

**Diplomarbeit**

**Osteologische und endokrinologische Komplikationen der hereditären Hämochromatose – eine Querschnittsstudie**

eingereicht von

**Philipp Thomas Zirngast**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

**Dr.<sup>in</sup> med. univ. Verena Schwetz, PhD**

**Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Karin Amrein, MSc.**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 17.08.2017*

---

*Philipp Thomas Zirngast eh.*

*„Wenn man einmal angefangen hat, Medizin zu studieren,  
wird man nie damit fertig.“*

Charles Horace Mayo  
1865 – 1939, US-amerikanischer Chirurg

## Danksagungen

Der Beginn meines Medizinstudiums stellte den Übergang in einen neuen Abschnitt meines Lebens dar und die letzten Jahre waren geprägt durch eine Vielzahl an Veränderungen. Etliche Personen begleiteten mich auf diesem Pfad, der sein Ende in dieser Diplomarbeit findet. Einigen dieser Leute möchte ich auf dieser Seite meinen Dank aussprechen:

Zu allererst möchte ich meiner Diplomarbeitbetreuerin Dr.<sup>in</sup> med. univ. Verena Schwetz danken, für ihre unendliche Geduld und ihre Bereitschaft mir die Erstellung dieser Abschlussarbeit zu ermöglichen. Durch ihre Expertise und ihr Verständnis gab sie mir die Chance, eine qualitativ hochwertige Abhandlung zu verfassen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Heidemarie und Ernst, die stets zu mir halten und auf deren Unterstützung ich mich jederzeit verlassen kann. Dank ihnen konnte ich den Weg einschlagen, den ich den Rest meines Lebens voller Stolz gehen werde.

Ein großer Dank geht auch an meine Freundin Michaela, die mir neuen Mut und Zuversicht schenkte, wenn ich mal schwere Zeiten durchmachen musste.

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Mag. Dr. Eduard Fasching für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Danken möchte ich ebenso den unzähligen Professorinnen und Professoren, Ärztinnen und Ärzten, Krankenschwestern und -pflegern und allen anderen, die meine fachliche, wie auch menschliche Entwicklung vorantrieben. Sie lehrten mir Kompetenz und Respekt gegenüber den Patientinnen und Patienten.

Abschließend gilt mein Dank natürlich auch meinen Studienkolleginnen und Studienkollegen. Wir lernten uns kennen als Weggefährten und wurden zu Freunden und ich wünsche mir, dass dieser Bund über alle Grenzen und Entfernungen hinweg weiter bestehen bleibt.

## Zusammenfassung

**Einleitung.** Die hereditäre Hämochromatose ist mit einer Vielzahl osteologischer und endokrinologischer Komplikationen assoziiert, deren Prävalenz jedoch seit der Entdeckung des HFE-Gens stark gesunken ist. Ziel dieser Querschnittsstudie war es, die aktuelle Prävalenz dieser Komplikationen in einem Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit hereditärer Hämochromatose zu erheben.

**Material und Methoden.** Die Untersuchung umfasste eine einmalige Blutabnahme zur Bestimmung des Eisenstatus, der Hypophysenhormone und des HbA<sub>1c</sub>, eine Osteodensitometrie, sowie eine transiente Elastographie der Leber. Es wurde die Prävalenz von Osteoporose, Leberfibrose und -steatose, Diabetes mellitus und Hypogonadismus erhoben und mit der Höhe des Serumferritins als Marker des Therapieerfolges in Kontext gesetzt.

**Ergebnisse und Resultate.** Es konnten 26 Probandinnen und Probanden für diese Studie rekrutiert werden. 38,5% der Probandinnen und Probanden zeigten eine Osteopenie und 3,8% eine Osteoporose, wobei bei Männern mit Osteoporose signifikant niedrigere Testosteron-Konzentrationen auftraten. 11,8% der Männer entwickelten einen hypogonadotropen Hypogonadismus, während Frauen diesbezüglich keine Auffälligkeiten zeigten. 11,8% litten an einer Leberzirrhose, 30,8% an einer schweren Lebersteatose. Zwischen Leberfibrose/ -steatose und dem Auftreten einer Osteoporose bestand keine Verbindung. 23,1% hatten einen Diabetes mellitus. Bezüglich der unterschiedlichen Komplikationen bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen der gut und der schlecht therapierten Gruppe, wobei aber sämtliche Serumferritin-Konzentrationen < 1000 ng/ml lagen.

**Conclusio.** In dieser Querschnittsstudie zeigte sich zwischen adäquat und inadäquat therapierten Probandinnen und Probanden kein Unterschied im Auftreten von endokrinologischen und osteologischen Komplikationen, wobei gänzlich untherapierte Teilnehmerinnen und Teilnehmer unterrepräsentiert waren. Männer mit hereditärer Hämochromatose, die im Rahmen der Grunderkrankung niedrige Testosteron-Konzentrationen hatten, wiesen passend dazu eine schlechtere Knochendichte auf. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit für regelmäßiges Screening auf das Vorliegen eines Hypogonadismus und für regelmäßige Kontrollen der Knochendichte bei Patientinnen und Patienten mit Hämochromatose, auch bei entsprechender, adäquater Therapie.

## **Abstract**

### **Osteological and endocrinological complications of hereditary hemochromatosis – a cross-sectional study**

**Introduction.** Hereditary hemochromatosis is associated with a variety of osteological and endocrinological complications. Since the discovery of the HFE gene their prevalence has, however, decreased dramatically. The aim of this cross-sectional study was to evaluate the recent prevalence of those complications in patients with hereditary hemochromatosis.

**Methods.** The examination consisted of a single blood sampling for analyzing the iron status, pituitary hormones and HbA<sub>1c</sub>, as well as performing an osteodensitometry and a transient elastography of the liver. The prevalence of osteoporosis, liver fibrosis and steatosis, diabetes mellitus and hypogonadism were determined and put into context with serum ferritin as a marker for therapeutic success.

**Results.** We were able to recruit 26 subjects for this study. We found osteopenia in 38.5% of the subjects and osteoporosis in 3.8%. Male subjects with osteoporosis showed significantly lower testosterone levels. 11.8% of the male participants developed hypogonadotropic hypogonadism, female participants didn't show any disorder regarding sex hormones. 11.8% had liver cirrhosis and 30.8% severe liver steatosis. There was no connection between liver fibrosis or steatosis and osteoporosis. Established diabetes mellitus was observed in 23.1%. Concerning the various complications, we couldn't detect any significant differences between the groups with adequate or inadequate therapy. Ferritin levels were, however, consistently below 1000 ng/ml in all study participants.

**Conclusion.** There was no difference between adequately and inadequately treated subjects regarding endocrinological and osteological complications in this cross-sectional study. The fraction of participants without any therapy was particularly low, however. Male patients with hereditary hemochromatosis and low testosterone levels because of their underlying disease showed worse bone density parameters. These results emphasize the necessity of periodic screening for hypogonadism and osteoporosis in patients with hemochromatosis, even if they are treated adequately.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Abkürzungsverzeichnis .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Physiologische Eisenhomöostase .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Intestinale Aufnahme und Transport des Eisens im Blut .....	1
1.1.2 Die Aufnahme vom Blut in die Zelle.....	2
1.1.3 Die Rolle des Ferritins .....	3
1.1.4 Die intrazelluläre Regulation.....	4
1.1.5 Die Regulation der Eisenaufnahme und -freisetzung.....	5
<b>1.2 Hämochromatose.....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Epidemiologie und Genetik.....	7
1.2.2 Pathophysiologie .....	10
1.2.3 Diagnostik.....	11
1.2.4 Komplikationen .....	14
1.2.5 Therapie .....	29
<b>1.3 Studienzweck .....</b>	<b>32</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>33</b>
<b>2.1 Probandinnen und Probanden.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2 Ablauf der Anamnese und der Untersuchung .....</b>	<b>33</b>
<b>2.3 Laboruntersuchung .....</b>	<b>34</b>
<b>2.4 Osteodensitometrie.....</b>	<b>35</b>
<b>2.5 Transiente Elastographie .....</b>	<b>36</b>
<b>2.6 Hormonstatus und Definition hormoneller Erkrankungen .....</b>	<b>36</b>
2.6.1 Gonaden.....	36
2.6.2 Diabetes mellitus .....	37
2.6.3 Schilddrüse.....	38
<b>2.7 Statistische Analysen .....</b>	<b>38</b>
<b>3 Ergebnisse und Resultate .....</b>	<b>39</b>

<b>3.1</b>	<b><i>Probandinnen und Probanden</i></b> .....	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b><i>Osteoporose und Osteopenie</i></b> .....	<b>40</b>
<b>3.3</b>	<b><i>Hormonstatus – Gonaden</i></b> .....	<b>43</b>
3.3.1	Männer .....	43
3.3.2	Frauen .....	45
<b>3.4</b>	<b><i>Leber</i></b> .....	<b>45</b>
3.4.1	Leberfibrose .....	45
3.4.2	Lebersteatose .....	46
<b>3.5</b>	<b><i>Glucosestoffwechsel</i></b> .....	<b>47</b>
<b>3.6</b>	<b><i>Leitlinienkonforme Therapie</i></b> .....	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>61</b>
<b>Anhang</b>	.....	<b>67</b>
	<i>Anhang 1 – Standardfragebogen zu Osteoporose</i> .....	<i>67</i>
	<i>Anhang 2 – AMS-Fragebogen</i> .....	<i>68</i>
	<i>Anhang 3 – IIEF-EF-Fragebogen</i> .....	<i>69</i>
	<i>Anhang 4 – IPSS-Fragebogen</i> .....	<i>70</i>

## Abkürzungsverzeichnis

± SD	Standardabweichung mit dem arithmetischen Mittelwert
<sup>(NS)</sup>	nicht signifikant
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AIRg	Akute Insulinreaktion auf Glucose, Acute insulin response on glucose
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMD	Bone mineral density, Knochenmineraldichte
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BSP	Bone sialoprotein
C282Y +/+	C282Y-Homozygotie
C282Y +/-	C282Y-Heterozygotie
CAP™	Controlled Attenuation Parameter
CREB	cAMP response element-binding protein
CRP	C-reaktives Protein
CTX-1	C-telopeptide of type I collagen
Dcytb	Duodenales Cytochrom B
DM bek.	Diabetes mellitus bekannt
DMT-1	Divalent metal transporter-1
EASL	European Association for the Study of the Liver
FAI	Freier Androgenindex
Fpn1	Ferroportin-1
FRAX®	Fracture Risk Assessment Tool
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FSIVGTT	Frequently-sampled intravenous glucose tolerance test
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	γ-Glutamyltransferase
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
HbA <sub>1C</sub> erh.	HbA <sub>1C</sub> ≥ 48 mmol/mol erhöht
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDL	High Density Lipoprotein
Heph	Hephaestin
HFE	Hereditäre-Hämochromatose-Protein
HHC	Hereditäre Hämochromatose
HHIPL-2	HedgeHog Interacting Protein Like-2
HIC	Hepatic Iron Concentration, Eisengehalt der Leber

