Dringender Verdacht z. B. bei auffälliger Sonographie und erhöhter AST

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Es wurden alle Patienten aus der endokrinologisch-diabetologischen Institutsambulanz der Unikliniken Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, bei denen ein primär nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus bekannt war, eingeladen, an dieser Studie teilzunehmen. Insgesamt konnten 297 Patienten für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden, darunter 158 Männer und 139 Frauen im Alter von 30 bis 87 Jahren.

### **2.2 Durchführung**

In einem Aufklärungsgespräch wurden ihnen die an ihnen durchzuführenden Untersuchungen und deren theoretischer Hintergrund erläutert. Außerdem erhielt jeder Patient eine schriftliche Patienteninformation (siehe Anhang) und hatte Gelegenheit, weitere Fragen zu stellen. Nachdem alle Fragen der Patienten abschließend beantwortet waren, wurden sie gebeten, ihr Einverständnis bezüglich der Teilnahme an dieser Studie schriftlich auf einem separaten Einwilligungsbogen (siehe Anhang) zu dokumentieren. Eine zweite Ausführung dieses Einwilligungsbogens behielten die Patienten selbst. Das Widerruf der schriftlichen Einwilligungserklärung war jederzeit auch telefonisch möglich, von diesem Recht machte jedoch kein Patient Gebrauch.

### **2.3 Anamnese**

Zunächst wurden die klinischen Parameter Alter (in Jahren), Größe (in Zentimetern), Gewicht (in Kilogramm) und Geschlecht (männlich/ weiblich) eruiert. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden Informationen (siehe Anhang) zu weiteren klinischen Parametern wie dem Vorliegen von Gelenkschmerzen (ja/ nein), Potenz- bzw. Zyklusstörungen (ja/ nein), unerfülltem Kinderwunsch (ja/ nein), Lebererkrankungen (ja/ nein), Herzschwäche (ja/ nein) und Luftnot oder Knöchelschwellung (ja/ nein) erfasst. Wenn die Frage nach Gelenkschmerzen mit „Ja“ beantwortet

wurde, erfolgte die genaue Erfragung der Lokalisation; falls eine Lebererkrankung bekannt war, wurde die genaue Art der Erkrankung erfragt.

## **2.4 Klinische Untersuchung**

Die sich anschließende klinische Untersuchung legte besonderes Augenmerk auf folgende Aspekte:

- Beurteilung der Hautpigmentierung mittels Inspektion  
(unauffällige Hautfarbe/bräunlich getönter Teint)
- Palpation der Metakarpophalangealgelenke II und III  
(Druckschmerzhaftigkeit in mindestens einem Gelenk/ kein Druckschmerz)
- Palpation des Kniegelenkes während des Beugevorgangs  
(Krepitation in mindestens einem Kniegelenk/ keine Krepitation)
- Innenrotationsvermögen in den Hüftgelenken  
(Beurteilung mittels Winkelmesser in Grad (°) auf 5° genau)
- Lebergröße  
(Bestimmung durch Kratzauskultation in der Medioclavicularlinie, Messung in Zentimetern)

## **2.5 Laborparameter**

Zum Abschluss der Screeninguntersuchung erfolgte bei allen Teilnehmern eine Blutentnahme zur laborchemischen Bestimmung der Werte Serumeisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung. Im Falle, dass zwei oder mehr der vier Laborparameter eine Veränderung im Sinne einer Hämochromatose aufwiesen (erhöhtes Serumeisen, erhöhtes Ferritin, erhöhte Transferrinsättigung, erniedrigtes Transferrin), schloss sich eine genetische Screeninguntersuchung auf die Mutationen C282Y, H63D und S65C an.

### **2.5.1 Bestimmungsmethoden**

Zur Bestimmung von Eisen (FE) nach der Endpunktmethode wurden die Geräte Synchron LX20 / UniCel DXC800 der Firma Beckman Coulter (Krefeld, Deutschland)

benutzt, die im Messbereich 0 - 93,1 µmol/l eine Präzision von 1,3% für den Synchron LX20 und 1,4% für den UniCel DXC800 aufweisen.

Die quantitative Bestimmung von Ferritin (FER) mittels Chemilumineszenz-Immunoassay erfolgte am Gerät UniCel DXL800 der Firma Beckman Coulter (Krefeld, Deutschland). Im Messbereich 0,2-1500 µg/l ist eine Präzision von 7,65% angegeben.

Die Bestimmung von Transferrin (TRAN) mittels Photometrie erfolgte an den Geräten Synchron LX20 bzw. UniCel DXC800 der Firma Beckman Coulter (Krefeld, Deutschland). Für den Messbereich 0,7-8,5 g/l besteht eine Präzision von 1,5% bzw. 1,4%.

Die Transferrinsättigung (TFSA) wird berechnet nach der Formel:

$TFSA (\%) = Fe (\mu\text{mol/l}) : TRAN (\text{mg/dl}) \times 398$  [14, 15, 88].

Die Bestimmung der HFE-Genmutationen mittels FRET-Prinzip (fluorescence resonance energy transfer) erfolgte am Gerät Light Cycler™ der Firma Roche (Mannheim, Deutschland). Das Verfahren gliedert sich in Polymerasekettenreaktion mit anschließender Schmelzkurvenbestimmung unter Verwendung von HFE H63D+S65C ToolSet™ for LightCycler™ und HFE C282Y ToolSet™ for LightCycler™. [5]

## 2.6 Datenverarbeitung

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde das Softwareprogramm SPSS Version 11.5 für Windows herangezogen.

## 2.7 Darstellung

In der gesamten Arbeit sind Boxplot-Grafiken zur bildlichen Darstellung eines metrischen Merkmals - hier dem Alter - gewählt worden.

Abbildung I wird nun im Folgenden stellvertretend für alle Boxplot-Grafiken erläutert. Auf der X-Achse sind die drei definierten Gruppen von 1-3 aufgetragen, auf der Y-Achse ist das Alter von 0-100 in Jahren aufgetragen. Als dicke horizontal verlaufende Linie innerhalb des grau unterlegten Kastens ist hier der Median dieser Verteilung dargestellt, die T-förmigen Ausziehungen repräsentieren die Extremwerte, der grau unterlegte Teil der Grafik stellt den Bereich zwischen der 25. und der 75. Perzentile dar.

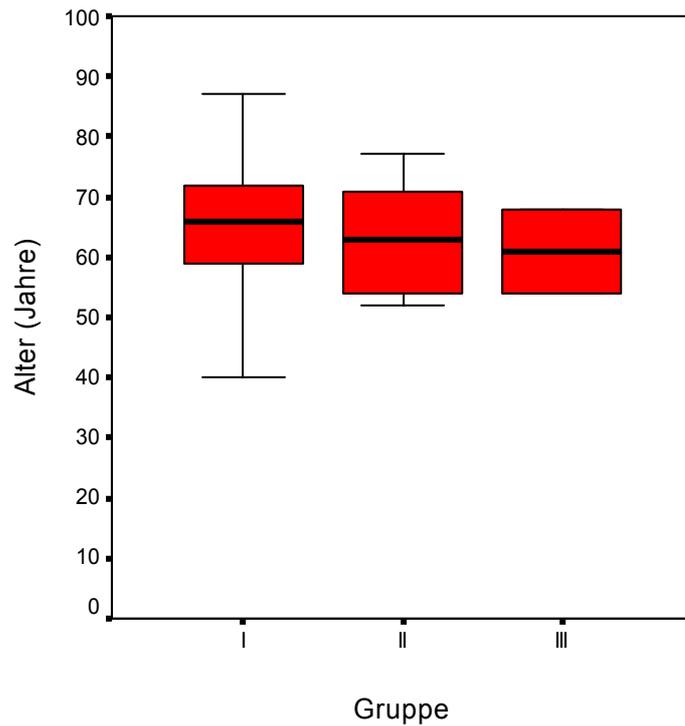


Abbildung I: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich des Alters

Für die Darstellung von parametrischen Merkmalen wie beispielsweise dem Geschlecht (Mann/ Frau) sind in dieser Arbeit Balkendiagramme verwendet worden. Abbildung II wird nun im Folgenden stellvertretend für alle Balkendiagramme erläutert. Auf der X-Achse sind die drei definierten Gruppen von I-III aufgetragen, auf der Y-Achse ist die Häufigkeit des jeweiligen Merkmals von 0-100% aufgetragen. Der Legende am rechten Rand der Abbildung ist anhand der Grauschattierung zu entnehmen um welche Merkmalsausprägung es sich handelt.

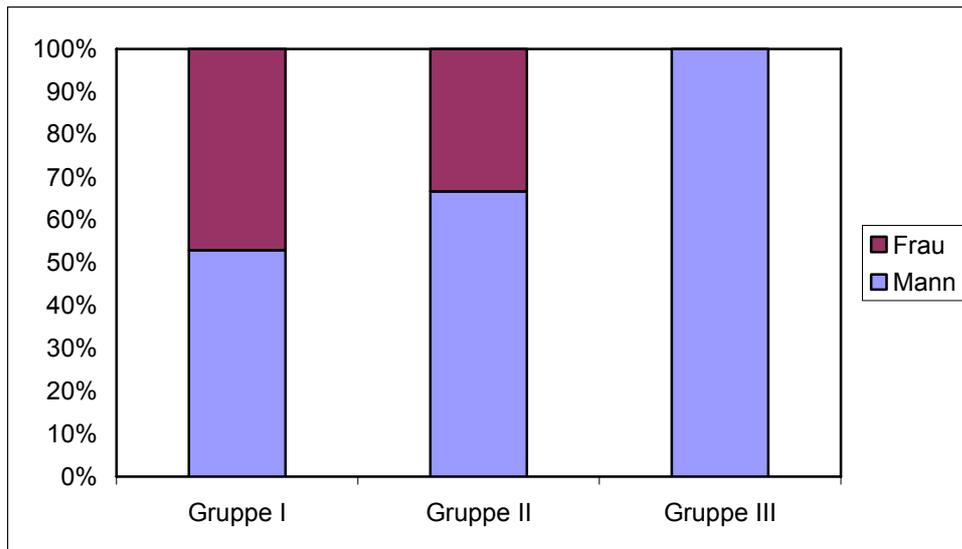


Abbildung II: Geschlechterverteilung in den drei definierten Gruppen I-III

## 2.8 Gruppendefinitionen

### 2.8.1.1 Definition Gruppe I

Die Gruppe I besteht aus allen Patienten, deren Blutwerte (Serumeisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung) sich im Normbereich befanden, sowie solchen Patienten, bei denen sich nur einer der genannten Parameter im Sinne einer Stoffwechselstörung vom Typ Hämochromatose verändert zeigte. Ebenfalls enthalten sind diejenigen Patienten, deren Laborwerte gegenläufig zum typischen Bild der Hämochromatose verändert waren, sowie die, bei denen mindestens zwei Laborwerte im Sinn einer Hämochromatose verändert waren, deren Gentest aber keine der bekannten Mutationen nachweisen konnte.

### 2.8.1.2 Definition Gruppe II

In der Gruppe II befinden sich die Patienten, bei denen definitionsgemäß zwei in typischer Weise veränderte Blutwerte (siehe 2.5) eine genetische Testung nach sich zogen und die sich dann als heterozygote Träger der Mutationen H63D beziehungsweise C282Y erwiesen. Auch heterogene Merkmalsträger der Mutation S65C würden dieser Gruppe zugeordnet werden, in dieser Studie wurden jedoch keine Patienten mit dieser Mutation gefunden.

### **2.8.1.3 Definition Gruppe III**

Die Gruppe III beinhaltet die Patienten, deren Laborwerte im Sinne einer Hämochromatose verändert waren und die im Gentest eine Homozygotie für das Merkmal C282Y zeigten. Homozygote Träger der beiden Mutationen H63D und S65C würden auch in diese Gruppe mit einbezogen werden, aber jene wurden in dieser Studie nicht entdeckt.

### **2.8.2.1 Definition Gruppe A**

Die Gruppe A besteht aus den Patienten, die homozygote Merkmalsträger der mit Hämochromatose assoziierten Mutationen sind.

### **2.8.2.2 Definition Gruppe B**

Die Gruppe B besteht aus allen Patienten, die nicht homozygote Mutationsträger sind.

### **2.8.3.1 Definition Gruppe 1**

Die Gruppe Nr. 1 besteht aus allen Patienten, deren Blutwerte (Serumeisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung) sich im Normbereich befanden.

### **2.8.3.2 Definition Gruppe 2**

Die Gruppe 2 enthält die Patienten, bei denen sich nur einer der genannten Parameter in Sinne einer Stoffwechselstörung vom Typ Hämochromatose verändert zeigte. Ebenfalls enthalten sind diejenigen Patienten, deren Laborwerte gegenläufig zum typischen Bild der Hämochromatose verändert waren, sowie die, bei denen mindestens zwei Laborwerte im Sinn einer Hämochromatose verändert waren, deren Gentest aber keine der bekannten Mutationen nachweisen konnte.

### **2.8.3.3 Definition Gruppe 3**

In der Gruppe 3 befinden sich die Patienten, deren Blutwerte in typischer Weise veränderten Blutwerte eine genetische Testung nach sich zogen und die sich dann als heterozygote Träger der Mutationen H63D beziehungsweise C282Y erwiesen. Auch heterogene Merkmalsträger der Mutation S65C würden dieser Gruppe zugeordnet werden, in dieser Studie wurden aber keine Patienten mit dieser Mutation gefunden.

### **2.8.3.4 Definition Gruppe 4**

Die Gruppe 4 beinhaltet die Patienten, die homozygote Träger des Merkmals C282Y sind. Homozygote Träger der beiden Mutationen H63D und S65C würden auch in diese Gruppe mit einbezogen werden, aber jene wurden in dieser Studie nicht entdeckt.

## **2.9 Statistische Methoden**

Die nichtmetrischen Merkmale Geschlecht, Gelenkschmerz, Lokalisation des Gelenkschmerzes, Zyklus- bzw. Potenzstörungen, unerfüllter Kinderwunsch, Lebererkrankung, Herzschwäche, Luftnot oder Knöchelödeme, Hautpigmentierung, Druckschmerz im Metacarpophalangealgelenk und Krepitation im Kniegelenk wurden mittels deskriptiver Statistik auf ihre Häufigkeit in den unterschiedlichen Gruppen untersucht. Die metrischen Merkmale Alter, Körpergröße, Gewicht, Bodymassindex, Lebergröße, Innenrotation im Hüftgelenk, Eisen im Serum, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung wurden mittels deskriptiver Statistik unter Einbeziehung der Lagemaße Mittelwert, Minimum und Maximum, sowie des Streumaßes Standardabweichung in den jeweiligen Gruppen ausgewertet.

Zeigte sich in der deskriptiven Statistik ein Anhalt dafür, dass ein nichtmetrisches Merkmal in einer Gruppe deutlich häufiger vorhanden war als in einer anderen, so wurde mittels U-Test von Mann und Whitney untersucht, ob für dieses Merkmal ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

Diese weiterführende statistische Analyse wurde aufgrund eines vermuteten statistisch signifikanten Zusammenhangs für folgende nichtmetrische Merkmale durchgeführt.

Für das Merkmal „Gelenkschmerz“ wurde die Gruppe 1 mit der Gruppe 2 zusammengefasst, da diese beiden Gruppen ähnliche Häufigkeiten aufweisen, um dann mit der Gruppe 3, die ebenfalls aufgrund ähnlicher Häufigkeiten mit Gruppe 4 zusammengefasst wurde, verglichen zu werden (1+2 vs. 3+4).

Für das Merkmal „Gelenkschmerz an der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk“ wurde die Gruppe 1 mit der Gruppe 2 zusammengefasst und mit der Gruppe 3, die durch Gruppe 4 ergänzt wurde, verglichen (1+2 vs. 3+4).

Für das Merkmal „Lebererkrankung“ wurde auch hier die Gruppe 1 mit der Gruppe 2 zusammengefasst, um dann mit der Gruppe 3, die mit Gruppe 4 zusammengefasst wurde, verglichen zu werden (1+2 vs. 3+4). Zusätzlich wurde diese zusammengefasste Gruppe bestehend aus Gruppe 1 und 2 mit der Gruppe 3 verglichen (1+2 vs. 3). Abschließend erfolgte für dieses Merkmal ein Vergleich zwischen der zusammengefassten Gruppe 1 und 2 mit der Gruppe 4 (1+2 vs. 4).

Für das Merkmal „Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken“ wurde ein Vergleich der zusammengefassten Gruppen 1 und 2 mit Gruppe 4 durchgeführt.

Ließ die deskriptive Statistik bei einem metrischen Merkmal einen statistisch signifikanten Unterschied vermuten, so wurde hier mittels T-Test auf statistische Signifikanz analysiert. Für das Merkmal „Lebergröße“ wurden aufgrund ähnlicher Wertekonstellationen die Gruppe 1 mit der Gruppe 2 sowie die Gruppe 3 mit der Gruppe 4 zusammengefasst und diese miteinander verglichen.

Sowohl im U-Test nach Mann und Whitney als auch im T-Test wurde die zweiseitige Signifikanz bestimmt und ein p-Wert  $<0,05$  als signifikant beziehungsweise ein p-Wert  $<0,001$  als hoch signifikant angenommen [46, 45].

## **2.10 Ethik**

Für die hier beschriebene Studie wurde am 13.01.2005 ein Ethikantrag gestellt, der am 18.01.2005 durch die „Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung am Klinikum der Philipps-Universität Marburg“ genehmigt wurde.

### 3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt sind die antropometrischen Daten des untersuchten Patientenkollektivs aufgeteilt in verschiedene Gruppen (siehe Kapitel Material und Methoden) dargestellt. Unter den 297 untersuchten Patienten fanden sich zwei mit homozygoter C282Y-Mutation, zwei Patienten waren heterozygot für dieses Mutation und weitere vier zeigten eine Heterozygotie für die Mutation H63D.

Gruppe Nr.	Werte	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	Bodymassindex (kg/m <sup>2</sup> )	Innenrotation im Hüftgelenk (°)
I	Mittelwert	65,11	169,17	85,90	29,9845	24,20
	Personen	289	289	289	289	289
	Standardabweichung	10,727	8,570	16,709	5,32342	8,358
	Minimum	30	150	49	18,61	5
	Maximum	87	188	140	53,28	50
II	Mittelwert	63,33	170,00	80,83	27,8240	25,83
	Personen	6	6	6	6	6
	Standardabweichung	9,791	9,359	17,058	4,38042	5,845
	Minimum	52	158	64	22,15	20
	Maximum	77	182	108	35,27	35
III	Mittelwert	61,00	179,00	89,50	27,6848	25,00
	Personen	2	2	2	2	2
	Standardabweichung	9,899	19,799	21,920	0,71261	0,000
	Minimum	54	165	74	27,18	25
	Maximum	68	193	105	28,19	25
Gesamt	Mittelwert	65,04	169,25	85,82	29,9253	24,24
	Personen	297	297	297	297	297
	Standardabweichung	10,681	8,656	16,697	5,29392	8,282
	Minimum	30	150	49	18,61	5,0
	Maximum	87	193	140	53,28	50

Tabelle 1.1: Ausprägung der Merkmale Alter, Körpergröße, Gewicht, Bodymassindex und Innenrotation im Hüftgelenk in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Leber-Größe (cm)	Eisen im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ )	Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	Transferrin (g/l)	Transferrin-sättigung (%)
I	Mittelwert	9,943	14,159	193,27	2,5277	22,70
	Personen	289	289	289	289	289
	Standard-abweichung	2,0128	5,9357	208,909	0,49275	9,785
	Minimum	5,0	1,3	4	1,20	2
	Maximum	18,0	30,5	2054	4,00	61
II	Mittelwert	11,167	22,150	335,67	2,0833	38,67
	Personen	6	6	6	6	6
	Standard-abweichung	2,4833	12,5578	147,778	0,57067	18,283
	Minimum	8,0	2,8	175	1,0	11
	Maximum	14,0	33,9	570	2,70	58
III	Mittelwert	12,750	42,150	2164,00	1,8500	88,00
	Personen	2	2	2	2	2
	Standard-abweichung	1,7678	4,4548	1066,317	0,21213	2,828
	Minimum	11,5	39,0	1410	1,70	86
	Maximum	14,0	45,3	2918	2,00	90
Gesamt	Mittelwert	9,987	14,509	209,42	2,5141	23,46
	Personen	297	297	297	297	297
	Standard-abweichung	2,0343	6,5953	270,305	0,48921	11,500
	Minimum	5,0	1,3	4	1,00	2
	Maximum	18,0	45,3	2918	4,00	90

Tabelle 1.2: Ausprägung der Merkmale Lebergröße, Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrin-sättigung in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Alter (Jahren)	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	Bodymassindex (kg/m <sup>2</sup> )	Innenrotation im Hüftgelenk (°)
A	Mittelwert	61,00	179,00	89,50	27,6848	25,00
	Personen	2	2	2	2	2
	Standardabweichung	9,899	19,799	21,920	0,71261	0
	Minimum	54	165	74	27,18	25
	Maximum	68	193	105	28,19	25
B	Mittelwert	65,07	169,18	85,80	29,9405	24,24
	Personen	295	295	295	295	295
	Standardabweichung	10,697	8,570	16,702	5,30850	8,310
	Minimum	30	150	49	18,61	5
	Maximum	87	188	140	53,28	50
Gesamt	Mittelwert	65,04	169,25	85,82	29,9253	24,24
	Personen	297	297	297	297	297
	Standardabweichung	10,6810	8,656	16,697	5,29392	8,282
	Minimum	30	150	49	18,61	5
	Maximum	87	193	140	53,28	50

Tabelle 2.1: Ausprägung der Merkmale Alter, Körpergröße, Gewicht, Bodymassindex und Innenrotation im Hüftgelenk in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Lebergröße (cm)	Eisen im Serum (µmol/l)	Ferritin (µg/l)	Transferrin (g/l)	Transferrinsättigung (%)
A	Mittelwert	12,750	42,150	2164,00	1,8500	88,0
	Personen	2	2	2	2	2
	Standardabweichung	1,7678	4,4548	1066,317	0,21213	2,828
	Minimum	11,5	39,0	1410	1,70	86
	Maximum	14	45,3	2918	2,00	90
B	Mittelwert	9,968	14,322	196,17	2,5186	23,02
	Personen	295	295	295	295	295
	Standardabweichung	2,0257	6,2043	208,637	0,48763	10,227
	Minimum	5,0	1,3	4	1,00	2
	Maximum	18,0	33,9	2054	4,00	61
Gesamt	Mittelwert	9,987	14,509	209,42	2,5141	23,46
	Personen	297	297	297	297	297
	Standardabweichung	2,0343	6,5953	270,305	0,48921	11,500
	Minimum	5,0	1,3	4	1,00	2
	Maximum	18,0	45,3	2918	4,00	90

Tabelle 2.2: Ausprägung der Merkmale Lebergröße, Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	Bodymassindex (kg/m <sup>2</sup> )	Innenrotation im Hüftgelenk (°)
1	Mittelwert	64,45	169,11	86,82	30,3156	24,51
	Personen	154	154	154	154	154
	Standardabweichung	9,803	8,347	16,778	5,32744	8,180
	Minimum	35	150	49	18,61	5
	Maximum	85	188	140	53,28	45
2	Mittelwert	65,85	169,23	84,86	29,6067	23,85
	Personen	135	135	135	135	135
	Standardabweichung	11,685	8,848	16,630	5,31335	8,572
	Minimum	30	152	50	18,83	5
	Maximum	87	188	140	47,02	50
3	Mittelwert	63,33	170,00	80,83	27,8240	25,83
	Personen	6	6	6	6	6
	Standardabweichung	9,791	9,359	17,058	4,38042	5,845
	Minimum	52	158	64	22,15	20
	Maximum	77	182	108	35,27	35
4	Mittelwert	61,00	179,00	89,50	27,6848	25,00
	Personen	2	2	2	2	2
	Standardabweichung	9,899	19,799	21,920	0,71261	0,000
	Minimum	54	165	74	27,18	25
	Maximum	68	193	105	28,19	25
Gesamt	Mittelwert	65,04	169,25	85,82	29,9253	24,24
	Personen	297	297	297	297	297
	Standardabweichung	10,681	8,656	16,697	5,29392	8,282
	Minimum	30	150	49	18,61	5,0
	Maximum	87	193	140	53,28	50

Tabelle 3.1: Ausprägung der Merkmale Alter, Körpergröße, Gewicht, Bodymassindex und Innenrotation im Hüftgelenk in den Gruppen 1-4

Gruppe Nr.	Werte	Leber-Größe (cm)	Eisen im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ )	Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	Transferrin (g/l)	Transferrin-sättigung (%)
1	Mittelwert Personen Standard-abweichung Minimum Maximum	10,006 154 1,9984 6,0 18,0	16,882 154 4,3739 10,0 29,9	157,73 154 99,035 32 400	2,6188 154 0,35087 2,0 3,6	25,93 154 6,753 16 45
2	Mittelwert Personen Standard-abweichung Minimum Maximum	9,870 135 2,0342 5,0 16,0	11,053 135 5,9733 1,3 30,5	233,82 135 281,94 5 4 2054	2,4237 135 0,58299 1,2 4	19,01 135 11,314 2 61
3	Mittelwert Personen Standard-abweichung Minimum Maximum	11,167 6 2,4833 8,0 14,0	22,150 6 12,5578 2,8 33,9	335,67 6 147,77 8 175 570	2,0833 6 0,57067 1,0 2,70	38,67 6 18,283 11 58
4	Mittelwert Personen Standard-abweichung Minimum Maximum	12,750 2 1,7678 11,5 14,0	42,150 2 4,4548 39,0 45,3	2164,0 0 2 1066,3 17 1410 2918	1,8500 2 0,21213 1,70 2,00	88,00 2 2,828 86 90
Gesamt	Mittelwert Personen Standard-abweichung Minimum Maximum	9,987 297 2,0343 5,0 18,0	14,509 297 6,5953 1,3 45,3	209,42 297 270,30 5 4 2918	2,5141 297 0,48921 1,00 4,00	23,46 297 11,500 2 90

Tabelle 3.2: Ausprägung der Merkmale Lebergröße, Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrin-sättigung in den Gruppen 1-4

### 3.1 Alter

Die erste Spalte in Tabelle 1.1 zeigt die Auswertung des Merkmals Alter in den drei definierten Gruppen I-III. Abbildung 1 veranschaulicht die Tatsache, dass die personenstärkste Gruppe I auch die breiteste Streuung des Alters aufwies. Zu beachten ist, dass der Median der Gruppe I auf etwas höherem Niveau lag als der der Gruppe II, und dass der Median der Gruppe III noch einmal etwas tiefer lag. Die in den Tabellen 2.1 und 3.1 aufgeführten Daten des Merkmals Alter - analysiert in den Gruppen A und B beziehungsweise 1-4 - sind in den Abbildungen 2 und 3 graphisch dargestellt.

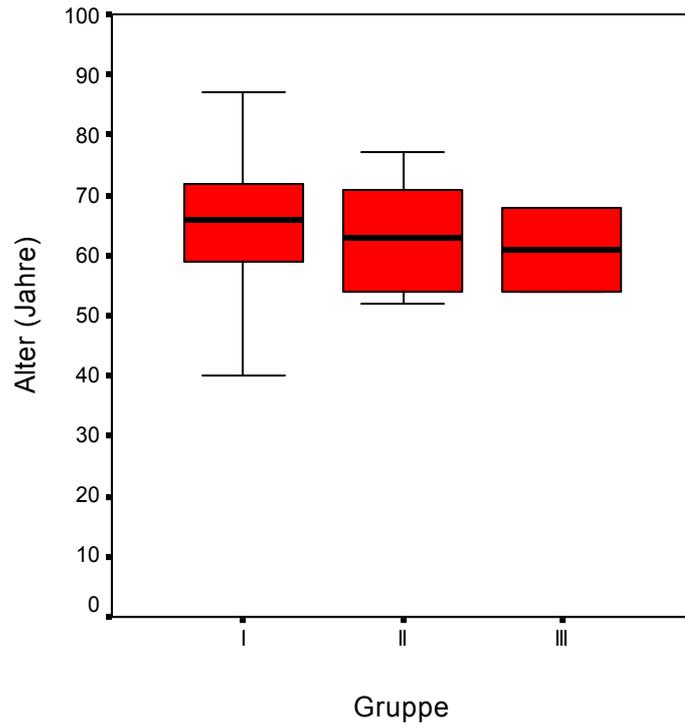


Abbildung 1: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich des Alters

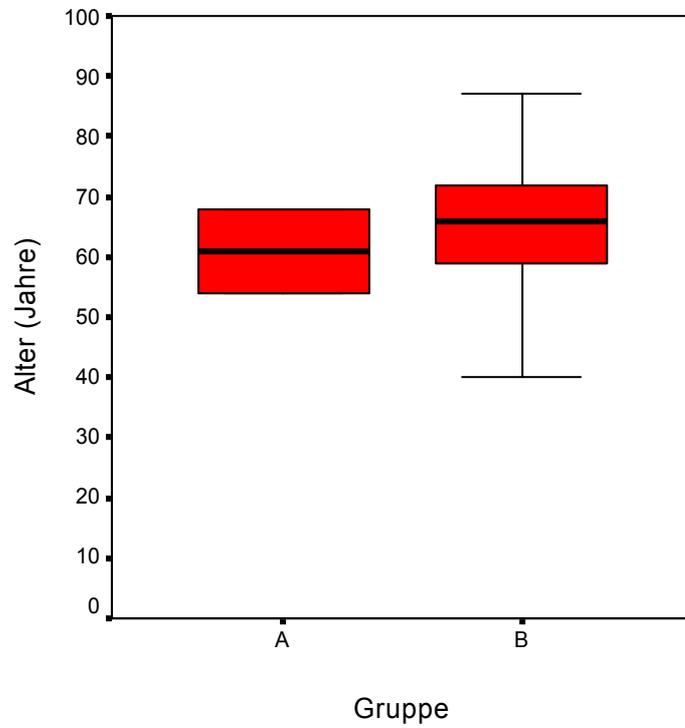


Abbildung 2: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich des Alters

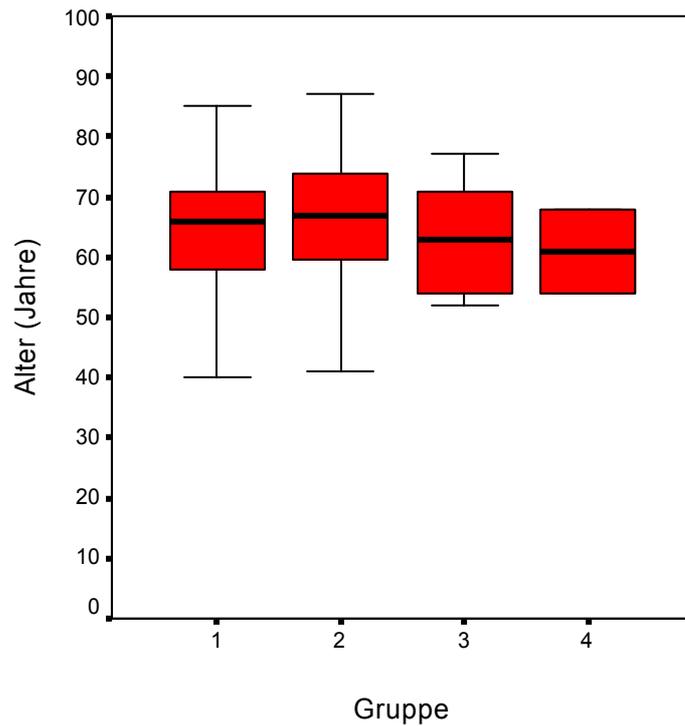


Abbildung 3: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich des Alters

### 3.2 Körpergröße

In der zweiten Spalte der Tabelle 1.1 sind die ausgewerteten Daten des Merkmals Größe in den drei Gruppen I-III aufgelistet. Abbildung 4 zeigt, dass die Patienten in der Gruppe III tendenziell deutlich größer waren als die übrigen, wobei die heterozygoten Mutationsträger noch etwas größer waren als die Patienten in Gruppe I. Die Abbildungen 5 und 6 veranschaulichen diesen Trend noch einmal für die Gruppendifinitionen A und B beziehungsweise 1-4.

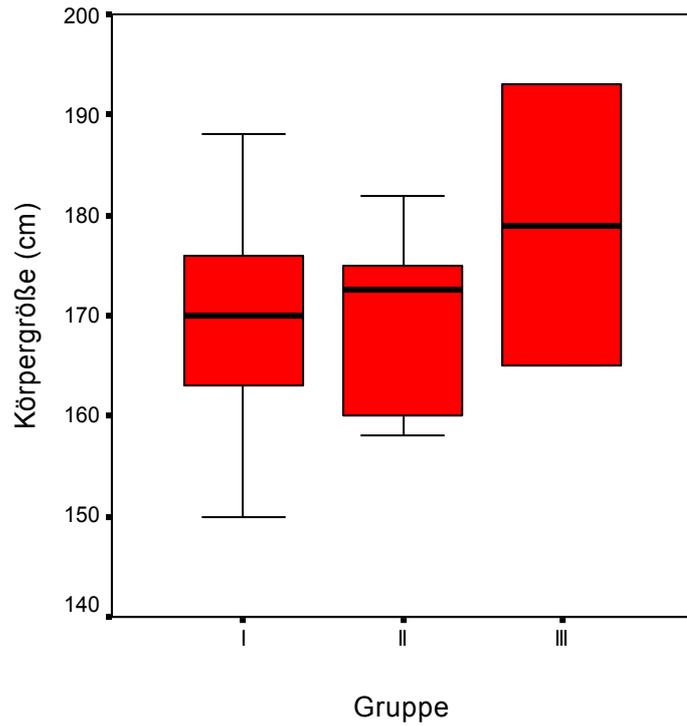


Abbildung 4: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich der Körpergröße

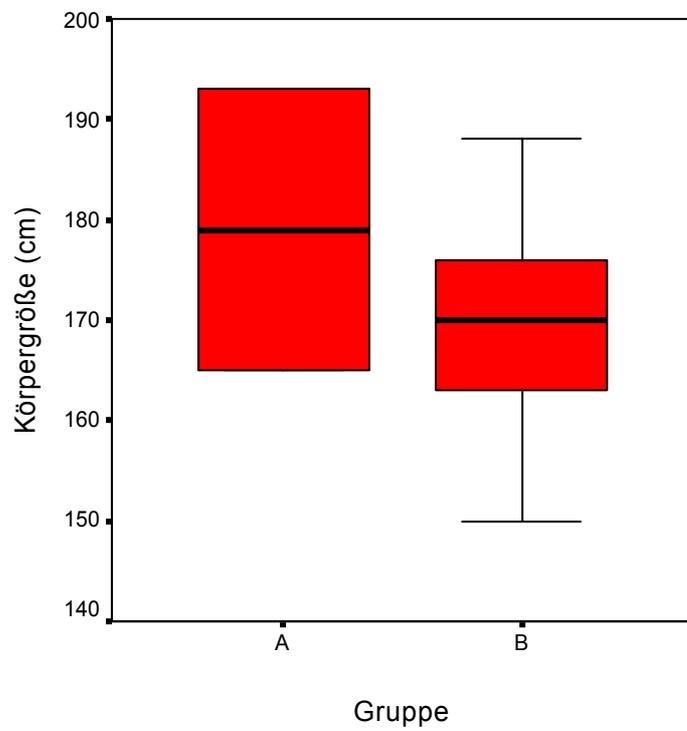


Abbildung 5: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich der Körpergröße

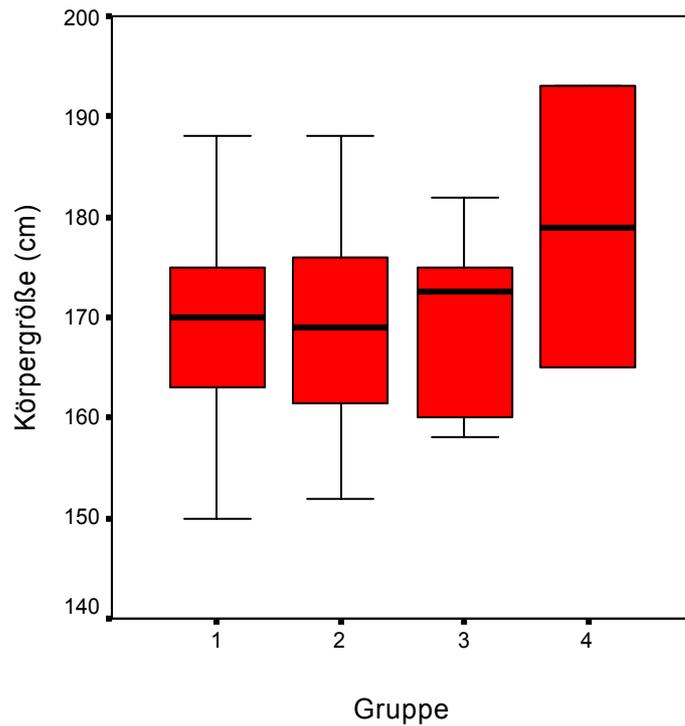


Abbildung 6: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich der Körpergröße

### 3.3 Gewicht

Das Merkmal Gewicht war ebenfalls in der Gruppe III tendenziell am stärksten ausgeprägt, wobei sicher eine gewisse Abhängigkeit des Gewichts von der Körpergröße angenommen werden kann. Auffällig ist, dass die Patienten in Gruppe II noch leichter waren als die in Gruppe I (siehe Abbildung 7). Die Abbildungen 8 und 9 veranschaulichen die Verteilung des Merkmals Gewicht in den Gruppen A und B beziehungsweise 1-4.

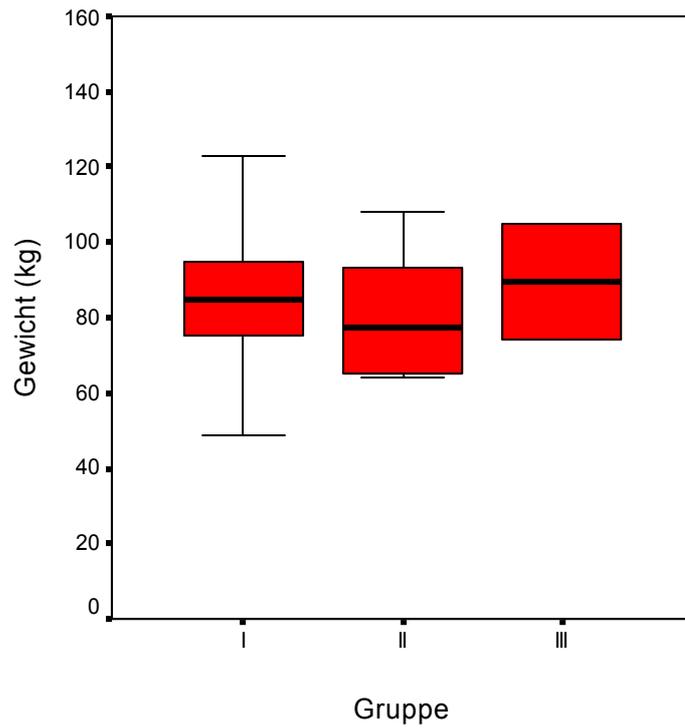


Abbildung 7: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich des Körpergewichtes

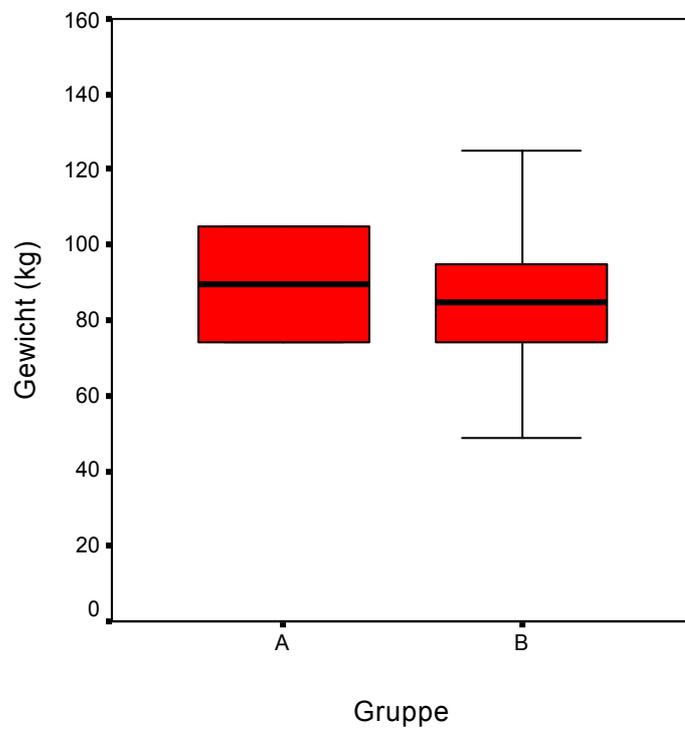


Abbildung 8: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich des Gewichts

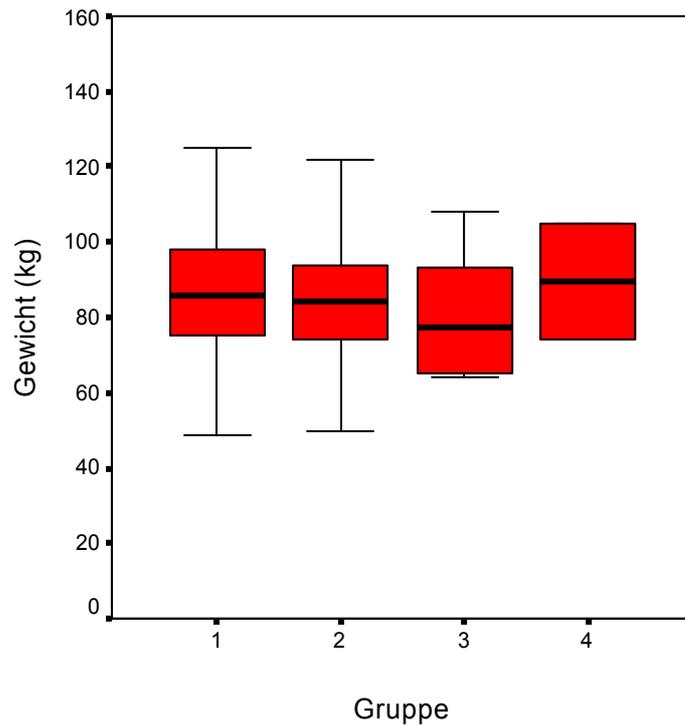


Abbildung 9: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich des Gewichts

### 3.4 Bodymassindex

Die graphische Darstellung des Merkmals Bodymassindex in Abbildung 10 lässt nur schwer einen eindeutigen Trend erkennen. Die personenstärkste Gruppe I zeigte die breiteste Streuung der Werte, in der Gruppe II scheint der Bodymassindex tendenziell am niedrigsten zu liegen. Die Abbildungen 11 und 12 veranschaulichen die Merkmalsausprägung für die Gruppen A und B beziehungsweise Gruppen 1-4.

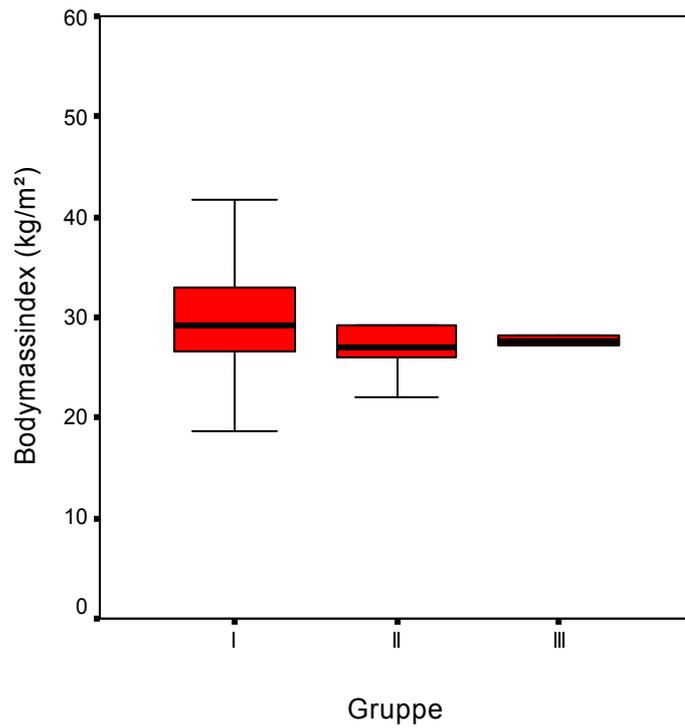


Abbildung 10: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich des Bodymassindex

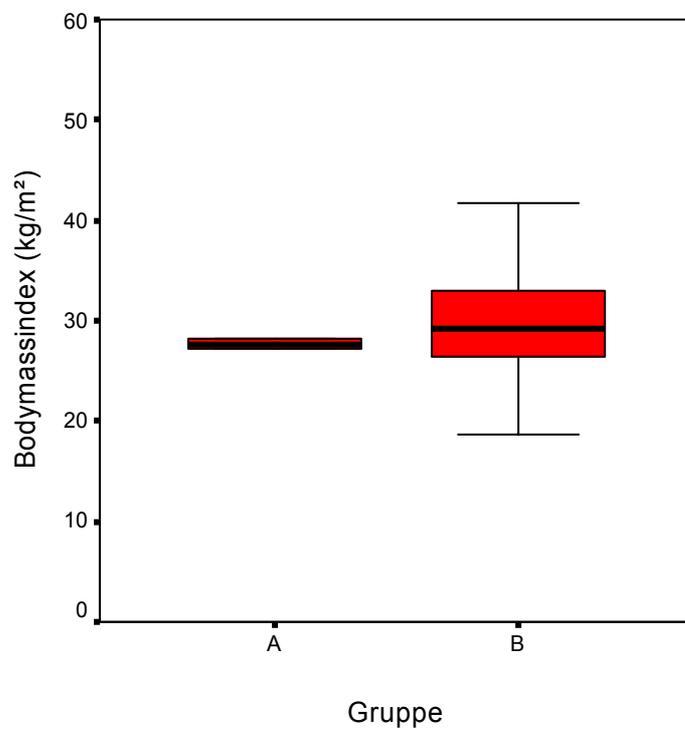


Abbildung 11: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich des Bodymassindex

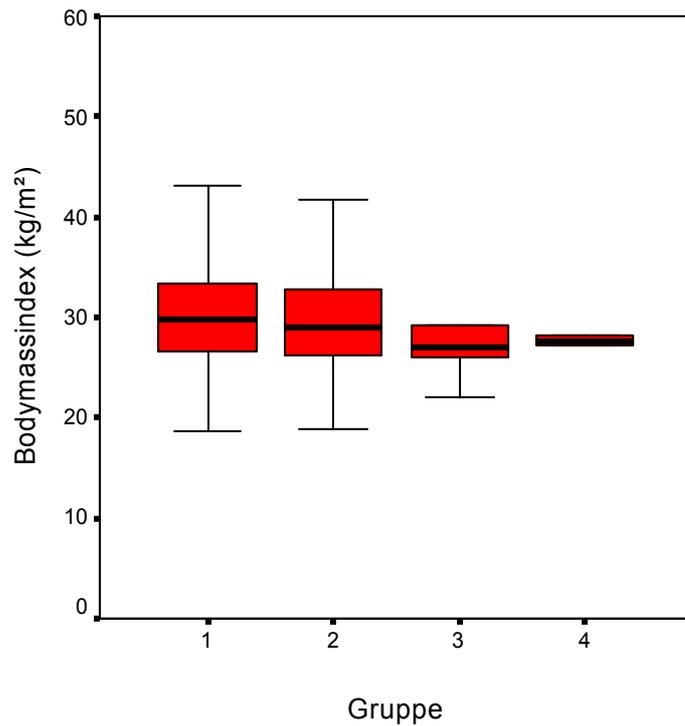


Abbildung 12: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich des Bodymassindex

### 3.5 Innenrotation im Hüftgelenk

Die Auswertung dieses Merkmals konnte keinen Hinweis für einen Zusammenhang zwischen der Innenrotation und der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gruppe aufzeigen. Lediglich eine breitere Streuung der Einzelwerte in der Gruppe I war zu erkennen. Die Abbildungen 14 und 15 veranschaulichen separat die Auswertung für die Gruppen A und B beziehungsweise Gruppen 1-4.

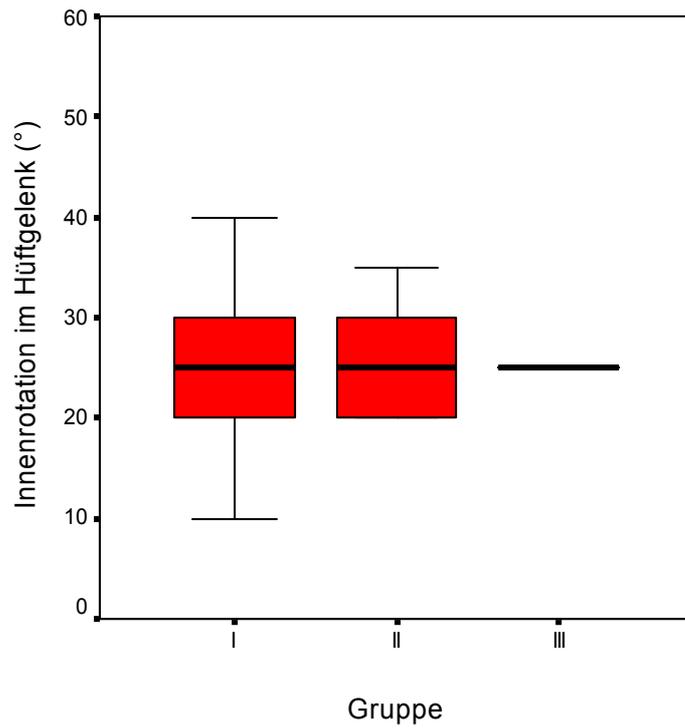


Abbildung 13: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich der Innenrotation im Hüftgelenk

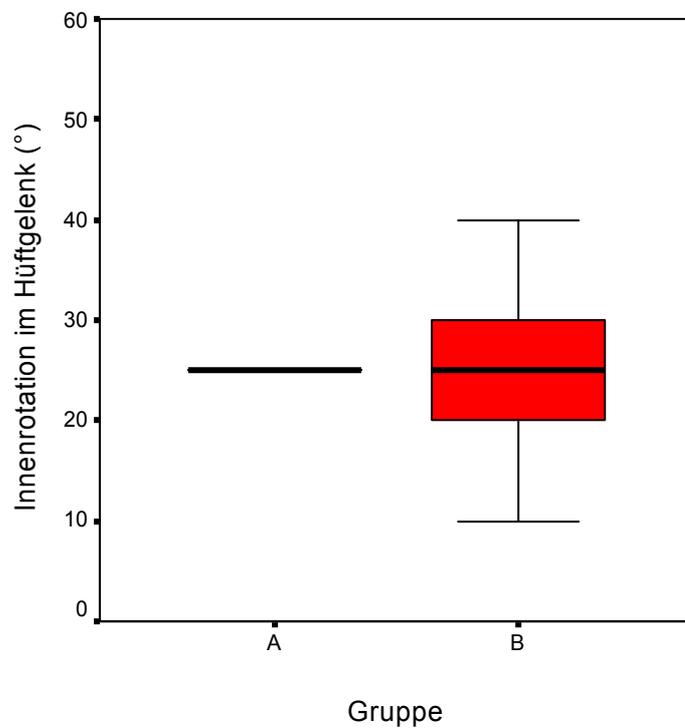


Abbildung 14: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich der Innenrotation im Hüftgelenk

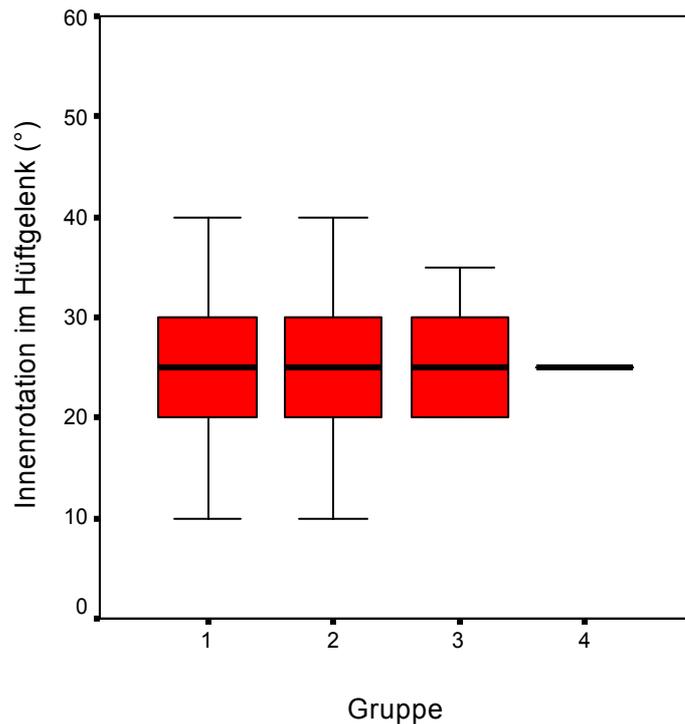


Abbildung 15: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich der Innenrotation im Hüftgelenk

### 3.6 Lebergröße

Die Abbildungen 16, 17 und 18 zeigen augenscheinlich die Tendenz, dass die Lebergröße mit steigender Anzahl laborchemischer und genetischer Hämochromatosemerkmale anstieg.

Im T-Test zur Überprüfung der Signifikanz des Merkmals Lebergröße wurden die Gruppen 1 und 2 zusammengefasst und mit den ebenfalls zusammengefassten Gruppen 3 und 4 verglichen. Dabei zeigte sich eine zweiseitige Signifikanz von 0,029.

T-Test		
Merkmal	Vergleich	Signifikanz zweiseitig
Lebergröße	1+2 vs. 3+4	0,029

Tabelle A: T-Test des Merkmals Lebergröße auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1+2 vs. 3+4

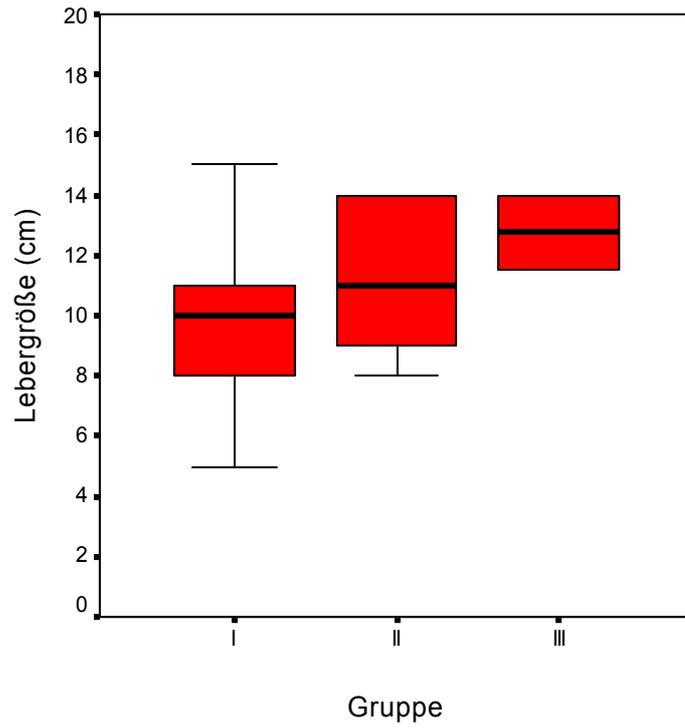


Abbildung 16: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich der Lebergröße

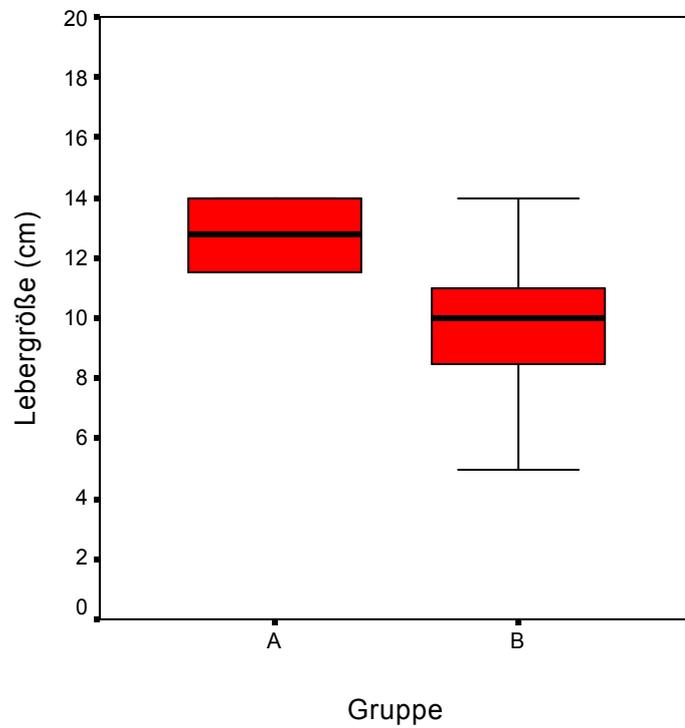


Abbildung 17: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich der Lebergröße

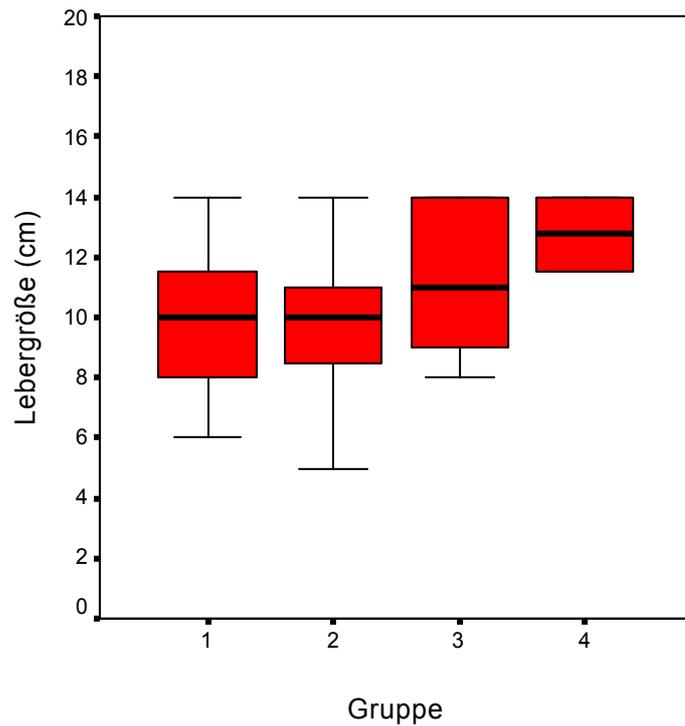


Abbildung 18: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich der Lebergröße

### 3.7 Eisen

Das Merkmal Eisen im Blut war in der Gruppe der homozygoten Merkmalsträger am stärksten ausgeprägt, gefolgt von der Gruppe der heterozygoten Merkmalsträger. Abbildung 21 veranschaulicht, dass in der Gruppe 2 tendenziell die im Vergleich geringsten Eisenwerte vorzufinden waren.

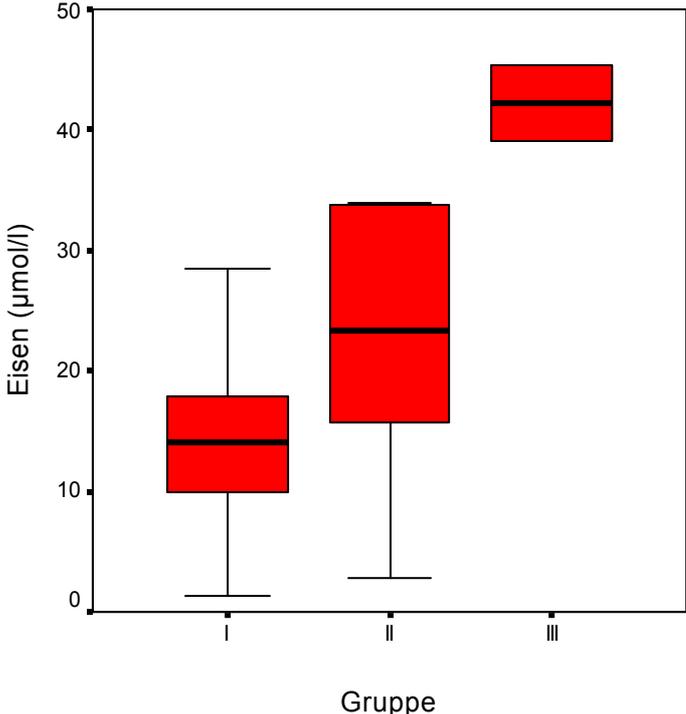


Abbildung 19: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich der Eisenkonzentration im Serum

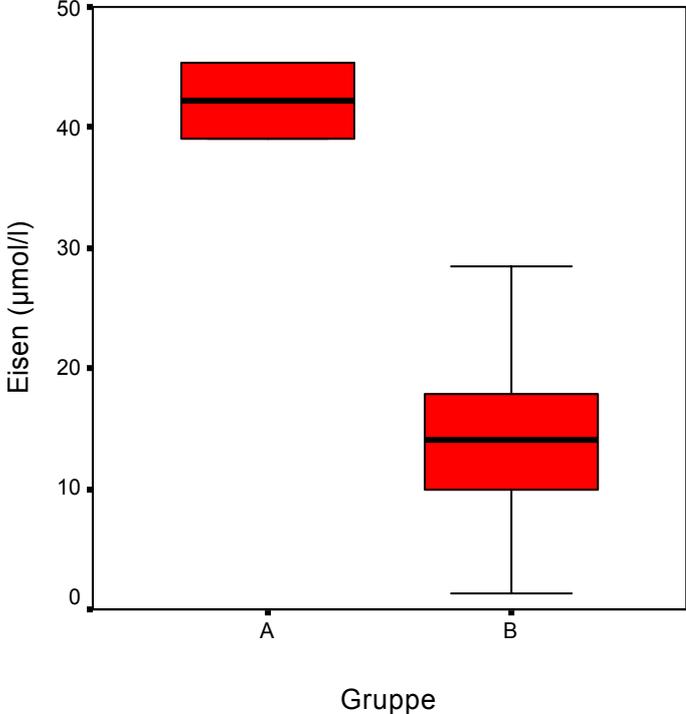


Abbildung 20: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich des Eisens

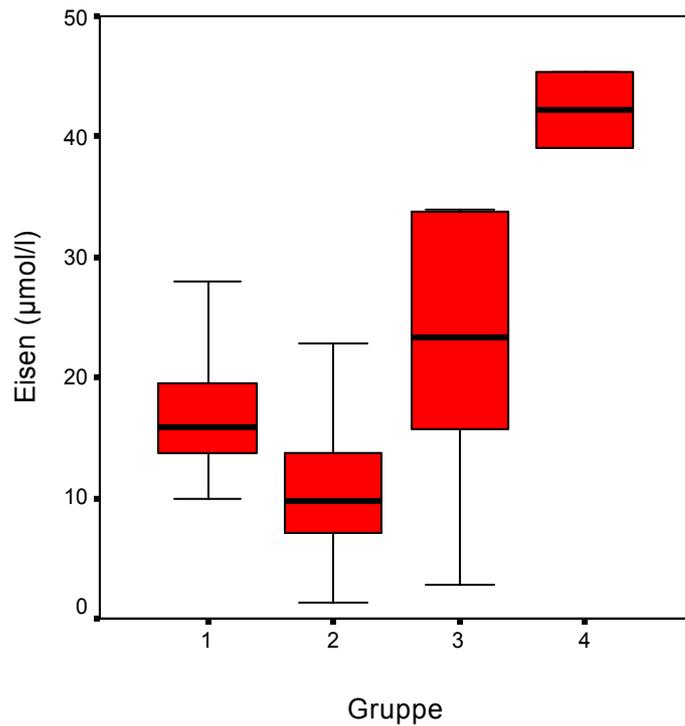


Abbildung 21: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich des Eisens

### 3.8 Ferritin

Bei der Ausprägung des Merkmals Ferritin verhielt es sich ähnlich wie beim Eisen: Das Merkmal schien unter den homozygoten Mutationsträgern am deutlichsten ausgeprägt, gefolgt von den heterozygoten Mutationsträgern. Die Gruppe 1 wies tendenziell die niedrigsten Ferritinwerte auf.

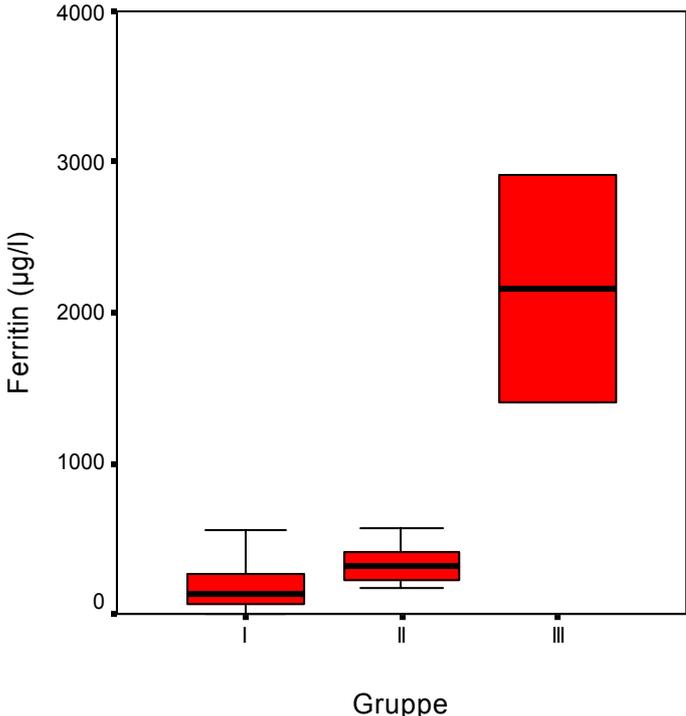


Abbildung 2210: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich der Ferritinkonzentration

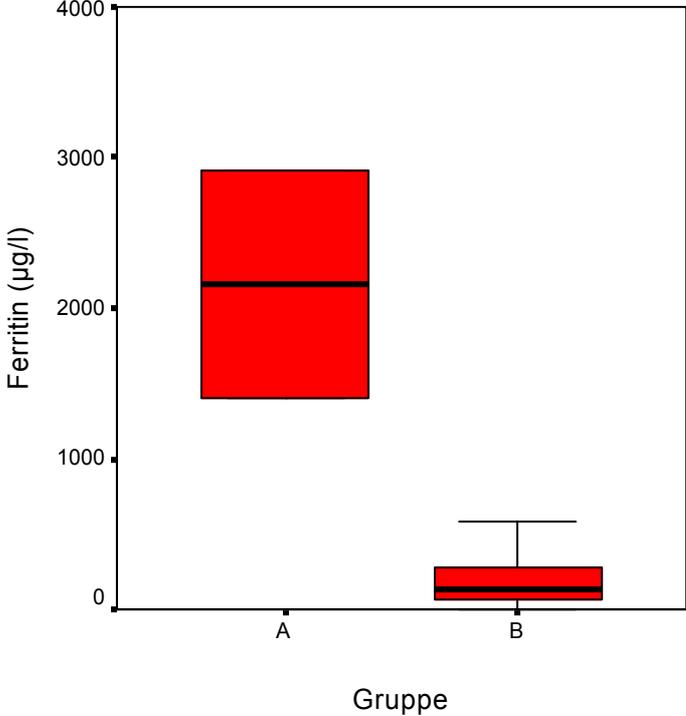


Abbildung 23: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich des Ferritins

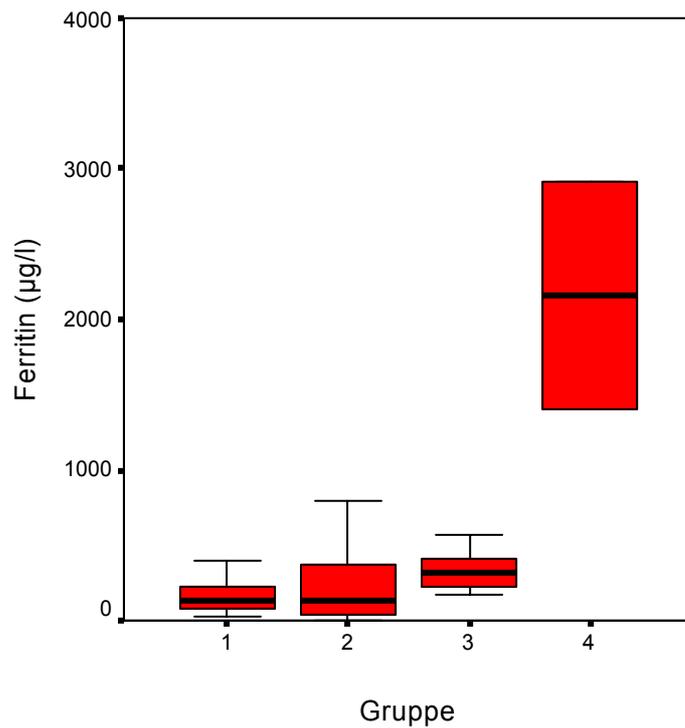


Abbildung 2411: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich des Ferritins

### 3.9 Tansferrin

Die Auswertung des Merkmals Transferrin zeigte die Tendenz, dass die homozygoten Merkmalsträger der HFE-Mutationen am wenigsten Transferrin im Blut zu haben scheinen, die heterozygoten Merkmalsträger etwas mehr, die Patienten in den Gruppen 1 und 2 noch mehr. Obwohl die Gruppe 2 nicht die umfangreichste im Vergleich war, streuten hier die Werte stärker als in der Gruppe 1.