HJV .....	Hämojuvelin
IGT .....	Gestörte Glucosetoleranz, Impaired glucose tolerance
INR .....	International Normalized Ratio
(IQR) .....	Interquartilsabstand mit dem Median
IRE .....	Iron responsive element
IRP .....	Iron regulatory protein
LDL .....	Low Density Lipoprotein
LH .....	Luteinisierendes Hormon
LHRH .....	Luteinizing hormone-releasing hormone
LWS .....	Lendenwirbelsäule
MCP .....	Metacarpophalangeal (-Gelenk)
M-CSF .....	Macrophage colony-stimulating factor
MHC .....	Major histocompatibility complex
mRNA .....	Messenger-Ribonukleinsäure
MRT .....	Magnetresonanztomographie
NAFLD .....	Non-alcoholic fatty liver disease
NFATc1 .....	Nuclear factor activated T cells c1
NTBI .....	Non-transferrin bound iron
OMIM .....	Online Mendelian Inheritance in Man
P1NP .....	N-terminales Prokollagen I
PGC-1 $\beta$ .....	Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ coactivator 1 $\beta$
PRNP .....	Prion-Protein
PTH .....	Parathormon
PTH1R .....	Parathyroid hormone 1 receptor
RANKL .....	Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand
ROS .....	Reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies
Runx2 .....	Runt-related transcription factor 2
SHBG .....	Sexualhormon-bindendes Globulin
SI .....	Insulinsensitivität
STEAP3 .....	Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3
TBS .....	Trabecular bone score
Tf .....	Transferrin
TfR .....	Transferrin-Rezeptor
TRAP .....	Tartrate-resistant acid phosphatase
VCTE™ .....	Vibrationskontrollierte transiente Elastographie
5′-/3′-UTR .....	5′- / 3′-untranslated region

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Zusammenfassung der zellulären Eisenaufnahme wie im Text beschrieben. Abbildung übernommen und modifiziert aus (7). .....	2
Abbildung 2. Überblick über den BMP-Signalweg. Die Bindung von BMP6 an den BMPR Typ I führt zur Heterodimerisierung der beiden Rezeptortypen. Weitere beteiligte Proteine seien hier lediglich erwähnt. Abbildung übernommen und modifiziert aus (14).....	5
Abbildung 3. Darstellung des diagnostischen Algorithmus beim Auftreten einer Hyperferritinämie und die möglichen Differenzialdiagnosen. Abbildung zusammengefasst und modifiziert aus (14, 35).....	14
Abbildung 4. Einfluss einer erhöhten Serumeisenkonzentration auf die Anzahl und Funktion der Osteoklasten und Osteoblasten und damit auf den Knochenabbau und die Knochenformation. MSC ... Mesenchymale Stammzelle. Abbildung übernommen und modifiziert aus (59). .....	19
Abbildung 5. Das von Ishii et al. postulierte Modell der Osteoklasten-Differenzierung. Abbildung übernommen und modifiziert aus (75). .....	23

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Einteilung der hereditären Hämochromatose und ihre typischen Merkmale (17). .....	7
Tabelle 2. Allgemeine Charakteristika aller 26 Probandinnen und Probanden, sowie aufgeschlüsselt auf das Geschlecht. * ... Vergleich Männer und Frauen. ....	39
Tabelle 3. Charakteristika aller Probandinnen und Probanden in Bezug auf das Vorhandensein einer Osteoporose oder Osteopenie.....	41
Tabelle 4. Charakteristika der Probandinnen und Probanden in Bezug auf das Vorhandensein einer Osteoporose oder Osteopenie aufgeschlüsselt auf das Geschlecht. .....	42
Tabelle 5. Charakteristika der männlichen Probanden mit oder ohne Hypogonadismus. B. ... Beschwerden. ....	44
Tabelle 6. Charakteristika aller Probandinnen und Probanden mit und ohne Leberzirrhose. .....	46
Tabelle 7. Charakteristika aller Probandinnen und Probanden in Bezug auf das Vorhandensein einer höhergradigen Lebersteatose.....	47
Tabelle 8. Charakteristika aller Probandinnen und Probanden bei normalem und gestörtem Glucosestoffwechsel. ....	48
Tabelle 9. Charakteristika aller Probandinnen und Probanden bei leitlinienkonform adäquater und inadäquater Therapie. ....	49

# 1 Einleitung

## 1.1 Physiologische Eisenhomöostase

Eisen ist ein zentraler Bestandteil bei der Aufrechterhaltung wichtiger Funktionen des Organismus. Es spielt eine Rolle beim Sauerstofftransport, bei der DNA-Synthese, sowie auch in der Atmungskette (1). Um den ordnungsgemäßen Ablauf dieser Funktionen gewährleisten zu können, muss der Gesamteisengehalt des Körpers in einem bestimmten Bereich, nämlich zwischen 3 und 4 g konstant gehalten werden (2, 3). Dies geschieht einerseits durch die Zufuhr von Eisenionen über die Nahrung, zu einem wesentlich größeren Anteil allerdings durch Recycling der bereits vorhandenen Eisenionen. Nur etwa 10% des Bedarfs wird durch die Ernährung gedeckt, die restlichen 90% stammen aus dem Hämoglobin der gealterten und durch Makrophagen der Milz abgebauten Erythrozyten (1).

Die Aufnahme von Eisen über die Nahrung ist unter physiologischen Bedingungen ein genau überwachter Prozess, während im Gegensatz dazu der Eisenverlust unter keiner aktiven Kontrolle steht. Er kommt neben den intermittierenden Blutverlusten (Menstruation, Verletzungen), hauptsächlich durch Desquamation von Epithelzellen der Haut und des Intestinums zustande (3). Letzteres führt sowohl beim Mann als auch bei der Frau zu einem täglichen Verlust von etwa 1 bis 2 mg (3). Um diese Differenz durch die Ernährung decken zu können, muss ein erwachsener Mann täglich circa 8 mg Eisen zu sich nehmen, eine menstruierende Frau circa 18 mg (3). Der Bedarf an Eisen für die Hämoglobin-Biosynthese wird durch etwa 25 bis 30 mg pro Tag gedeckt (1).

### 1.1.1 Intestinale Aufnahme und Transport des Eisens im Blut

Die intestinale Aufnahme des Eisens in den Kreislauf erfolgt im Duodenum. Da es nach der Aufschlüsselung der Nahrung hauptsächlich als dreiwertiges Eisen Fe(III) vorliegt, welches bei einem pH-Wert  $> 3$  nicht löslich und damit auch nicht resorbierbar ist (4), wird es initial durch die an der apikalen Membran der Enterozyten lokalisierte Ferroreduktase Dcytb (Duodenales Cytochrom B) in zweiwertiges Eisen Fe(II) reduziert. Dies ermöglicht nun dessen Aufnahme in den Enterozyten über das Transmembranprotein DMT-1 (Divalent metal transporter-1) (1, 5). Intrazellulär wird anschließend einer von zwei Wegen eingeschlagen: Entweder erfolgt der Einbau des Eisens in das Eisenspeicherprotein Ferritin und

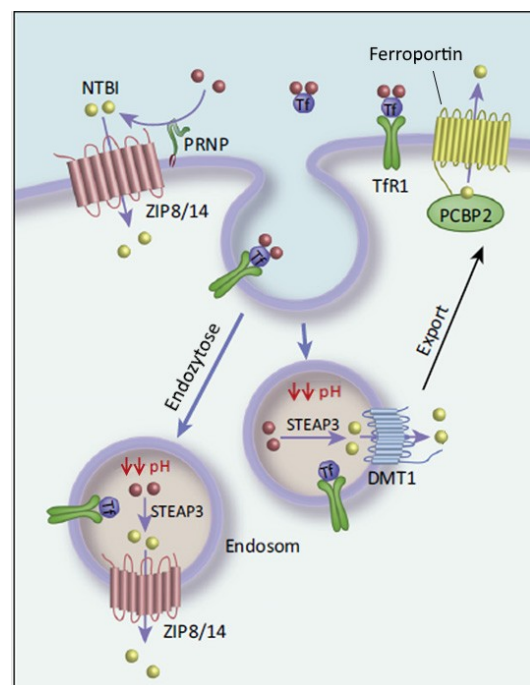
dessen Verbleib im Enterozyten, wodurch es bei der Abschilferung der Zelle in das Darmlumen verloren geht (6) oder es wird durch das basolateral gelegene Ferroportin-1 (Fpn1), dem einzigen bisher bekannten zellulären Eisenexporter, dem Blutkreislauf zugeführt (1). Beschleunigt wird letzterer Prozess durch die kupferabhängige Ferrooxidase Hephaestin (Heph), die Fe(II) wieder zu Fe(III) oxidiert und es so auf die nachfolgende Bindung mit dem Eisentransportprotein Transferrin (Tf) vorbereitet.

Durch den Tf-Fe(III)-Komplex (auch Holotransferrin genannt) gelangt Eisen nun in sämtliche Gewebe.

### 1.1.2 Die Aufnahme vom Blut in die Zelle

Für die Aufnahme des an das Transferrin gebundenen Fe(III) spielen nun folgende Enzyme eine Rolle: Das bereits erwähnte und auch an der apikalen Enterozytenmembran vorkommende DMT-1, der ebenfalls membranständige Transferrin-Rezeptor (TfR), die Metalltransporter aus der ZIP-Proteinfamilie ZIP8/14, das Prion-Protein (PRNP) und das HFE-Protein (Hereditäre-Hämochromatose-Protein).

Vom Transferrin-Rezeptor gibt es zwei homologe Varianten. Der Transferrin-Rezeptor 1 (TfR1) kommt in vielen Geweben vor, vor allem an jenen, die Eisen in großen Mengen aufnehmen, wie zum Beispiel an Erythroblasten, an Hepatozyten, an den Makrophagen der Milz und an Kupfer-Zellen (2, 3). Er weist eine hohe Affinität zu dem mit Eisen beladenen Transferrin auf und ist in seiner korrekten Funktion mit dem HFE-Protein assoziiert (3). Dabei handelt es sich um ein MHC-Klasse-I-artiges Protein (Major histocompatibility complex), welches mit  $\beta_2$ -Mikroglobulin, seinerseits Untereinheit der Proteine dieser Gruppe, interagiert,



**Abbildung 1.** Zusammenfassung der zellulären Eisenaufnahme wie im Text beschrieben. Abbildung übernommen und modifiziert aus (7).

wodurch sein Transport an die Zelloberfläche ermöglicht wird (8). Unter dem Einfluss des HFE-Proteins sinkt die Affinität des TfR1 zu Holotransferrin; sein Fehlen würde dementsprechend zu einer unkontrollierten Eisenaufnahme in die Zelle führen (8).

Die Funktion des Transferrin-Rezeptors 2 (TfR2) steht zurzeit noch in Diskussion, man geht allerdings davon aus, dass er zur Wahrnehmung einer veränderten Plasmaeisenkonzentration und damit zur Feinabstimmung derselbigen beiträgt (6). Auch eine Funktion in der Regulation der Heparin-Produktion wird ihm zugesprochen (3). Er weist eine geringere Affinität zum Transferrin auf und kommt im Gegensatz zu TfR1 nur an Hepatozyten, erythropoietischen Vorläuferzellen und in einigen weiteren Zellgattungen vor. Das physiologische Verhalten dieser Variante ist auch an das HFE-Protein gekoppelt (6).

Der Aufnahmeprozess beginnt mit der Bildung eines Komplexes des TfR1 mit dem Transferrin. Ist dies geschehen, wird dieser TfR1-Transferrin-Fe(III)-Komplex gemeinsam mit DMT-1 oder ZIP8/14 und dem HFE-Protein endozytiert und es bildet sich ein Endosom. Durch Ansäuerung dieses Endosoms löst sich das Fe(III) vom Transferrin und wird durch das Enzym STEAP3 (Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3) zu Fe(II) reduziert (7). Über DMT-1 oder ZIP8/14 wird dieses nun ins Zytosol transferiert und dem intrazellulären Eisenstoffwechsel zugeführt (5-7). Das Endosom vereinigt sich anschließend wieder mit der Zellmembran, sodass DMT-1 beziehungsweise ZIP8/14, TfR1 und das HFE-Protein zur weiteren Eisenaufnahme wiederverwendet werden können. Das Transferrin löst sich vom TfR1 und wird an das Blut abgegeben (siehe Abbildung 1).

Freies Fe(III) im Blut (NTBI, Non-transferrin bound iron) kann durch ZIP8/14 auch direkt ins Zytosol aufgenommen werden, nachdem es zu Fe(II) reduziert wurde. Dieser Schritt erfolgt dann durch das membranständige PRNP (7).

### **1.1.3 Die Rolle des Ferritins**

Ferritin kommt in nahezu allen Zellen, größtenteils im Zytosol, zum Teil auch in den Mitochondrien, vor und spielt eine entscheidende Rolle bei der intrazellulären Speicherung des Eisens (9). Eines dieser Moleküle kann zwischen 4000 bis 4500 Fe(III)-Ionen in seinem Zentrum speichern (9-11). Es verhindert das übermäßige

Vorkommen von freien Eisen-Ionen, welche ansonsten oxidativen Stress auslösen und zu einer Schädigung des Gewebes führen würden (11).

Je nach Gattung existieren unterschiedliche Varianten von Ferritin, die teilweise auch unterschiedliche Funktionen besitzen können. Das humane Ferritin besteht aus 24 Untereinheiten, die wiederum als je eine Einheit von 4  $\alpha$ -Helices konformiert sind (10). Bei den Untereinheiten handelt es sich entweder um L-Ketten (light type), die nach dem heutigen Wissensstand lediglich eine strukturgebende Funktion haben (12) oder um H-Ketten (heavy type), die die für das Protein entscheidende Ferroxidase-Funktion besitzen, welche Fe(II) in Fe(III) oxidieren und seine Speicherung im Proteininneren erst ermöglichen (12, 13).

Ein kleinerer Teil des Ferritins liegt als Serumferritin vor. Im Vergleich zum zytosolischen Ferritin ist es relativ eisenarm, erlaubt jedoch aufgrund der intrazellulären Regulationsmechanismen durch Messung seiner Serumkonzentration eine gute Einschätzung des Gesamteisenstatus (9). Eine hohe Konzentration an Serumferritin spricht für eine gute Eisenversorgung, während eine niedrige Konzentration ein Zeichen für einen aufgebrauchten Eisenspeicher ist. Durch seine Pufferfunktion wird der Serumeisengehalt relativ konstant gehalten. Die Serumsekretion wird hauptsächlich durch Hepatozyten, Makrophagen und Kupffer-Zellen bewerkstelligt (9).

#### **1.1.4 Die intrazelluläre Regulation**

Intrazellulär wird die Eisenaufnahme durch das Zusammenspiel zwischen dem Protein IRP (Iron regulatory protein) und der Gensequenz IRE (Iron responsive element) gesteuert. Bei letzterem handelt es sich um den Teil einer mRNA, welcher für ein Protein des Eisenstoffwechsels, wie zum Beispiel Ferritin oder den Transferrinrezeptor, codiert. Das IRE befindet sich jedoch außerhalb des codierenden Bereiches, nämlich in der 5'-UTR (Untranslated region), die vor, beziehungsweise in der 3'-UTR nach dem codierenden Bereich lokalisiert ist (1, 7).

Ist der intrazelluläre Eisenspiegel zu niedrig, weisen IRPs eine hohe Affinität zu IREs auf. Durch dessen Bindung an die 5'-UTR wird die Translation der mRNA, die für die Bildung von unter anderem Ferritin verantwortlich ist, inhibiert und durch die Bindung an die 3'-UTR wird die mRNA zur Bildung von TfR1 stabilisiert (1). Bei

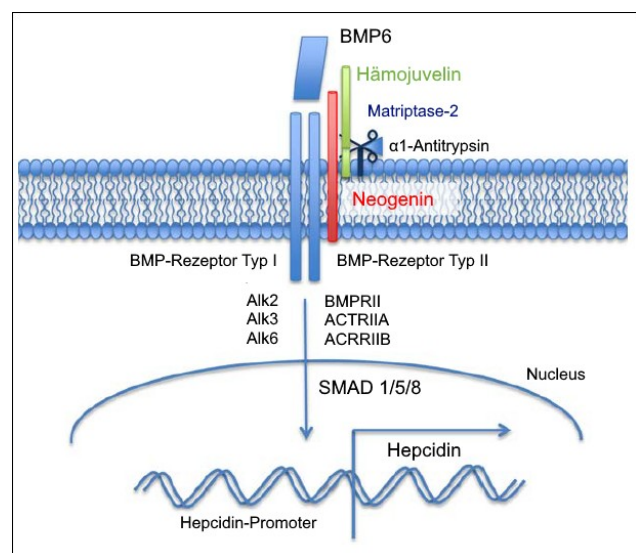
intrazellulär hohen Eisenspiegeln binden IRPs nur in geringerem Ausmaß an IREs und die genannten Effekte kommen nicht zum Tragen.

### 1.1.5 Die Regulation der Eisenaufnahme und -freisetzung

Das zentrale Protein, welches für die Regulation des Eisengehaltes im Blut verantwortlich ist, ist Heparin. Es wird in den Hepatozyten synthetisiert (3, 6), ins Blut abgegeben und steuert anschließend die Funktion des Ferroportin-1 sowohl an den duodenalen Enterozyten, den Hepatozyten als auch an den Makrophagen der Milz, indem es direkt an Ferroportin-1 bindet, eine Endozytose hervorruft und den lysosomalen Abbau triggert (3, 5). Die Transkription des Heparin wird durch unterschiedliche Mechanismen reguliert.

Wie auch bei anderen Hormonen wird die Expression von Heparin durch die Konzentration der Substanz, die sie steuert via, Feedback beeinflusst. Hier spielt der Transferrin-Rezeptor 2 eine entscheidende Rolle. Bei hohen Serumferritin-Spiegeln bindet Holotransferrin an TfR2. Diese Verbindung wird durch das HFE-Protein, im Gegensatz zu seiner Funktion beim TfR1, stabilisiert. Der TfR2-Transferrin-Fe(III)-HFE-Komplex stimuliert anschließend über einen zurzeit noch unbekanntem Signalweg die Heparin-Produktion. Man geht davon aus, dass dieser Komplex die Funktion anderer regulatorischer Signalwege potenziert (3).

Ein weiterer Mechanismus ist der BMP-Signalweg (Bone Morphogenetic Protein) (3). BMPs sind eine Signalproteingruppe, die unter anderem die Ossifikation anregen oder einen Einfluss auf die Gewebsreparatur haben. Im Speziellen scheinen beim BMP6 diese Funktionen jedoch nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, wesentlich wichtiger ist dessen Einfluss auf die Heparin-Transkription (3). Woher BMP6 kommt, konnte noch nicht mit



**Abbildung 2.** Überblick über den BMP-Signalweg. Die Bindung von BMP6 an den BMPR Typ I führt zur Heterodimerisierung der beiden Rezeptortypen. Weitere beteiligte Proteine seien hier lediglich erwähnt. Abbildung übernommen und modifiziert aus (14).

abschließender Sicherheit geklärt werden, durch die Analyse der mRNA geht man zurzeit von sinusoidalen Epithelzellen und Sternzellen, wie zum Beispiel den Kupffer-Zellen, als entscheidende Produzenten aus (3). BMP6 reagiert mit einem Komplex aus an der Hepatozytenmembran lokalisierten Transmembranproteinen, bestehend aus Hämöjuvelin (HJV) und dem BMP-Rezeptor (BMPR). Dadurch kommt es intrazellulär zu einer verstärkten Phosphorylierung von SMAD-Proteinen, und zwar SMAD1, SMAD5 und SMAD8. Diese Proteine translozieren weiter in den Zellkern, wo sie die Transkription von Hepsidin fördern (15) (siehe Abbildung 2).

Darüber hinaus gibt es noch eine Vielzahl an weiteren Einflussfaktoren, wie die Erythropoeseaktivität oder Inflammationen (3). Auf diese wird hier aber nicht mehr weiter eingegangen.

## **1.2 Hämochromatose**

Unter der Hämochromatose versteht man eine Erkrankung, die mit einer gesteigerten intestinalen Absorption von Eisen einhergeht. Dies führt zu einer progressiven Akkumulation des Eisens im Parenchym verschiedener Organe, die meist über mehrere Jahrzehnte hinweg zur Gewebsschädigung und schließlich zum Organversagen führen können (16). Typische Gewebe, an denen sich eine verstärkte Eisenanreicherung besonders bemerkbar macht, sind das Leber- und Milzparenchym, das Parenchym endokriner Drüsen, sowie das Myokard (17).

Aufgrund dieser Organkonstellation zeigt sich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine klassische Trias, bestehend aus Leberzirrhose, Hyperpigmentierung und Diabetes mellitus. Diese ist aufgrund der heutzutage üblicherweise frühzeitigen Diagnosestellung jedoch kaum noch anzutreffen (17, 18).

In der überwiegenden Zahl der Fälle ist diese Erkrankung erblich bedingt, man bezeichnet sie deshalb als „hereditäre Hämochromatose“ (HHC). Sie wird nach dem betroffenen Gen, welches für die eingetretene oder potentielle Manifestation der Eisenüberladung verantwortlich ist, weiter untergliedert. Darüber hinaus kann in seltenen Fällen die Hämochromatose auch ohne genetische Prädisposition auftreten, ein Beispiel dafür ist die „neonatale Hämochromatose“. In dieser

Diplomarbeit ist allerdings, sofern nicht explizit vermerkt, von der hereditären Hämochromatose die Rede.

### 1.2.1 Epidemiologie und Genetik

Die hereditäre Hämochromatose umfasst nun Mutationen an Genen, die für die Eisenaufnahme ins Blut oder für die Wahrnehmung eines unausgeglichene Eisenstatus zuständig sind und somit bei Verlust derselben eine Eisenüberladung auslösen können. Bisher konnten fünf dieser Gene identifiziert werden, welche von der OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) entsprechend in fünf Typen eingeteilt werden (siehe Tabelle 1).

In Nordeuropa, wo die Erkrankung ihren genetischen Ursprung haben soll, erkranken etwa 0,25 bis 0,5 % der Menschen an einer manifesten Hämochromatose (19). Im Speziellen für die hereditäre Hämochromatose besteht eine Prävalenz von 1 pro 300 Kaukasier (16).

Die Erkrankung tritt bei Männern wesentlich häufiger auf als bei Frauen (3). Als Gründe dafür sind Menstruation und Schwangerschaft anzunehmen. Durch den Blutverlust ist der Bedarf an Eisen zur Blutbildung erhöht, die gesteigerte Eisenaufnahme durch die Hämochromatose kommt nicht so sehr zur Geltung.

#### 1.2.1.1 Typ-1-Hämochromatose

Bei der Typ-1-Hämochromatose ist das HFE-Gen, dessen Proteinprodukt für das

	Typ 1	Typ 2A	Typ 2B	Typ 3	Typ 4
<b>Gen, Lokalisation</b>	<i>HFE</i> , 6p21.3	<i>HJV</i> , 1q21	<i>HAMP</i> , 19q13.1	<i>TfR2</i> , 7q22	<i>SLC40A1</i> , 2q32
<b>Genprodukt</b>	HFE-Protein	Hämojuvelin	Hepcidin	Transferrin-Rezeptor 2	Ferroportin
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv	autosomal rezessiv	autosomal rezessiv	autosomal rezessiv	autosomal dominant
<b>hauptsächlich betroffene Organe</b>	Leber, endokrine Drüsen, Myokard	Leber, endokrine Drüsen, Myokard	Leber, endokrine Drüsen, Myokard	Leber, endokrine Drüsen, Myokard	Leber, Milz
<b>Manifestationsalter [Dekade]</b>	4. – 5.	2. – 3.	2. – 3.	4. – 5.	4. – 5.