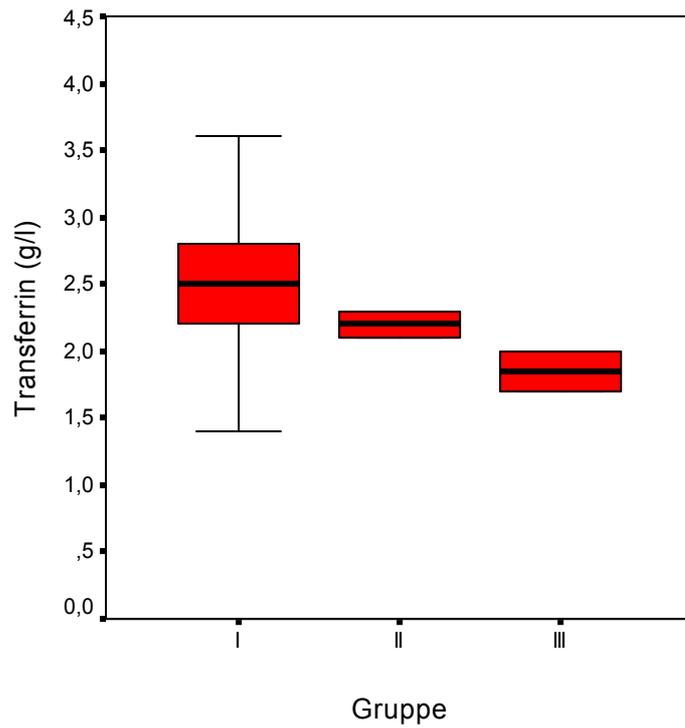


Abbildung 25: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich des Transferrins

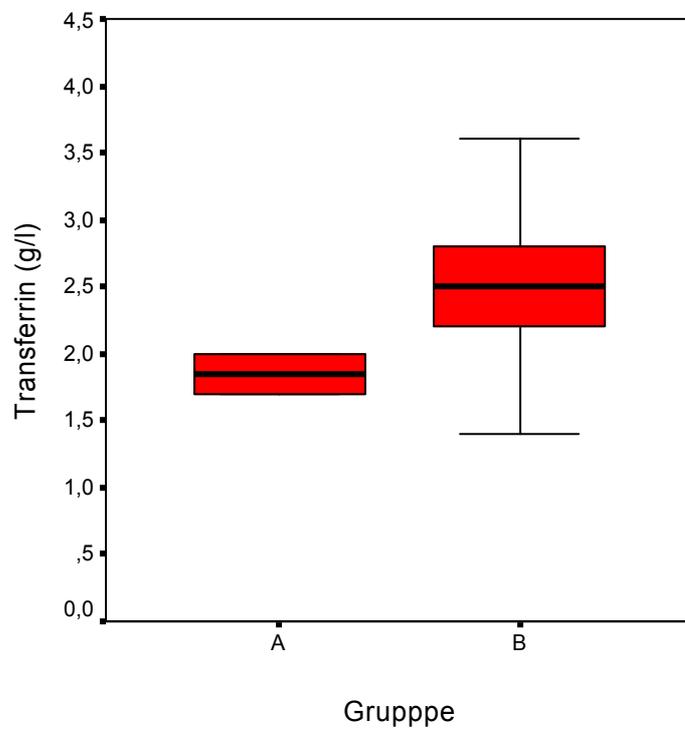


Abbildung 26: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich des Transferrins

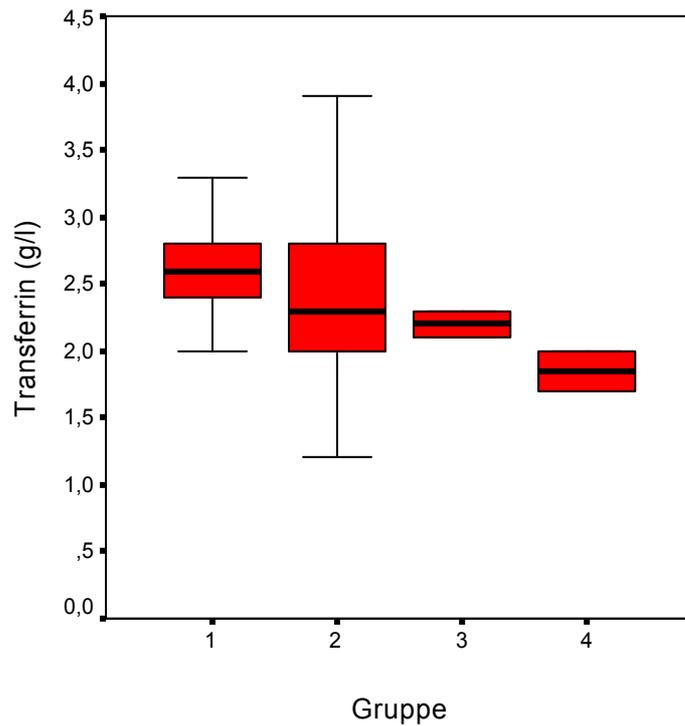


Abbildung 27: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich des Transferrins

### 3.10 Transferrinsättigung

In den graphischen Darstellungen des Merkmals Transferrinsättigung war eine starke Tendenz zu erkennen, bei Hämochromatosepatienten extrem hohe Werte vorzufinden. Auch die Gruppe der heterozygoten Mutationsträger zeigte im Mittel höhere Werte als die Patienten der Gruppe I sie aufwiesen. Bei den Patienten der Gruppe 2 war dieses Merkmal am geringsten ausgeprägt.

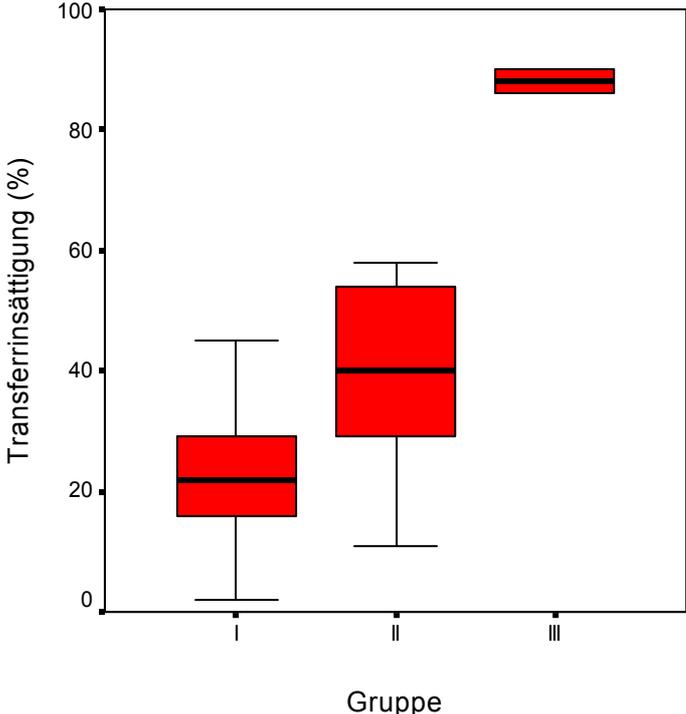


Abbildung 28: Vergleich der Gruppen I-III bezüglich der Transferrinsättigung

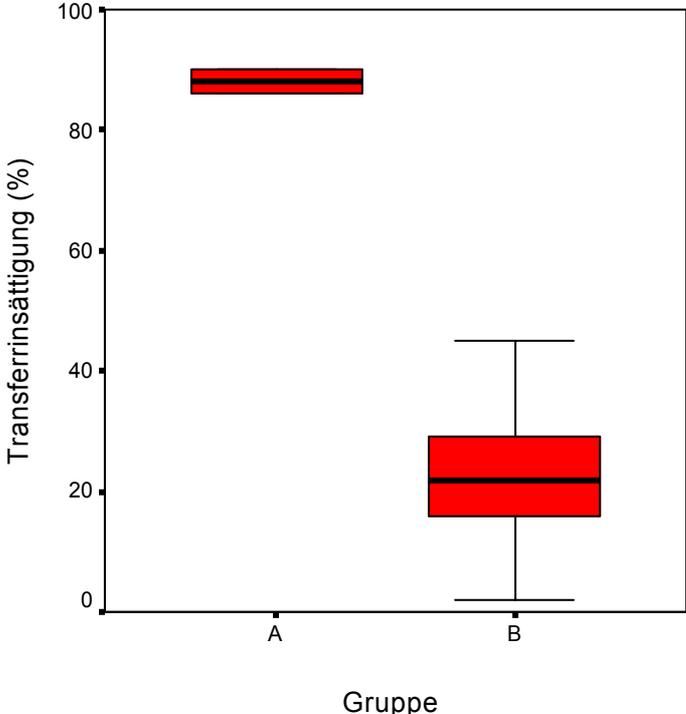


Abbildung 29: Vergleich der Gruppen A und B bezüglich der Transferrinsättigung

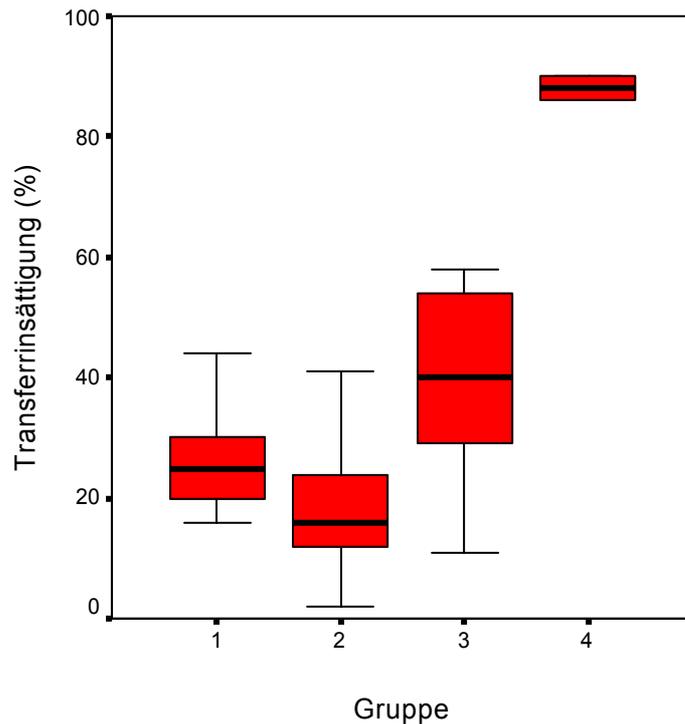


Abbildung 30: Vergleich der Gruppen 1-4 bezüglich der Transferrinsättigung

### 3.11 Geschlecht

Bei der Auswertung des Merkmals Geschlecht fiel auf, dass die homozygoten Merkmalsträger der HFE-Mutation ausschließlich Männer waren. In der Gruppe II waren knapp 1/3 der Patienten weiblich, in der Gruppe I war das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen. Die Abbildungen 31, 32 und 33 veranschaulichen die erhobenen Daten noch einmal graphisch.

Gruppe Nr.	Werte	Mann	Frau	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	152 52,6%	137 47,4%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	4 66,7%	2 33,3%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	158 53,2%	139 46,2%	297 100%

Tabelle 4: Verteilung des Geschlechts in den Gruppen I-III

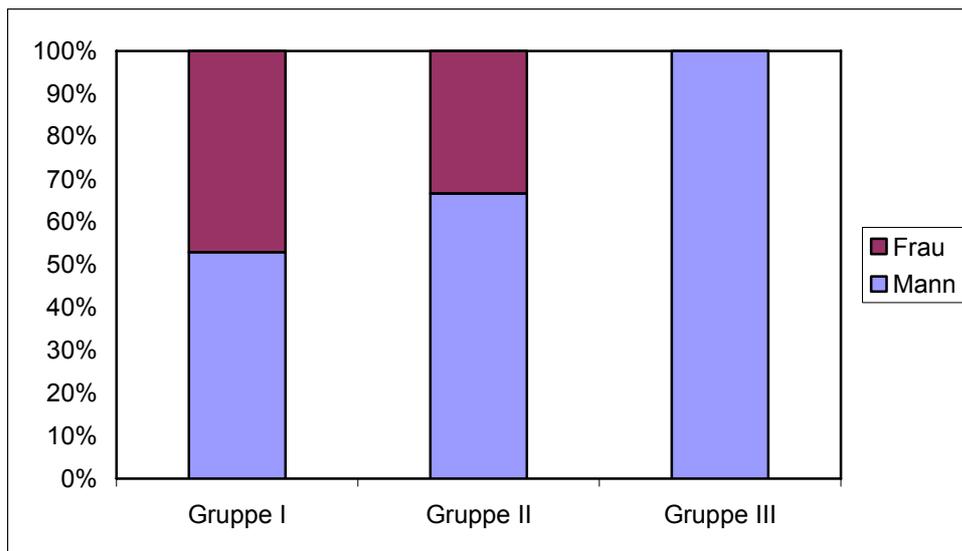


Abbildung 31: Geschlechterverteilung in den definierten Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Mann	Frau	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	156 52,9%	139 47,1%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	158 53,2%	139 46,8%	297 100%

Tabelle 5: Geschlechterverteilung in den beiden definierten Gruppen A und B

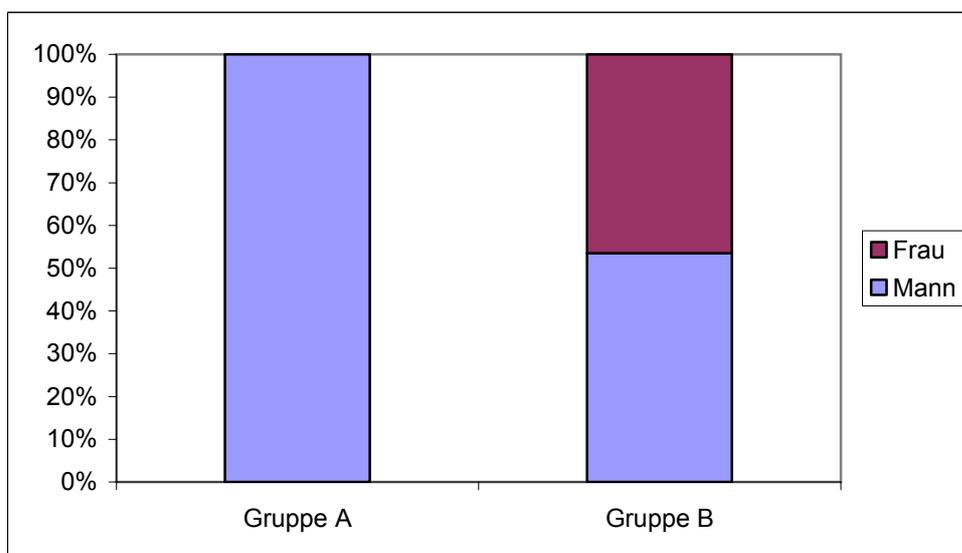


Abbildung 32: Geschlechterverteilung in den beiden definierten Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Mann	Frau	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	77 50%	77 50%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	75 55,6%	60 44,4%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	4 66,7%	2 33,3%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	158 53,2%	139 46,2%	297 100%

Tabelle 6: Geschlechterverteilung in den Gruppen 1-4

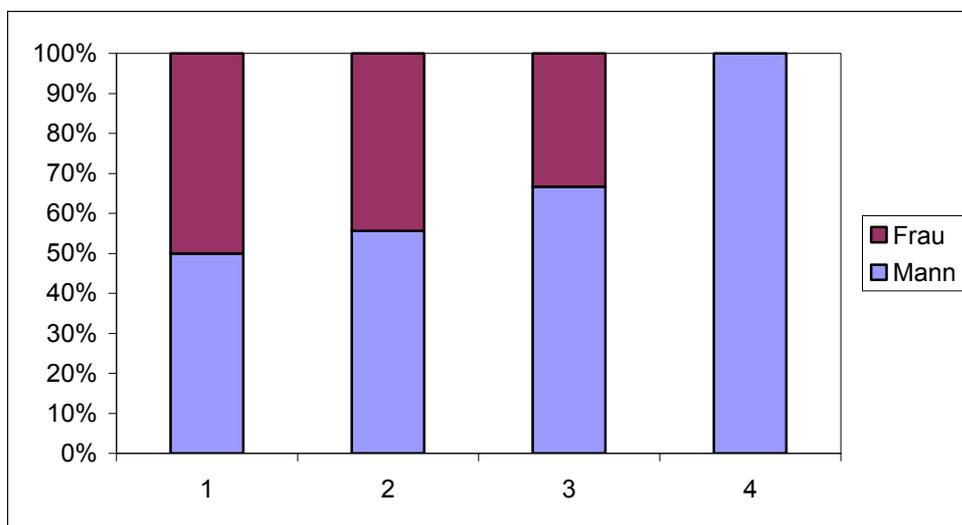


Abbildung 33: Geschlechterverteilung in den Gruppen 1-4

### 3.12 Gelenkschmerz

Die Auswertung des Merkmals Gelenkschmerz zeigte, dass jeder homozygote C282Y-Mutationsträger an Gelenkschmerzen litt. Unter den heterozygoten Merkmalsträgern waren es 83% und unter den übrigen Patienten waren es mit 57-68% tendenziell unterdurchschnittlich viele. Im Gesamtkollektiv litten durchschnittlich 63% der Patienten an Gelenkschmerzen.

In der Signifikanztestung zeigte sich im Vergleich der Gruppen 1 und 2 mit den Gruppen 3 und 4 eine zweiseitige Signifikanz von 0,042 (siehe Tabelle B).

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz	kein Gelenkschmerz	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	181 62,6%	108 37,4%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	5 83,3%	1 16,7%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	188 63,3%	109 36,7%	297 100%

Tabelle 7: Häufigkeit von Gelenkschmerz in den definierten Gruppen I-III

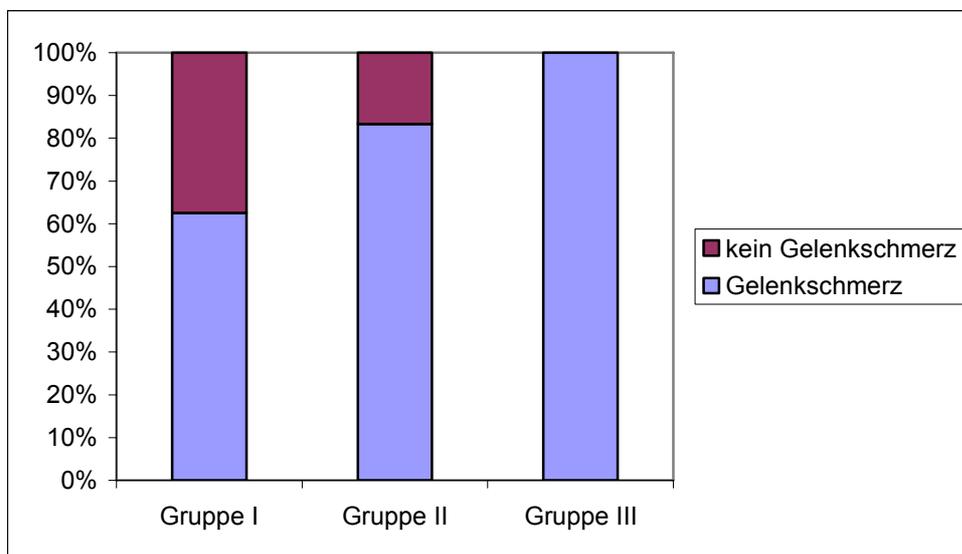


Abbildung 34: Häufigkeit von Gelenkschmerz in den definierten Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz	kein Gelenkschmerz	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	186 63,1%	109 36,9%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	188 63,3%	109 36,7%	297 100%

Tabelle 8: Häufigkeit von Gelenkschmerz in den beiden definierten Gruppen A und B

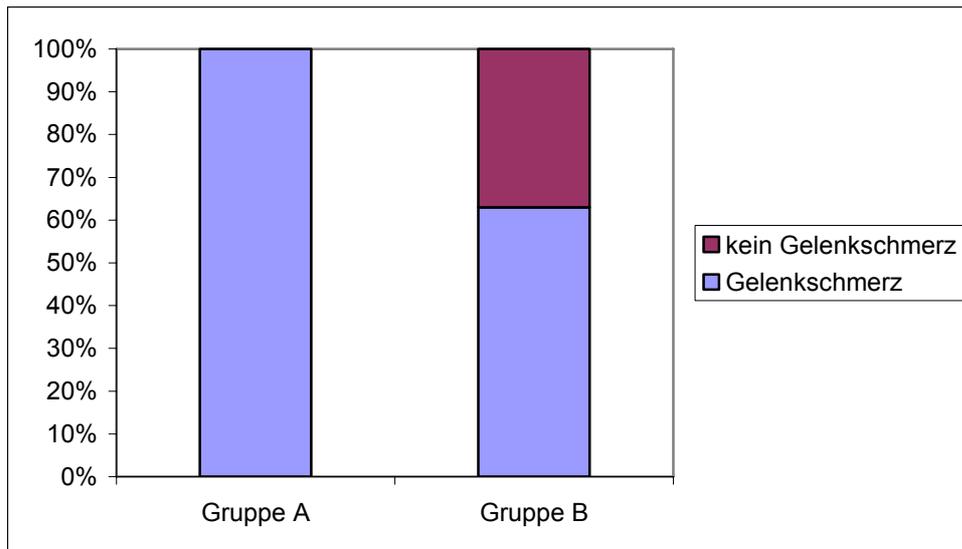


Abbildung 35: Häufigkeit von Gelenkschmerz in den beiden definierten Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz	kein Gelenkschmerz	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	104 67,5%	50 32,5%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	77 57,0%	58 43,0%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	5 83,3%	1 16,7%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	188 63,3%	109 36,7%	297 100%

Tabelle 9: Häufigkeit von Gelenkschmerz in den Gruppen 1-4

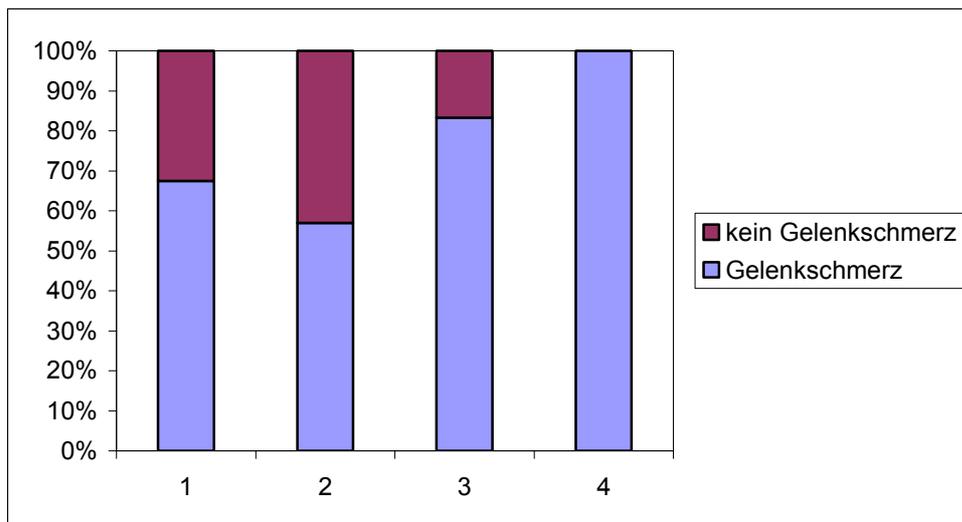


Abbildung 36: Häufigkeit von Gelenkschmerz in den Gruppen 1-4

U-Test nach Mann und Whitney		
Merkmal	Vergleich	Signifikanz zweiseitig
Gelenkschmerz	1+2 vs. 3+4	0,042

Tabelle B: U-Test des Merkmals Gelenkschmerz auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1+2 vs. 3+4

### 3.13 Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität bis einschließlich Ellenbogengelenk

Die Auswertung des Merkmals Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität bis einschließlich Ellenbogengelenk zeigte, dass keiner der homozygoten Merkmalsträger unter an dieser Stelle lokalisierten Schmerzen litt, jedoch ein beträchtlicher Anteil der heterozygoten Merkmalsträger in dieser Region Schmerzen angab. Mit 23% war dieses Merkmal insgesamt gering ausgeprägt.

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in proximaler oberer Extremität einschließlich Ellenbogen	kein Gelenkschmerz in proximaler oberer Extremität einschließlich Ellenbogen	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	64 22,1%	225 77,9%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	4 66,7%	2 33,3%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	68 22,9%	229 77,1%	297 100%

Tabelle 10: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität bis einschließlich Ellenbogengelenk in den definierten Gruppen I-III

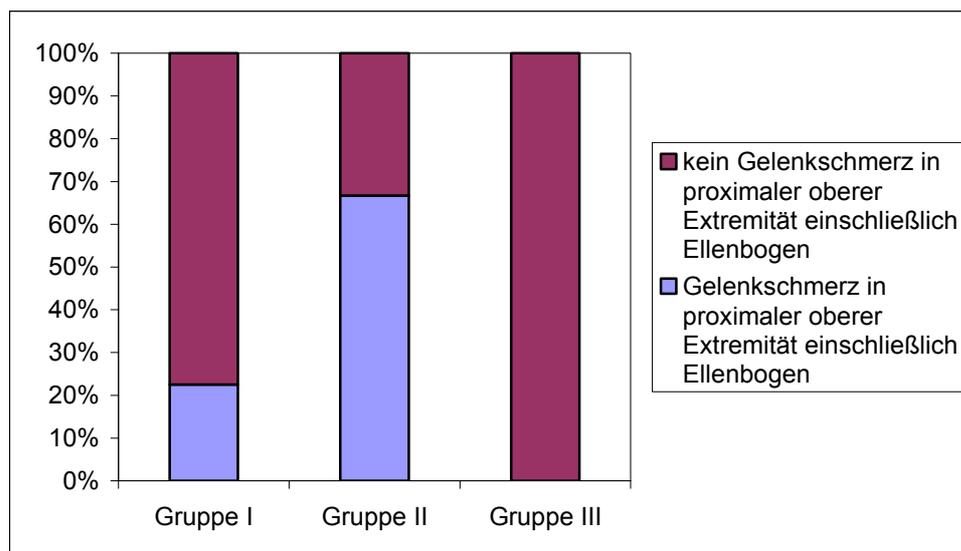


Abbildung 37: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität bis einschließlich Ellenbogengelenk in den definierten Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in proximaler oberer Extremität einschließlich Ellenbogen	kein Gelenkschmerz in proximaler oberer Extremität einschließlich Ellenbogen	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	68 23,1%	227 76,9%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	68 22,9%	229 77,1%	297 100%

Tabelle 11: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität einschließlich des Ellenbogens in den beiden definierten Gruppen A und B

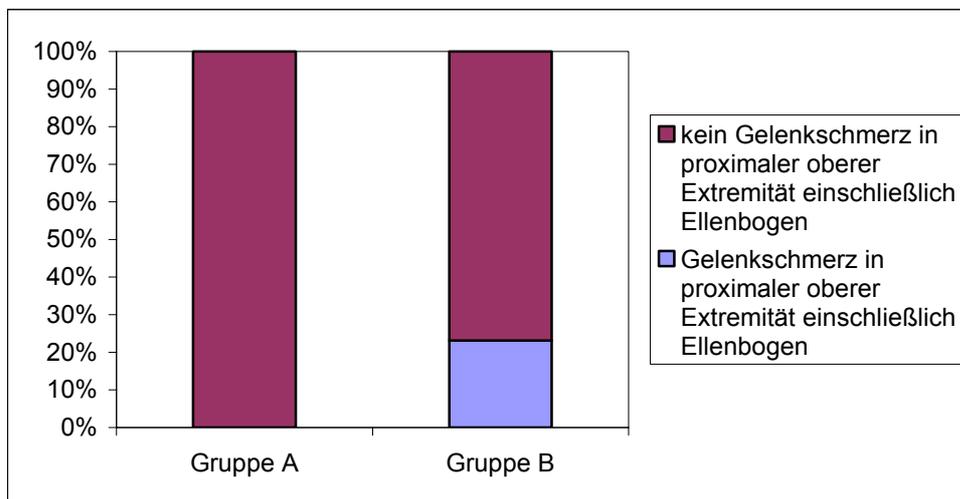


Abbildung 38: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität einschließlich des Ellenbogens in den beiden definierten Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in proximaler oberer Extremität einschließlich Ellenbogen	kein Gelenkschmerz in proximaler oberer Extremität einschließlich Ellenbogen	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	38 24,7%	116 75,3%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	26 19,3%	109 80,7%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	4 66,7%	2 33,3%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	68 22,9%	229 77,1%	297 100%

Tabelle 12: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität einschließlich des Ellenbogens in den Gruppen 1-4

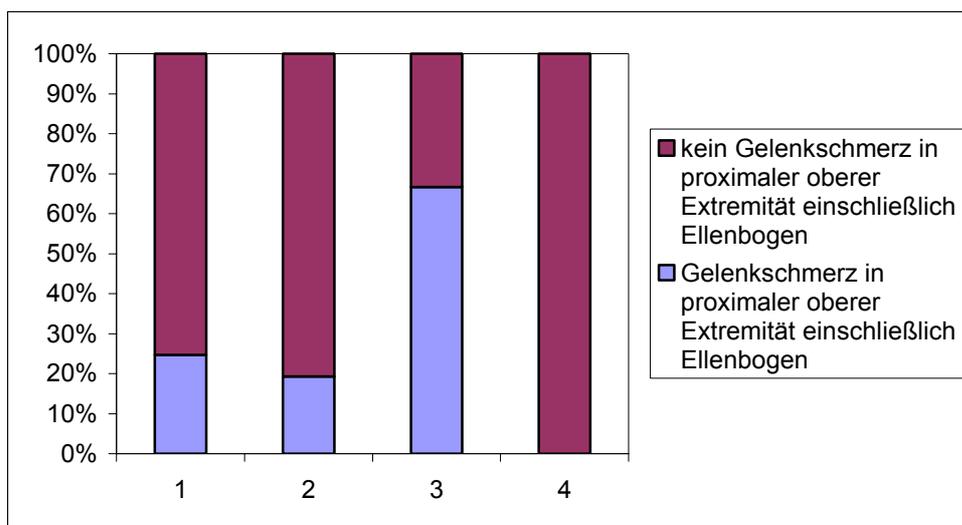


Abbildung 39: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der proximalen oberen Extremität einschließlich des Ellenbogens in den Gruppen 1-4

### 3.14 Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens

Die Untersuchung des Merkmals Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens zeigte, dass keiner der homozygoten Merkmalsträger an dieser Stelle Schmerzen verspürte. Insgesamt waren Schmerzen in dieser Region auch unter den übrigen Patienten eher selten.

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in oberer Extremität distal des Ellenbogens	Kein Gelenkschmerz in oberer Extremität distal des Ellenbogens	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	41 14,2%	248 85,8%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	42 14,1%	255 85,9%	297 100%

Tabelle 13: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens in den definierten Gruppen I-III

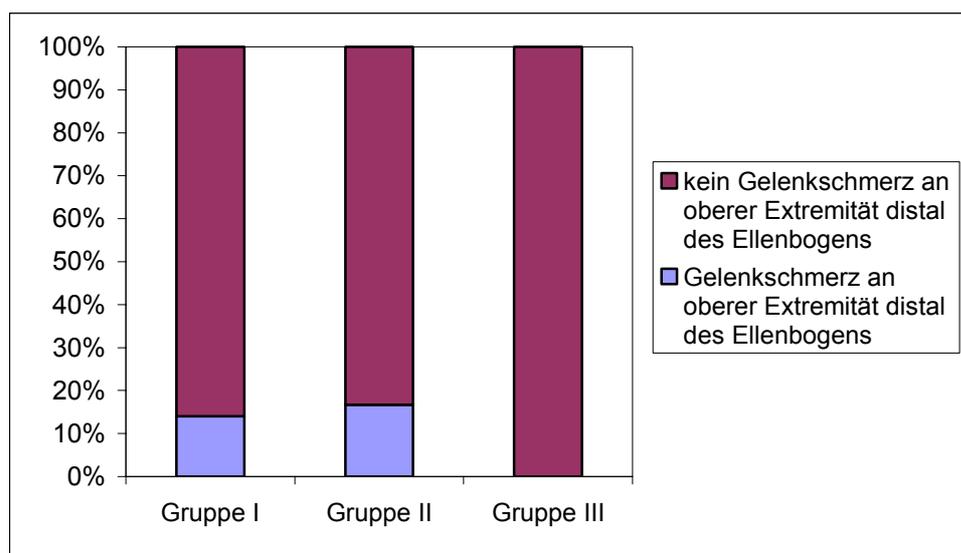


Abbildung 40: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens in den definierten Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in oberer Extremität distal des Ellenbogens	kein Gelenkschmerz in oberer Extremität distal des Ellenbogens	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100,0%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	42 14,2%	253 85,8%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	42 14,1%	255 85,9%	297 100%

Tabelle 14: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens in den beiden definierten Gruppen A und B

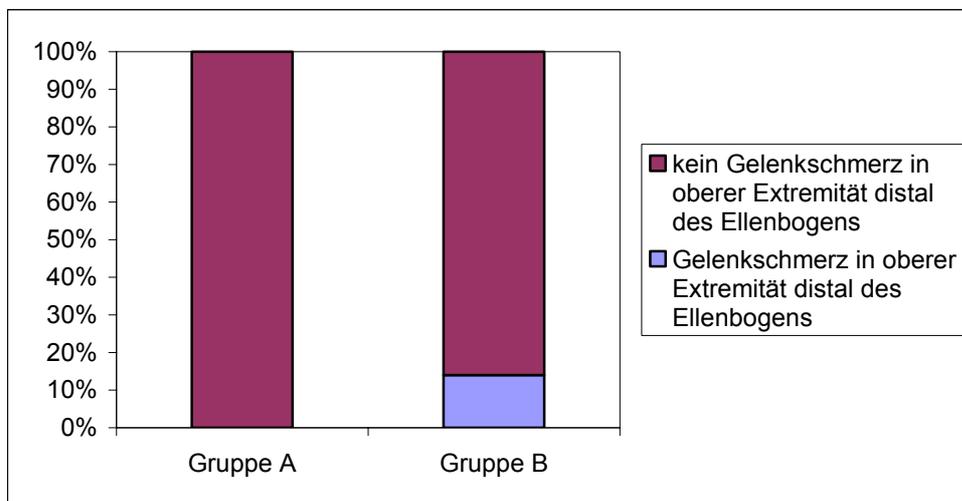


Abbildung 41: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens in den beiden definierten Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in oberer Extremität distal des Ellenbogens	kein Gelenkschmerz in oberer Extremität distal des Ellenbogens	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	23 14,9%	131 85,1%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	18 13,3%	117 86,7%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	42 14,1%	255 85,9%	297 100%

Tabelle 15: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens in den Gruppen 1-4

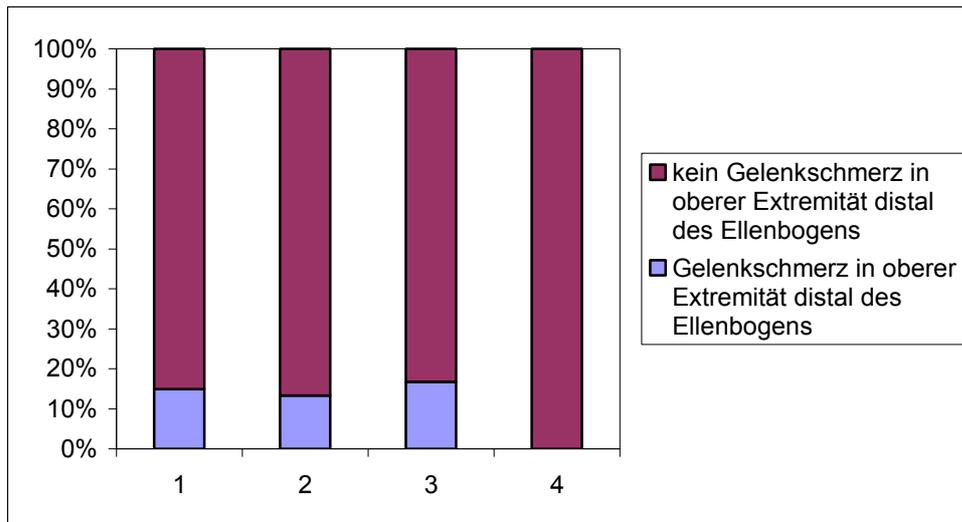


Abbildung 42: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der oberen Extremität distal des Ellenbogens in den Gruppen 1-4

### 3.15 Gelenkschmerz in der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk

Die Untersuchung des Merkmals Gelenkschmerz in der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk zeigte, dass 100% der homozygoten Mutationsträger über Schmerzen in dieser Region klagten. Unter den heterozygoten Mutationsträgern waren mit 66,7% schon weniger Schmerz geplagte Patienten zu finden, die Patienten in der Gruppe 2 litten mit 34,8% am seltensten unter Schmerzen in diesem Bereich. In der Signifikanztestung zwischen den Gruppen 1+2 vs. 3+4 konnte eine zweiseitige Signifikanz von 0,018 berechnet werden.