Tabelle 1. Einteilung der hereditären Hämochromatose und ihre typischen Merkmale (17).

korrekte Funktionieren der Transferrin-Rezeptoren verantwortlich ist, verändert. Das Gen des HFE-Proteins ist am kurzen Arm des Chromosoms 6 an der Stelle 6p21.3 lokalisiert (17). Unterschiedliche Mutationen können zu einem Verlust des HFE-Proteins führen, in der Regel handelt es sich dabei um Punktmutationen. Die häufigste Mutation wird als C282Y bezeichnet, bei der ein Cystein (C) an der Stelle 282 durch ein Tyrosin (Y) ersetzt wird. Ein weiterer wichtiger Polymorphismus ist H63D, hier wird ein Histidin (H) an der Stelle 63 durch Asparaginsäure (D) ersetzt. Darüber hinaus existiert die sehr seltene Variation S65C, Serin (S) wird hier an der Stelle 65 durch Cystein (C) umbesetzt. Neben Homo- und Wildtyp-Heterozygotie findet man auch eine C282Y/H63D-Compound-Heterozygotie.

Im Jahr 2010 erstellte die EASL (European Association for the Study of the Liver) eine Metaanalyse über 36 Studien, die sich mit der Prävalenz der HFE-Hämochromatose in unterschiedlichen europäischen Regionen befasste (20). Die Genotypfrequenz der C282Y-Homozygotie aller Kaukasier betrug zwischen 0,41 und 0,5% (20, 21), die der C282Y-Heterozygotie etwa 10% (21). 80,6% aller Hämochromatose-Patientinnen und -Patienten wiesen in der Metaanalyse der EASL eine C282Y-Homozygotie auf (Kontrollgruppe ohne manifeste HHC: 0,6%), weitere 5,3% waren C282Y/H63D-Compound-heterozygot (Kontrollgruppe: 1,6%). Die restlichen 14,1% wiesen eine andere Mutation (C282Y-Heterozygotie, H63D-Homo- oder Wildtyp-Heterozygotie, S65C, andere HHC als Typ 1) oder keine Mutation auf (20).

Die Allelfrequenz für C282Y betrug für ganz Europa durchschnittlich 6,2% und schwankte zwischen 0% in Südeuropa und 12,8% in Irland (20). Der österreichische Beitrag zu dieser Metaanalyse stammte von Datz et al. aus dem Jahr 1997 und erbrachte eine Allelfrequenz von 4,1% (20, 22). Üblicherweise tritt die Typ-1-HHC ab der vierten bis fünften Lebensdekade auf (17).

### **1.2.1.2 Weitere Typen der hereditären Hämochromatose**

Alle weiteren Typen der hereditären Hämochromatose treten wesentlich seltener auf.

Als schwerwiegendste Form gilt die Typ-2-Hämochromatose. Von ihr gibt es zwei Subtypen, die Hämochromatose Typ 2A, bei der es zu einem Verlust des

Hämojuvelin kommt und die Hämochromatose Typ 2B, bei der das Heparin verändert ist. Letztere ist wesentlich seltener (15) und wurde auch später entdeckt (23). Da das Erscheinungsbild der beiden Veränderungen jedoch im Wesentlichen dasselbe ist, wurden sie zu einem Typ zusammengefasst. Im Unterschied zu den anderen Typen wird beim Typ 2 in kürzerer Zeit mehr Eisen aufgenommen, darauf lässt ein im Vergleich zu den anderen Varianten signifikant höheres Serumferritin schließen (23). Bei fehlender Therapie kommt es in vielen Fällen bereits vor dem 30. Lebensjahr zum Organversagen (23). Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen (24), das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation liegt bei  $23,5 \pm 5,9$  Jahre, womit es signifikant unter dem der anderen Typen liegt (23). Die Komplikationsrate vor allem in Bezug auf kardiale Ereignisse, Hypogonadismus und eine gestörte Glucosetoleranz ist wesentlich größer, lediglich die Häufigkeit einer Leberzirrhose ist vergleichbar. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Leber als wichtigster natürlicher Eisenspeicher eine größere Toleranz gegenüber hohen intrazellulären Eisenspiegeln aufweist (23).

Mutationen des Tfr2-Gens können zu einer Typ-3-Hämochromatose führen, die im klinischen Erscheinungsbild der klassischen Typ-1-HHC ähnelt. Das Durchschnittsalter der Erstmanifestation beträgt  $39,4 \pm 7,1$  Jahre und liegt damit in einem nicht signifikanten Maß unter dem der HFE-Hämochromatose (23). Das seltene Auftreten dieser Entität ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass ein fehlerhaft gefalteter Transferrin-Rezeptor 2 eher im endoplasmatischen Retikulum verbleibt und dort wieder abgebaut wird (6). In der japanischen Population stellt die Typ-3-Hämochromatose jedoch die häufigste Variante dar, die Typ-1-Hämochromatose kommt dort praktisch nicht vor (6). Die Komplikationen sind nicht so ausgeprägt wie bei der juvenilen HHC, was zu dem Schluss führt, dass HFE und Tfr2 eher für die Feinabstimmung des Eisenstatus verantwortlich sind (6).

Die Typ-4-Hämochromatose unterscheidet sich von den vier anderen hereditären Formen. Durch verschiedene Mutationen des SLC40A1-Gens, welches für das Eisenexporterprotein Ferroportin-1 codiert, kommt es zu unterschiedlichen Funktionseinschränkungen dieses Transporters. Im Rahmen der sogenannten klassischen Form verliert Fpn1 seine Eisenexportfunktion, bei der nicht-klassischen Form wird es resistent gegen den Einfluss von Heparin (25). In

manchen Publikationen werden die beiden Formen auch als Typ 4A (klassisch) und 4B (nicht-klassisch) bezeichnet (18). Es entstehen hohe intrazelluläre Eisenspiegel in Zellen des retikuloendothelialen Systems, vor allem in Leber und Milz (17, 25, 26), wodurch vermehrt Ferritin gebildet und wiederum an das Plasma abgegeben wird. Klassische und nicht-klassische Form unterscheiden sich in der Laboruntersuchung durch die Transferrin-Sättigung, bei der klassischen Form ist sie normal bis erniedrigt, bei der nicht-klassischen erhöht, eine Hyperferritinämie besteht in beiden Fällen (25). Die Typ-4-Hämochromatose ist die einzige, bei der eine Aderlasstherapie nur bedingt Wirkung zeigt. Die Transferrin-Sättigung lässt sich dadurch rapide senken, das Serumferritin bleibt allerdings relativ konstant hoch. Ein aggressives Therapieregime birgt vorrangig das Risiko einer Anämie (17).

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Bezüglich der Entstehung erhöhter zirkulatorischer Eisen- und damit Serumferritin-Spiegel, sowie der pathologischen Eisenakkumulation in den Geweben, hat sich das pathogenetische Konzept der erniedrigten Hepcidin-Konzentration durchgesetzt (14, 17, 27). Alle, bis auf die klassische Form der Typ-4-HHC, laufen zu dieser Aberration zusammen. Die Aufgabe des Hepcidin ist es, an das Eisenexporterprotein Ferroportin-1 zu binden, dieses zu endozytieren und dem lysosomalen Abbau zuzuführen (3). Dies führt zu einer kontrollierten Abgabe des durch den Enterozyten aufgenommenen Eisens in den Blutkreislauf.

Mutationen der an der Eisenhomöostase beteiligten Gene führen zu einer Beeinträchtigung derselbigen. Die Aufgabe des HFE-Proteins, das bei der Typ-1-Hämochromatose verändert ist, ist es die korrekte Funktion des TfR2 zu gewährleisten. Bei hohen Serumferritin-Konzentrationen bindet Holotransferrin an den genannten Rezeptor, interagiert mit dem HFE-Protein und stimuliert so über einen noch unbekanntem Signalweg die Hepcidin-Produktion (3). Aus demselben Grund entsteht bei der Typ-3-HHC, die einer Veränderung des TfR2-Gens und damit demselben Regulationsmechanismus zugrunde liegt, ein ähnliches klinisches Bild (17). Außerdem senkt das HFE-Protein die Affinität des TfR1 zu Holotransferrin und reduziert so die zelluläre Eisenaufnahme (8). Eine direkte Störung des Hepcidin-Gens liegt bei der Typ-2B-Hämochromatose vor und bei

dem Typ 2A ist ein Bestandteil des BMP-Signalweges (siehe Kapitel 1.1.5), das Hämojuvelin, mutiert (15).

Die klassische Form der Typ-4-Hämochromatose stellt einen Sonderfall dar. Durch eine Mutation des für das Ferroportin-1 zuständigen Gens SLC40A1 kommt es in diesem Fall zu einem Funktionsverlust des Proteins (25). Hohe intrazelluläre Eisenkonzentrationen in Zellen des retikulohistiozytären Systems sind die Folge (17, 25, 26), wodurch zwar anschließend eine Hyperferritinämie entsteht, die Transferrin-Sättigung allerdings normal bis niedrig bleibt (25). Aufgrund dieser Gegebenheit sind einige Autoren der Meinung, der Status der klassischen Typ-4-HHC als eine Variante der hereditären Hämochromatose sei aufzugeben und stattdessen als eine eigenständige Entität aufzufassen (14).

Eine hohe Transferrin-Sättigung ist assoziiert mit dem vermehrten Auftreten von NTBI, welches wiederum verstärkt vor allem von Hepatozyten, Makrophagen der Milz und kardialen Gewebe aufgenommen wird. Generell wird NTBI zurzeit als der Schlüssel zum Verständnis der Eisengewebesakkumulation gesehen, jedoch werden die genauen Hintergründe dieses Umstandes noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein (14).

### **1.2.3 Diagnostik**

Im Rahmen der Hämochromatose zeigte sich früher häufig eine typische Trias bestehend aus einer Leberzirrhose, einer graubraunen Hyperpigmentierung und einem Diabetes mellitus (17, 18). Aufgrund der heutzutage relativ frühen Diagnosestellung ist dieser Symptomkomplex jedoch nur noch selten zu beobachten. Das übliche klinische Bild wurde in Zeiten der schnellen Verfügbarkeit einer Laboruntersuchung wesentlich unspezifischer. Patientinnen und Patienten klagen initial meist über Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein und Arthralgien, manchmal ist die Patientin oder der Patient aber auch asymptomatisch (17).

In solchen Fällen wird der Verdacht auf eine Hämochromatose in der Regel durch eine Laboruntersuchung des Blutes gestellt, dabei fallen eine Hyperferritinämie gemeinsam mit einer erhöhten Transferrin-Sättigung  $> 45\%$  auf. Diese Kombination ist als Zeichen einer verstärkten Eisenakkumulation zu werten, normale Werte schließen eine manifeste Hämochromatose praktisch aus (18).

Einzigste Ausnahme stellt die klassische Typ-4-Hämochromatose dar, bei der üblicherweise eine normale bis erniedrigte Transferrin-Sättigung zu finden ist (25). Da Ferritin neben seiner Funktion als Eisenspeicherprotein gleichzeitig ein Akute-Phase-Protein ist, reicht eine Hyperferritinämie alleine nicht aus um von einer Eisenüberladung sprechen zu können (9). In solchen Fällen muss auch an andere Ursachen eines gesteigerten Ferritins (akute oder chronische Entzündungen, chronischer Alkoholabusus, nicht-alkoholische Steatohepatitis und so weiter) gedacht werden (9, 18).

Wurden andere mögliche Ursachen ausgeschlossen, reicht das Vorhandensein einer Hyperferritinämie und einer Transferrin-Sättigung > 45% als Rechtfertigung für die Durchführung einer genetischen Testung bereits aus (14, 28). Primär ist das Vorliegen der häufigsten Polymorphismen des HFE-Gens und der hereditären Hämochromatose an sich gefragt, C282Y und H63D. Sollte es sich in allen Fällen um Wildtypen handeln, sind weitere mögliche Differenzialdiagnosen zu überprüfen.

Der nächste diesbezüglich hilfreiche Schritt wäre die Eisenakkumulation in den Geweben zu bestimmen. Da die Leber das einzige Organ ist, dessen Eisengehalt mit dem Gesamteisengehalt des Körpers korreliert, wird eine Untersuchung bevorzugt an diesem Gewebe durchgeführt (29). Dies kann anhand von zwei Möglichkeiten erfolgen:

Erstens anhand einer perkutanen Biopsie der Leber. In Zeiten vor der Möglichkeit einer genetischen Testung galt sie als Goldstandard in der Diagnostik der HHC (20), heutzutage dient sie nur noch der Identifikation einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose (28) und damit der Beurteilung der Prognose (29). Um festzustellen, welche Patientinnen und Patienten von einer Leberbiopsie profitieren, wird das Serumferritin herangezogen: Bis zu einem Serumferritin-Gehalt von 1000 ng/ml liegt bei normaler AST (Aspartat-Aminotransferase) und bei fehlender Hepatomegalie zu 95% keine Leberzirrhose vor (20, 30). Ab einem Serumferritin-Gehalt von 1000 ng/ml steigt die Prävalenz bei sonst gleicher Konstellation auf 20% bis 45% an (28). Hepatomegalie und eine erhöhte AST gelten als weitere Hochrisikofaktoren bei der Entstehung einer Leberzirrhose im Rahmen einer HHC, auch in solchen Fällen wird eine Leberbiopsie empfohlen (14). Der Eisengehalt der Leber (HIC, Hepatic Iron Concentration) wird

üblicherweise in mg oder  $\mu\text{mol}$  Eisen pro g trockenem Lebergewebe angegeben (29, 31) und idealerweise mittels Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt (29). Als Referenzwerte des HIC sind aus der Literatur folgende Konzentrationen zu entnehmen (31): Der Normalbereich liegt zwischen 10 und  $\leq 36 \mu\text{mol/g}$  ( $\triangleq 0,56$  bis  $\leq 2,01 \text{ mg/g}$ ), von einer milden Erhöhung des HIC spricht man zwischen  $> 36$  und  $\leq 150 \mu\text{mol/g}$  ( $\triangleq > 2,01$  bis  $\leq 8,40 \text{ mg/g}$ ), von einer moderaten Erhöhung zwischen  $> 150$  und  $\leq 300 \mu\text{mol/g}$  ( $\triangleq > 8,40$  bis  $\leq 16,8 \text{ mg/g}$ ) und von einer hochgradigen Erhöhung bei  $> 300 \mu\text{mol/g}$  ( $\triangleq > 16,8 \text{ mg/g}$ ). In einer aktuellen Studie von Wood et al. an 291 C282Y-homozygoten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern konnte ein durchschnittlicher HIC von  $309,2 \mu\text{mol/g}$  bei Leberzirrhose (Fibrosegrad F4) und  $212,6 \mu\text{mol/g}$  bei hochgradiger Fibrose (Fibrosegrad F3) ermittelt werden (32). Die Leberbiopsie ist jedoch mit erheblichen Nachteilen verbunden: Morbidität und Mortalität sind signifikant erhöht, ihre Aussagekraft hängt von der Erfahrung der Pathologin oder des Pathologen ab und die Größe der Probe spielt ebenso eine Rolle (33). Darüber hinaus scheint bereits das Serumferritin eine genauere Aussage über den Fibrosegrad zu ermöglichen (32).

Die zweite Möglichkeit zur Beurteilung der Eisenakkumulation ist eine Magnetresonanztomographie (MRT). In der Leber und in anderen Organen eingelagertes Eisen in Form von Ferritin und Hämosiderin führt zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten  $T2^*$ ,  $T2$  und  $T1$  (34). Vor allem  $T2$ - und  $T2^*$ -gewichtete Sequenzen ermöglichen eine qualitativ hochwertige Einschätzung einer hepatischen Eisenakkumulation mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität im Bereich von 50 bis  $350 \mu\text{mol/g}$  trockenem Lebergewebe (20, 29). Darüber hinaus lässt sich eine parenchymale von einer mesenchymalen Eiseneinlagerung unterscheiden und damit die Akkumulation in verschiedenen Organen für sich beurteilen (20). Als reduzierte  $T2^*$ -Relaxationszeiten gelten für die Leber  $T2^* < 18 \text{ ms}$  und für die Milz  $T2^* < 20 \text{ ms}$  (14), letztere wird zusätzlich zur Differenzierung einer solitären hepatischen Eisenspeicherung von einer diffusen Einlagerung und damit zur weiteren Eingrenzung der Differenzialdiagnosen herangezogen.

Aufgrund ihrer Vorteile als nichtinvasive Messung bei gleichzeitig guter Sensitivität und Spezifität wird zur standardmäßigen Bestimmung des Eisengehaltes im Gewebe die Magnetresonanztomographie herangezogen. Dennoch wird bei einer

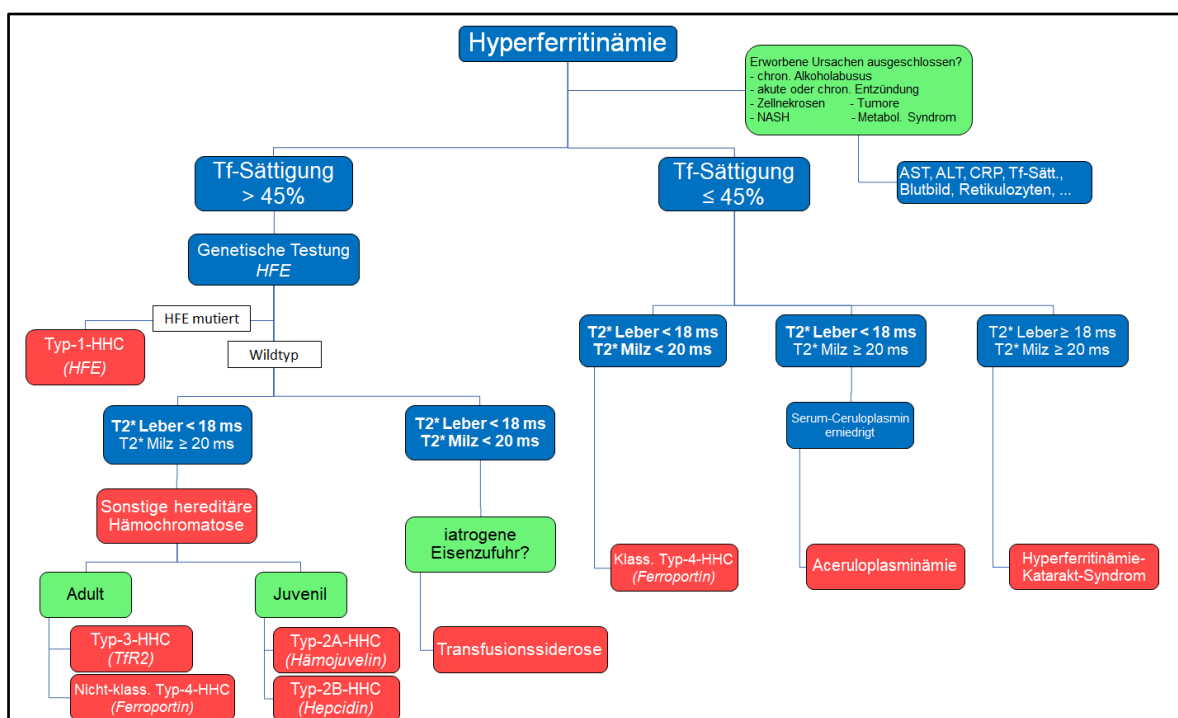
Serumferritin-Konzentration > 1000 ng/ml zur Bestimmung der Prognose nach wie vor auch die Leberbiopsie eingesetzt (14, 29).

Sollte aufgrund der Konstellation der Eisenakkumulation im Gewebe weiterhin der Verdacht einer hereditären Hämochromatose bestehen, wird die genetische Testung auf weitere HHC-typische Gene erweitert: HJV, HAMP, TfR2 und SLC40A1, bevorzugt nach den klinischen Gegebenheiten (adult oder juvenil) (14). Der gesamte diagnostische Algorithmus und die möglichen Differenzialdiagnosen der hereditären Hämochromatose sind nochmals in Abbildung 3 dargestellt.

## 1.2.4 Komplikationen

### 1.2.4.1 Hypogonadismus

Ein bedeutendes Problem in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditärer Hämochromatose stellt die Entstehung eines Hypogonadismus dar. Der ursprüngliche Defekt geht von einer Eisenakkumulation in den Zellen der Adenohypophyse aus, die zwar in allen Zelltypen vorkommt, in den gonadotropen Zellen jedoch am stärksten ausgeprägt ist (36). Die Eisenaufnahme erfolgt, wie auch in anderen Zellen, über den Transferrin-Rezeptor. Tampanaru-Sarmesiu



**Abbildung 3.** Darstellung des diagnostischen Algorithmus beim Auftreten einer Hyperferritinämie und die möglichen Differenzialdiagnosen. Abbildung zusammengefasst und modifiziert aus (14, 35).

et al. konnten in gesunden eisenarmen Zellen der Adenohypophyse den Transferrin-Rezeptor nachweisen, während eisenhaltige Zellen frei von ihm waren (37). Dies könnte auf einen Regulationsmechanismus wie den Heparin-Signalweg hindeuten. Warum jedoch gerade die gonadotropen Zellen so anfällig für die Eisenakkumulation sind, konnte bis heute nicht geklärt werden.

Wie die meisten anderen Komplikationen der HHC auch, tritt der Hypogonadismus seit der Entdeckung des HFE-Gens seltener in Erscheinung. Die Prävalenz schwankte in mehreren kleinen Studien, die vor dem Jahr 1996 publiziert wurden, zwischen 17 und 100% (38). McDermott et al. ermittelten schließlich 2005 in einer Untersuchung, die 191 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Typ-1-HHC umfasste, eine Prävalenz von 6,4% bei den Männern und 5,2% bei den Frauen (39). In allen Fällen handelte es sich um einen hypogonadotropen Hypogonadismus, wobei die Vermutung des hypophysären Ursprungs aus dem inadäquaten Anstieg von LH und FSH im Serum im Rahmen eines LHRH-Testes herrührte (39). Daneben wurde neben den Fällen von hypogonadotropem Hypogonadismus, allerdings wesentlich seltener, auch immer wieder das Auftreten eines hypergonadotropem Hypogonadismus beschrieben (40).

Bei den Männern zeigte sich eine signifikant erhöhte Prävalenz für das gleichzeitige Auftreten von Leberzirrhose (89% vs. 13%), Grad-4-Siderose (100% vs. 42%) und Serumferritin-Konzentrationen > 1500 ng/ml (77% vs. 19%) bei hypogonaden im Vergleich zu den eugonaden Probanden (39). Im Rahmen der Typ-2-HHC gilt der hypogonadotrope Hypogonadismus als häufigste Komplikation: De Gobbi et al. konnten ihn bei allen bis auf einer Probandin feststellen (Prävalenz: 96,1%), diese hatte eine normale Serumkonzentration an Sexualhormonen (23). Bei Typ-3-HHC kam der Hypogonadismus (eine genauere Einteilung wurde in der genannten Studie nicht getroffen) bei 23,1% der Patientinnen und Patienten vor (41).