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in proximaler unterer Extremität einschließlich Kniegelenk	kein Gelenkschmerz in proximaler unterer Extremität einschließlich Kniegelenk	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	119 41,2%	170 58,8%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	4 66,7%	2 33,3%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	125 42,1%	172 57,9%	297 100%

Tabelle 16: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk in den definierten Gruppen I-III

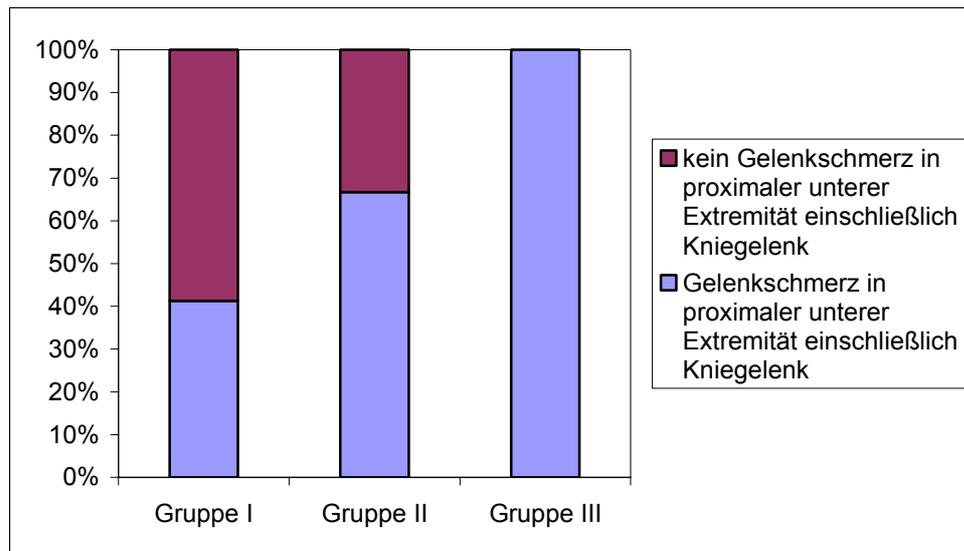


Abbildung 43: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk in den definierten Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in proximaler unterer Extremität einschließlich Kniegelenk	kein Gelenkschmerz in proximaler unterer Extremität einschließlich Kniegelenk	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	123 41,7%	172 58,3%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	125 42,1%	172 57,9%	297 100%

Tabelle 17: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität einschließlich des Kniegelenks in den beiden definierten Gruppen A und B

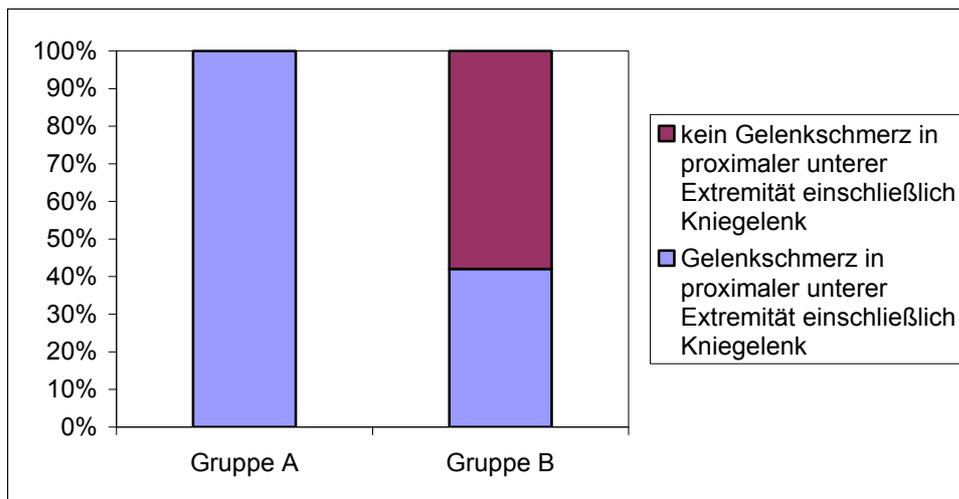


Abbildung 44: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität einschließlich des Kniegelenks in den beiden definierten Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in proximaler unterer Extremität einschließlich Kniegelenk	kein Gelenkschmerz in proximaler unterer Extremität einschließlich Kniegelenk	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	72 46,8%	82 53,2%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	47 34,8%	88 65,2%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	4 66,7%	2 33,3%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	125 42,1%	172 57,9%	297 100%

Tabelle 18: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität einschließlich des Kniegelenks in den Gruppen 1-4

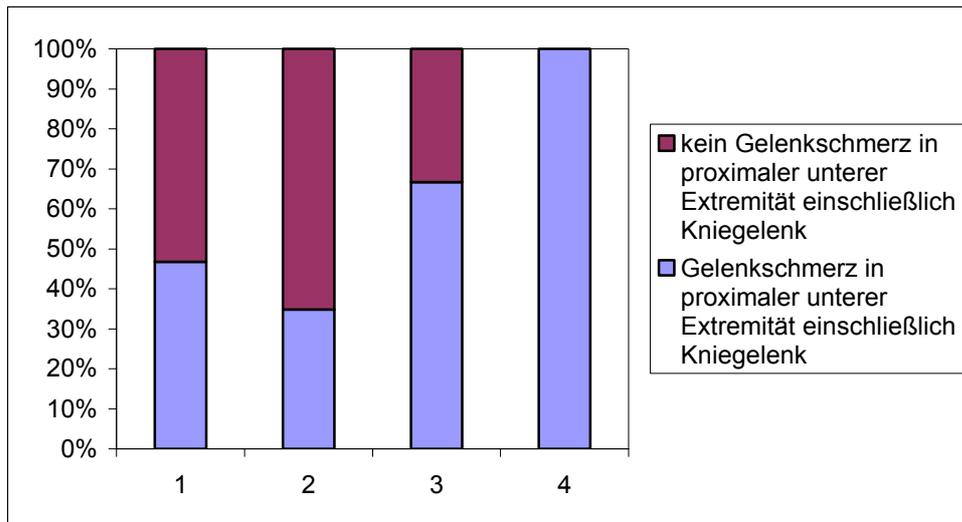


Abbildung 45: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität einschließlich des Kniegelenks in den Gruppen 1-4

U-Test nach Mann und Whitney		
Merkmal	Vergleich	Signifikanz zweiseitig
Gelenkschmerz an der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk	1+2 vs. 3+4	0,018

Tabelle C: U-Test des Merkmals Gelenkschmerz in der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1+2 vs. 3+4

### 3.16 Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks

Die Auswertung des Merkmals Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks zeigte, dass weder die homozygoten noch die heterozygoten Merkmals-träger der HFE-Mutationen Schmerzen an dieser Lokalisation verspürten. Auch unter den übrigen Patienten wurde diese Schmerzlokalisierung sehr selten angegeben.

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in unterer Extremität distal des Kniegelenks	kein Gelenkschmerz in unterer Extremität distal des Kniegelenks	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	28 9,7%	261 90,3%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	6 100%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	28 9,4%	269 90,6%	297 100%

Tabelle 19: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks in den definierten Gruppen I-III

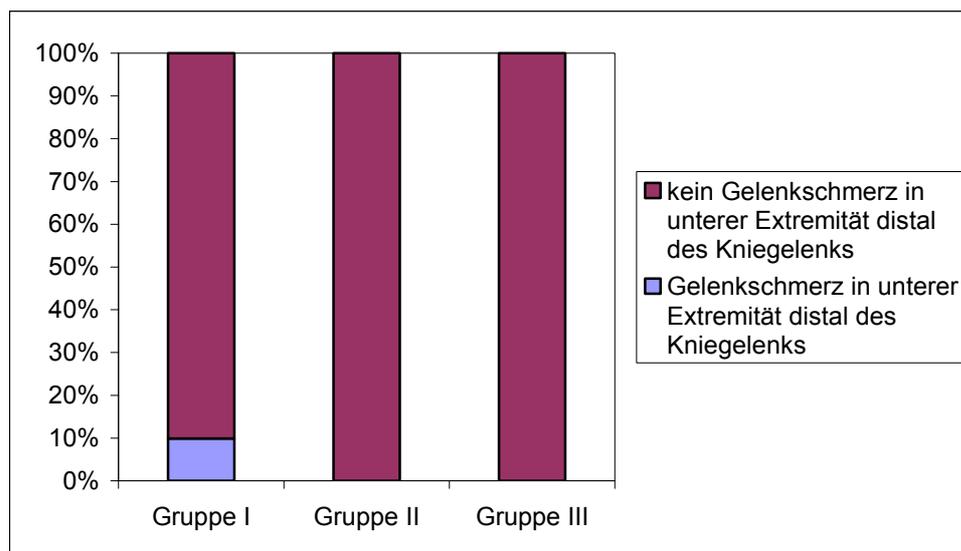


Abbildung 46: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks in den definierten Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in unterer Extremität distal des Kniegelenks	kein Gelenkschmerz in unterer Extremität distal des Kniegelenks	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0%	2 100%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	28 9,5%	267 90,5%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	28 9,4%	269 90,6%	297 100%

Tabelle 20: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks in den beiden definierten Gruppen A und B

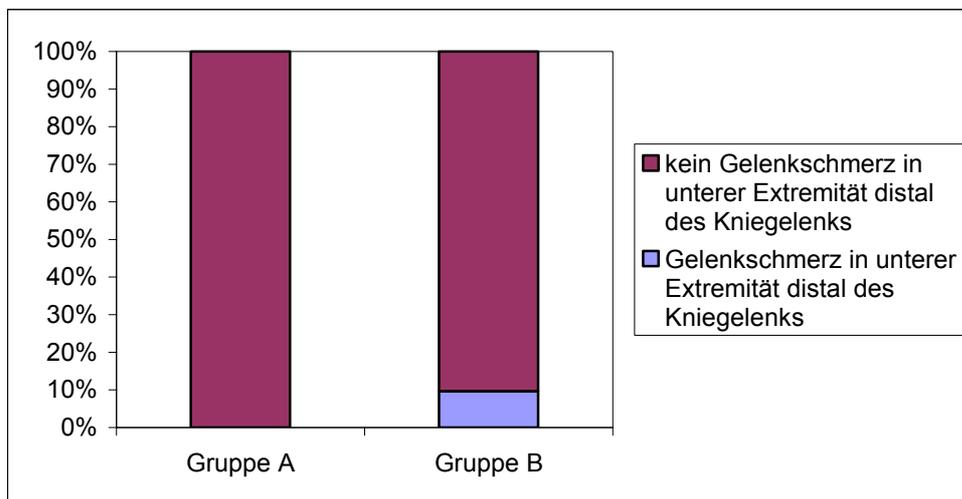


Abbildung 47: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks in den beiden definierten Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Gelenkschmerz in unterer Extremität distal des Kniegelenks	kein Gelenkschmerz in unterer Extremität distal des Kniegelenks	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	19 12,3%	135 87,7%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	9 6,7%	126 93,3%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	6 100%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	28 9,4%	269 90,6%	297 100%

Tabelle 21: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks in Gruppen 1-4

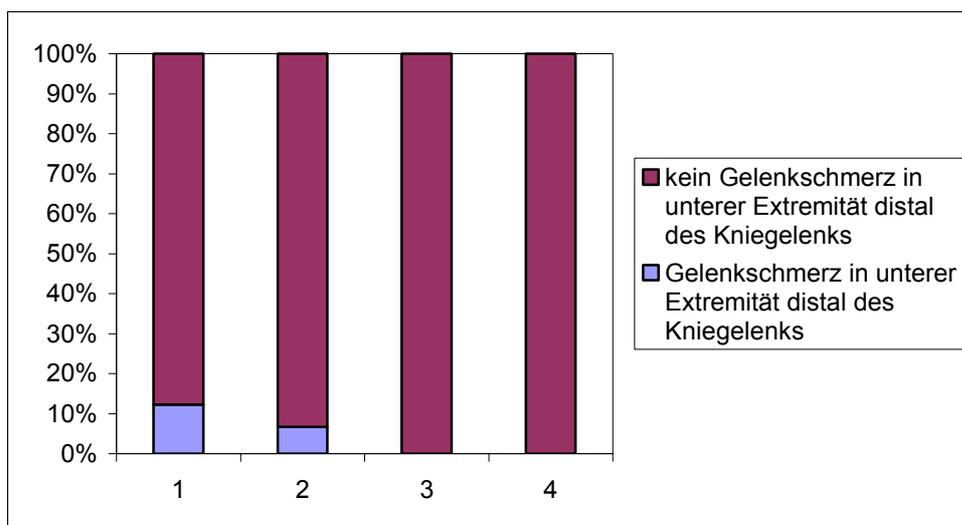


Abbildung 48: Häufigkeit von Gelenkschmerz in der unteren Extremität distal des Kniegelenks in Gruppen 1-4

### 3.17 Generalisierte Schmerzen

Die Auswertung des Merkmals Generalisierte Schmerzen zeigte ebenfalls, dass kein einziger Patient mit einer HFE-Mutation diese Art von Schmerzsyndrom angab. Dieses Merkmal war insgesamt am seltensten ausgeprägt.

Gruppe Nr.	Werte	generalisierte Schmerzen	Keine generalisierten Schmerzen	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	7 2,4%	282 97,6%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	6 100%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	7 2,4%	290 97,6%	297 100%

Tabelle 22: Häufigkeit von generalisierten Schmerzen in den definierten Gruppen I-III

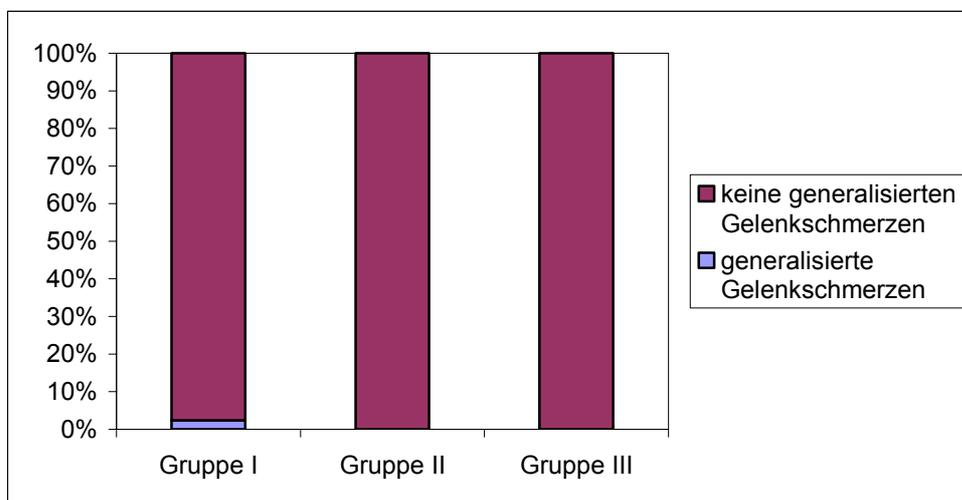


Abbildung 49: Häufigkeit von generalisierten Schmerzen in den definierten Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	generalisierte Schmerzen	keine generalisierten Schmerzen	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	7 2,4	288 97,6%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	7 2,4%	290 97,6%	297 100%

Tabelle 23: Häufigkeit von generalisierten Schmerzen in den beiden definierten Gruppen A und B

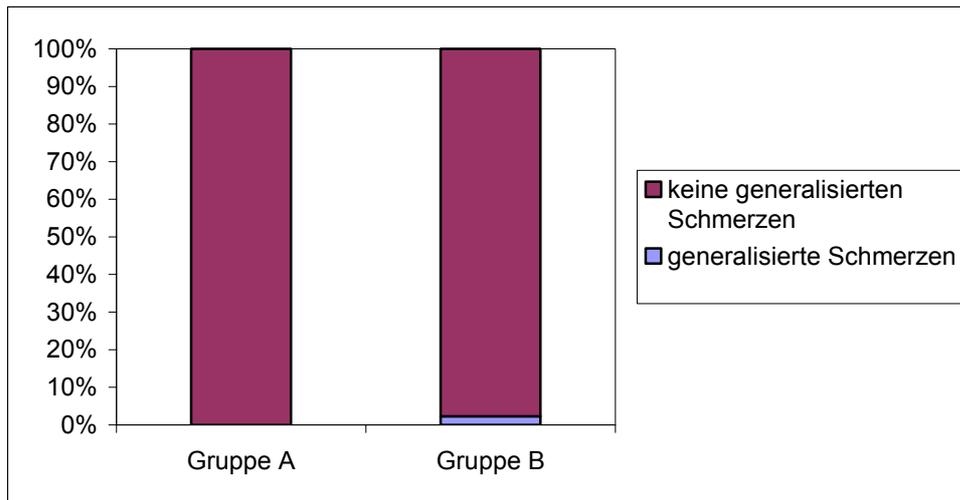


Abbildung 50: Häufigkeit von generalisierten Schmerzen in den beiden definierten Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	generalisierte Schmerzen	keine generalisierten Schmerzen	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	5 3,2%	149 96,8%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 1,5%	133 98,5%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	6 100%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	7 2,4%	290 97,6%	297 100%

Tabelle 24: Häufigkeit von generalisierten Schmerzen in den Gruppen 1-4

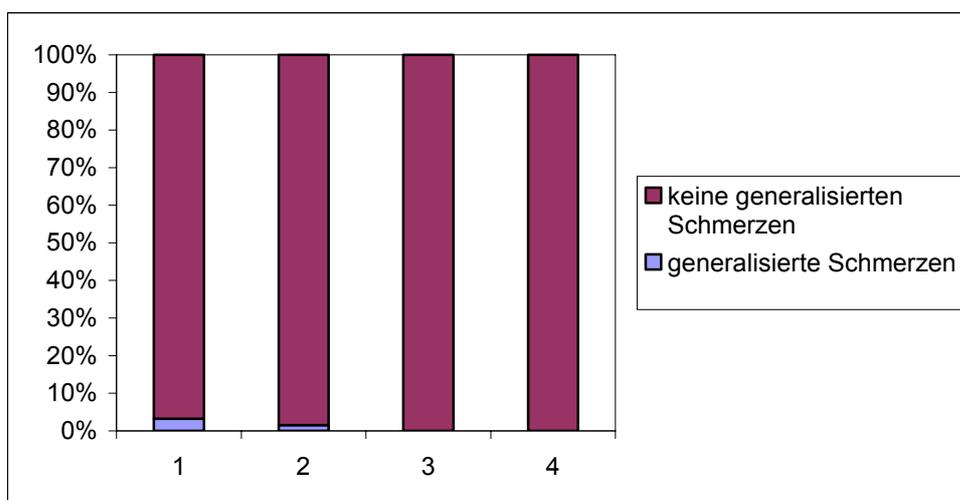


Abbildung 51: Häufigkeit von generalisierten Schmerzen in den Gruppen 1-4

### 3.18 Zyklus - bzw. Potenzstörungen

Die Auswertung des Merkmals Zyklus- bzw. Potenzstörungen zeigte, dass die Patienten mit heterozygotem Genotyp am häufigsten unter diesem Symptom litten, gefolgt von den homozygoten Patienten. Insgesamt beklagten ca. 44% der Patienten Zyklus- oder Potenzstörungen.

Gruppe Nr.	Werte	Zyklus- bzw. Potenzstörungen	keine Zyklus- bzw. Potenzstörungen	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	125 43,3%	164 56,7%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	4 66,7%	2 33,3%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	130 43,8%	167 56,2%	297 100%

Tabelle 25: Häufigkeit von Zyklus- bzw. Potenzstörungen in den Gruppen I-III

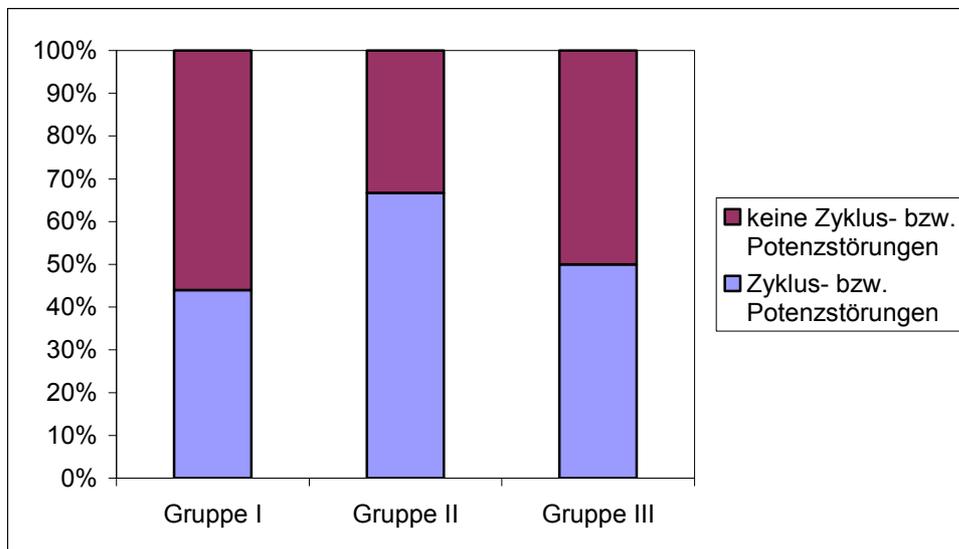


Abbildung 52: Häufigkeit von Zyklus- bzw. Potenzstörungen in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Zyklus- bzw. Potenzstörungen	keine Zyklus- bzw. Potenzstörungen	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	129 43,7%	166 56,3%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	130 43,8%	167 56,2%	297 100%

Tabelle 26: Häufigkeit von Zyklus- bzw. Potenzstörungen in den Gruppen A und B

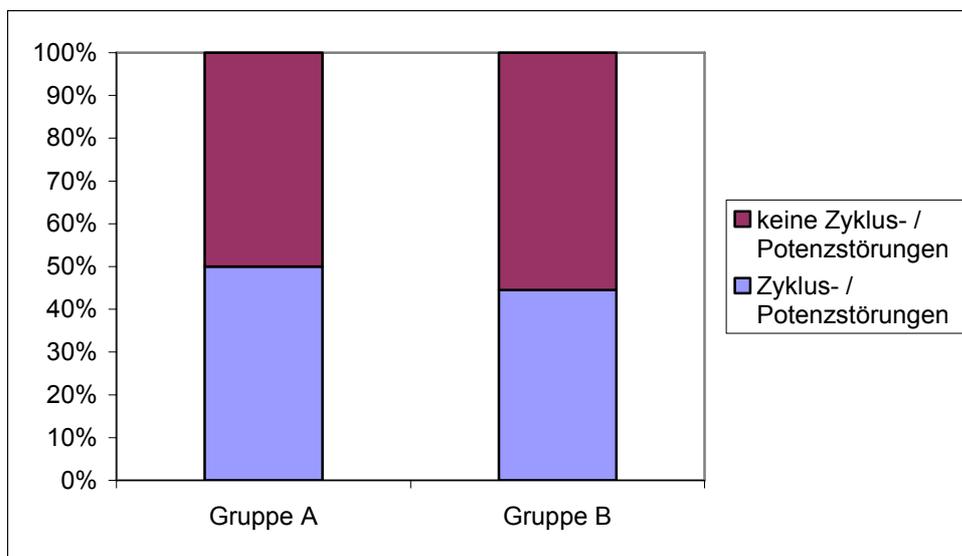


Abbildung 53: Häufigkeit von Zyklus- bzw. Potenzstörungen in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Zyklus- bzw. Potenzstörungen	keine Zyklus- bzw. Potenzstörungen	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	60 39,0%	94 61,0%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	65 48,1%	70 51,9%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	4 66,7%	2 33,3%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	130 43,8%	167 56,2%	297 100%

Tabelle 27: Häufigkeit von Zyklus- bzw. Potenzstörungen in den Gruppen 1-4

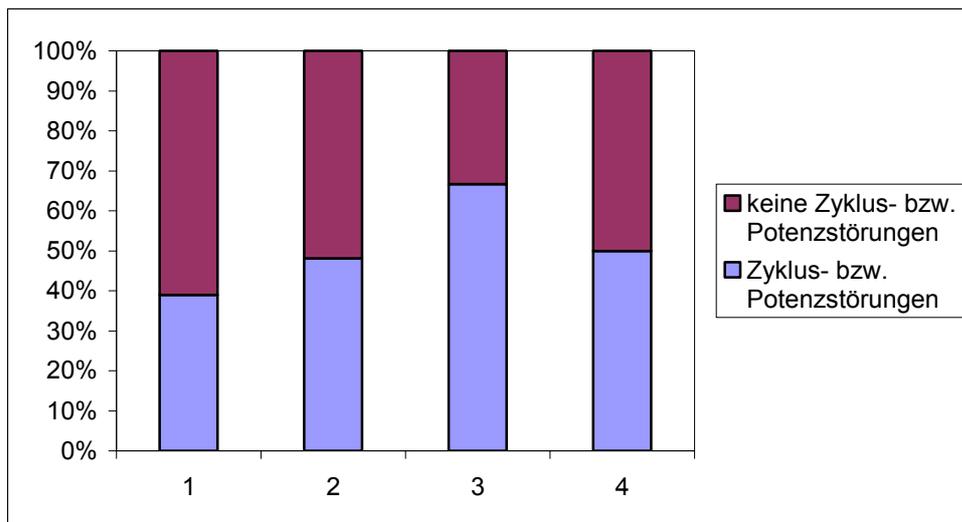


Abbildung 54: Häufigkeit von Zyklus- bzw. Potenzstörungen in den Gruppen 1-4

### 3.19 Unerfüllter Kinderwunsch

Die Untersuchung des Merkmals Unerfüllter Kinderwunsch zeigte, dass die homozygoten Merkmalsträger tendenziell keinen unerfüllten Kinderwunsch hatten. Am häufigsten wurde dies in der Gruppe der heterozygoten Merkmalsträger beklagt. Insgesamt wurde dieses Merkmal nur selten angegeben.

Gruppe Nr.	Werte	unerfüllter Kinderwunsch	kein unerfüllter Kinderwunsch	Insgesamt
I	Absolute Anzahl	14	275	289
	Anteil in der Gruppe	4,8%	95,2%	100%
II	Absolute Anzahl	1	5	6
	Anteil in der Gruppe	16,7%	83,3%	100%
III	Absolute Anzahl	0	2	2
	Anteil in der Gruppe	0	100%	100%
Insgesamt	Absolute Anzahl	15	282	297
	Anteil insgesamt	5,1%	94,9%	100%

Tabelle 28: Häufigkeit von unerfülltem Kinderwunsch in den Gruppen I-III

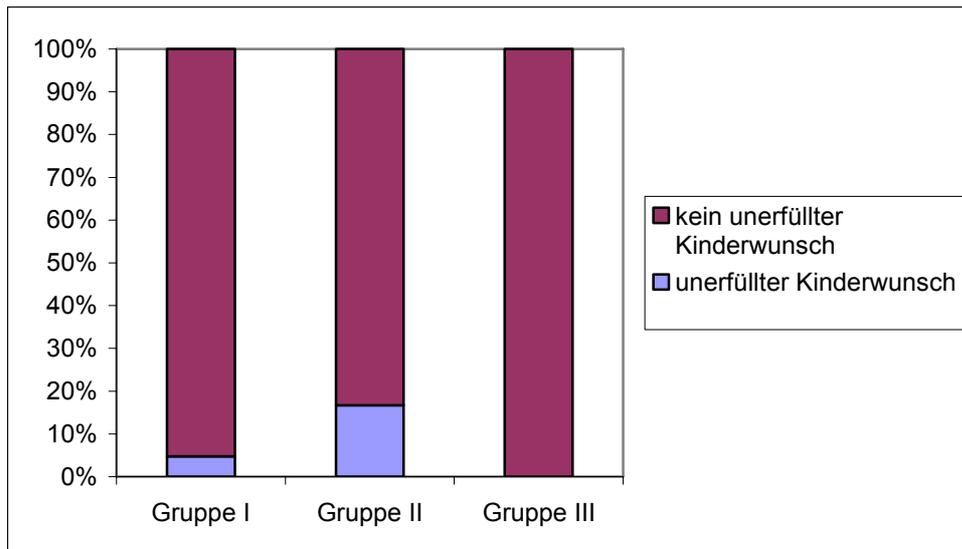


Abbildung 55: Häufigkeit von unerfülltem Kinderwunsch in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	unerfüllter Kinderwunsch	kein unerfüllter Kinderwunsch	Insgesamt
A	Absolute Anzahl	0	2	2
	Anteil in der Gruppe	0	100%	100%
B	Absolute Anzahl	15	280	295
	Anteil in der Gruppe	5,1%	94,9%	100%
Insgesamt	Absolute Anzahl	15	282	297
	Anteil insgesamt	5,1%	94,9%	100%

Tabelle 29: Häufigkeit von unerfülltem Kinderwunsch in den Gruppen A und B

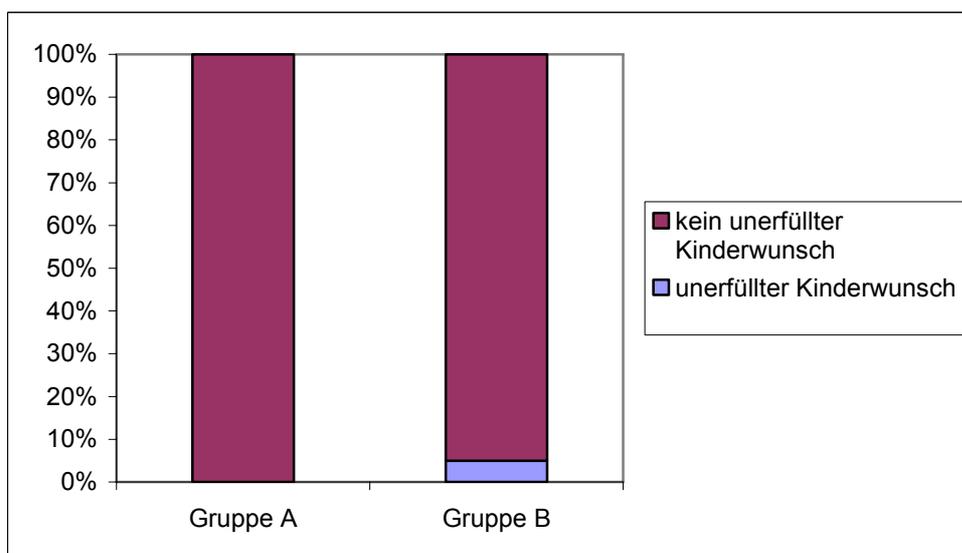


Abbildung 56: Häufigkeit von unerfülltem Kinderwunsch in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	unerfüllter Kinderwunsch	kein unerfüllter Kinderwunsch	Insgesamt
1	Absolute Anzahl	7	147	154
	Anteil in der Gruppe	4,5%	95,5%	100%
2	Absolute Anzahl	7	128	135
	Anteil in der Gruppe	5,2%	94,8%	100%
3	Absolute Anzahl	1	5	6
	Anteil in der Gruppe	16,7%	83,3%	100%
4	Absolute Anzahl	0	2	2
	Anteil in der Gruppe	0	100%	100%
Insgesamt	Absolute Anzahl	15	282	297
	Anteil insgesamt	5,1%	94,9%	100%

Tabelle 30: Häufigkeit von unerfülltem Kinderwunsch in den Gruppen 1-4

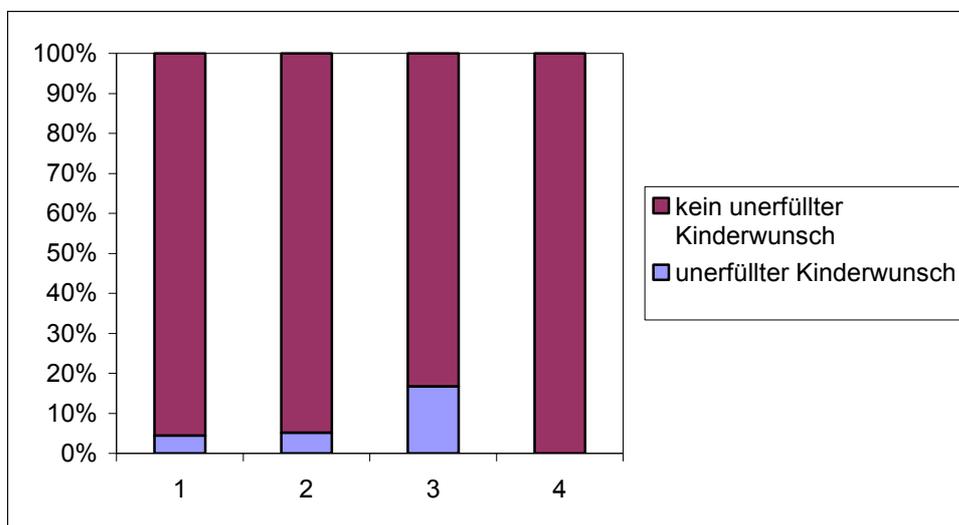


Abbildung 57: Häufigkeit von unerfülltem Kinderwunsch in den Gruppen 1-4

### 3.20 Lebererkrankung

Die Auswertung der Daten zum Merkmal „Lebererkrankung“ zeigte, dass 100% der homozygoten Merkmalsträger eine Lebererkrankung angaben, unter den heterozygoten Patienten war der Anteil mit 17% deutlich geringer. Insgesamt war dieses Merkmal mit weniger als 4% Häufigkeit sehr selten festzustellen. Mittels U-Test nach Mann und Whitney wurden Signifikanzen berechnet zwischen den Gruppen 1+2 vs. 3+4, sowie zwischen Gruppe 1+2 vs. 3 und Gruppe 1+2 vs. 4.