Zu den wichtigsten Symptomen, die bei hypogonadotropen Männern auftreten, zählen reduzierte Körperbehaarung, Libidoverlust, Impotenz und eine veränderte Körperfettverteilung, in seltenen Fällen auch Gynäkomastie und Hodenatrophie (38, 39). Daten zu Frauen mit hereditärer Hämochromatose beschränken sich meist auf Studien mit kleineren Fallzahlen oder einzelnen Fallberichten (39, 42, 43). Die typischen Symptome der prämenopausalen HHC-Patientinnen sind

sekundäre Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe, anovulatorische Zyklen, Infertilität und Libidoverlust, während bei postmenopausalen Patientinnen lediglich Libidoverlust bekannt ist (38). Häufig zeigen Frauen diesbezüglich aber auch keine Beschwerden (40).

Als adäquate Therapie des Hypogonadismus bei hereditärer Hämochromatose gilt zurzeit die Substitution von Testosteron beim Mann und die zyklische Gabe von Östrogen und Progesteron bei der prämenopausalen Frau (38). Die Hormonersatztherapie sollte vorsichtig eingeleitet werden um Übersubstitutionen zu vermeiden. Zurzeit wird diskutiert, ob ein Zusammenhang zwischen der überschießenden Gabe von Hormonen und der Entstehung und dem Wachstum von benignen Lebertumoren beziehungsweise dem hepatozellulärem Karzinom (HCC) bestünde. Giannitrapani et al. befassten sich in einer Abhandlung vor allem mit der Verbindung zwischen oralen Kontrazeptiva und den genannten Entitäten, kamen allerdings auf teils widersprüchliche Ergebnisse (44). Es gibt des Weiteren immer wieder Berichte einer teilweisen bis vollständigen Remission des Hypogonadismus und seiner klinischen Symptomatik nach aggressiver Aderlasstherapie (40, 45, 46). Der Erfolg dieser Maßnahme wird in erster Linie auf einen frühzeitigen Therapiebeginn und auf das junge Alter der Patientinnen beziehungsweise der Patienten zurückgeführt (38, 45). In solchen Fällen sollte die Hormonersatztherapie reevaluiert werden (38).

#### **1.2.4.2 Parathyreoidale Defekte und rheumatologische Manifestationen**

Man setzte sich mit der Frage auseinander, ob Alterationen der Nebenschilddrüse und des Calciumhaushaltes mitverantwortlich bei der Entstehung von Störungen im Knochenstoffwechsel im Rahmen der HHC sein könnten. In einer frühen Studie von Pawlowsky et al. wurden 16 Probandinnen und Probanden mit idiopathischer Hämochromatose untersucht, wobei bei acht (50,0%) erhöhte Serum-PTH-Konzentrationen festgestellt wurden (47, 48). Außerdem konnte in einer weiteren Studie von Pawlowsky et al., an der 28 Hämochromatose-Patientinnen und -Patienten teilnahmen, bei 15 (53,6%) eine vergrößerte Knochenresorptionsoberfläche ermittelt werden, der Calciumhaushalt und die Serum-PTH-Konzentrationen wiesen jedoch keine pathologischen Veränderungen auf (48, 49).

In aktuelleren Studien konnten allerdings bei keinem der HHC-Patientinnen und -Patienten Serum-PTH-Konzentrationen außerhalb des Normbereichs festgestellt

werden, auch bestanden diesbezüglich nahezu keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Leberzirrhose, Osteoporose oder Hypogonadismus (21, 50). Lediglich Guggenbuhl et al. konnten bei Fehlen einer Leberzirrhose einen signifikant höheren Serum-PTH-Spiegel feststellen, der sich jedoch immer noch im Normbereich befand (21).

Pawlotsky et al. befassten sich unter anderem mit dem Zusammenhang des Auftretens des mittregionalen PTH-Fragmentes 44-68 im Serum und der Entstehung von osteoartikulären Veränderungen (48). Das intakte Parathormon besteht aus 84 Aminosäuren, wobei die ersten 34 Aminosäuren in Interaktion mit dem Rezeptor PTH1R (Parathyroid hormone 1 receptor) treten und somit den aktiven Anteil darstellen (51). Neben dem intakten PTH zirkulieren im Serum auch Fragmente des Hormons, die durch intraglandulären oder peripheren Abbau entstehen. Man bezeichnet sie als N-terminale Fragmente, welche vom Beginn des Moleküls ausgehen, als C-terminale Fragmente, die vom Ende des Moleküls ausgehen und eine fünf- bis zehnfach höhere Serumkonzentration aufweisen als das intakte PTH selbst, und als mittregionale Fragmente, die weder den Beginn noch das Ende des Moleküls umfassen (51).

In der genannten Studie wurden 178 Männer und Frauen mit einer diagnostizierten homo- oder heterozygoten Typ-1-HHC oder mit dem klinischen Erscheinungsbild einer Hämochromatose untersucht. Jeweils sieben Patientinnen und Patienten (3,9%) mit einer erhöhten beziehungsweise erniedrigten Serumkonzentration an intaktem PTH konnten identifiziert werden, während 58 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (32,6%) erhöhte Serumspiegel des mittregionalen PTH-Fragments 44-68, welches keine hypercalcämische Aktivität zeigt, aufwiesen (erniedrigte Serumspiegel: zwei; 1,1%). Die Calciumspiegel, sowohl gesamt als auch ionisiert, waren bei allen Patientinnen und Patienten normal (48). Es bestand eine positive Korrelation zwischen der Serumferritin-Konzentration und sowohl den Serum-PTH-44-68-Spiegeln als auch der Anzahl der Gelenke, die einer Chondrokalzinose oder einer subchondralen Veränderung unterworfen waren. Auch im direkten Vergleich stieg gemeinsam mit dem PTH-44-68 einerseits die Anzahl der betroffenen Gelenke, andererseits auch der Schweregrad der genannten osteoartikulären Veränderungen (48).

Die klinische Präsentation der Gelenksbeteiligung bei hereditärer Hämochromatose kann prinzipiell sehr vielfältig sein. Sie kann als arthrosotypische Schmerzen, Monoarthritis oder Polyarthritis, Pseudogicht oder ähnlich einer rheumatoiden Arthritis imponieren, wobei das Erstgenannte am häufigsten auftritt (18, 52). Als für die Hämochromatose typisch gilt die Beteiligung der Metacarpophalangeal-Gelenke 2 und 3 (MCP), daneben können auch Hand-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke betroffen sein, häufig wird dabei ein symmetrischer Befall beobachtet (18). Das Vorliegen einer Arthropathie der MCP-Gelenke 2 und 3, sowie einiger weiterer atypischer Gelenke, wie Hand-, Ellbogen-, Knöchel- und Tarsometatarsal-Gelenke wird in der Literatur als Typ-2-Polyarthrose definiert, die gehäuft bei HHC auftritt (53).

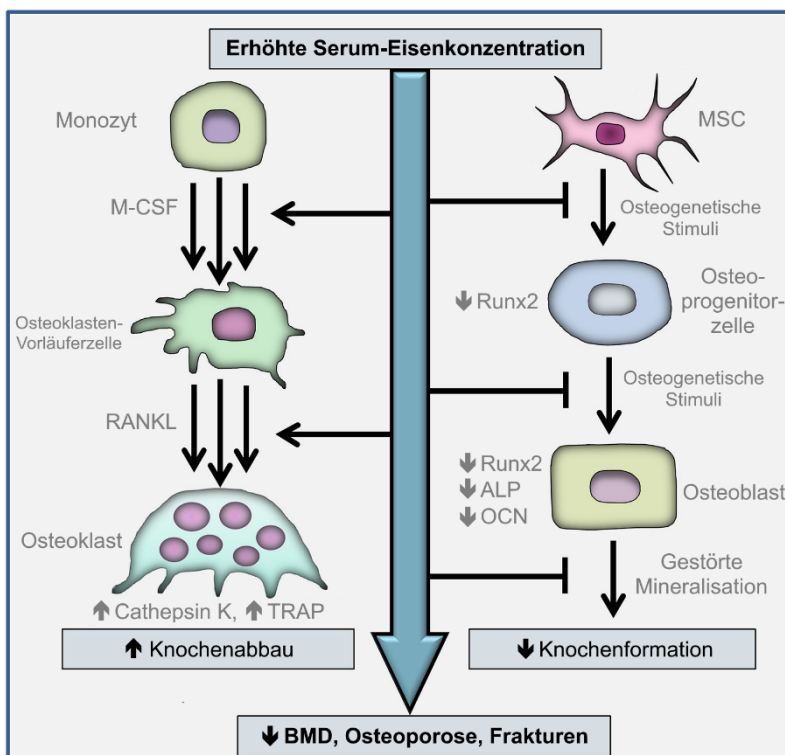
Die Prävalenz einer Arthralgie an jeglichem Gelenk im Rahmen der HHC liegt zwischen 43 und 78% (54-58). Carroll et al. fassten sämtliche Veränderungen der MCP-Gelenke 2 und 3, die einer Arthropathie entsprachen, zusammen und ermittelten hierfür eine Prävalenz von 14,6% bei jenen Patientinnen und Patienten, die definitiv oder wahrscheinlich eine HHC aufwiesen (56). Eine bilaterale Arthropathie bestimmter großer Gelenke (Hand-, Ellbogen-, Hüft-, Knie-, Knöchel-Gelenke) konnten sie in 17,1% derselben Gruppe feststellen (56). Sahinbegovic et al., sowie Dallos et al. untersuchten, wie häufig Gelenksschwellungen in ihren jeweiligen HHC-Gruppen auftraten. Sahinbegovic et al. bezogen sich lediglich auf die MCP-Gelenke 2 und 3 und konnten zeigen, dass 10,6% ihrer Probandinnen und Probanden eine Weichteilschwellung und 60,0% eine knöcherne Wucherung der genannten Gelenke aufwiesen. Dieses Ergebnis passte auch zu dem von Dallos et al., die sämtliche Gelenke in ihre Untersuchung einschlossen und so 16,3% mit einer Weichteilschwellung und 73,8% mit einer knöchernen Wucherung identifizieren konnten. Die Prävalenz einer Chondrokalzinose lag in den Studien zwischen 5 und 34% (55-57), sie war besonders betont nachzuweisen am Hand- (55, 57) sowie am Kniegelenk (57).

Die rheumatologischen Manifestationen gehören zu jenen Komplikationen, bei denen die Aderlasstherapie nur selten zu einer Verbesserung der Symptomatik führt (54). Eine Gelenkersatztherapie ist häufig bereits in jungen Jahren notwendig (52, 55).

### 1.2.4.3 Osteoporose

Osteoporose und Osteopenie gelten nach wie vor als häufige Komplikationen der hereditären Hämochromatose. Mehrere aktuelle Studien konnten die Prävalenz dieser beiden Entitäten ermitteln, so wiesen 25 bis 34% aller HHC-Patientinnen und -Patienten eine Osteoporose und 41 bis 79% eine Osteopenie auf (16, 21). Die Prävalenz für vertebrale Frakturen bei Osteoporose im Rahmen einer Hämochromatose liegt bei etwa 20% (21, 50). Trotz des häufigen gemeinsamen Auftretens mit Hypogonadismus und Leberzirrhose ist mittlerweile davon auszugehen, dass die Verringerung der Knochenmasse bei HHC auf die erhöhte Serum-Eisenkonzentration per se zurückzuführen ist und dass die beiden genannten Krankheitsbilder lediglich die Entstehung der Osteoporose begünstigen (59). Beispielsweise entwickelten in einer Studie von Valenti et al. nur 8% der untersuchten HHC-Patientinnen und -Patienten, die weder eine Leberzirrhose noch einen Hypogonadismus zeigten, eine Osteoporose, bei gleichzeitig vorliegender Leberzirrhose lag die Prävalenz bei 35%, bei Hypogonadismus oder bereits eingetretener Menopause bei 23% und bei beiden Begleiterscheinungen sogar bei 67% (16).

In humanen Studien erwies sich die BMD (Bone mineral density) bei HHC-Patientinnen und -Patienten am Femurhals im Vergleich zur Lendenwirbelsäule



**Abbildung 4.** Einfluss einer erhöhten Serumeisenkonzentration auf die Anzahl und Funktion der Osteoklasten und Osteoblasten und damit auf den Knochenabbau und die Knochenformation. MSC ... Mesenchymale Stammzelle. Abbildung übernommen und modifiziert aus (59).

als durchschnittlich niedriger, was auf einen stärkeren Einfluss des Eisens auf das kortikale Knochenkompartiment schließen ließ (21, 60).

Zurzeit wird intensiv an dem Thema gearbeitet, welchen Beitrag chronisch erhöhte Eisen-Konzentrationen an der Entstehung der Osteoporose leisten. Man geht sowohl von einem Einfluss auf die osteogene Differenzierung und die Osteoblasten-Aktivität, als auch auf die Anzahl und Aktivität der Osteoklasten aus (siehe Abbildung 4) (59).

In einigen Studien setzte man sich mit den histomorphologischen Veränderungen des Knochens auseinander. An den Oberflächen der Spongiosa-Trabeculae zeigte sich in der Berliner-Blau-Färbung bei HFE-Knockout-Mäusen die für eine Eisen-Anlagerung typische Färbung, die bei Wildtyp-Mäusen überhaupt nicht nachzuweisen war (61, 62). Der Anteil des trabekulären Knochenvolumens am Gesamtknochenvolumen (BV/TV) erwies sich sowohl in HFE-Knockout-Mäusen als auch in Hcp1-Knockout-Mäusen als signifikant erniedrigt im Vergleich zum Wildtyp (61-63). Auch die genauere Beurteilung der Morphologie und der Anzahl der Trabeculae in den genannten Studien erbrachte in den einzelnen Parametern meist signifikante Unterschiede, zumindest jedoch die Tendenz einer Schwächung der allgemeinen mikroarchitektonischen Struktur des Knochens in den Testmäusen (61-63). Außerdem konnte in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant höherer ICI (Interconnectivity Index) beziehungsweise SMI (Structure Model Index) ermittelt werden, was für Desorganisation und Komplexitätsverlust in der trabekulären Mikroarchitektur sprach (61, 62). Damit einhergehend zeigte sich auch eine signifikant verringerte Knochenformationsrate (BFR), wodurch eine beeinträchtigte Funktion der Osteoblasten angezeigt wurde (61).

Ein Mineralisationsdefekt dürfte in der Gruppe der HFE-Knockout-Mäuse nicht vorgelegen haben, da die minerale Appositionsrate in der Spongiosa und Kortikalis keinen signifikanten Unterschied zur Wildtyp-Gruppe aufwies (61). Diamond et al. konnten eine verlängerte minerale Verzögerungszeit (Mineralization Lag Time) in ihrer Gruppe, bestehend aus Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Hämochromatose feststellen, die sie auf eine verringerte Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration zurückführten (50).

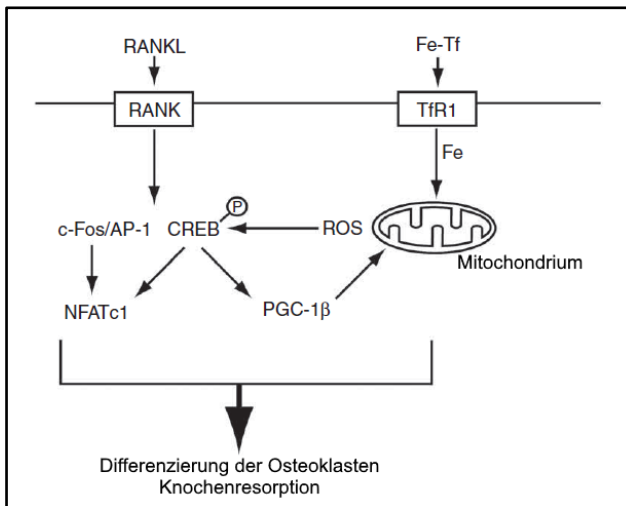
Histologisch untersuchte Osteoklasten von Schweinen, die Eisen-Dextran supplementiert bekamen und so erhöhte Serum-Eisenkonzentrationen aufwiesen, kennzeichneten sich in den meisten Fällen durch eine blassblaue Färbung, die einer Ferritin-Einlagerung entsprach, in vereinzelt Fällen auch durch große irreguläre Eisenablagerungen, wodurch eine Akkumulation von Hämosiderin zum Ausdruck kam (64). Die durchschnittliche Anzahl der Osteoklasten erwies sich bei Guggenbuhl et al. bei den HFE-Knockout-Mäusen gegenüber der Kontrollgruppe als wesentlich erhöht (62), bei Doyard et al. zeigte sich zumindest eine Tendenz, wenn auch nicht signifikant in dieselbe Richtung (61). Sun et al. konnten außerdem eine deutlich höhere Serumkonzentration von CTX-1 (C-telopeptide of type I collagen) in ihren untersuchten Heparin-Knockout-Mäusen im Vergleich zu den altersgleichen Wildtyp-Mäusen nachweisen, dabei handelt es sich um ein Abbauprodukt des Typ-I-Kollagens und Marker der Osteoklasten-bedingten Knochenresorption (65).

Osteoblasten entwickeln sich aus mesenchymalen Stammzellen (MSC) des Knochenmarks, dessen Differenzierung durch eine Vielzahl von Faktoren angeregt wird (59). Diese Faktoren laufen alle zu einem zentralen Transkriptionsfaktor, dem Runx2 (Runx-related transcription factor 2), zusammen, dessen Abwesenheit zu einem kompletten Fehlen von reifen Osteoblasten führt und die Bildung eines lebensfähigen Organismus unmöglich macht (66). Runx2 besitzt Bindungsstellen für mehrere knochenspezifische Proteine und ist ein Promoter für deren Transkription: Osteocalcin, BSP (Bone sialoprotein),  $\alpha$ 1-Typ-I-Kollagen und Osteopontin (59, 67). Doyard et al. konnten zeigen, dass der Kontakt menschlicher Osteoblasten (MG-63) mit Ammoniumeisen(III)-citrat oder Eisen-Citrat dosisabhängig zu einer signifikanten Reduktion der mRNA-Konzentrationen von Runx2, Osteocalcin und  $\alpha$ 1-Typ-I-Kollagen führt (68). Außerdem konnte unter denselben Bedingungen eine deutlich höhere Konzentration an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), sowie eine leichte Erhöhung der Caspase-3-Aktivität festgestellt werden, beides Anzeichen dafür, dass erhöhte Serum-Eisenkonzentrationen die Apoptose der Osteoblasten fördern (68), histomorphologische Studien erbrachten diesbezüglich jedoch nur einen Trend für eine verringerte Anzahl an Osteoblasten (62).

Bezüglich der Beeinträchtigung der Funktion der Osteoblasten wurde unter anderem folgender Mechanismus publiziert: Osteocalcin gilt als wichtiger Marker zur Beurteilung der Differenzierung der Osteoblasten (68). Interessanterweise führt das komplette Fehlen von Osteocalcin bei OG1/OG2-Knockout-Mäusen zu einer altersabhängigen Steigerung der Knochenformationsrate und damit der Knochenmasse im Vergleich zu den gesunden Kontrollmäusen (69, 70), während eine Überexpression des Proteins jedoch zu keiner signifikanten Veränderung in der Knochenmineralisation führt (69, 71). Die Transkription des Osteocalcin-Gens wird gesteuert durch die BMP2-medierte Phosphorylierung von SMAD1, 5 und 8, durch hohe intrazelluläre Eisen-Konzentrationen wird dieser Mechanismus und damit die Osteocalcin-Transkription jedoch inhibiert (63). Ein weiteres Protein, das eine Rolle bei der Verminderung der Funktion der Osteoblasten spielen könnte, ist das HHPL-2 (HedgeHog Interacting Protein Like-2), dessen mRNA-Konzentration mit steigender Eisen-Konzentration dosisabhängig eine signifikante Reduktion aufweist (68).

Osteoklasten stammen von der Monozyten/Makrophagen-Reihe der myeloischen Stammzellen ab (59). Ihre Differenzierung wird initiiert durch M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor), welcher von den Osteoblasten gebildet wird und durch den die mononukleäre Osteoklasten-Vorläuferzelle entsteht und durch RANKL (Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand), wodurch der reife mehrkernige Osteoklast gebildet wird (59, 72). Letzteres wird wiederum von ebenfalls durch die Osteoblasten gebildetes Osteoprotegerin gesteuert, dessen Produktion die RANKL-Genexpression supprimiert (59, 73). Reife Osteoklasten bilden einerseits Wasserstoff-Ionen, die sie über der zu resorbierenden Knochenoberfläche exprimieren und wodurch die anorganische Knochenmatrix aufgelöst wird und proteolytische Enzyme wie unter anderem TRAP (Tartrate-resistant acid phosphatase) oder Cathepsin K, die als Serummarker Rückschlüsse auf die Anzahl der Osteoklasten zulassen (74).

Ishii et al. postulierten in ihrer Arbeit folgendes Modell der Osteoklasten-Regulation, womit teilweise auch ihr Verhalten bei erhöhter Serum-Eisenkonzentration geklärt werden konnte (siehe Abbildung 5) (75): Während der Osteoklastogenese exprimieren die Osteoklasten TfR1, wodurch sie in der Lage sind, Eisen zu endozytieren (75). Osteoklasten haben einen hohen Energiebedarf



**Abbildung 5.** Das von Ishii et al. postulierte Modell der Osteoklasten-Differenzierung. Abbildung übernommen und modifiziert aus (75).

und besitzen eine große Anzahl an Mitochondrien (75), bei hohen Holotransferrinspiegeln werden Eisen-Ionen in großer Menge aufgenommen und unter anderem in ROS umgewandelt. Diese fördern die Bildung des zentralen Transkriptionsfaktors CREB (cAMP response element-binding protein), welches die Transkription der Gene von PGC-1 $\beta$  (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\beta$ ), NFATc1 (Nuclear factor activated T cells c1) und c-fos induziert (72, 75). All diese Proteine ermöglichen erst eine physiologische Differenzierung der Osteoklasten und eine normale Knochenresorption (75). Über einen positiven Feedback-Mechanismus wird darüber hinaus die Bildung weiterer ROS in den Mitochondrien angeregt (75). Bei einem Knockout der TfR1-Expression fehlte der stimulierende Effekt des Holotransferrins, ebenso inhibierte der Eisenchelator Deferoxamin dosisabhängig die Osteoklastogenese (75). Ein Knockout des PGC-1 $\beta$ -Gens führte zwar zur Differenzierung der Osteoklasten, jedoch waren diese Zellen nicht in der Lage TRAP zu exprimieren und wiesen eine abnorme Morphologie und eingeschränkte Knochenresorptionseigenschaften auf (75).