Gruppe Nr.	Werte	Leber- erkrankung bekannt	keine Leber- erkrankung bekannt	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	7 2,4%	282 97,6%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	10 3,4%	287 96,6%	297 100%

Tabelle 31: Häufigkeit von Lebererkrankungen in den Gruppen I-III

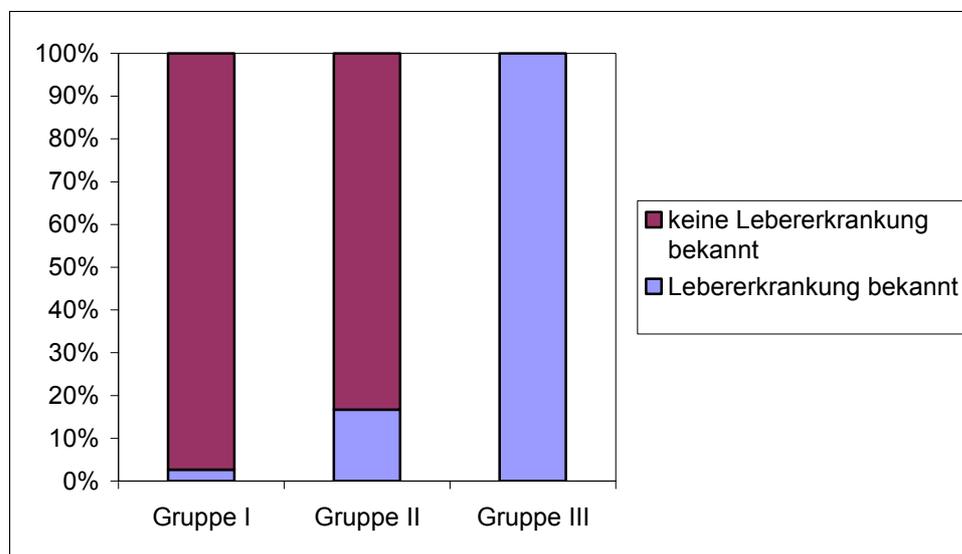


Abbildung 58: Häufigkeit von Lebererkrankungen in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Leber- erkrankung bekannt	keine Leber- erkrankung bekannt	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	8 2,7%	287 97,3%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	10 3,4%	287 96,6%	297 100%

Tabelle 32: Häufigkeit von einer bekannten Lebererkrankung in den Gruppen A und B

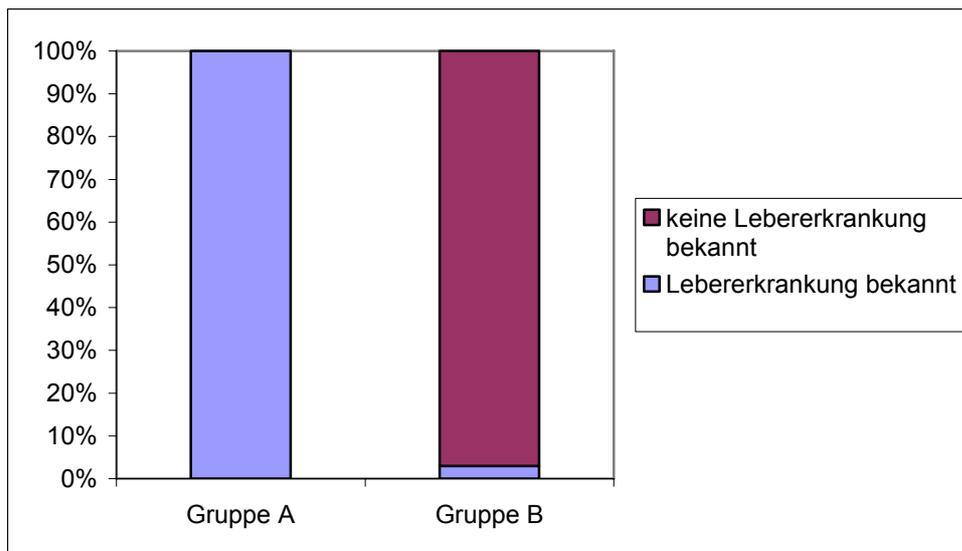


Abbildung 5912: Häufigkeit von einer bekannten Lebererkrankung in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Lebererkrankung bekannt	keine Lebererkrankung bekannt	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	5 3,2%	149 96,8%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 1,5%	133 98,5%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	10 3,4%	287 96,6%	297 100%

Tabelle 33: Häufigkeit von einer bekannten Lebererkrankung in den Gruppen 1-4

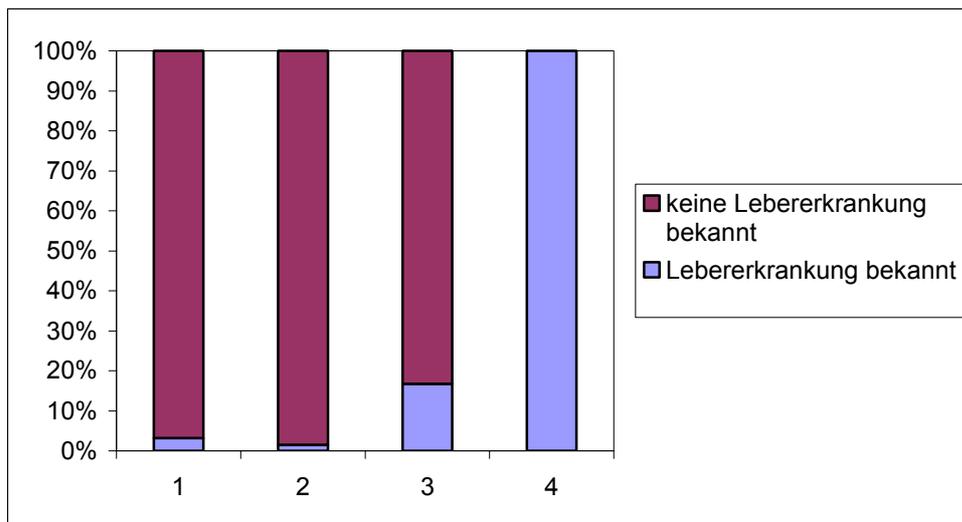


Abbildung 60: Häufigkeit von einer bekannten Lebererkrankung in den Gruppen 1-4

U-Test nach Mann und Whitney		
Merkmal	Vergleich	Signifikanz zweiseitig
Lebererkrankung	1+2 vs. 3+4	<0,001

Tabelle D: U-Test des Merkmals Lebererkrankung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1+2 vs. 3+4

U-Test nach Mann und Whitney		
Merkmal	Vergleich	Signifikanz zweiseitig
Lebererkrankung	1+2 vs. 3	0,017

Tabelle E: U-Test des Merkmals Lebererkrankung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1+2 vs. 3

U-Test nach Mann und Whitney		
Merkmal	Vergleich	Signifikanz zweiseitig
Lebererkrankung	1+2 vs. 4	<0,001

Tabelle F: U-Test des Merkmals Lebererkrankung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1+2 vs. 4

### 3.21 Herzschwäche

Die Untersuchung des Merkmals Herzschwäche zeigte, dass keiner der homozygoten Merkmalsträger laut eigenen Angaben an einer Herzschwäche litt. Unter den heterozygoten Patienten fand man in 33,3% einen „Herzpatienten“, bei den übrigen fand man in ca. 50% der Fälle einen „Herzpatienten“.

Gruppe Nr.	Werte	Herzschwäche bekannt	keine Herzschwäche bekannt	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	151 52,2%	138 47,8%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 33,3%	4 66,7%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	153 51,5%	144 48,5%	297 100%

Tabelle 34: Häufigkeit von Herzschwäche in den Gruppen I-III

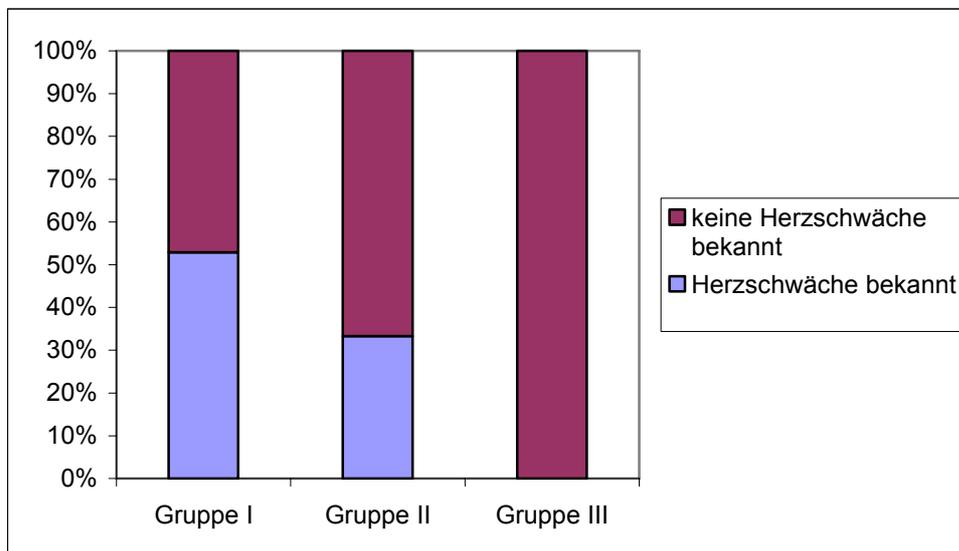


Abbildung 61: Häufigkeit von Herzschwäche in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Herzschwäche bekannt	keine Herzschwäche bekannt	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	153 51,9%	142 48,1%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	153 51,5%	144 48,5%	297 100%

Tabelle 35: Häufigkeit von bekannter Herzschwäche in den Gruppen A und B

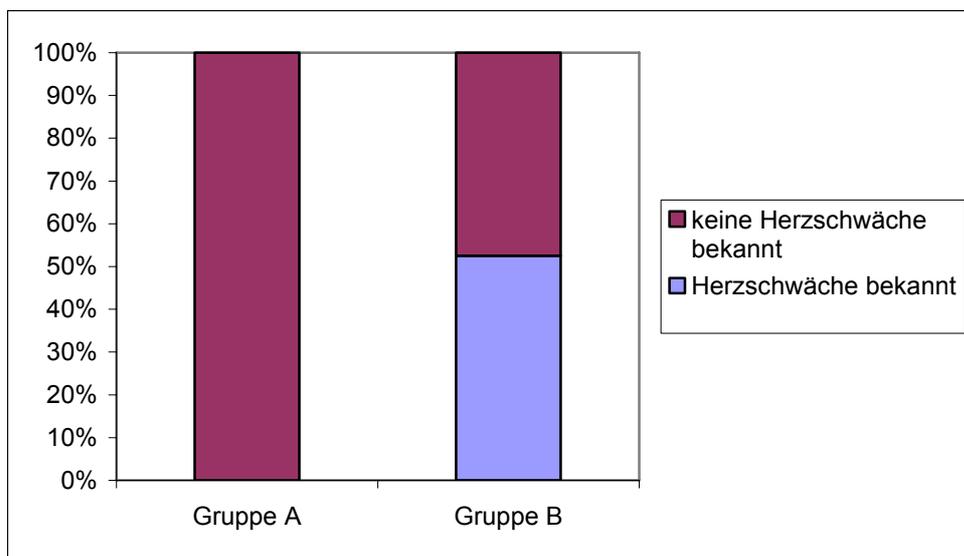


Abbildung 62: Häufigkeit von bekannter Herzschwäche in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Herzschwäche bekannt	keine Herzschwäche bekannt	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	72 46,8%	82 53,2%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	79 58,5%	56 41,5%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 33,3%	4 66,7%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	2 100%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	153 51,5%	144 48,5%	297 100%

Tabelle 36: Häufigkeit von bekannter Herzschwäche in den Gruppen 1-4

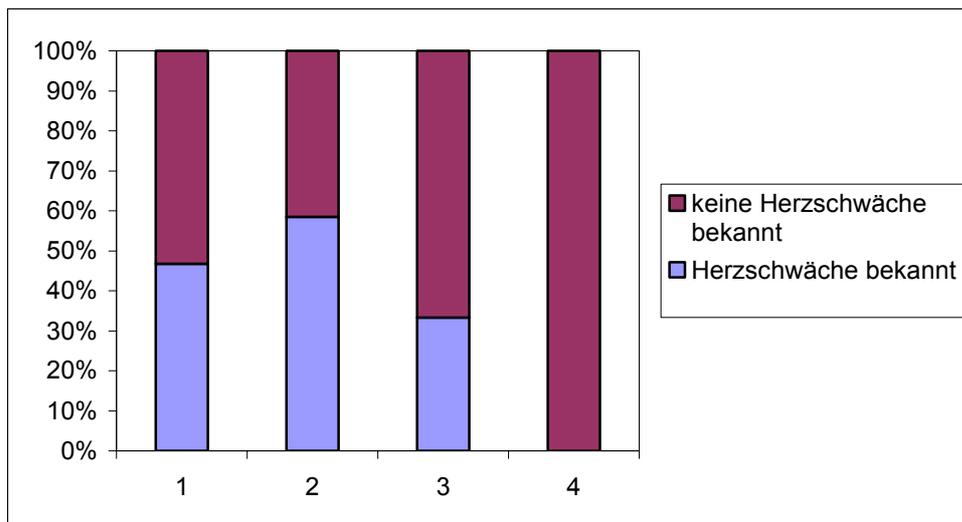


Abbildung 63: Häufigkeit von bekannter Herzschwäche in den Gruppen 1-4

### 3.22 Luftnot oder Knöchelödeme

Die Frage nach bereits selbst festgestellter Luftnot oder Knöchelschwellung (Ödeme) zeigte, dass 100% der heterozygoten Merkmalsträger diese Symptome einer latenten Herzinsuffizienz schon gehabt hatten. Unter den homozygoten Merkmalsträgern waren es 50%, unter den übrigen Patienten waren es 62-67%.

Gruppe Nr.	Werte	Luftnot oder Knöchelödeme	keine Luftnot oder Knöchelödeme	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	178 61,6%	111 38,4%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	6 100%	0 0	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	185 62,3%	112 37,7%	297 100%

Tabelle 37: Häufigkeit von Luftnot oder Knöchelödemen in den Gruppen I-III

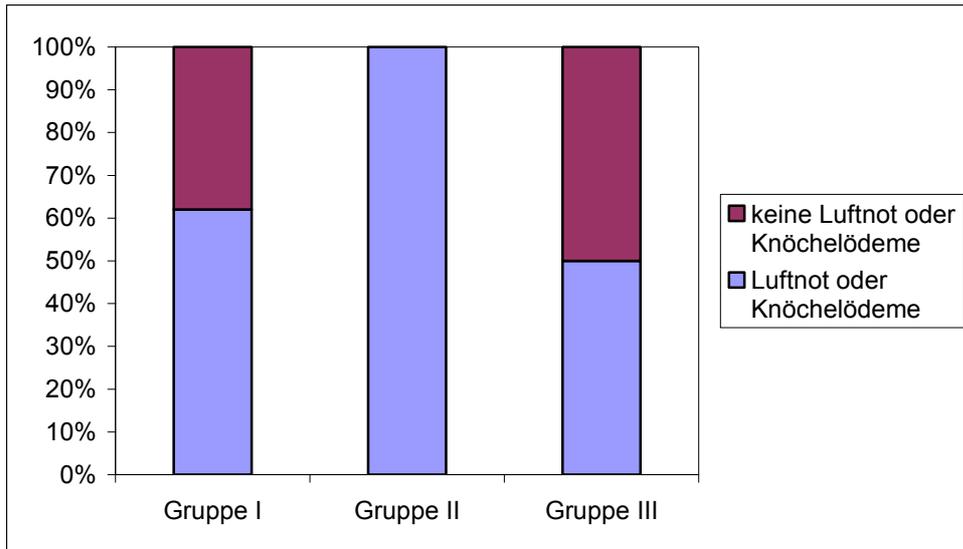


Abbildung 64: Häufigkeit von Luftnot oder Knöchelödemen in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Luftnot oder Knöchelödeme	keine Luftnot oder Knöchelödeme	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	184 62,4%	111 37,6%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	185 62,3%	112 37,7%	297 100%

Tabelle 38: Häufigkeit von Luftnot oder Knöchelödemen in den Gruppen A und B

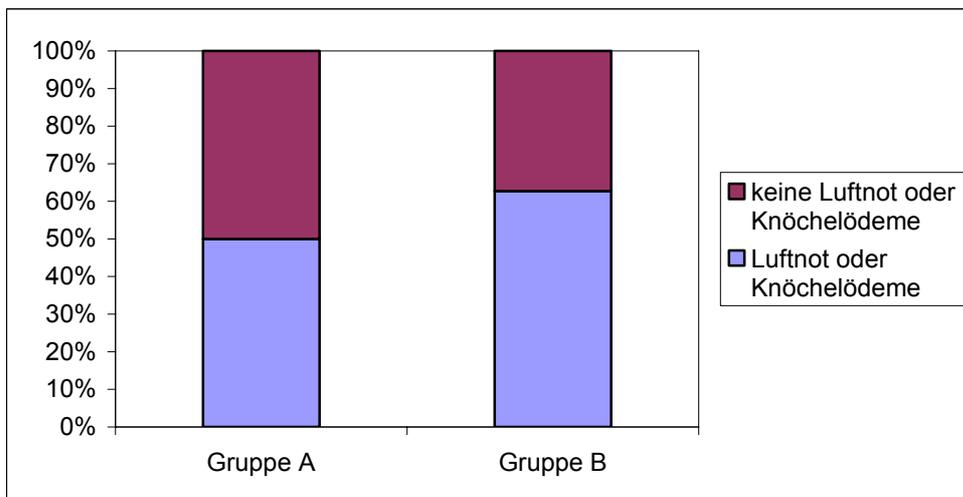


Abbildung 65: Häufigkeit von Luftnot oder Knöchelödemen in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Luftnot oder Knöchelödeme	keine Luftnot oder Knöchelödeme	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	87 56,5%	76 43,5%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	91 67,4%	44 32,6%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	6 100%	0 0	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	185 62,3%	112 37,7%	297 100%

Tabelle 39: Häufigkeit von Luftnot oder Knöchelödemen in den Gruppen 1-4

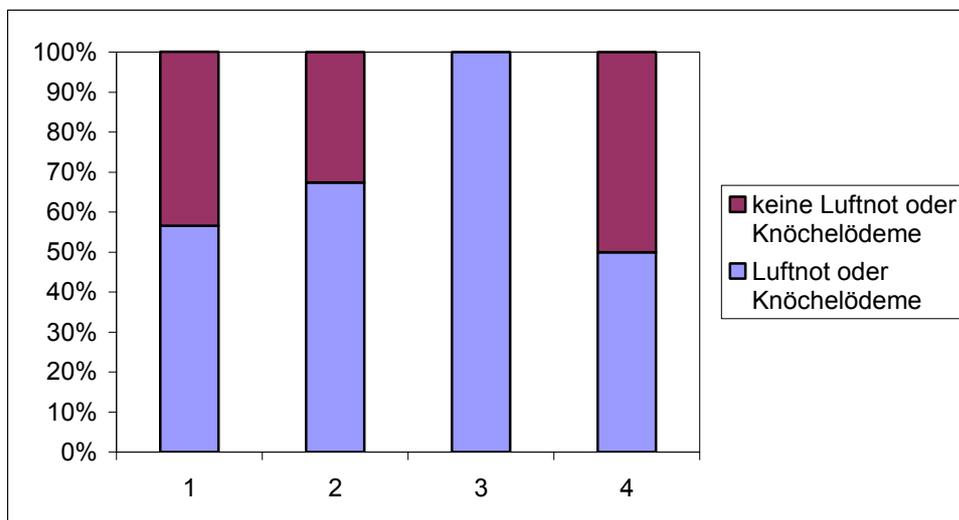


Abbildung 66: Häufigkeit von Luftnot oder Knöchelödemen in den Gruppen 1-4

### 3.23 Hautpigmentierung

Die Auswertung des Merkmals Hautpigmentierung zeigte, dass die homozygoten Merkmalsträger mit 50% die größte Wahrscheinlichkeit hatten, eine bräunlich-silbrige Hauttönung vorzuweisen, unter den heterozygoten war diese Wahrscheinlichkeit mit 16,7% am geringsten. Patienten aus der Gruppe 1 und der Gruppe 2 hatten eine Wahrscheinlichkeit von 27,3% bzw. 18,5% einen dunkleren Teint als normal zu haben.

Gruppe Nr.	Werte	bräunlich-silbrige Hautpigmentierung	normale Hautpigmentierung	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	67 23,2%	222 76,8%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	69 23,2%	228 76,8%	297 100%

Tabelle 40: Häufigkeit von bräunlich-silbriger Hautpigmentierung in den Gruppen I-III

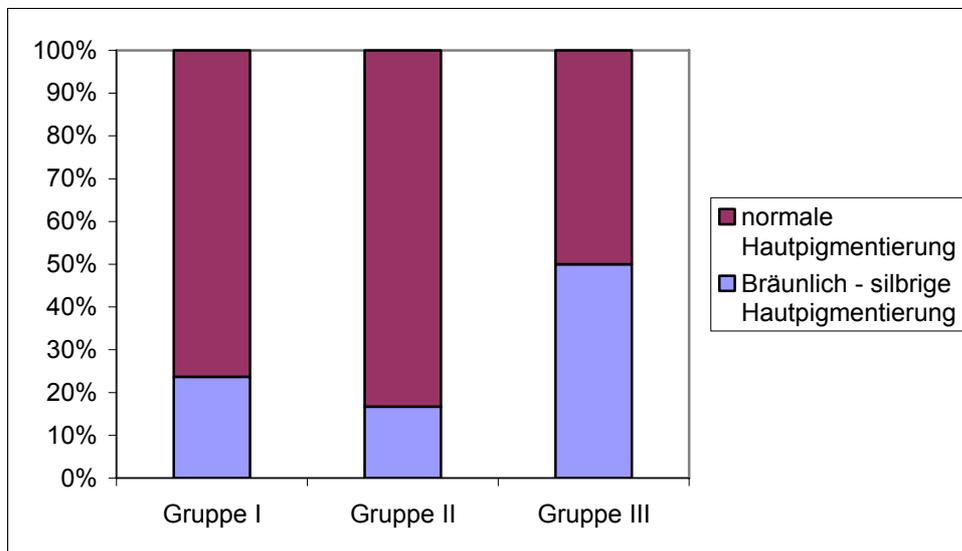


Abbildung 67: Häufigkeit von bräunlich-silbriger Hautpigmentierung in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	bräunlich-silbrige Hautpigmentierung	normale Hautpigmentierung	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	68 23,1%	227 76,9%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	69 23,2%	228 76,8%	297 100%

Tabelle 41: Häufigkeit von bräunlich-silbriger Hautpigmentierung in den Gruppen A und B

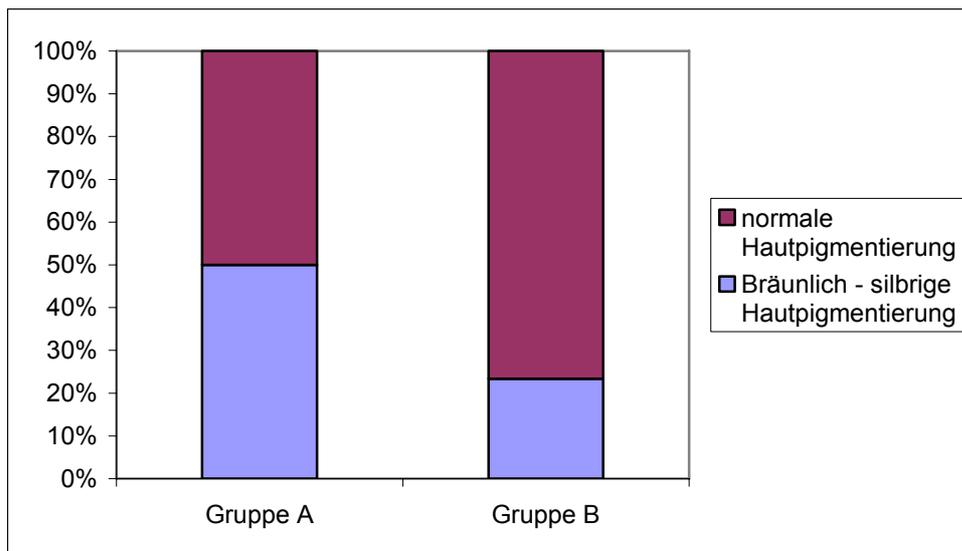


Abbildung 68: Häufigkeit von bräunlich-silbriger Hautpigmentierung in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	bräunlich-silbrige Hautpigmentierung	normale Hautpigmentierung	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	42 27,3%	112 72,7%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	25 18,5%	110 81,5%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	69 23,2%	228 76,8%	297 100%

Tabelle 42: Häufigkeit von bräunlich-silbriger Hautpigmentierung in den Gruppen 1-4

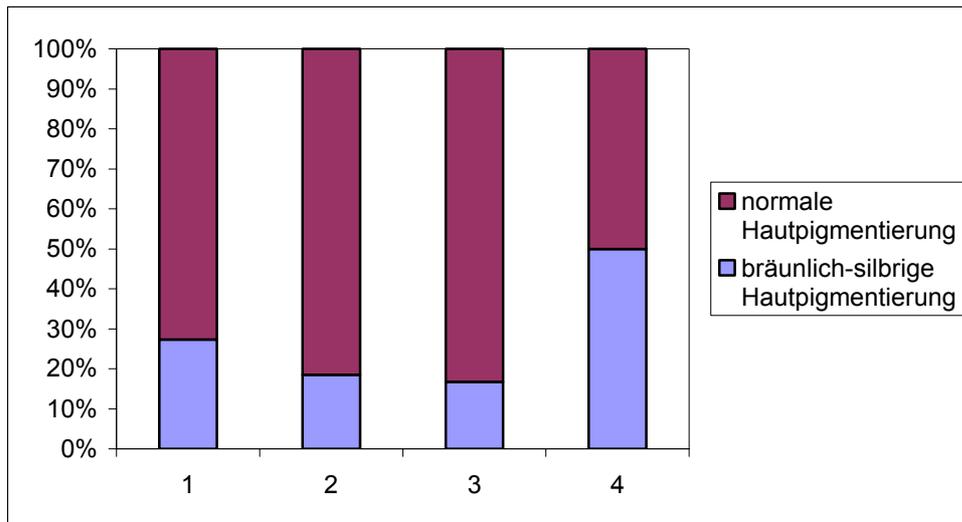


Abbildung 69: Häufigkeit von bräunlich-silbriger Hautpigmentierung in den Gruppen 1-4

### 3.24 Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken

Die Auswertung des Merkmals Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken zeigte, dass jeder homozygote Merkmalsträger Druckschmerzhaftigkeit im Metacarpophalangealgelenk des 2. und 3. Fingers berichten konnte. Unter den heterozygoten Patienten war dies bei niemandem der Fall. Die Patienten der Gruppe 1 und 2 äußerten mit unter 15% Wahrscheinlichkeit Beschwerden in diesem Bereich.

Im U-Test nach Mann und Whitney lies sich eine Signifikanz von  $<0,001$  für den Vergleich der Gruppen 1+2 vs. 4 berechnen.

Gruppe Nr.	Werte	Druckschmerz im MCP	kein Druckschmerz im MCP	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	39 13,5%	250 86,5%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	6 100%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	41 13,8%	256 86,2%	297 100%

Tabelle 43: Häufigkeit von Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken (MCP) des 2. und 3. Fingers beider Hände (mindestens einem dieser Gelenke) in den Gruppen I-III

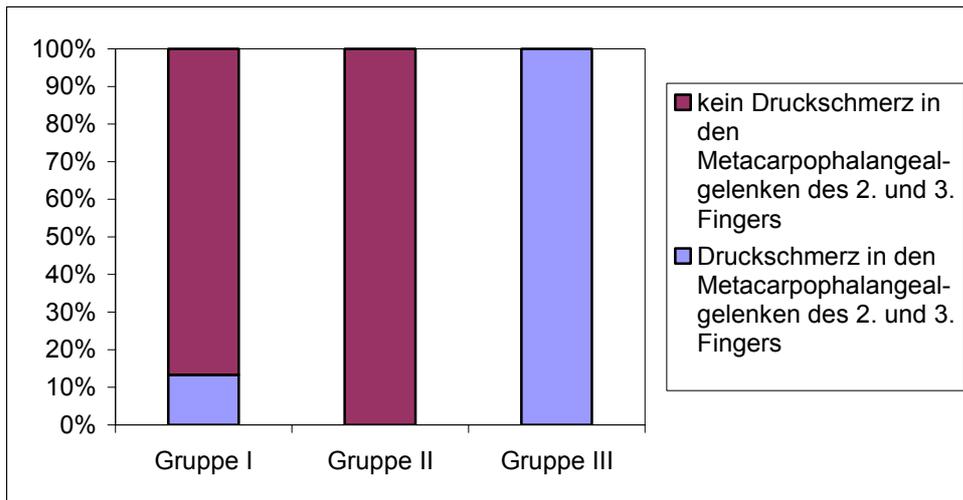


Abbildung 13: Häufigkeit von Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken (MCP) des 2. und 3. Fingers beider Hände (mindestens einem dieser Gelenke) in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Druckschmerz im MCP	kein Druckschmerz im MCP	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	39 13,2	256 86,8%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	41 13,8%	256 86,2%	297 100%

Tabelle 44: Häufigkeit von Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken (MCP) des 2. und 3. Fingers beider Hände (mindestens einem dieser Gelenke) in den Gruppen A und B

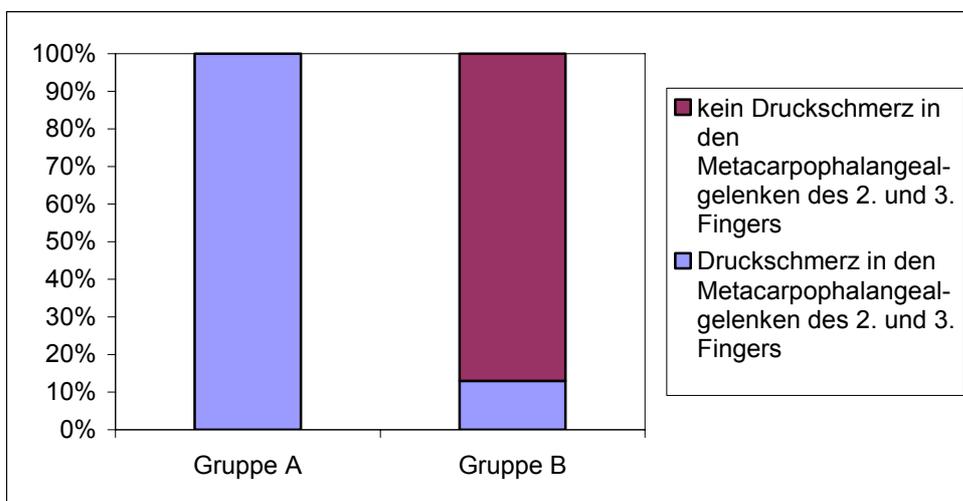


Abbildung 14: Häufigkeit von Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken (MCP) des 2. und 3. Fingers beider Hände (mindestens einem dieser Gelenke) in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Druckschmerz im MCP	kein Druckschmerz im MCP	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	20 13,0%	134 87,0%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	19 14,1%	116 85,9%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	0 0	6 100%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	2 100%	0 0	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	41 13,8%	256 86,2%	297 100%

Tabelle 45: Häufigkeit von Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken (MCP) des 2. und 3. Fingers beider Hände (mindestens einem dieser Gelenke) in den Gruppen 1-4

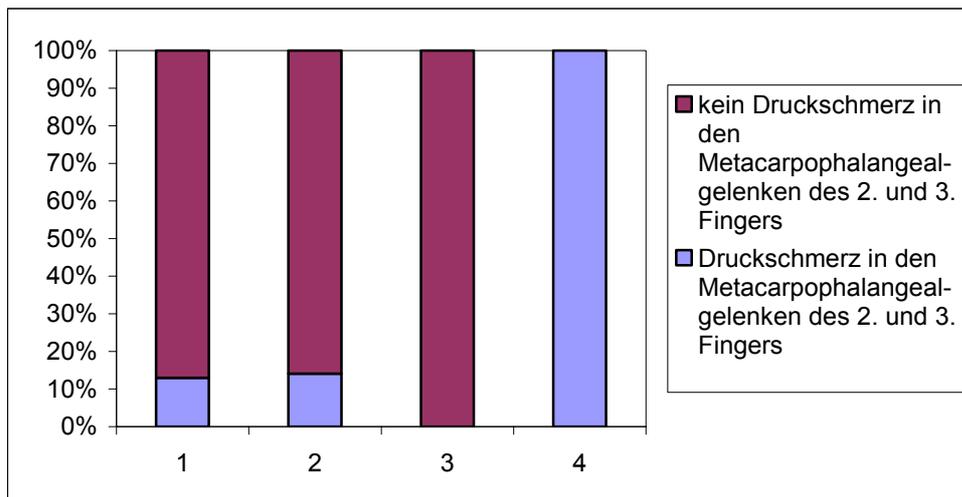


Abbildung 15: Häufigkeit von Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken (MCP) des 2. und 3. Fingers beider Hände (mindestens einem dieser Gelenke) in den Gruppen 1-4

U-Test nach Mann und Whitney		
Merkmal	Vergleich	Signifikanz zweiseitig
Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken	1+2 vs. 4	<0,001

Tabelle G: U-Test des Merkmals Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1+2 vs. 4

### 3.25 Krepitation im Kniegelenk

Die Auswertung des Merkmals Krepitation im Kniegelenk machte deutlich, dass die homozygoten Mutationsträger mit 50% Häufigkeit fast doppelt so oft dieses Phänomen zeigten wie die Patienten aus Gruppe 1 mit 27,3%. Bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 war dies noch seltener der Fall.

Gruppe Nr.	Werte	Krepitation im Kniegelenk	keine Krepitation im Kniegelenk	Insgesamt
I	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	75 26,0%	214 74,0%	289 100%
II	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
III	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	77 25,9%	22 74,1%	297 100%

Tabelle 46: Häufigkeit von Krepitation im Kniegelenk (mindestens einem der beiden Gelenke) in den Gruppen I-III

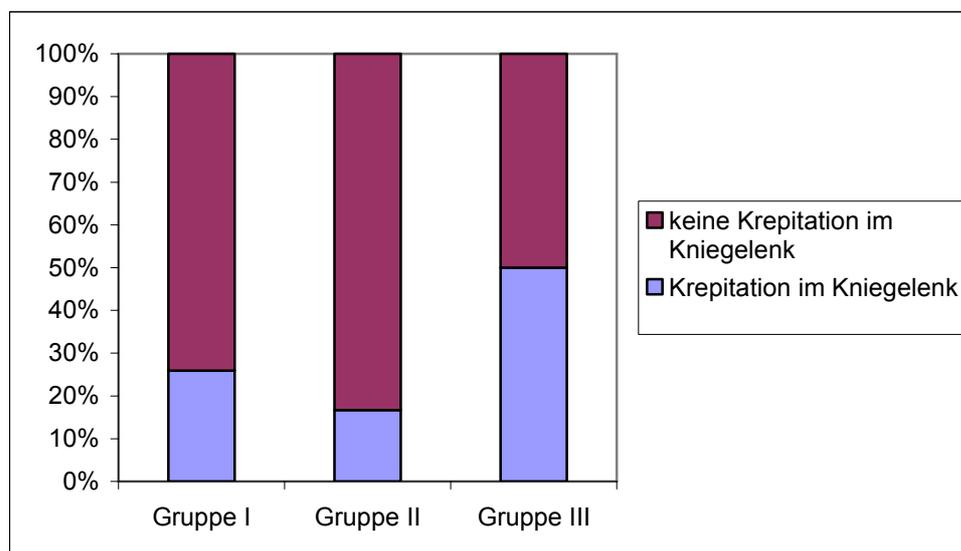


Abbildung 16: Häufigkeit von Krepitation im Kniegelenk (mindestens einem der beiden Gelenke) in den Gruppen I-III

Gruppe Nr.	Werte	Krepitation im Kniegelenk	keine Krepitation im Kniegelenk	Insgesamt
A	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
B	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	76 25,8%	219 74,2%	295 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	77 25,9%	220 74,1%	297 100%

Tabelle 47: Häufigkeit von Krepitation im Kniegelenk in den beiden definierten Gruppen A und B

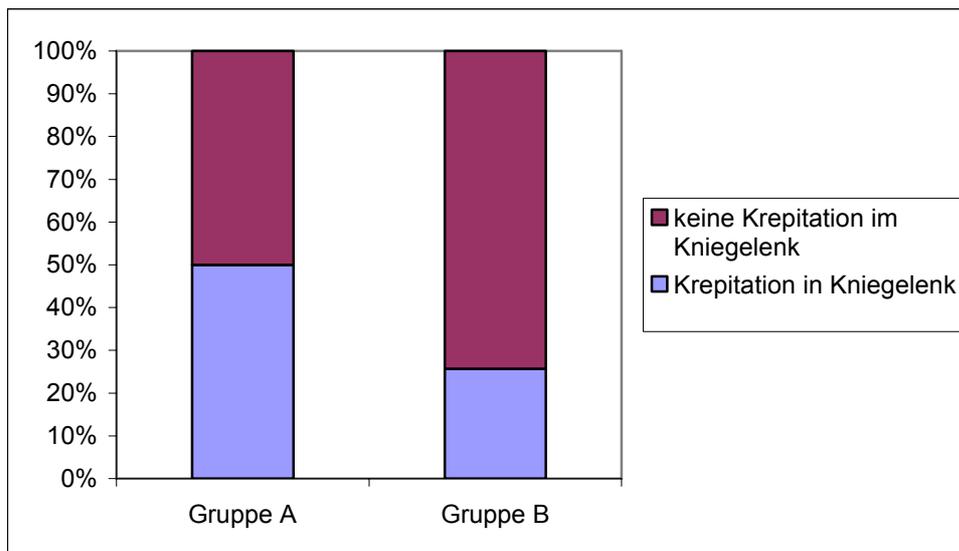


Abbildung 17: Häufigkeit von Krepitation im Kniegelenk (mindestens einem der beiden Gelenke) in den Gruppen A und B

Gruppe Nr.	Werte	Krepitation im Kniegelenk	keine Krepitation im Kniegelenk	Insgesamt
1	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	42 27,3%	112 72,7%	154 100%
2	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	33 24,4%	102 75,6%	135 100%
3	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
4	Absolute Anzahl Anteil in der Gruppe	1 50%	1 50%	2 100%
Insgesamt	Absolute Anzahl Anteil insgesamt	77 25,9%	22 74,1%	297 100%

Tabelle 48: Häufigkeit von Krepitation im Kniegelenk (mindestens einem der beiden Gelenke) in den Gruppen 1-4

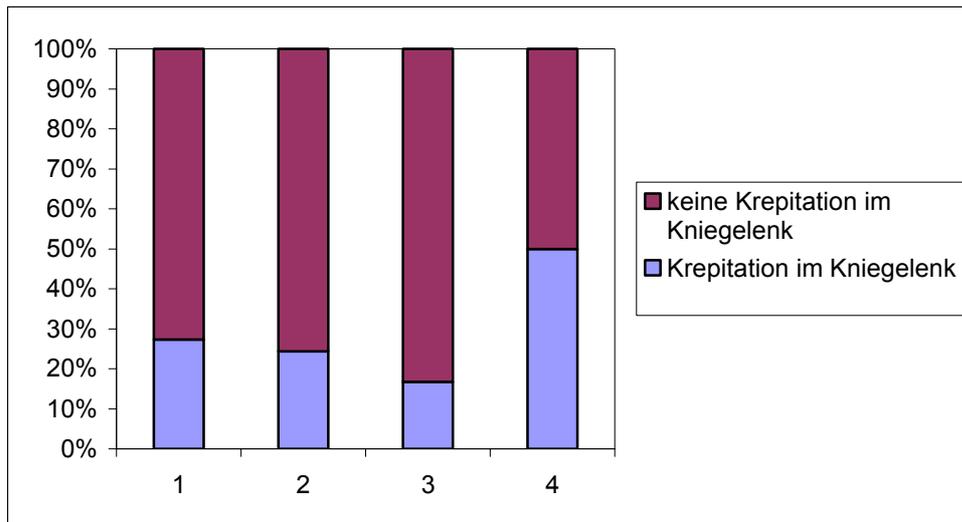


Abbildung 18: Häufigkeit von Krepitation im Kniegelenk (mindestens einem der beiden Gelenke) in den Gruppen 1-4

## 4 Diskussion

### 4.1 Merkmalsausprägung

#### 4.1.1 Alter

Abbildung 1 (siehe Kapitel Ergebnisse) stellt die Altersverteilung der Patienten in den Gruppen I, II und III dar. Es lässt sich ablesen, dass alle drei Gruppen im selben Altersniveau lagen. In Tabelle 1.1 sind die errechneten Daten bezüglich dieser Merkmalsverteilung aufgeführt. Diese Werte zeigen, dass die Patienten in Gruppe I im Durchschnitt zwei Jahre älter waren als die Patienten in Gruppe II, und diese waren wiederum im Durchschnitt zwei Jahre älter als die Patienten in Gruppe III. Des Weiteren ist das Maximum des Alters in den jeweiligen Gruppen interessant: Das Altersmaximum lag in Gruppe I bei 87 Jahren, in der Gruppe II bei 77 Jahren und in der Gruppe III bei 68 Jahren. Abbildung 2 und Tabelle 2.1 zeigen die gleichen Daten in Bezugnahme auf die beiden definierten Gruppen A und B, wobei hier die gleichen oben genannten Beobachtungen zu machen sind. Tabelle 3.1 und Abbildung 3 beinhalten die Daten zur Merkmalsausprägung in den Gruppen 1-4.

Vor dem Hintergrund der zum Thema Hämochromatose existierenden Literatur ist die Beobachtung, dass die homozygoten Merkmalsträger im Durchschnitt jünger waren als die Vergleichsgruppe nicht überraschend, da eine unerkannte und daher auch unbehandelte Eisenspeicherkrankheit zu Eisenablagerungen in lebenswichtigen Organen wie Leber, Herz und Pankreas führt. Die Morbidität steigt mit wachsender Eisenakkumulation im Organismus, die Entwicklung eines Diabetes mellitus oder einer Leberzirrhose stellen prognostisch ungünstige Faktoren in Bezug auf die Lebenserwartung dar. Andere Studien zeigten, dass die Hauptursache für vorzeitigen Tod bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose das Leberzellkarzinom darstellt, gefolgt von Leberzirrhose, Herzerkrankungen und Diabetes mellitus [6, 9]. Untersuchungen zur Effektivität der Behandlungsstrategie bei Hämochromatosepatienten fanden heraus, dass auch eine regelmäßig durchgeführte Aderlasstherapie bereits bestehende Leberzirrhose nur noch selten verbessern, aber in keinem Fall heilen konnte [17, 18]. Außerdem hatten Hämochromatosepatienten mit Leberzirrhose ein deutlich erhöhtes Risiko ein primäres Leberzellkarzinom zu entwickeln. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit eines Hämochromatosepatienten mit Leberzirrhose wird mit 50% angegeben [33]. Hover et al. konnten 2004 nach umfangreichen Unter-

suchungen berichten, dass das mittlere Alter bei Diagnosestellung 54 Jahre betrug. Mittlerweile ist das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung durch Verbesserungen der Screeningmethoden und Bekanntmachung der Erkrankung unter den Ärzten auf 45 Jahre gesunken [41].

Aus den Ergebnissen dieser Studie geht hervor, dass die Hämochromatosepatienten tendenziell jünger waren als die übrigen Patienten. Dennoch kann nicht allein in einem geringen Alter der Hinweis auf eine Eisenüberladung gesehen werden. Sind jedoch klinische Manifestationen der Hämochromatose wie etwa Leberfunktionsstörungen, Hepatomegalie oder Arthropathien ohne andere erkennbare Ursache bereits in jungen Jahren vorhanden, so ist die Möglichkeit einer zugrunde liegenden Eisenüberladung eindeutig gegeben und sollte Anlass zu weiterführender Diagnostik geben.

#### **4.1.2 Körpergröße**

Abbildung 4 gibt Aufschluss darüber, wie sich die Körpergrößen der Patienten in den Gruppen I bis III verhalten. Zunächst einmal sieht man, dass sich die Größen der Patienten in Gruppe I und II auf ähnlichem Niveau befanden, die der Gruppe III sich aber auf höherem Niveau befanden. In der Tabelle 1.1 sind die biomathematisch bestimmten Daten aufgeführt. Anhand der Standardabweichung und des Maximums in der Gruppe III kann man allerdings erkennen, dass das Niveau dieser Gruppe aufgrund ihrer geringen Personenstärke durch einen einzelnen Wert in diese Höhe getrieben wurde. In der Abbildung 5 ist die Größenverteilung in Bezug auf die Gruppeneinteilung A und B dargestellt. Hier fällt noch deutlicher auf, dass die Patienten, die keine homozygoten Träger einer Mutation sind, im Mittel 10cm kleiner waren als die Patienten mit homozygoter Mutation. Die errechneten Daten für dieses Merkmal sind der Tabelle 2.1 zu entnehmen. Aufgrund der Tatsache, dass die Gruppe III bzw. die Gruppe A nur zwei Personen beinhaltete, lässt sich an dieser Stelle keine Aussage dazu machen, ob die Beurteilung der Körpergröße in einem klinischen Screening auf Hämochromatose sinnvoll ist, da auch die Merkmalsausprägungen dieser beiden Patienten mit 165cm und 193 cm sehr weit auseinander lagen, sodass hier kein Trend abgeleitet werden kann. Die Merkmalsverteilung in den Gruppen 1-4 ist in der Tabelle 3 aufgeschlüsselt und in der Abbildung 6 graphisch dargestellt.

In der bereits vorhandenen Literatur wurde bisher keine Beziehung zwischen der Ausprägung des Merkmals Körpergröße und der Wahrscheinlichkeit, an einer Eisenspeicherstörung zu leiden, beschrieben. Ein gegebenenfalls bestehender Zusammenhang zwischen Hämochromatose und Körpergröße ließe sich theoretisch daher vermuten, dass Eisenablagerungen in den somatotropen Zellen der Hypophyse zu einem verminderten Sezernieren von Wachstumshormon führen kann [39], und dadurch, sofern dies vor Abschluss der Wachstumsphase der langen Röhrenknochen der Fall ist, zu einer geringeren Körpergröße führen könnte .

Einzig auf der vorliegenden Arbeit basierend kann aufgrund der uneinheitlichen Werte und der geringen Personenstärke die Ausprägung des Merkmals „Körpergröße“ nicht als Indiz für eine erhöhte Prävalenz der Hämochromatose dienen. Vielmehr legt die vorliegende Untersuchung nahe, dass die Evaluierung der Körpergröße in der Diagnostik einer möglichen Hämochromatose keine Bedeutung hat.

#### **4.1.3 Gewicht**

Abbildung 7 veranschaulicht die Ausprägung des Merkmals Gewicht in den einzelnen Gruppen I bis III. Die statistisch ausgewerteten Daten können der Tabelle 1.1 entnommen werden. Ähnlich der Merkmalsausprägung Körpergröße war die Gruppe II im Mittel die leichteste, gefolgt von Gruppe I und dann Gruppe III. Aufgrund der Abhängigkeit des Körpergewichts von der Körpergröße sind diese Ergebnisse wenig verwunderlich. Ein ähnliches Bild zeigte sich beim Vergleich der Gruppe A und B, dargestellt in der Abbildung 8, sowie beim Vergleich zwischen den Gruppen 1-4 (Abbildung 9). Auch hier schienen die homozygoten Mutationsträger im Durchschnitt schwerer zu sein als die übrigen Patienten, aber ein Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit an Hämochromatose zu erkranken und dem Körpergewicht konnte nicht hergestellt werden. Derzeit bestehen zu diesem Aspekt der Erkrankung keine Literaturhinweise.

Simultan zum Merkmal „Körpergröße“ kann auch für das Merkmal „Gewicht“ die Untersuchung im Rahmen eines klinischen Screenings auf Hämochromatose nicht empfohlen werden.

#### 4.1.4 Bodymassindex

Die Daten zur Ausprägung des Merkmals Bodymassindex sind in den Abbildungen 10, 11, und 12 veranschaulicht und können den Tabellen 1.1, 2.1 und 3.1 entnommen werden. Einen tendenziellen Zusammenhang zwischen der Ausprägung dieses Merkmals und der Erkrankung Hämochromatose lässt sich allenfalls in der Abbildung 12 vermuten, wobei hier die Patienten der Gruppe 1 den höchsten BMI aufwiesen, gefolgt von den Patienten der Gruppe 2. Die Patienten der Gruppen 3 und 4 hatten im Mittel einen nahezu gleichen BMI. Aufgrund der insgesamt recht gering ausgeprägten Unterschiede wurde für dieses Merkmal auf eine Signifikanztestung verzichtet.

#### 4.1.5 Innenrotation im Hüftgelenk

Die Abbildungen 13, 14 und 15 veranschaulichen die in den Tabellen 1.1, 2.1 und 3.1 aufgeführten Daten zur Ausprägung des Merkmals Innenrotation im Hüftgelenk in Abhängigkeit von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit. Bei der Betrachtung der graphischen Darstellung dieses Merkmals ist einzig auffällig, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen I-III, A und B sowie zwischen den Gruppen 1-4 gab. Ein sehr genauer Blick in die errechneten Daten zeigte einen marginalen Unterschied im Vergleich der Gruppen 1-4. Die Patienten der Gruppe 2 hatten mit durchschnittlich  $23,85^\circ$  Innenrotationsvermögen die geringste Beweglichkeit, die heterozygoten Mutationsträger der Gruppe 3 hatten mit durchschnittlich  $25,83^\circ$  den größten Bewegungsumfang. Aus der Literatur erwartet man bei bekanntem Hüftgelenkbefall eine eingeschränkte Beweglichkeit des Hüftgelenks der Hämochromatosepatienten [31]. Vermutlich waren diese statistisch nicht signifikanten Unterschiede in der aktuellen Studie dem Umstand geschuldet, dass es vielfältige Ursachen für eingeschränkte Beweglichkeit im Hüftgelenk gibt und die Hämochromatose unter diesen einen eher untergeordneten Stellenwert einnimmt.

Die genaue Untersuchung des Bewegungsumfangs im Hüftgelenk macht in einer Reihenuntersuchung mit dem Ziel Hämochromatosepatienten zu identifizieren keinen Sinn und wird daher nicht empfohlen.

#### 4.1.6 Lebergröße

Abbildung 16 veranschaulicht die in Tabelle 1.2 aufgeführten Daten zur Ausprägung des Merkmals Lebergröße. Auffällig war, dass die Lebergröße der Patienten in Gruppe I die geringste war, gefolgt von der Lebergröße der Patienten in Gruppe II. Die Patienten in Gruppe III hatten die höchste Lebergrößen, auch die Durchschnittsgröße der Gruppe 3 betrug 1,5cm mehr als in der Gruppe II und 2,5cm mehr als in Gruppe I. Interessant war auch die geringere Standardabweichung in der Gruppe III, was bedeutete, dass die einzelnen Messwerte sehr nah bei einander lagen. In diesem Fall konnte man davon ausgehen, dass nicht ein einziger hoher Messwert diesen Unterschied ausmachte, sondern dass die homozygoten Träger der Mutation C282Y in Gruppe III generell eine größere Leber aufwiesen als die übrigen Patienten. Die Merkmalsausprägung für die Gruppe A und B kann der Abbildung 17 beziehungsweise der Tabelle 2.2 entnommen werden. In der Abbildung 18 ist die Verteilung des Merkmals Lebergröße in den Gruppen 1-4 dargestellt. Auch an dieser Stelle ist erkennbar, dass dieses Merkmal unter den homozygoten Mutationsträgern bedeutend ausgeprägter war. In der Tabelle A ist das Ergebnis der Signifikanztestung auf Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppe 1+2 und den Patienten der Gruppe 3+4 bezüglich ihrer Lebergröße abzulesen. Hier zeigte sich im T-Test ein p-Wert  $<0,001$  und somit ein hoch signifikanter Unterschied, was bedeutet, dass das Vorhandensein einer mit Hämochromatose assoziierten Mutation - egal ob in homozygoter oder heterozygoter Ausprägung - überzufällig häufig mit einer großen Leber einhergeht.

Als Erklärung für dieses Phänomen sei an dieser Stelle auf den Abschnitt Pathophysiologie im Kapitel Einleitung verwiesen. Bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose ist der Transferrin-vermittelte Resorptionsvorgang im Duodenum und oberem Jejunum gestört, des Weiteren hat der Füllungszustand der Eisenspeicher keinen regulierenden Einfluss auf die intestinale Eisenresorption [57, 82]. Diese Menschen resorbieren täglich 2-4 mg Eisen – drei Mal mehr als zur Aufrechterhaltung konstant gefüllter Eisenspeicher notwendig wäre. Diese 3 mg Eisenüberschuss pro Tag summieren sich in einem Jahr zu 1 g und führen nach etwa 20 Jahren zur Manifestation klinischer Merkmale der Hämochromatose an verschiedenen Organsystemen. Mit steigendem Eisengehalt des Körpers steigt der Anteil des im Blut zirkulierenden mit Eisen gesättigten Transferrins, bei weiterer Eisenaufnahme zirkuliert auch nicht Transferrin gebundenes Eisen im Blut und es kommt zu einer Eisenüberladung insbesondere der Zellen, die eine große Anzahl Transferrinrezeptoren auf ihrer Oberflä-

che exprimieren. Zu diesen Zellen gehören unter anderem auch Hepatozyten, so dass es mit zunehmendem Alter zu einer gesteigerten Füllung der im größten Stoffwechselorgan des Körpers angelegten Eisenspeicher kommt. Niederau et al. berichteten in ihrer Veröffentlichung von 1994, dass 75% der 251 untersuchten Hämochromatosepatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberfunktionsstörung aufwiesen. Fortschreitende Schädigung der Hepatozyten durch Eisenüberladung war assoziiert mit erhöhten Leberenzymen, Hepatomegalie, Fibrose und letzten Endes Leberzirrhose. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Schädigung relativ häufig durch eine Eisenentspeicherung des Körpers abgemildert werden kann. Auch die Verbesserung der Screeningmethoden und die bessere Aufklärung der Ärzte, die eine frühzeitigere Diagnosestellung nach sich zieht [41], stützt die These, dass eine verhältnismäßig große Leber als prognostischer Faktor für das Vorliegen einer Eisenspeicherstörung herangezogen werden kann. Diese Patienten befinden sich noch im Stadium der Hepatomegalie, in dem noch keine Vernarbung und damit Schrumpfung der Leber stattgefunden hat.

Abschließend ist festzuhalten, dass eine Hepatomegalie als sehr wertvoller Hinweis auf das Vorhandensein einer Hämochromatose anzusehen ist. Die Untersuchung der Lebergröße wird daher für ein klinisches Screening unbedingt empfohlen.

#### **4.1.7 Eisen**

Die Abbildungen 19, 20 und 21 veranschaulichen die in Tabelle 1.2, 2.2 und 3.2 aufgeführten Daten zur Ausprägung des Merkmals Eisen im Serum in Abhängigkeit von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit. Auffallend ist, dass die Patienten der Gruppe 2, welche per definitionem überwiegend Patienten enthielt, deren Laborparameter sich gegenläufig zum typischen Bild einer Hämochromatose verhalten, im Mittel mit  $11,1\mu\text{mol/l}$  einen knapp oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs angesiedelten Eisenspiegel präsentierten. Die Patienten der Gruppe 1 zeigten mit  $16,9\mu\text{mol/l}$  im Durchschnitt einen deutlich höheren Eisenspiegel als die der Gruppe 2, die Eisenwerte der Patienten der Gruppe 3 waren im Mittel doppelt so hoch wie die der Patienten in Gruppe 2. Die Gruppe 3 hatte die größte Streuung ihrer Werte aufzuweisen, was hier an einer Standardabweichung von  $12,6\mu\text{mol/l}$  abzulesen ist. Die mit Abstand höchsten Eisenwerte, die auch im Durchschnitt oberhalb des Normalbereichs liegen, wiesen die Patienten der Gruppe 4 auf, die nur homozygote Mutations-

träger beinhaltete. Die im Vergleich der vier Gruppen geringste Standardabweichung in der Gruppe 4 zeigte, dass dieses Merkmal hier sehr einheitlich ausgeprägt war. Diese Ergebnisse überraschen wenig vor dem Hintergrund der der Hämochromatose zugrunde liegenden Störungen im Eisenstoffwechsel mit konsekutiver Erhöhung der physiologischen Eisenabsorption im Darm. Verschiedene Veränderungen der physiologischen Eisenresorptionsvorgänge auf molekularer Ebene sind verantwortlich für einen abnormal erhöhten Eisenspiegel im Serum. Theil publizierte bereits 1993 seine Untersuchungsergebnisse bezüglich neu identifizierter Proteine, die eine maßgebliche Rolle in der intestinalen Eisenresorption spielen. Das so genannte „iron responsive element binding protein (IRE-BP)“ befindet sich auf der mRNA für Ferritin und dem Transferrinrezeptor. In Anwesenheit von Eisen in der Zelle dissoziiert es von der mRNA des Ferritins und beschleunigt dadurch dessen Synthese. Gleichzeitig destabilisiert es die mRNA des Transferrinrezeptors, der die Aufnahme von Eisen in die Zellen ermöglicht und verhindert dadurch, dass noch mehr Eisen in die Zelle geschleust wird [87]. Die Tatsache, dass die Hämochromatose durch einen Defekt in der Eisenresorption charakterisiert ist, würde eigentlich noch erheblich höhere Eisenwerte im Patientenserum vermuten lassen. Eine wie auch bei unseren Patienten beobachtete relativ moderate Erhöhung trägt dem Umstand Rechnung, dass elementares Eisen für den Organismus praktisch unlöslich und potenziell toxisch ist, sodass der Großteil des Eisens an spezielle Liganden gebunden ist [36]. Die zentrale Rolle des Eisens in der Ätiologie der Hämochromatose ist Grund für die Empfehlung, diesen Blutparameter bei Verdacht auf das Vorliegen dieser Erkrankung zu überprüfen.

#### **4.1.8 Ferritin**

Die Abbildungen 22, 23 und 24 veranschaulichen die in Tabelle 1.2, 2.2 und 3.2 aufgeführten Daten zur Ausprägung des Merkmals Ferritin. Vergleicht man die Mittelwerte dieses Merkmals in den unterschiedlichen Gruppen, so fällt hier auf, dass die Patienten der Gruppe 2, nicht wie aufgrund ihrer Gruppenzugehörigkeit anzunehmen wäre, den niedrigsten Ferritinspiegel aufwiesen, sondern dass sie eine Mittelstellung einnahmen zwischen den Patienten der Gruppe 1 und 3. Besonders Abbildung 24 aber auch Abbildung 22 und 23 zeigen eindrucksvoll die herausragende Ausprägung dieses Merkmals unter den homozygoten Mutationsträgern der Gruppe

4. Je nach Vergleichsgruppe betrug hier der durchschnittliche Ferritinspiegel das Zehnfache.

Grund hierfür ist die Speicherung des überschüssigen Eisens in den Parenchymzellen unterschiedlicher Organe (vorwiegend Leber, aber bei Eisenüberladung auch Milz, Herz, Gonaden und Pankreas, etc.) in Form von Ferritin [65]. Ferritin ist ein Protein, das aus der Anlagerung von  $\text{Fe}^{2+}$  an Apoferritin hervorgeht, und neben Hämosiderin (siehe Kapitel Einleitung) die wichtigste Speicherform des Eisens darstellt [33]. Ferritin hat in verschiedenen Screeninguntersuchungen auf das Vorliegen der Erkrankung Hämochromatose eine wichtige Rolle inne. Durch die Kombination von Ferritin im Serum mit dem Parameter Transferrinsättigung erhöht sich dessen negativ prädiktiver Wert auf 97% bei einem positiven prädiktiven Wert von 74% [12, 30].

Aufgrund seiner entscheidenden Stellung im Eisenstoffwechsel hat die Bestimmung des Ferritins längst Einzug in gängige Screeningalgorithmen erhalten.

#### **4.1.9 Transferrin**

Die Abbildungen 25, 26 und 27 veranschaulichen die in Tabelle 1.2, 2.2 und 3.2 aufgeführten Daten zur Ausprägung des Merkmals Transferrin in Abhängigkeit von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit. Ein vergleichender Blick auf die Mittelwerte der Transferrinkonzentration in den einzelnen Gruppen zeigt sehr deutlich, dass die homozygoten Merkmalsträger im Mittel die geringsten Werte aufwiesen, die heterozygoten haben schon etwas mehr Transferrin im Blut, die höchsten Konzentrationen wurden aber in der Gruppe 1 bestimmt. Die Patienten mit Laborwerten, die sich gegenläufig einer Stoffwechselstörung vom Typ Hämochromatose zeigten, hatten im Durchschnitt nur geringfügig niedrigere Werte als die Patienten der Gruppe 1. Interessant ist die Tatsache, dass die Merkmalsausprägung innerhalb der Gruppe 4 am geringsten streute, was an der im Gruppenvergleich geringsten Standardabweichung abzulesen ist. Die größte Schwankung war in der Gruppe 2 zu registrieren.

Die auch in dieser Studie gefundenen unter die Norm erniedrigten Werte für Transferrin in der Gruppe 4 werden gestützt durch die in der Literatur mehrheitlich vertretene These der Hypotransferrinämie bedingten Eisenüberladung. Ponka veröffentlichte 2002 eine Ausarbeitung über seltene Ursachen der erblich bedingten Eisenüberladung und schilderte einen sowohl in Mäusen als auch in Menschen beo-

bachteten Zusammenhang zwischen einem dramatischen Abfall der Transferrinsynthese und einer massiven Akkumulation von Eisen in nicht hämatopoetischen Geweben, wobei für die Hämatopoese selbst kein Eisen zur Verfügung stand [73]. Knisely et al. beschrieben 2004 einen Fall von humaner Atransferrinämie, der durch hypochrome, mikrozytäre Anämie und hämochromatotische Siderose charakterisiert war [53]. Beutler et al. berichteten bereits 2000 über die erfolgreiche Behandlung einer jungen Frau mit Atransferrinämie durch Plasmainfusion in Kombination mit Aderlasstherapie. Sie erklärten den Zusammenhang zwischen der ursprünglichen Funktion des Transferrins, Eisen aus der Leber zum Knochenmark zu transportieren, und der mit Hypotransferrinämie/Atransferrinämie einhergehenden hypochromen mikrozytären Anämie [16].

Simultan zu den übrigen Eisenlaborparametern ist auch die Bestimmung des Blutwertes Transferrin für die Feststellung des Vorhandenseins einer Hämochromatose eine aussagekräftige Maßnahme, deren Stellenwert aber hinter den übrigen Eisenlaborparametern zurückbleibt.

#### **4.1.10 Transferrinsättigung**

Die Abbildungen 28, 29 und 30 veranschaulichen die in den Tabellen 1.2, 2.2 und 3.2 aufgeführten Daten zur Ausprägung des Merkmals Transferrinsättigung in Abhängigkeit von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit. Dieses Merkmal zeigte am deutlichsten aller untersuchten Merkmale den Zusammenhang zwischen seiner Ausprägung und dem Vorhandensein der Erkrankung Hämochromatose. Die laborchemisch gesunden Patienten der Gruppe 1 zeigten mit ca. 26% eine durchschnittliche Transferrinsättigung, die sich relativ zentral in Normbereich einordnen lässt (16 – 45%). Unter den Patienten der Gruppe 2 lies sich mit im Mittel 19% eine im unteren Normbereich liegende Transferrinsättigung feststellen, wobei die Standardabweichung von über 11 Prozentpunkten deutlich der Inhomogenität dieser Patientengruppe Rechnung trug. In der Gruppe der heterozygoten Merkmalsträger lag die durchschnittliche Transferrinsättigung bei 39%, in dieser Gruppe waren jedoch die größten Schwankungen dieses Messwertes aufgetreten. Interessanter Weise war hier festzustellen, dass sogar ein Patient der heterozygoten Merkmalsträger mit 11% Transferrinsättigung unterhalb des Referenzbereichs lag. In der Gruppe der homozygoten Merkmalsträger

lag die durchschnittliche Transferrinsättigung bei 88% und wies hier die geringste Standardabweichung auf.

Diese Beobachtungen decken sich mit der Tatsache, dass schon seit längerem der Parameter Transferrinsättigung als wichtigster Parameter zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels etabliert ist. Bereits 1984 berichteten Bassett et al. in ihrer Abhandlung über die prädiktive Wertigkeit von biochemischen Screeningtests über die herausragende Stellung der Transferrinsättigung in der Hämochromatosedagnostik [12]. Edwards et al. konnten durch eine Reihenuntersuchung von über 11.000 Blutspendern für die Transferrinsättigung im Referenzbereich von 15-45% für Frauen und Männer eine Sensitivität von 0,92 und eine Spezifität von 0,93 sowie einen positiven prädiktiven Wert von 74% und einen negativen prädiktiven Wert von 93% bestimmen [30]. Durch die Kombination der Transferrinsättigung mit dem Parameter Ferritin erfährt deren Aussagekraft eine zusätzliche Aufwertung. Hierdurch erhöhte sich der negativ prädiktive Wert auf 97% [30]. In der aktuelle AWMF-Leitlinie „Molekulare Diagnostik der hereditären Hämochromatose“ stellt die Bestimmung der Transferrinsättigung neben der Bestimmung von Serumferritin die erste investigative Maßnahme dar [47].

Die Untersuchung der Transferrinsättigung im Rahmen eines Screeningverfahrens ist daher uneingeschränkt zu befürworten.

#### **4.1.11 Geschlecht**

In den Tabellen 4, 5 und 6 sind die antropometrischen Daten zur Verteilung des Merkmals Geschlecht aufgeführt. Die graphische Darstellung dieser Daten ist in den Abbildungen 31, 32 und 33 umgesetzt. Die homozygoten Merkmalsträger der HFE-Mutation C282Y waren zu 100% männlichen Geschlechts, in der Gruppe der heterozygoten Merkmalsträger überwogen die Männer ebenfalls mit einem Anteil von 66%. Die Patienten der Gruppe 1 zeigten ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis, während in der Gruppe 2 ebenfalls die Männer leicht überwogen. Bezogen auf den Gesamtumfang der in dieser Studie untersuchten Patienten ergab sich mit 53% Männern und 47% Frauen ein relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis.

Diese Beobachtung, dass Patienten mit hereditärer Hämochromatose zum Großteil männlichen Geschlechts sind, machte unter anderem 1935 bereits Sheldon in seinen Ausführungen zum Thema Hämochromatose und hielt sie schriftlich fest. Er fand

unter 290 Hämochromatosepatienten nur 19 Frauen [81]. Moirand et al. veröffentlichten 1997 eine Abhandlung zum Thema klinische Kennzeichen der genetischen Hämochromatosepatienten im Geschlechtervergleich und fanden unter 485 französischen homozygoten Patienten 137 Frauen und 348 Männer, sowie unter 213 in Kanada gefundenen homozygoten Patienten 57 Frauen und 156 Männer. Als mögliche Erklärung wurde hier eine eventuell vorliegende unvollständige Penetranz der autosomal rezessiv vererbten Merkmale angeführt. Diese Vermutung stützte sich auch auf die Beobachtung, dass die durchschnittlichen Ferritinspiegel bei den Frauen deutlich niedriger lagen als bei den Männern (911µmg/l versus 1911µg/l). Des Weiteren fand man 6,2% Frauen, bei denen sowohl der Ferritinspiegel als auch die Transferrinsättigung im Normbereich lag. Dies war dagegen bei 0% der Männer der Fall [60]. 1999 publizierten Olynyk et al. die Ergebnisse einer Studie zum Thema klinische Manifestation des Hämochromatose-Gens und fanden unter 3011 untersuchten Patienten 40 Männer und dagegen nur 6 Frauen mit erhöhtem Ferritinspiegel und erhöhter Transferrinsättigung [69]. Allen et al. beschrieben in ihrer 2008 veröffentlichten Abhandlung zum Thema Eisenüberladung assoziierte Symptome bei hereditärer Hämochromatose eine deutlich höhere Penetranz der homozygoten Hämochromatose bei Männern als bei Frauen. 28,4% der männlichen homozygoten Merkmalsträger zeigten typische Symptome, während dies nur bei 1,2% der weiblichen homozygoten Patienten der Fall war [3]. Weiterhin könnten in diesem Zusammenhang auch chronische Eisenverluste durch die Menstruation eine Rolle spielen. Somit ist es durchaus möglich, dass in dieser Studie besonders Patientinnen mit hereditärer Hämochromatose übersehen wurden, da hier eine genetische Testung erst nach Vorhandensein mindestens zweier im Sinne einer Hämochromatose veränderter Laborparameter durchgeführt wurde.

Diabetespatienten, die einzig das Merkmal männliches Geschlecht aufweisen, haben kein erhöhtes Risiko, eine HFE-Mutation zu tragen. Kommen allerdings klinische Symptome der Eisenüberladung wie Hepatomegalie oder eine vorliegenden Lebererkrankung hinzu, steigt die Wahrscheinlichkeit sodass weitere Untersuchungen veranlasst werden sollten. Umgekehrt schließt das Merkmal weibliches Geschlecht eine Eisenüberladung nicht aus, lediglich die Chance, weitere klinische Symptome zu identifizieren, ist geringer.

#### 4.1.12 Gelenkschmerz

Die antropometrischen Daten zur Ausprägung des Merkmals Gelenkschmerz sind den Tabellen 7, 8 und 9 zu entnehmen, die entsprechenden graphischen Darstellungen sind in den Abbildungen 34, 35 und 36 umgesetzt. 100% der homozygoten Merkmalsträger gaben an, unter Gelenkschmerzen zu leiden, in der Gruppe der heterozygoten Merkmalsträger waren es 83,3%, in der Gruppe 1 litten 67,5% der Patienten unter Gelenkschmerzen, und in der Gruppe 2 waren mit 57% die wenigsten Patienten von Gelenkschmerzen betroffen. Im gesamten Patientenkollektiv gaben 63,3% an, unter Gelenkschmerzen zu leiden, somit zeigen die Gruppen 3 und 4 im Vergleich mit dem Durchschnitt eine deutliche Häufung dieser Beschwerden.

Niederau et al. veröffentlichten 1994 eine Abhandlung zum Thema Hämochromatose und fanden bei der Untersuchung von 251 Hämochromatosepatienten mit einer Quote von 44% Arthralgien vor, die vermutlich Folge der Produktion freier Sauerstoffradikale und Ablagerung von Kalziumpyrophosphatdihydrat-Kristallen darstellten [65]. Chi et al. hielten 2003 schriftlich fest, dass Arthritis die häufigste extrahepatische Manifestation der hereditären Hämochromatose darstellt und bei 43-81% ihrer untersuchten Patienten als klinische Ausprägung dieser Erkrankung auftritt. In diesem speziellen Klientel seien überzufällig häufig die Metacarpophalangealgelenke und die proximalen Interphalangealgelenke betroffen, gefolgt von Knie, Hüfte und dem Befall mehrerer Gelenke im Rahmen einer Polyarthropathie. Radiologische Zeichen seien dabei Gelenkspaltverlust, Osteophyten, subchondrale Ossifikation und Osteopenie, klinisch äußerten sich die Arthropathie mit Schmerzen, Steifigkeit, Bewegungseinschränkung und Deformierung [25]. Rihl et al. bestätigten 2004, dass Gelenkschmerzen sehr häufig unter Hämochromatosepatienten vorkommen und oft schon früher auftreten, als die Krankheit selbst erkannt werde. Das Ausmaß der Eisenüberladung korreliere dabei nicht mit der Schwere der Arthropathie, und die konsekutive Aderlasstherapie könne die Beschwerden wenn überhaupt nur geringfügig lindern. Eine symptomatische Analgetikagabe sei die einzig wirksame Therapie [75]. Eine Screeninguntersuchung von 206 Gelenkschmerzpatienten mit undifferenzierter Ätiologie fand mittels genetischer Testung in 4,5% der Fälle eine C282Y-Mutation und in 12,8% der Fälle eine H63D-Mutation. Daraus leiteten Cauza et al. den Vorschlag ab, bei nicht bekannter Ursache von Gelenkschmerzen das Vorliegen einer Hämochromatose zu überprüfen [24].

Um eine statistische Signifikanz für das Auftreten des Merkmals Gelenkschmerzen unter den HFE-Mutationsträgern feststellen zu können, wird in dieser Studie der U-Test nach Mann und Whitney als Signifikanztest heran gezogen. Die berechnete zweiseitige Signifikanz von 0,042 aus der Tabelle B bestätigt den vermuteten statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Hämochromatose und solchen ohne Eisenspeicherstörung. Die Frage nach vorhandenen Gelenkschmerzen kann daher im Screening als Hinweis auf das Vorliegen einer Hämochromatose genutzt werden.

Um in der vorliegenden Arbeit eine genauere Erfassung der vorherrschenden Gelenkschmerzlokalisierung zu ermöglichen, wurden die Patienten gefragt, wo sich diese Schmerzen vorwiegend äußerten, und diese Angaben wurden der Einfachheit halber zu fünf genau definierten Lokalisationen zusammengefasst.

In der ersten Kategorie wurde der Gelenkschmerz, der vorwiegend in der proximalen oberen Extremität bis einschließlich Ellenbogengelenk lokalisiert war, erfasst. Tabelle 10, 11 und 12 enthalten die evaluierten Daten zur Ausprägung dieses Merkmals und diese sind wiederum noch einmal graphisch in den Abbildungen 37, 38 und 39 dargestellt. Die Patienten der Gruppe 1 gaben zu 24,7% an, unter Gelenkschmerzen an dieser Lokalisation zu leiden, bei den Patienten der Gruppe 2 waren es nur 19,3%, unter den homozygoten Merkmalsträgern war keiner der Patienten davon betroffen. Am häufigsten wurde diese Schmerzlokalisierung von den heterozygoten Patienten genannt, unter ihnen litten 66,7% an Schmerzen in diesem Bereich. In der Gesamtheit der für diese Studie untersuchten Patienten wurde diese Lokalisation in circa 23% der Fälle als schmerzhaft beschrieben.

In der zweiten Kategorie wurde die Schmerzhaftigkeit der oberen Extremität distal des Ellenbogengelenks zusammengefasst und die hier erhobenen Daten in den Tabellen 13, 14 und 15 aufgeführt. Die graphische Darstellung erfolgt in den Abbildungen 40, 41 und 42. Auch in diesem Vergleich war die Gruppe der heterozygoten Merkmalsträger mit 16,7% am häufigsten betroffen. Die Gruppe 1 hatte mit 14,9% eine Häufigkeit dieser Merkmalsausprägung, die vergleichbar mit der Häufigkeit des Gesamtkollektivs war. Die Patienten der Gruppe 2 gaben in 13,3% der Fälle Schmerzen in diesem Bereich an, unter den homozygoten Merkmalsträgern war keiner der Patienten davon betroffen.

In der dritten Kategorie wurden Gelenkschmerzen in der proximalen unteren Extremität bis einschließlich Kniegelenk zusammengefasst. Die erhobenen antropometrischen Daten sind in den Tabellen 16, 17 und 18 aufgeführt und in den Abbildungen 43, 44 und 45 graphisch dargestellt. In diesem Gruppenvergleich zeigte sich, dass 100% der Hämochromatosepatienten unter Schmerzen in diesem Bereich litten, und auch bei den heterozygoten Merkmalsträgern 66,7% betroffen waren. Die Gruppe 1 lag mit einer Häufigkeit von 46,8% noch am nächsten an der Durchschnittshäufigkeit von 42,1%, die größtenteils laborchemisch gesunden Patienten der Gruppe 2 lagen mit einer Häufigkeit von 34,8% sogar noch unter dem Durchschnittswert.

In der vierten Kategorie wurde der Gelenkschmerz an der unteren Extremität distal des Kniegelenks zusammengefasst. Die erhobenen Daten sind den Tabellen 19, 20 und 21 zu entnehmen, die graphische Darstellung erfolgt in den Abbildungen 46, 47 und 48. Ein vergleichender Blick zeigte, dass keiner der homozygoten und auch keiner der heterozygoten Patienten unter Schmerzen an dieser Lokalisation litt, unter den Patienten der Gruppe 2 waren es 6,7% und bei den Patienten der Gruppe 1 waren 12,3% betroffen. Die durchschnittliche Häufigkeit lag bei 9,4%.

In der fünften und letzten Kategorie wurden generalisierte Schmerzsyndrome zusammengefasst. Die erhobenen Daten sind in den Tabellen 22, 23 und 24 dokumentiert, die graphische Darstellung ist den Abbildungen 49, 50 und 51 zu entnehmen. Mit 2,4% war die Ausprägung dieses Merkmals im Gesamtkollektiv der Patienten sehr gering, die betroffenen Patienten befanden sich ausschließlich in Gruppe 1 und 2. Sowohl die homozygoten als auch die heterozygoten Merkmalsträger waren von dieser Art Schmerzsyndrom nicht betroffen.

Zusammenfassend lassen sich die von Chi et al. [25] gemachten Beobachtungen, dass bei Hämochromatosepatienten vorwiegend die Metakarpophalangealgelenke sowie die proximalen Interphalangealgelenke betroffen seien, gefolgt von Knie, Hüfte und dem Befall mehrerer Gelenke im Rahmen einer Polyarthropathie nicht eindeutig bestätigen.

In der vorliegenden Studie erreicht die überzufällig häufige Ausprägung des Merkmals Gelenkschmerz in der proximalen unteren Extremität bis einschließlich Kniegelenk unter den Merkmalsträgern der HFE-Mutation statistische Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,018$  im U-Test nach Mann und Whitney (Gruppe 1 und 2 versus Gruppe 3 und 4). Vom Patienten geäußerte Beschwerden im Hüft- oder

Kniegelenk sollten daher besonders bei relativ jungen Patienten zu einer genaueren Untersuchung mit der Arbeitshypothese Hämochromatose Anlass geben.

#### **4.1.13 Zyklus- bzw. Potenzstörungen**

Die rechnerisch aufgearbeiteten Daten zur Verteilung des Merkmals Zyklus- bzw. Potenzstörungen in den Gruppen I-III sind in der Tabelle 25 zusammengefasst, die Verteilung des Merkmals in den Gruppen A und B ist der Tabelle 26 und die Verteilung des Merkmals in den Gruppen 1-4 ist der Tabelle 27 zu entnehmen. Die jeweils graphische Darstellung der Merkmalsverteilung ist in den Abbildungen 52, 53 und 54 umgesetzt. Ein Blick auf diese zuletzt aufgeführte Abbildung zeigt, dass die heterozygoten Mutationsträger der Gruppe 3 am häufigsten Zyklus- oder Potenzstörungen angaben, während die Patienten der Gruppe 1 am seltensten unter diesen Beschwerden litten. In den Gruppen 2 und 4 war etwa die Hälfte der Patienten betroffen.

Auf der Suche nach Hinweisen aus der Literatur zu einem möglichen Zusammenhang von Zyklus- und Potenzstörungen mit der Hämochromatose findet man eine im Jahr 1994 veröffentlichte Arbeit von Niederau et al., die Eisenablagerungen in der Hypophyse als Ursache für sinkende Hormonspiegel und die Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus vermutete. Die beobachteten Symptome waren schwindende Libido und Potenzstörungen, welche sich bei 45% der männliche Hämochromatosepatienten zeigten [65]. Tweed et al. berichteten 1998 in ihrer Diskussion von 2 Fällen zum Thema „Hämochromatose als eine endokrine Ursache für verminderte Fruchtbarkeit“ über Eisenablagerungen im Hypothalamus, in der Hypophyse und in den Gonaden, welche auch mittels MRT nachgewiesen werden konnten [92]. Eine Publikation von Buretić-Tomljanović et al. aus dem Jahr 2008 beschrieb den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln der Hormone FSH und LH mit der Mutationskombination HFE H63D/TFC2 [20].

Auffallend ist die Tatsache, dass 43,8% aller in der vorliegenden Arbeit untersuchten und befragten Patienten Zyklus- bzw. Potenzstörungen einräumten. Als plausible Begründung für dieses so häufig beklagte Problem muss hier auf das durchschnittliche Alter der Patienten von 65 Jahren hingewiesen werden und eine nachgewiesene steigende Prävalenz von erektiler Dysfunktion im Alter [52]. Des Weiteren ist be-

kannt, dass ein Diabetes mellitus über Schädigungen des autonomen Nervensystems ebenfalls eine erektile Dysfunktion verursachen kann [37].

Aufgrund der keiner erkennbaren Regelmäßigkeit folgenden Ergebnisse bezüglich der Ausprägung dieses Merkmals lässt sich keine generelle Empfehlung zur Evaluierung dieses Aspekts aussprechen. Sollte jedoch ein Diabetespatient oder eine Diabetespatientin besonders in jüngeren Jahren von sich aus über Probleme aus diesem Bereich klagen, so muss an eine zu Grunde liegende Hämochromatose gedacht und nach weiteren Hinweisen gesucht werden.

#### **4.1.14 Unerfüllter Kinderwunsch**

Die rechnerisch ermittelten Daten bezüglich der Ausprägung des Merkmals unerfüllter Kinderwunsch sind für die unterschiedlichen Gruppendifinitionen in den Tabellen 28, 29 und 30 aufgelistet, die jeweils graphische Darstellung der Daten erfolgt in den Abbildungen 55, 56 und 57. Simultan zur Ausprägung des Merkmals Zyklus- bzw. Potenzstörung hatte auch diesmal die Gruppe 3 mit 16,7% den größten Prozentsatz der betroffenen Patienten. In der Gruppe 2 litten 5,2% der Patienten unter unerfülltem Kinderwunsch, in der Gruppe 1 mit 4,5% waren es ähnlich viele. Unter den homozygoten Hämochromatosepatienten der Gruppe 4 beklagte kein Patient dieses Problem. Bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv war das Merkmal mit 5,1% sehr gering ausgeprägt.

Wie oben erwähnt, gibt es in der bereits existierenden Literatur zu diesem Thema mehrere Berichte über Fälle von Unfruchtbarkeit unklarer Genese, die nach eingehenden Untersuchungen auf eine Eisenüberladung des Hypothalamus, der Hypophyse und auch der Gonaden zurückzuführen waren [92]. In einem 2007 publizierten Artikel über ein kinderloses Paar wurde bei dem 36jährigen Mann durch Bestimmung der Transferrinsättigung eine Hämochromatose festgestellt. Mittels aggressiver Aderlasstherapie konnten die Funktionen von Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden weitgehend wiederhergestellt werden, sodass letztendlich eine Zeugung möglich war [86]. Oehninger et al. berichteten bereits 1998 ebenfalls von einem ungewollt kinderlosen Paar, bei dem der Ehemann als Hämochromatosepatient identifiziert worden war. Unter Ausschöpfung der zur Verfügung stehenden reproduktionsmedizinischen Maßnahmen gelang es eine Schwangerschaft herbeizuführen [68]. Die Wichtigkeit der unverzüglich einzuleitenden Aderlasstherapie wird in allen Abhandlungen betont,

da nach zu langem Bestehen der Eisenüberladung eine Restitutio ad integrum nicht mehr zu erreichen ist.

Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Daten geben keinen Hinweis dafür, dass es einen statistisch nachweisbaren Zusammenhang zwischen unerfülltem Kinderwunsch und der Erkrankung Hämochromatose gibt. Falls nicht vom Patienten selbst dieses Problem angesprochen wird, macht es keinen Sinn, durch gezieltes Fragen diesen Aspekt mit in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen.

#### **4.1.15 Lebererkrankung**

Die biomathematisch bestimmten Werte zur Ausprägung des Merkmals „Lebererkrankung“ sind für die jeweils unterschiedlichen Gruppendifinitionen in den Tabellen 31, 32 und 33 aufgeführt. Die graphische Darstellung dieser Werte erfolgt in den Abbildungen 58, 59 und 60. In der Abbildung 55 zeigt sich eine sehr starke Häufung des Merkmals in der Gruppe III, da 100% dieser Patienten anamnestisch eine Lebererkrankung angaben. Die heterozygoten HFE-Mutationsträger der Gruppe II waren in 16,7% von einer Lebererkrankung betroffen, in der Gruppe I waren nur 2,4% der Patienten erkrankt. Besonders hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf die im Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten sehr geringe Prävalenz der Lebererkrankung mit 3,4%. Noch eindrucksvoller zeigte sich der prognostische Stellenwert des Vorhandenseins einer Lebererkrankung in Bezug auf die Erkrankung Hämochromatose in der Abbildung 56. Hier sind die ermittelten Daten der Gruppen A und B graphisch dargestellt, sodass der Unterschied zwischen den Patienten mit Hämochromatose in der Gruppe A und den Patienten der Gruppe B, die nicht an einer Hämochromatose erkrankt sind, noch einmal hervorgehoben wird.

Die zum gegenwärtigen Zeitpunkt erhältliche Fachliteratur misst dem Bestehen einer Leberfunktionsstörung sehr große Bedeutung bei. Die Untersuchung von 251 Hämochromatosepatienten offenbarte, dass drei Viertel dieser Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Leberfunktionsstörung im Sinne einer Leberenzymerrhöhung, Hepatomegalie, Leberfibrose oder Leberzirrhose aufwiesen [65]. Auch gängige Leitlinien zum Screeningverfahren der Hämochromatose wie etwa die AWMF-Leitlinie „Molekulare Diagnostik der hereditären Hämochromatose“ [47] oder der Screeningalgorithmus vorgeschlagen von „The American Association for the Study of Liver Diseases“ [85] berücksichtigen in ihren Handlungspfaden das Vorhan-

densein einer Leberfunktionsstörung, welches hier jeweils durch eine Erhöhung der Leberenzyme Alaninaminotransferase (ALT) und/oder Aspartataminotransferase (AST) gemessen wird. Erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass die Patienten, deren Laborwerte gegen das Vorliegen einer Hämochromatose sprechen – die Patienten der Gruppe 2 – mit 1,5% nur halb so viele Lebererkrankungen aufwiesen wie der Durchschnitt des gesamten Kollektivs. Dies unterstreicht noch einmal die Wichtigkeit der Leber als das zentrale Stoffwechselorgan, welches in dieser Konsequenz als eines der ersten Organe von einer Stoffwechselstörung wie der Hämochromatose in Mitleidenschaft gezogen wird.

Nach Anwendung des U-Tests nach Mann und Whitney lässt sich mit einer zweiseitigen Signifikanz von  $<0,001$  ein hoch signifikanter Unterschied für die Angabe des Vorliegens einer Lebererkrankung bei HFE-mutationstragenden Diabetespatienten im Vergleich mit nicht HFE-mutationstragenden Diabetespatienten nachweisen (Gruppe 1 und 2 versus Gruppe 3 und 4). Unterscheidet man noch die Gruppe der homozygoten und der heterozygoten Mutationsträger, so ergibt sich für eine Testung zwischen den Gruppen 1 und 2 versus Gruppe 3 eine zweiseitige Signifikanz von 0,017 und damit ein signifikanter Unterschied zwischen normalen Diabetespatienten und heterozygoten Hämochromatosepatienten. Die zweiseitige Signifikanz aus dem Vergleich zwischen Gruppen 1 und 2 versus Gruppe 4 zeigt mit  $<0,001$  einen statistisch hoch signifikanten Unterschied. Eine positive Antwort auf die Frage nach bereits bekannter Lebererkrankung stellt somit einen wesentlichen Hinweis auf das Vorhandensein einer Eisenüberladung dar. Damit wird empfohlen, diese Frage im Rahmen eines Hämochromatose Screenings in jedem Fall mit einzubeziehen.

#### **4.1.16 Herzschwäche**

Die biomathematisch berechneten Daten zur Ausprägung des Merkmals „Angabe einer Herzschwäche“ sind für die Gruppen I-III in der Tabelle 34 zusammengetragen, die Daten zu den Gruppen A und B befinden sich in Tabelle 35, die der Gruppen 1-4 in der Tabelle 36. Die jeweilige graphische Darstellung erfolgt in den Abbildungen 61, 62 und 63. Unter den homozygoten HFE-Mutationsträgern im untersuchten Kollektiv litt nach eigenen Angaben niemand unter Herzschwäche, in der Gruppe II waren 33,3% der Patienten betroffen, in der Gruppe I waren es 52,2%, wobei der Durchschnitt im Gesamtkollektiv bei 51,5% lag. In der Gruppendifinition Gruppe 1-4 zeigte

sich, dass in der Patientengruppe, die hauptsächlich aus Patienten besteht, deren Laborwerte sich gegenseitig zum typischen Bild einer Hämochromatose zeigten, mit 58,5% der höchste Prozentsatz an bereits erkannten Herzpatienten vorzufinden war. Dies ist im Zusammenhang mit der Altersstruktur der Gruppe aber weniger verwunderlich, da der Altersdurchschnitt der Gruppe 2 mit 65,85 Jahren ebenfalls etwas über dem Gesamtdurchschnitt des übrigen Studienkollektivs von 64,37 Jahren lag und mit höherem Alter die Wahrscheinlichkeit eine Herzschwäche zu entwickeln tendenziell zunimmt.

Der gegenwärtig verfügbaren Literatur sind Studien zu entnehmen, die einen Zusammenhang zwischen der Mutation C282Y und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko aufzeigen konnten. Roest et al. untersuchten 12.239 Frauen über einen Zeitraum von 16–18 Jahren und entdeckten, dass das Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod bei C282Y heterozygoten Patientinnen im Vergleich mit Patientinnen, die das Wildtyp-Gen trugen, signifikant erhöht war [76]. Toumainen et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass männliche Merkmalsträger der Mutation C282Y im Vergleich mit gesunden Kontrollen ein 2,3fach erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt aufwiesen [90]. In einer Untersuchung an 41 Hämochromatosepatienten fanden Gaenzer et al. unter den nicht therapierten männlichen Hämochromatosepatienten im Vergleich mit den therapierten und auch im Vergleich mit den gesunden Kontrollen eine größere Intima-Media-Dicke als Zeichen eines atherosklerotischen Umbauprozesses in der Arteria carotis interna. Bei den weiblichen Hämochromatosepatienten fand sich im entsprechenden Vergleich kein Unterschied [35]. Demgegenüber belegen andere Studien, dass kein Zusammenhang zwischen der C282Y Mutation und einer Erkrankung des Herzkreislaufsystems besteht. Franco et al. untersuchten 265 Patienten, die jünger als 50 Jahre waren und bereits eine angiographisch bestätigte Artherosklerose entwickelt hatten. Ein Vergleich mit 272 gesunden Kontrollen bezüglich des Vorhandenseins einer der Mutationen C282Y oder H63D konnte die These der durch Eisenakkumulation schneller voranschreitenden Artherosklerose nicht untermauern [34]. Eine ähnlich aufgebaute Studie veröffentlicht von Battiloro et al. konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Hämochromatose und Herzkrankgefäßerkrankung nachweisen [13]. Interessant ist, dass immer dann kein Zusammenhang gefunden wurde, wenn von der Allgemeinbevölkerung als Kollektiv ausgegangen wird. Lag der Untersuchung ein Kollektiv aus Hämochromatosepatienten zugrunde, war ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Ei-

senüberladung und einer Herzerkrankung nachweisbar. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass die betriebenen Studenumfänge zu gering waren, um statistische Signifikanz nachweisen zu können.

Das Merkmal vorliegende Herzerkrankung allein kann nicht als prognostisch aussagekräftiger Faktor für eine okkulte Hämochromatose angesehen werden. Eine Betrachtung unter Berücksichtigung des Alters kann unter Umständen Hinweis auf das Vorliegen einer Eisenüberladung dienen. Aufgrund der hohen Prävalenz dieses Merkmals in der Allgemeinbevölkerung kommt diesem Aspekt der Erkrankung allerdings keine Entscheidung herbeiführende Rolle in der Frage, ob weitere Diagnostik sinnvoll ist, zu.

#### **4.1.17 Luftnot oder Knöchelödeme**

Die im standardisierten Fragebogen ermittelte Ausprägung des Merkmals Luftnot oder Knöchelödeme und der Vergleich zwischen den definierten Gruppen ist in den Tabellen 37, 38 und 39 aufgeführt, die Abbildungen 64, 65 und 66 verdeutlichen die hier berechneten biomathematischen Größen. Vergleicht man die Daten zum Merkmal Herzschwäche mit den Daten des Merkmals Luftnot oder Knöchelödeme, so ist zu vermuten, dass die Patienten bei sich bereits öfter Symptome einer Herzschwäche feststellten, diese Symptome jedoch häufig noch nicht auf eine unter Umständen zugrunde liegende Herzschwäche zurückgeführt wurden. Besonders deutlich ist dieses Phänomen in der Gruppe II zu vermuten. 100% der Patienten mit heterozygot ausgeprägter Mutation des HFE-Gens hatten Symptome, aber nur ein Drittel gab an, eine bekannte Herzschwäche zu haben. In der Gruppe der homozygoten Mutations-träger waren 50% von Symptomen betroffen, in der Gruppe I waren es 61,6%. Im Gesamtkollektiv der Diabetespatienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, hatten durchschnittlich 62,3% Symptome wie Luftnot oder Knöchelödeme. Andere Gruppensdefinitionen zeigten keine wesentliche Veränderung der Tatsache, dass einzig die heterozygoten HFE-Mutationsträger mit 100% Merkmalsprävalenz deutlich über dem Gesamtdurchschnitt lagen.

Der bereits vorhandenen Literatur zu diesem Thema entnimmt man wie im vorigen Abschnitt bereits erwähnt unterschiedliche Thesen über einen möglichen Zusammenhang von Herzerkrankung und Hämochromatose. Als Grundtenor lässt sich zusammenfassen, dass in Untersuchungen von reinen Hämochromatosepatienten-

kollektiven eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Ausmaß der Eisenüberladung und der Entwicklung einer Artherosklerose gezeigt werden konnte, hingegen bei Studien, die als Kollektiv die Allgemeinbevölkerung betrachteten, kein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.

Generell ist für ein Screening die Frage nach bereits an sich festgestellten Symptomen einer Herzerkrankung unter Angabe von Beispielen eher zu empfehlen als die Frage nach einer bekannten Herzerkrankung. Aber wie oben bereits erwähnt ist die Erkrankung des Herz-Gefäß-Systems so häufig, dass dieser Aspekt allein das Vorliegen einer Hämochromatose nicht wahrscheinlicher macht. Unter Berücksichtigung des Alters kann er dennoch einen Anhaltspunkt darstellen, eine grundsätzliche Empfehlung dieses Merkmal zu evaluieren wird nicht ausgesprochen.

#### **4.1.18 Hautpigmentierung**

Die biomathematisch errechneten Kenngrößen des Merkmals Hautpigmentierung sind je nach Gruppendifinition in den Tabellen 40, 41 und 42 aufgeführt, die graphischen Darstellungen sind in den Abbildungen 67, 68 und 69 umgesetzt. Dieses Merkmal war mit 50% Häufigkeit in der Gruppe der homozygoten Mutationsträger der Gruppe III, A und 4 anzutreffen, wohingegen die heterozygoten Mutationsträger mit einer Häufigkeit von 16,7% dieses Merkmal am seltensten aufwiesen. Im Gesamtkollektiv boten 23,2% der Patienten eine auffällig dunkle Hautfarbe.

Dieser klinische Aspekt der Hämochromatose wurde in der Literatur bisher wenig diskutiert. Klassisch ist die Beschreibung der Hämochromatose als Trias bestehend aus Hyperpigmentierung der Haut, Hepatomegalie und Diabetes mellitus durch Sheldon aus dem Jahr 1935 [79]. 1994 beschrieben Niederau et al. ihre auf einer Metaanalyse basierenden Häufigkeitsangaben zur Ausprägung bestimmter klinischer Merkmale an 251 Hämochromatosepatienten wie folgt: 70% der Hämochromatosepatienten wiesen bei Diagnosestellung eine Hyperpigmentierung der sonnenexponierten Hautareale auf, die durch vermehrte Ablagerung von Eisen und Melanin hervorgerufen wird [65]. Mit diesen Beobachtungen in Konflikt stehen die Ergebnisse einer Screeninguntersuchung an 41.599 Erwachsenen, veröffentlicht von Waalen et al. im Jahr 2002. Sie fanden unter den homozygoten Patienten im Vergleich mit den Wildtyp-Kontrollen keine signifikant erhöhte Rate traditionell mit Hämochromatose assoziierter Symptome wie Arthritis, Gelenkschmerz, Arrhythmie oder Hyperpigmen-

tierung [95]. Eine mögliche Erklärung für diesen Wandel lieferte Scotet et al. mit einer Studie an 415 homozygoten C282Y Mutationsträgern [78]. Als eine Konsequenz der Entwicklung von Testverfahren zum Nachweis der häufigsten Mutationen des HFE-Gens zeigte sich, dass die Hämochromatosepatienten weniger häufig die typischen klinischen Zeichen aufwiesen als vor Entwicklung dieser Testmöglichkeit. Die kritische Grenze von 20 Gramm Gesamteisengehalt des Körpers, oberhalb der sich der so genannte „Bronzediabetes“ manifestiert, wurde durch diese im Verdachtsfall anzuwendende genetische Untersuchungsmethode und der konsequenten Phlebotomie nur noch selten überschritten. Dennoch ist die bronzene Hautfarbe nicht vollständig aus dem Profil eines Hämochromatosepatienten verschwunden. Zlocha et al. untersuchten 500 Patienten mit Verdacht auf Hämochromatose auf das Vorliegen der Mutation C282Y und entdeckten im Zuge dessen 29 homozygote Individuen, von denen 9 eine bronzene Hautpigmentierung aufwiesen [97]. Der Stellenwert dieses Merkmals ist vermutlich nicht mehr so hoch einzuschätzen wie in Zeiten ohne genetische Testmöglichkeit, sein Vorhandensein kann aber nach wie vor auf eine Eisenüberladung hinweisen.

Gerade als betreuenden Hausarzt lohnt es sich daher einen genauen Blick auf die Hautfarbe seines Patienten zu werfen. Besonders eine dunkle Hautfarbe, die auch im Winter noch deutlich dunkler ist als bei anderen Patienten und sich eventuell im Laufe der Jahre noch klarer ausprägt, stützt den Verdacht auf eine Eisenspeicherstörung.

#### **4.1.19 Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken**

Die biomathematisch berechneten Daten zur Ausprägung des Merkmals Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken sind für die Gruppen I-III in der Tabelle 43 aufgelistet, für die Gruppen A und B in der Tabelle 44 und für die Gruppen 1-4 in der Tabelle 45. Graphisch sind die jeweiligen Daten in den Abbildungen 70, 71 und 72 dargestellt. Alle homozygoten HFE-Mutationsträger wiesen eine Druckschmerzhaftigkeit in den Metacarpophalangealgelenken des zweiten und dritten Fingers auf, unter den heterozygoten Mutationsträgern war dieses Merkmal gar nicht zu finden, die Patienten der Gruppe I wiesen mit einer Häufigkeit von 13,5% Schmerzen in diesem Bereich auf. Im Gesamtkollektiv war dieses Merkmal bei 13,8% der Patienten zu finden. Die Aufspaltung der Gruppe I in die beiden Gruppen 1 und 2 zeigte keine

eindeutige Häufung dieses Merkmals in einer dieser Gruppen. Die Patienten der Gruppe 1 hatten in 13% der Fälle Beschwerden in diesem Bereich, unter den Patienten der Gruppe 2 wurde dies in 14,1% der Fälle beklagt.

Der gegenwärtig zu diesem Aspekt der Hämochromatose vorliegenden Literatur ist zu entnehmen, dass sich der Arthropathien entweder mit klinischen und/oder radiologischen Untersuchungsmethoden genähert wird. Faraawi et al. veröffentlichten im Jahre 1993 eine Abhandlung, in der die klinischen und radiologischen Eigenschaften der Gelenkbeteiligung bei der Hämochromatose an 25 Patienten untersucht wurde [31]. Am häufigsten fanden sie eine Beteiligung der Metacarpophalangealgelenke und des Handgelenks. Eine im Jahr 1983 von Urbina et al. publizierte Arbeit untersuchte sieben Patienten mit idiopathischer Hämochromatose und stellte ebenfalls fest, dass die Metacarpophalangealgelenke und die Handgelenke am häufigsten von degenerativer Gelenkerkrankung betroffen waren. Hier wurden speziell die Metacarpophalangealgelenke des 2. und 3. Fingers genannt [93]. Speziell mit der Handarthropathie bei Hämochromatose befasste sich eine Publikation von Valenti et al. aus dem Jahr 2008. Das Kollektiv bestehend aus 88 italienischen Hämochromatosepatienten wurde einer systematischen Untersuchung der vorliegenden Gelenkbeteiligung mittels Röntgenübersichtsaufnahme von Hand, Wirbelsäule, Becken und Knie unterzogen. 36% der Patienten zeigten radiologische Hinweise auf eine Arthropathie der Metacarpophalangealgelenke. Mittels statistischer Testverfahren konnte ein unabhängiger Zusammenhang dieser Gelenkerkrankung jeweils mit dem Alter, mit den Ferritinspiegeln bei Diagnosestellung und mit dem Vorhandensein der Mutationen C282Y und H63D gezeigt werden.

In der vorliegenden Studie wird die Druckschmerzhaftigkeit der Metacarpophalangealgelenke des zweiten und dritten Fingers klinisch getestet. Vergleicht man die Ausprägung des Merkmals unter den Patienten der Gruppen 1 und 2 mit der Ausprägung des Merkmals in der Gruppe 4 mittels U-Test nach Mann und Whitney, so lässt sich für das Vorhandensein von Gelenkschmerzen im MCP 2 und 3 eine zweiseitige Signifikanz von  $<0,001$  und damit ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zwischen Diabetespatienten und homozygoten Hämochromatosepatienten berechnen. Aus diesem Grund ist die klinische Untersuchung genau dieser Gelenke für eine Reihenuntersuchung zu empfehlen.

#### 4.1.20 Krepitation im Kniegelenk

Die klinisch erhobenen Daten zur Ausprägung des Merkmals Krepitation im Kniegelenk sowie die biomathematisch berechneten Kenngrößen sind je nach Gruppendifinition in den Tabellen 46, 47 und 48 aufgeführt. Die graphische Darstellung dieser Daten ist in den Abbildungen 73, 74 und 75 umgesetzt. Unter den homozygoten Trägern der HFE-Mutation wiesen in der klinischen Untersuchung 50% dieses Merkmal auf, in der Gruppe der heterozygoten Mutationsträger waren es 16,7% der Patienten, in der Gruppe I war bei Beugung des Kniegelenks in 26% der Fälle ein Krepitationsphänomen tastbar. Bezogen auf das Gesamtkollektiv war dieses Merkmal mit einer Häufigkeit von 25,9% vertreten.

Der Fachliteratur entnimmt man, dass unter Patienten mit Chondrokalzinose oder Arthrose häufiger als in der Allgemeinbevölkerung Individuen mit einer HFE-Mutation zu finden sind. So berichteten beispielsweise Timms et al. in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2002 von einer signifikanten Überrepräsentation C282Y homozygoter Patienten in einem Kollektiv bestehend aus 128 Chondrokalzinosepatienten, während das Auftreten von heterozygoten Patienten statistisch unauffällig war [89]. Demgegenüber entdeckten Alizadeh et al. in ihren Untersuchungen veröffentlicht im Jahr 2007, dass homozygote Träger der Mutation H63D signifikant häufiger eine Chondrokalzinose von Hüft- und Kniegelenken aufwiesen als dies in der Kontrollgruppe der Fall war. Compound heterozygote Mutationsträger hatten ebenfalls ein erhöhtes Auftreten von Arthralgien an diesen Gelenken, eine Assoziation von Hüft- oder Kniegelenksbeschwerden mit der Mutation C282Y konnte in dieser Studie nicht belegt werden [2].

Die Ergebnisse bezüglich der Ausprägung dieses Merkmals lassen keinen grundsätzlichen Trend erkennen. Haptische Eindrücke im Sinne von Krepitationen im Kniegelenk können auf osteophytäre Um- und Anbauvorgänge zurückzuführen sein. Unter Berücksichtigung des Alters und in Kombination mit Beschwerden in diesem Bereich kann dieses Merkmal einen Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Hämochromatose darstellen.

#### 4.2 Stärken und Schwächen

Ziel der Arbeit ist es zu klären, wie häufig in einem untersuchten Kollektiv nicht selektierter Diabetiker mit einer bislang nicht bekannten Hämochromatose zu rechnen ist,

und welche klinischen Indikatoren zu einer weitergehenden Diagnostik Anlass geben könnten. Die Stärke dieser Studie liegt vor allem in der Einfachheit der gewählten Untersuchungsmethoden. Stethoskop und Winkelmesser sind in jeder Hausarztpraxis vorhanden, im ärztlichen Gespräch lassen sich Fragen nach vorliegenden Erkrankungen und Beschwerden einfach integrieren, so dass der Aufwand von Zeit und Geld für ein rein klinisch - investigatives Screening nach dem Vorbild dieser Studie sehr gering ist und als Begründung für weitere (teuere) Untersuchungen geeignet ist. Allerdings ist die Personenstärke der Mutationsträger mit zwei Homozygoten und sechs Heterozygoten in der vorliegenden Arbeit sehr gering. Die statistische Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse ist damit stark limitiert. Daher müssen die generierten Hypothesen und Schlussfolgerungen durch weiterführende Studien an umfangreicheren Patientenkollektiven abgesichert werden. Weiterhin wurden durch diese Studie keine neuen Hämochromatosepatienten unter den Diabetikern entdeckt, die Eisenspeicherstörung der beiden homozygoten Patienten war zuvor schon von aufmerksamen Ärzten diagnostiziert worden. Lediglich die heterozygoten Patienten wurden im Rahmen dieser Studie identifiziert. Außerdem wurde in diesem Screening nur das Vorhandensein der Mutationen C282Y, H63D und S65C untersucht, in der Fachliteratur finden sich jedoch Hinweise auf die Existenz weiterer der Hämochromatose zu Grunde liegenden Genvarianten. Dies kann als eine mögliche Ursache für ein Übersehen von Hämochromatosepatienten angenommen werden. Eine weitere Ursache für möglicherweise übersehene Hämochromatosepatienten besteht in der Tatsache, dass die Penetranz der HFE-Mutationen bei Frauen deutlich geringer ist als bei Männern. Frauen zeigen unter Umständen trotz vorliegender Hetero- oder Homozygotie der getesteten Mutationen keine veränderten Laborparameter des Eisenstoffwechsels, diese Patienten würden bedingt durch die festgelegte Reihenfolge der Laboruntersuchung mit anschließender genetischer Testung übersehen werden. Dem Makel der zu geringen Personenstärke im Besonderen in den Gruppen der Hämochromatosepatienten kann durch umfangreichere Studien begegnet werden, der geringeren Penetranz der Eisenüberladung bei Frauen könnte durch ein etwas verändertes Studienprotokoll Rechnung getragen werden. Ein sinnvoller Einsatz der jüngst publizierten Mutationen, die im Verdacht stehen Hämochromatose zu verursachen, ist erst dann möglich, wenn die Prävalenz dieser Veränderungen annähernd abgeschätzt werden kann und ein zuverlässiges Testverfahren zur Verfügung steht.

### 4.3 Schlussfolgerungen

Bei der hereditären Hämochromatose handelt es sich um eine dem autosomal-rezessiven Erbgang folgende Stoffwechselerkrankung, die durch eine abnormal erhöhte intestinale Eisenresorption im weiteren Verlauf zu einer Schädigung der pankreatischen Inselzellen führen und damit das klinische Bild eines primär nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus hervorrufen kann. Mit einer Prävalenz von bis zu 0,5 Prozent in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 1,3 Prozent unter Diabetespatienten kann diese Erkrankung als Ursache für einen primär nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus nicht ignoriert werden.

Klinische Befunde wie eine Schmerzhaftigkeit in den Metacarpophalangealgelenken sowie anamnestische Beschwerden in der proximalen unteren Extremität zeigten in dieser Studie einen statistisch signifikanten Unterschied für das Vorhandensein einer Mutation des HFE-Gens. Ähnliche Signifikanzen konnten für den klinischen Befund einer erhöhten Lebergröße sowie für das anamnestische Vorliegen einer Lebererkrankung nachgewiesen werden.

Die Zuverlässigkeit dieser klinischen Stigmata muss in umfangreicheren Studien bestätigt werden, hier konnten zunächst erste Hinweise dafür gefunden werden, dass ihre Überprüfung bei jeder Erstdiagnose eines primär nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus sinnvoll ist.

Insgesamt bleibt vorerst weiterhin die einmalige Bestimmung von Ferritin und Transferrinsättigung, wie es der von the American Association for the Study of Liver Diseases empfohlene Handlungspfad vorsieht, der bislang Erfolg versprechendste und mit 4,20€ für die Ferritinbestimmung und 0,85€ für die Bestimmung der Transferrinsättigung auch ein sehr kostengünstiger Weg [43], um Patienten, die von einer lege artis durchgeführten Aderlasstherapie profitieren können, zu identifizieren.

## 5 Zusammenfassung

Bei der hereditären Hämochromatose handelt es sich um eine angeborene Erkrankung des Eisenstoffwechsels, die zu einer abnormen Erhöhung der interstinalen Eisenresorption führt. Sie zählt mit einer Prävalenz von bis zu 0,5 Prozent in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 1,3 Prozent unter Diabetespatienten zu den häufigsten vererbten Stoffwechselerkrankungen. Am häufigsten liegt ihr eine Mutation auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 zugrunde, bei der ein Austausch von Cystein nach Tyrosin an der 282. Aminosäure vorliegt (C282Y). Seltener findet sich ein Austausch von Histidin nach Asparagin an der 63. Aminosäure (H63D) sowie einen Aminosäureaustausches von Serin nach Cystein an der 65. Position (S65C). Die vier bisher bekannten Typen der Hämochromatose zeigen nach unterschiedlich langem symptomfreien Intervall klinische Symptome wie Leberfunktionsstörung, bräunliche Hautpigmentierung, Diabetes mellitus, Unfruchtbarkeit, Gelenkschmerzen und Herzerkrankungen.

Ziel dieser Arbeit war es zu klären, wie häufig in einem untersuchten Kollektiv nicht selektierter primär nicht insulinpflichtiger Diabetiker mit einer bislang nicht bekannten Hämochromatose zu rechnen ist, und welche klinischen Indikatoren zu einer weitergehenden Diagnostik Anlass geben sollten.

Aus diesem Grund wurden neben der leitlinienkonformen Bestimmung der Laborparameter Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung eine Anamnese erhoben sowie klinische Untersuchungen zu einzelnen Aspekten der Hämochromatose durchgeführt. Die Anamnese beinhaltete Fragen zu Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht des Patienten. Das Vorliegen von einer Lebererkrankung, von Gelenkschmerzen, von Zyklus- bzw. Potenzstörungen, von unerfülltem Kinderwunsch, von Herzschwäche, Luftnot oder Knöchelschwellung wurde im Arzt-Patienten-Gespräch erfragt. Die klinische Untersuchung legte besonderes Augenmerk auf die Inspektion des Hautkolorits, auf Palpation der Metacarpophalangealgelenke II und III sowie der Kniegelenke während des Beugens, auf die Bestimmung des Innenrotationsvermögens in den Hüftgelenken und auf die Abmessung der Lebergröße. Abschließend wurde bei allen Patienten, deren Eisenlaborparameter eine Veränderung im Sinne einer Hämochromatose aufwiesen, eine genetische Screeninguntersuchung auf die Mutationen C282Y, H63D und S65C durchgeführt.

Unter den 297 untersuchten Patienten fanden sich zwei mit homozygoter C282Y-Mutation, zwei Patienten waren heterozygot für diese Mutation und weitere vier zeigten eine Heterozygotie für die Mutation H63D.

Während die Parameter Alter, Größe, Gewicht, Bodymassindex, Innenrotation im Hüftgelenk, Geschlecht, Zyklus- bzw. Potenzstörungen, unerfüllter Kinderwunsch, Herzschwäche, Luftnot oder Knöchelödeme, Hautpigmentierung und Krepitation im Kniegelenk keine eindeutigen Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Hämochromatose zulassen, sind klinische Befunde in den Bereichen Lebergröße, Lebererkrankung und Gelenkschmerz - im Besonderen in der proximalen unteren Extremität einschließlich Kniegelenk sowie in den Metacarpophalangealgelenken - klare Indikatoren für eine Hämochromatose. Für letztere sind in der vorliegenden Studie statistisch signifikante Unterschiede für das Vorhandensein einer der Hämochromatose zugrunde liegenden Mutation festgestellt worden.

Damit eignet sich ein rein klinisch-investigatives Screening nach dem Vorbild dieser Studie mit geringem zeitlichen und monetären Aufwand als differenzierte Begründung für weitere kostenintensivere Untersuchungen.

Insgesamt bleibt vorerst weiterhin die einmalige Bestimmung von Ferritin und Transferrinsättigung, wie es der von der American Association for the Study of Liver Diseases empfohlene Handlungspfad vorsieht, der bislang Erfolg versprechendste und mit 4,20€ für die Ferritinbestimmung und 0,85€ für die Bestimmung der Transferrinsättigung auch ein sehr kostengünstiger Weg, um Patienten, die von einer *lege artis* durchgeführten Aderlasstherapie profitieren können, zu identifizieren.

## 6 Literatur

- [1] Adams, PC, Reboussin, DM, Barton, LC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005; 352:1769 – 1778
- [2] Alizadeh, BZ, Njajou, OT, Hazes, JM, Hofman, A, Slagboom, PE, Pols, HA, van Duijn, CM. The H63D variant in the HFE gene predisposes to arthralgia, chondrocalcinosis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1436-42
- [3] Allen, KJ, Gurrin, LC, Constantine, CC, Osborne, NJ, Delatycki, MB, Nicoll, AJ, McLaren, CE, Bahlo, M, Nisselle, AE, Vulpe, CD, Anderson, GJ, Southey, MC, Giles, GG, English, DR, Hopper, JL, Olynyk, JK, Powell, LW, Gertig, DM: Iron-Overload–Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2008; 358:221-30
- [4] Allgayer, H, Romen, W. Hemochromatosis or hemosiderosis? Initial misinterpretation of clinical symptoms and laboratory findings in a 62-year-old patient. *Z Gastroenterol* 2002; 40:249-54
- [5] Arbeitsanleitung HFE H63D+S65C ToolSet™ for LightCycler™ und Arbeitsanleitung HFE C282Y ToolSet™ for LightCycler™; Fa. GENES-4U
- [6] Bacon, BR, Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterol* 1997; 113: 995-999
- [7] Bacon, BR, Olynyk, JK, Brunt, EM, et al. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 953-962
- [8] Bacon, BR, Sadiq, SA. Hereditary hemochromatosis: Presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:784-9
- [9] Bacon, BR. Hemochromatosis: Diagnosis and management. *Gastroenterol* 2001; 120: 718–25

- [10] Balan, V, Baldus, W, Fairbanks, V, et al. Screening of hemochromatosis: A cost-effectiveness study based on 12,258 patients. *Gastroenterol* 1994; 107:453-9
- [11] Barton, JC, Rao, SV, Pereira, NM, Gelbart, T, Beutler, E, Rivers, CA, Acton, RT. Juvenile hemochromatosis in the southeastern United States: a report of seven cases in two kinships. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 29:104-15
- [12] Bassett, ML, Halliday, JW, Ferris, RA, Powell, LW. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: Predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterol* 1984; 87: 628 - 633
- [13] Battiloro, E, Ombres, D, Pascale, E, D'Ambrosio, E, Verna, R, Arca, M. Hemochromatosis gene mutations and risk of coronary artery disease. *Eur J Hum Genet* 2000;8:389-392
- [14] Beckman Coulter Methodenblätter 2003
- [15] Beckman Coulter Seminarunterlagen
- [16] Beutler, E, Gelbart, T, Lee, P, Trevino, R, Fernandez, MA, Fairbanks, VF: Clinical observation, interventions, and therapeutic trials: Molecular characterizations of a case of atransferrinemia. *Blood* 2000; 96:4071-4074
- [17] Beutler, E, Gelbart, T, West, C, et al. Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 1996; 22: 187–194
- [18] Borgaonkar, MR. Hemochromatosis – more common than you think. *Can Fam Physician* 2003; 49: 36-43
- [19] Brissot, P, de Bels, F. Current Approaches to the Management of Hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:36-41

- [20] Buretić-Tomljanović, A, Vlastelić, I, Radojčić Badovinac, A, Starčević-Čizmarević, N, Nadalin, S, Ristić, S: The impact of hemochromatosis mutations and transferrin genotype on gonadotropin serum levels in infertile men. *Fertil Steril.* 2009;91:1793-800
- [21] Burgos, L, Hernández, F, Barrena, S, Andres, AM, Encinas, JL, Leal, N, Gamez, M, Murcia, J, Jara, P, Lopez-Santamaria, M, Tovar, JA. Variant techniques for liver transplantation in pediatric programs. *Eur J Pediatr Surg.* 2008; 18:372-4
- [22] Camaschella, C, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000; 25: 14-15
- [23] Carella, M, Dambrosio, L, Totaro, A, et al. Mutation and analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 828-832
- [24] Cauza, E, Hanusch-Enserer, U, Etemad, M, Köller, M, Kostner, K, Georg, P, Dunky, A, Ferenci, P: HFE genotyping demonstrates a significant increase of hemochromatosis in undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23: 7-12
- [25] Chi, ZC, Ma, SZ: Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003, 2: 32-37
- [26] Conte, D, Manachino, D, Colli, A, et al. Prevalence of hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128: 370-373
- [27] Cook, JD, Flowers, CH, Skikne, BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101:3359-64
- [28] Dobritz, M, Nömayr, A, Bautz, W, Fellner, FA. Gamna-Gandy bodies of the spleen detected with MR imaging: a case report. *Magn Reson Imaging.* 2001;19:1249-51

- [29] Edwards, CQ, Cartwright, GE, Skolnick, MH, Amos DB. Homozygosity for hemochromatosis: clinical manifestations. *Ann Intern Med.* 1980;93:519-25
- [30] Edwards, CQ, Griffen, LM, Goldgar, D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318: 1355 - 1362
- [31] Faraawi, R, Harth, M, Kertesz, A, Bell, D. Arthritis in hemochromatosis. *J Rheumatol* 1993; 20:448-52
- [32] Feder, JN, Gnirke, A, Thomas, W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 339 - 408
- [33] Fletcher, LM, Halliday, JW. Hemochromatosis: Understanding the mechanism of disease and implications for diagnosis and patient management following the recent cloning of novel genes involved in iron metabolism. *J intern Med* 2002; 251: 181–192
- [34] Franco, RF, Zago, MA, Trip, MD, ten Cate, H, van den Ende, A, Prince, MH, Kastelein, JJ, Reitsma, PH. Prevalence of hereditary haemochromatosis in premature atherosclerotic vascular disease. *Br J Haematol* 1998;102:1172-1175
- [35] Gaenzer, H, Marschang, P, Sturm, W, Neumayr, G, Vogel, W, Patsch, J, Weiss, G. Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40:2189-2194
- [36] Graham, RM, Chua, ACG, Herbison, CE, Olynyk, JK, Trinder, D: Liver iron transport. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4725-4736
- [37] Hamdan, FB, Al-Matubsi, HY: Assessment of erectile dysfunction in diabetic patients. *Int J Androl.* 2009; 32:176-85

- [38] Hanson, EH, Imperatore, G, Burke, W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. Human genome Epidemiology. Am J Epidemiol 2001; 154: 193 – 206
- [39] Hempenius, LM, Van Dam, PS, Marx, JJ, Koppeschaar, HP. Mineralocorticoid status and endocrine dysfunction in severe hemochromatosis. J Endocrinol Invest. 1999; 22:369-76
- [40] Herold, G, und Mitarbeiter: Innere Medizin (2006)
- [41] Hover, AR, McDonnell, SM, Burke, W. Changing the Clinical Management of Hereditary Hemochromatosis. Arch Intern Med 2004; 164: 957-961
- [42] <http://www.diabetes-cme.de/cme-diabetes/05definition/02st/expertenwissen.htm>  
Seite besucht am 21.09.2007
- [43] <http://www.kbv.de/ebm2010/ebmgesamt.htm>  
Seite besucht am 05.04.2010
- [44] <http://www.leben-mit-transfusionen.de/medizinisches-wissen/wissenswertes-zu-eisen/article-eisen-in-der-nahrung---wieviel-ist-genug-11047.html>  
Seite besucht am 21.20.2010
- [45] <http://www.meduniwien.ac.at/medstat/lecture/download/SkriptumSPSS.pdf>  
Seite besucht am 04.04.2010
- [46] <http://www.meinungsklima.de/index.php?title=T-Test>  
Seite besucht am 04.04.2010
- [47] <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/078-012.htm>  
Seite besucht am 21.20.2010

- [48] Huber, AR, Ottiger, C, Risch, L, Regenass, S, Hergersberg, M, Herklotz, R. Anormale Hämoglobine: Erscheinungsbild und Abklärung. Schweiz Med Forum 2004; 4:921-926
- [49] Huber, AR, Ottiger, C, Risch, L, Regenass, S, Hergersberg, M, Herklotz, R. Hämoglobinopathien: Pathophysiologie und Klassifikation. Schweiz Med Forum 2004; 4:895-901
- [50] Jazwinska, EC, Cullen, LM, Busfield, F, et al. Haemochromatosis and HLA-H. Nat Genet 1996; 14: 249 - 251
- [51] Jouanolle, AM, Gandon, G, Jezequel, P, et al. Haemochromatosis and HLA-H. Nat Genet 1996 ; 14: 251-252
- [52] Kaminetsky, J: Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. Int J Impot Res. 2008; 20:3-10
- [53] Knisely, AS, Gelbart, T, Beutler, E: Molecular characterization of a third case of human atransferrinemia. Blood 2004; 104: 2607
- [54] Le Gac, G, Mons, F, Jacolot, S, et al. Early onset hereditary hemochromatosis resulting from a novel TFR2 gene nonsense mutation (R105X) in two siblings of north French descent. Br J Haematol 2004; 125: 674-678
- [55] Le Lan, C, Loreal, O, Cohen, T, et al. Redox active plasma iron in C828Y/C282Y hemochromatosis. Blood 2005 ; 105 : 4527-4531
- [56] Lee, PL, Beutler, E, Rao, SV, Barton, JC. Genetic abnormalities and juvenile hemochromatosis: mutations of the HJV gene encoding hemojuvelin. Blood 2004; 103: 4669-4671
- [57] Lynch, SR, Skikne, BS, Cook, JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. Blood 1989; 74: 2187-2193

- [58] Madani, G, Papadopoulou, AM, Holloway, B, Robins, A, Davis, J, Murray, D. The radiological manifestations of sickle cell disease. *Clin Radiol* 2007, 62:528-38
- [59] Marx, JJM. Mucosal uptake, mucosal transfer and retention of iron, measured by whole-body counting. *Scan J Haematol* 1979; 23:293-302
- [60] Moirand, R, Adams, PC, Bicheler, V, Brissot, P, Deugnier, Y : Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* 1997; 127:105-110
- [61] Moirand, R, Jouanolle, AM, Brissot, P, et al. Phenotypic mutations of HFE mutations ; A French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterol* 1999; 116: 372-377
- [62] Mura, C, Raguenes, O, Ferec, C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: Evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999; 93: 2502-2505
- [63] Niederau, C, Fischer, R, Pürschel, A, Stremmel, W, Häussinger, D, Strohmeyer, G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterol* 1996; 110: 1107-1119
- [64] Niederau, C, Fischer, R, Sonnenberg, A, Stremmel, W, Trampisch, HJ, Strohmeyer, G. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary haemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313:1256-1262
- [65] Niederau, C, Strohmeyer, G, Stremmel, W, Epidemiology, clinical spectrum, and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356: 293-302
- [66] Nielsen, P, Carpinteiro, S, Fischer, R, et al. Prevalence of the C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients with hereditary hemochromatosis and in control subjects from Northern Germany. *Br J Haematol* 1998; 103: 842-845

- [67] Njajou, OT, Vaessen, N, Joosse, M, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001; 28: 213-214
- [68] Oehninger, S, Pike, I, Slotnick, N: Hemochromatosis and male infertility. *Obstet Gynecol.* 1998; 92:652-3
- [69] Olynyk, JK, Cullen, DJ, Aquilia, S, Rossi, E, Summerville, L, Powell, LW: A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-724
- [70] Phatak, PD, Sham, RL, Raubertas, RF. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16,031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 954-961
- [71] Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J* 2004; 350: 2383–2397
- [72] Pietrangelo, A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2004; 39: 21-29
- [73] Ponka, P: Rare causes of hereditary iron overload. *Semin Hematol* 2002, 39: 249-262
- [74] Recklinghausen, FD von. Ueber Haemochromatose. *Berl Klin Wochenschr* 1889; 26: 925
- [75] Rihl, M, Kellner, H: Arthropathy of hereditary hemochromatosis. *Z Rheumatol* 2004; 63: 22-29
- [76] Roest, M, van der Schou, Y, de Valk, B, Marx, MJJ, Tempelman, MJ, de Groot, PG, et al. Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in women. *Circulation* 1999; 100:1268-1273
- [77] Roetto, A, Merryweather-Clarke, AT, Daraio, F, et al. A valine deletion of ferroportin 1: a common mutation in hemochromatosis type 4. *Blood* 2002; 100: 733-734

- [78] Scotet, V, Le Gac, G, Mérour, MC, Mercier, AY, Chanu, B, Ka, C, Mura, C, Nousbaum, JB, Férec, C. Impact of HFE genetic testing on clinical presentation of hereditary hemochromatosis: new epidemiological data. *BMC Med Genet.* 2005; 6:24
- [79] Sheldon, JH. *Haemochromatosis*. London: Oxford Univ Pr; 1935: 164-340
- [80] Simon, M, Alexandre, JL, Bourel, M, LeMarec, B, Scordia, C. Heredity of idiopathic hemochromatosis: a study of 106 families. *Clin Genet* 1977 ;11:327-341
- [81] Simon, M, Bourel, M, Fauchet, R, et al. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. *Gut* 1967; 17: 332-334
- [82] Smith, LH. Pumping iron. *West J Med* 1995; 162: 370-371
- [83] Suh, YL, Khang, SK, Kim, KN. Neonatal hemochromatosis--report of an autopsy case. *J Korean Med Sci.* 1991;6:267-72
- [84] Sun, L, Franco, OH, Hu, FB, Cai, L, Yu, Z, Li, H, Ye, X, Qi, Q, Wang, J, Pan, A, Liu, Y, Lin, X. Ferritin Concentrations, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 4690 - 4696
- [85] Tavill, AS, American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33:1321-8
- [86] ten Kate-Booij, MJ, van Guldener, C, Cobbaert, CM: Anejaculation caused by haemosiderosis: male infertility in hereditary haemochromatosis. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:1105-8
- [87] Theil, EC. The IRE (iron regulating element) family: Structures which regulate mRNA translation or stability. *Biofactors* 1993; 4: 87-93

- [88] Thomas, L. Labor und Diagnose, TH-Books 2007
- [89] Timms, AE, Sathananthan, R, Bradbury, L, Athanasou, NA, Wordsworth, BP, Brown, MA. Genetic testing for haemochromatosis in patients with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:745-7
- [90] Toumainen, TP, Kontula, K, Nyysönen, K, Lakka, TA, Helio, T, Salonen, JT. Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation: a prospective cohort study in men in eastern Finland. *Circulation* 1999;100:1274-1279
- [91] Traina, F, Jorge, SG, Yamanakan, A, de Meirelles, LR, Costa, FF, Saad, ST. Chronic Liver Abnormalities in Sickle Cell Disease: A Clinicopathological Study in 70 Living Patients. *Acta Haematol* 2007; 118:129-135
- [92] Tweed, MJ, Roland, JM: Haemochromatosis as an endocrine cause of subfertility. *BMJ.* 1998; 317:600-1
- [93] Urbina, B, de Miguel Mendieta, E, Gijón-Baños, JG. Joint disease in idiopathic hemochromatosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1983; 50:585-7
- [94] Vas, K, Hubay, M, Tordai, A, Andrikovics, H, Zoltán, S, Jánosi, A. Juvenile haemochromatosis presenting as intractable congestive heart failure. *Orv Hetil.* 2005; 146:2605-8
- [95] Waalen, J, Felitti, V, Gelbart, T, Ho, NJ, Beutler, E. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:522-30
- [96] Wallace, DF, Pedersen, P, Dixon, JL, et al. Novel mutation in ferroportin1 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Blood* 2002; 100: 692 - 694

- 
- [97] Zlocha, J, Kovács, L, Pozgayová, S, Kupcová, V, Durínová, S. Molecular genetic diagnostics and screening of hereditary hemochromatosis. Vnitr Lek. 2006;52:602-8

## 7 Anhang

### 7.1 Patienteninformation

Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann  
Endokrinologie & Diabetologie  
Klinikum der Philipps – Universität  
35033 Marburg  
Tel.: 06421/2863135

## *Patienteninformation*

Systematische Untersuchung zur Prävalenz der Hämochromatose bei Patienten mit primär nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus

**Sehr geehrte Patientin,  
Sehr geehrter Patient,**

Wir möchten Sie bitten an unserer Studie zur systematischen Untersuchung zur Prävalenz der Hämochromatose bei Patienten mit primär nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus teilzunehmen. Dieses Informationsblatt soll dazu dienen, Sie über die bevorstehende Studie aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten.

Bevor Sie sich entscheiden, an der Studie teilzunehmen, lesen Sie bitte dieses Informationsblatt sehr sorgfältig und fragen Sie bitte nach, falls Sie etwas nicht verstanden haben oder mehr Informationen benötigen.

### **Hämochromatose**

Bei der Hämochromatose handelt es sich um eine Krankheit, die durch erhöhte Eisenaufnahme und in Folge dessen durch Eisenablagerungen in Geweben und Organen gekennzeichnet ist. Dadurch kann es unter Anderem auch zu einem primär nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus kommen. Ist diese Krankheit erst einmal erkannt, kann sie mit einer recht unkomplizierten Methode, dem therapeutischen Aderlass, erfolgreich behandelt werden.

#### **1. Worum geht es in dieser Studie?**

Bei dieser Studie soll systematisch die Haut, die Leber, die Milz und der Eisenstoffwechsel bei Patienten mit primär nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus untersucht werden. Außerdem sollen mit Hilfe eines Fragebogens Informationen zu weiteren Körperfunktionen der Patienten gewonnen werden.

#### **2. Was wird auf Sie zukommen?**

Es werden alle Marburger Patienten mit primär nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingeladen an der Studie teilzunehmen.

Nach einer körperlichen Untersuchung, im Besonderen der Finger-, Knie- und Hüftgelenke sowie von Leber und Milz werden Ihnen ca. 10 ml Blut abgenommen. Mit diesem Blut werden Parameter bestimmt, die eine Aussage über Ihren Eisenstoffwechsel erlauben.

Im Anschluss werden Ihnen noch einige Fragen gestellt, die dem Untersucher wichtige Informationen über weitere Körperfunktionen geben können.

Der Zeitaufwand beträgt etwa 15 Minuten.

Gegebenenfalls wird Ihnen zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal Blut abgenommen.

### **3. Nutzen und Risiken**

Die durch die Studie gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen, die Untersuchung und Erkennung von Hämochromatose - Patienten zu optimieren. Bei der Teilnahme an der Studie, wird Ihr Gesundheitszustand bezogen auf Ihre eventuell vorliegende Hämochromatose - Erkrankung sehr genau untersucht.

Die Untersuchung und Beurteilung der Haut erfolgt mittels Blickdiagnose, die Größenabschätzung der Milz erfolgt mittels tiefer Palpation ( Abtasten ). Für die Kratzauskultation der Leber setzt der Untersucher ein Stethoskop auf das untere Ende des Brustbeins und kratzt mit einem Holzspatel auf der Haut. Die Fingergelenke werden einzeln bewegt und auf Druckschmerz abgetastet. Zur Untersuchung der Kniegelenke liegt der Patient auf dem Rücken und winkelt das zunächst ausgestreckt Bein an, wobei der Untersucher die Kniescheibe betastet. Die Hüftgelenke werden ebenfalls in Rückenlage untersucht. Der Patient hält sowohl das Hüft – als auch das Kniegelenk in einem 90° Winkel, der Untersucher bewegt Fuß und Unterschenkel seitlich nach außen und misst mit Hilfe eines Winkelmessers die Beweglichkeit. Gesundheitliche Risiken für den Patienten bestehen bei diesen Untersuchungen nicht.

Die Patienten, deren Testergebnisse den Verdacht auf das Vorliegen einer Hämochromatose erhärten, werden um eine weitere Blutprobe gebeten. In dieser wird dann mittels genetischer Methoden eine winzige Veränderung in Ihrem Erbgut gesucht, die sehr häufig bei Hämochromatose - Patienten zu finden ist.

### **4. Wann können Sie aus der Studie wieder ausscheiden?**

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile in der medizinischen Versorgung entstehen.

### **5. Wie vertraulich werden Ihre Daten behandelt?**

Die im Rahmen der Studie erhobenen Patienten - und Krankendaten, werden entsprechend den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes und der ärztlichen Schweigepflicht streng vertraulich behandelt. Jedem Patienten wird ein Identifizierungscode zugeteilt, so dass die erhobenen Daten ohne Nennung des Namens aufgezeichnet werden können. Die Daten werden ausschließlich in dieser anonymisierten Form den an der Studie beteiligten Mitarbeitern zugänglich gemacht.

Die Projektleiter werden die in die Studie aufgenommenen Patienten mit ihren Identifizierungs-codes, Namen und Adressen auf der nur für sie zugänglichen Referenzliste festhalten. Nach Beendigung der Auswertung wird die Referenzliste gelöscht. Im Falle der Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

**6. Weitere Hinweise**

Falls sie bereit sind an der Studie teilzunehmen, möchten wir Sie bitten, die Anweisungen Ihres Arztes genau zu befolgen. Wenn Sie die Studienteilnahme beenden möchten oder unvorhergesehene Ereignisse auftreten, sollten Sie Ihren Arzt sofort benachrichtigen. Es entstehen für Sie keinerlei Kosten durch die Teilnahme an der Studie.

**7. An wen können Sie sich wenden?**

Bei Rückfragen können Sie sich gerne an Herrn Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann wenden, Tel. : 06421/2863135.

## 7.2 Einwilligungserklärung

Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann  
Endokrinologie & Diabetologie  
Klinikum der Philipps – Universität  
35033 Marburg  
Tel.: 06421/2863135

### Einwilligungserklärung

#### Systematische Untersuchung zur Prävalenz der Hämochromatose bei Patienten mit primär nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus

**Patient:** \_\_\_\_\_  
(Name, Vorname)

**Geb.-Datum:** \_\_\_\_\_

### Einverständniserklärung des Patienten

Ich bin durch den behandelnden Arzt über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden und hatte Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden habe. Die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet. Außerdem habe ich die schriftliche Patienteninformation erhalten und gelesen. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an der klinischen Studie frei zu treffen.

Ich bin mir bewusst, dass meine Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ich diese Einverständniserklärung jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass mir hieraus Nachteile für meine weitere Behandlung entstehen.

Die Beauftragten der Studienleitung sind für diese Aufgabe speziell ausgebildet und zur strengen Verschwiegenheit verpflichtet. Sie dürfen meine Krankheitsdaten nur in verschlüsselter Form weiter geben und keine Kopien oder Abschriften von meinen personenbezogenen Daten erstellen. Auch im Falle einer Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie bleibt die Vertraulichkeit meiner personenbezogenen Daten gewährleistet.

Ich erkläre mich hiermit bereit, an der genannten klinischen Studie einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen teilzunehmen. Außerdem bin ich damit einverstanden, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der Studie informiert wird.

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

\_\_\_\_\_  
( Ort, Datum )

\_\_\_\_\_  
( Unterschrift Patient)

Der Patient wurde von mir über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite sowie etwaige Risiken der Studie aufgeklärt.

\_\_\_\_\_  
( Ort, Datum )

\_\_\_\_\_  
( Unterschrift Prüfarzt )

Ich habe mich über die Freiwilligkeit an der Teilnahme und die Einwilligungsfähigkeit des Patienten versichert.

\_\_\_\_\_  
( Ort, Datum )

\_\_\_\_\_  
( Name ( in Druckbuchstaben ),  
Unterschrift des Untersuchers )

### 7.3 Untersuchungsbogen

Prof. Dr. med. Peter Herbert Kann  
 Endokrinologie & Diabetologie  
 Klinikum der Philipps – Universität  
 35033 Marburg  
 Tel. 06421 / 2863135

\_\_\_\_\_  
 ( Identifikationsnummer des Patienten )

\_\_\_\_\_  
 ( Ort, Datum )

\_\_\_\_\_  
 ( Alter )

\_\_\_\_\_  
 ( Größe )

\_\_\_\_\_  
 ( Gewicht )

\_\_\_\_\_  
 ( Geschlecht )

#### Anamnese:

Haben sie wiederholt/häufiger Gelenkschmerzen? ja/nein

Falls ja, welche Gelenke sind betroffen?

Haben sie bei sich Zyklusstörungen bzw. Potenzstörungen bemerkt? ja/nein

Besteht oder bestand bei ihnen Kinderwunsch, der bisher noch unerfüllt geblieben ist?  
 ja/nein

Ist bei ihnen eine Lebererkrankung bekannt? ja/nein

Falls ja, welche Lebererkrankung haben sie?

Ist bei ihnen Herzschwäche bekannt? ja/nein

Leiden Sie unter Luftnot oder Schwellungen der Knöchel? ja/nein

Befund:

Hauptpigmentierung	unauffällig/bräunlich-silber
Tastbare Leber	Kratzauskultation in cm
Tastbare Milz	ja/nein
Druckschmerz in den Metacarpophalangealgelenken II und III beider Hände (mind. eines dieser Gelenke)	ja/nein
Krepitation der Kniegelenke	ja/nein
Innenrotation der Hüftgelenke	o

Labor:

Serumeisen (Normbereich, Einheit)	(11 - 30µmol/l)
Ferritin	(30 - 400µg/l)
Transferrin	(2,0 – 3,6 g/l)
Transferrinsättigung	( 16 – 45 %)

Bei positivem Labor (zwei der vier Parameter erhöht): Genetik

#### 7.4 Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alaninaminotransferase
Asp	Asparagin
AST	Aspartataminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
A-Zellen	glukagonproduzierende Pankreazellen
B-Zellen	insulinproduzierende Pankreazellen
C282Y	Mutation; Cystein ist an 282. Aminosäure durch Tyrosin ersetzt worden
C-Peptid	connecting peptide
CT	Computertomographie
Cys	Cystein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
et al.	et alium
FE	Eisen
FER	Ferritin
FRET	fluorescence resonance energy transfer
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H63D	Mutation; Histidin ist an 63. Aminosäure durch Asparagin ersetzt worden
HAMP	histidine kinase, adenylyl cyclase, methyl-accepting protein, and phosphatase
HbS	Sichelzellenhämoglobin
HFE	Hämochromatosegen
HIC	hepatischer Eisengehalt
HII	hepatischer Eisenindex

His	Histidin
HJV	Hemojuvelin
HLA-A3	humanes Leukozytenantigen A3
HNF	zellspezifischer Transskriptionsfaktor
IRE-BP	iron responsive element binding protein
LH	luteinisierendes Hormon
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MIDD	Maternally inherited Diabetes and Deafness
MODY	maturity-onset diabetes in the young
mRNA	messenger – Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
RNA	Ribonukleinsäure
S65C	Mutation; Serin ist an 65. Aminosäure durch Cystein ersetzt worden
SLC11A3	solute carrier family 11, member A3
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TFC2	Transferrinrezeptor C2
TFSA	Transferrinsättigung
TRAN	Transferrin
TRF2	Transferrinrezeptoren vom Typ 2
Tyr	Tyrosin

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg:

Adamkiewicz, Alter, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Bertalanffy, Boudriot, Cetin, Christiansen, Czubyko, Daut, Ebel, Eberbach, Eilers, Feuser, Funck, Geks, Gerdes, Gleichmann, Göke, Görk, Gotzen, Gress, Grimm, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hamer, Hasilik, Hertl, Herzum, Hofbauer, Hoyer, Ivan, Jungclas, Kajdan, Kann, Kill, Köhler, Kolb-Niemann, Kollmann, König, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhlmann, Kwee, Lang, Lemke, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Möller, Moosdorf, Morin, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Printz, Radsak, Ramaswamy, Rausch, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Rothmund, Sattler, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schrader, Seel, Seitz, Sommer, Steiniger, Stiletto, Stiller, Tebbe, Vogelmeier, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zentgraf, Zielke

Meine akademischen Lehrer waren in Siegen:

Freudenberg, Hees

Meine akademischen Lehrer waren in Zürich:

Meier, Müller, Schirz, Schmied, Spallinger

## Danksagungen

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 2005 bis 2010 an der Philipps-Universität Marburg im Zentrum für Innere Medizin, Bereich Endokrinologie und Diabetologie unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Peter Herbert Kann angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Herbert Kann danke ich für das interessante Thema, das Interesse an meiner Arbeit und die lehrreichen Sitzungen.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Pia Schumacher, mit deren Hilfe es gelungen ist, auch über weite räumliche Distanz Kontakt mit Herrn Prof. Dr. Dr. Kann aufrecht zu erhalten und im Dialog zu bleiben.

Für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen der Ergebnisse und für zahlreiche nützliche Vorschläge danke ich Herrn Dr. Stephan Schäfer.

Bei Frau Dr. Diana Ivan und Herrn Dr. Ullrich Kajdan bedanke ich mich für die angenehme und lehrreiche Zusammenarbeit sowie für die geduldige Beantwortung vieler Fragen.

Danke an Jutta Schick und Sonja Vogel für die freundliche Aufnahme in der medizinischen Poliklinik und die Erläuterungen der Routineabläufe.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Serdar Sel für die Durchführung der genetischen Tests und die Erläuterung der Testverfahren, sowie Herrn Tilman Görg für die Hilfestellung beim Umgang mit SPSS und das Interesse an der Thematik.