#### 1.2.4.4 Diabetes mellitus

Eine der klassischen Komplikationen der hereditären Hämochromatose ist der Diabetes mellitus. Er ist Bestandteil der Trias, die im Rahmen eines voll ausgeprägten Krankheitsbildes auftritt (17, 18). Seine Prävalenz ist jedoch aufgrund der frühzeitigen Diagnosestellung rückläufig. In Studien, die vor der Entdeckung des HFE-Gens im Jahr 1996 publiziert worden sind, wird sie mit 40 bis 63% angegeben, danach fiel sie auf 13 bis 23% (38, 39, 76). Zwischen den einzelnen Typen bestehen Unterschiede: De Gobbi et al. ermittelten anhand von

130 Probandinnen und Probanden die Prävalenz einer gestörten Glucosetoleranz (IGT) in den verschiedenen Typen. Patientinnen und Patienten mit Typ-2-HHC wiesen zu 57,7% eine IGT auf, bei der Typ-1-HHC waren es 26,9% und bei der Typ-3-HHC 9,1% (23).

In vielen dieser Studien nannten die Autorinnen und Autoren bezugnehmend auf die untersuchten Personen jedoch keine genauen Ein- und Ausschlusskriterien, wodurch häufig Probandinnen und Probanden unterschiedlichen Geschlechts, Alters und Körpergewichts, sowie verschiedener Ethnien und HHC-Genotypen miteinander verglichen wurden (38). In einer kleinen Studie von McClain et al. mit 44 Testpersonen wurden jedoch eine HHC-Gruppe und eine Kontrollgruppe gebildet, die hinsichtlich ihres Alters, ihres Body Mass Index und ihrer Geschlechtsverteilung im Wesentlichen übereinstimmten. In der Testgruppe konnte ein Diabetes mellitus bei 23% der Probandinnen und Probanden festgestellt werden, eine IGT bei 30% (Kontrollgruppe: 0% beziehungsweise 14%) (77).

Als Hauptmechanismus bei der Entstehung des Hämochromatose-bedingten Diabetes mellitus gilt die Akkumulation von Eisen in den  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln, die zu einem relativen Insulinmangel führt. Obwohl an sämtlichen Zelltypen der Langerhans-Inseln sowohl Transferrin-Rezeptoren zur Aufnahme von an Transferrin gebundenem Eisen, als auch DMT-1 zur Aufnahme von NTBI vorkommen (78), findet die pankreatische Eisenakkumulation exklusiv in den  $\beta$ -Zellen statt (78). Die Gründe hierfür konnten noch nicht endgültig geklärt werden. Als mögliche Ursache wird die verstärkte DMT-1-Expression in den  $\beta$ -Zellen im Vergleich zu den anderen Inselzellen gesehen, die notwendig ist, um Zink-Ionen zur Bildung Insulin-sekretorischer Vesikel bereitzustellen (77, 79).

Außerdem wird vermutet, dass die  $\beta$ -Zellen neben ihrer Funktion zur Insulinsekretion auch eine zumindest lokale Funktion in der Eisenregulation einnehmen. So konnten Kulaksiz et al. die Expression von Hepsidin in den Insulin-sekretorischen Vesikeln der  $\beta$ -Zellen nachweisen (80).

Im Vergleich zu den anderen Inselzellen dürften die  $\beta$ -Zellen besonders anfällig auf oxidativen Stress reagieren, da ihre korrekte Funktion vorrangig auf dem mitochondrialen Metabolismus beruht. Durch den oxidativen Schaden der Mitochondrien sind das Glucosesensor-System und damit die Insulinsekretion

beeinträchtigt (79). Darüber hinaus werden kaum Antioxidanzien, wie Katalase oder SOD2 (Superoxid Dismutase 2) gebildet (5). Der oxidative Stress führt zur Apoptose der  $\beta$ -Zellen und damit zu einem relativen Insulinmangel (79).

Dieser relative Insulinmangel führt jedoch nicht zwangsläufig zum Diabetes mellitus, sondern wird durch eine erhöhte Insulinsensitivität ausgeglichen. McClain et al. ermittelten anhand eines FSIVGTT (Frequently-sampled intravenous glucose tolerance test) im Stadium eines normalen Glucosestoffwechsels, einer IGT und eines Diabetes mellitus bei Probandinnen und Probanden mit HHC die AIRg (Acute insulin response on glucose) und die SI (Insulinsensitivität). Sowohl im Stadium einer IGT als auch eines Diabetes mellitus konnten jeweils eine signifikante Reduktion der AIRg festgestellt werden. Die SI wies allerdings bei der IGT einen Anstieg um 62% im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern auf, während bei einem Diabetes mellitus kein großer Unterschied zu verzeichnen war (77).

Dieser Umstand wird auf ein Protein der Adipozyten zurückgeführt, dem Adiponektin, welches für eine normale Regulation der Insulinsensitivität und Glucosehomöostase verantwortlich ist. Ein niedriger Serum-Adiponektinspiegel ist assoziiert mit Insulinresistenz und umgekehrt (81) und zwischen Serumferritin und Adiponektin besteht wiederum eine negative Korrelation (5, 82). Durch die Ernährung bedingte hohe Serum-Eisenspiegel führen zu niedrigen Adiponektin-Konzentrationen und dadurch erwartungsgemäß zur Insulinresistenz. Im Rahmen der Typ-1-HHC wird paradoxerweise jedoch viel Adiponektin gebildet, was sich protektiv auf die Diabetes-mellitus-Entstehung auswirkt. Gabrielsen et al. ermittelten bei männlichen HHC-Patienten um 89%, bei weiblichen HHC-Patientinnen um 136% höhere Serum-Adiponektinspiegel im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen (82).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Adipozyten unter anderem Ferritin, Transferrin-Rezeptor 2, HFE, Hpcidin und Ferroportin exprimieren können (82). Bei ernährungsbedingt hohen Eisenspiegeln kommt die Funktion von TfR2, HFE und Hpcidin zum Tragen (3). Die Transkription von Hpcidin nimmt zu, wodurch Ferroportin endozytiert und lysosomal abgebaut wird. Dadurch akkumuliert Eisen im Adipozyten, womit wiederum die Transkription von Adiponektin gering gehalten wird (5). Im Rahmen der Hämochromatose ist dieser

Signalweg jedoch behindert. Es findet keine Stimulation der Hpcidin-Transkription statt, hohe Ferroportin-Expression fördert den zellulären Eisenexport und die intrazelluläre Eisenkonzentration bleibt niedrig (5).

Aufgrund dieses Kompensationsmechanismus ist also davon auszugehen, dass noch weitere Faktoren bei der Entstehung des Diabetes mellitus im Rahmen der HHC eine Rolle spielen. Es dürfte sich einerseits bei den HHC-Patientinnen und -Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickeln, um jene handeln, die bereits auf genetischer Basis ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen, der dann manifest wird, wenn die fortschreitende Insuffizienz der  $\beta$ -Zellen nicht mehr durch eine weitere Steigerung der Insulinsensitivität kompensiert werden kann (79). Dies scheint insofern nachvollziehbar, als dass die Probandinnen und Probanden einer Untersuchung von Barton et al., die die HEIRS-Studie (Hemochromatosis and Iron Overload Screening) als Grundlage nahmen, mit einem Diabetes mellitus ein signifikant höheres Lebensalter im Vergleich zu jenen aufwiesen, die einen normalen Glucosestoffwechsel zeigten (83). Darüber hinaus konnte dieselbe Gruppe auch eine Assoziation zwischen dem Diabetes mellitus und dem männlichen Geschlecht, dem Auftreten einer Schwellung der MCP-Gelenke, sowie einer erhöhten Serum-Konzentration an neutrophilen Granulozyten feststellen (83).

Der Übergang einer IGT zu einem manifesten Diabetes mellitus dürfte in den meisten Fällen an die Entstehung einer Insulinresistenz gekoppelt sein (38, 77). So waren alle Probandinnen und Probanden der Studie von McClain et al. adipös, außerdem zeigte ein signifikant höherer Anteil der untersuchten Personen mit einer Leberzirrhose oder -fibrose auch einen Diabetes mellitus (77). Mehrere Studien konnten eine Assoziation zwischen einer Insulinresistenz und einer Leberzirrhose, Hepatitis und einem erhöhten HIC feststellen (77).

Grundsätzlich lassen sich durch eine Aderlasstherapie bei der HHC-Patientin beziehungsweise beim HHC-Patienten mit einer pankreatischen Siderose Verbesserungen der Insulinsekretion erzielen, solange die Diagnose und der Therapiebeginn in einem frühen Stadium der Erkrankung erfolgen (78). Ihr Nutzen bei einer erhöhten Insulinresistenz wird als variabel eingestuft: Während eine IGT oder ein Diabetes mellitus, die auf Basis einer erhöhten Insulinresistenz entstanden sind, keinerlei Verbesserung durch die Aderlasstherapie zeigten,

konnte bei HHC-Patientinnen und -Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus zumindest eine Reduktion des Insulinbedarfes festgestellt werden (78).

#### **1.2.4.5 Hepatische Komplikationen**

Während sie früher zum typischen Erscheinungsbild einer Hämochromatose zählte, ist die Leberzirrhose dank der frühzeitigen Diagnosestellung grundsätzlich rückläufig. Eine aktuellere Untersuchung von Legros et al. konnte diese Entität in 16,9% ihrer HHC-Patientinnen und -Patienten feststellen (33), während bei einer rein männlichen Testgruppe mit bestätigter HHC von Guggenbuhl et al. in 28,9% der Teilnehmer eine Zirrhose ermittelt werden konnte (21). Powell et al. wiesen hingegen bei einer Testgruppe bestehend aus Männern und Frauen mit bestätigter C282Y-Homozygotie eine Leberzirrhose in 3,7% aller Probandinnen und Probanden (Männer: 5,6% und Frauen: 1,9%) nach (84). Der große Unterschied dürfte darauf zurückzuführen sein, dass sowohl Legros et al. als auch Guggenbuhl et al. gezielt Probandinnen und Probanden rekrutierten, bei denen bereits eine nennenswerte Eisenakkumulation zu verzeichnen war, während Powell et al. Verwandte von bestätigten HHC-Patientinnen und -Patienten, die zwar C282Y-homozygot waren, aber noch keine manifeste Hämochromatose zeigten, in ihre Studie aufnahmen. Tatsächlich zeigten in allen drei Studien all jene Testgruppen, die eine höhergradige Leberfibrose aufwiesen, auch eine signifikant höhere Serumferritin-Konzentration (21, 33, 84).

In seiner Funktion als das wichtigste Organ zur Speicherung des in den Organismus aufgenommenen Eisens, ist die Leber auch das primäre Ziel der Eisenakkumulation (85). Histopathologische Untersuchungen zeigen häufig ein typisches Muster, auf welche Art das Eisen in den Zellpopulationen verteilt ist: Einerseits finden sich zytoplasmatische Einlagerungen in den Hepatozyten der perikanalikulären Region, also den Zellen um die Gallenkanälchen und andererseits liegt ein deutlicher Akkumulationsgradient zwischen den stark belasteten periportal Hepatozyten der azinären Zone 1 und den kaum betroffenen perivenulären Hepatozyten der Zone 3 vor, jedoch ist dieses Muster nicht als spezifisch zu werten (86). Daneben finden sich noch in folgenden anderen Zellen des Leberparenchyms regelmäßig Eiseneinlagerungen: In den Epithelzellen der Gallengänge, den Kupffer-Zellen, den portalen Makrophagen, den Stromazellen, sowie im sinusoidalen und vaskulären Endothel (86). Ein weiterer wichtiger, aber

häufig unterschätzter Aspekt sind inflammatorische Läsionen: Etwa in der Hälfte aller Fälle zeigen sich im Bereich stark Eisen-speichernder Kupffer-Zellen und in Foci angeordnet azidophile oder lytische Hepatozyten (86). Die Leberfibrose geht von einer portalen oder periportalen Fibrose aus, führt mit weiterer Progression zur Bildung von portoportal Fasersepten und endet schlussendlich in einer meist mikronodulären Zirrhose, die azinäre Architektur bleibt in der Regel unangetastet (86). Auffällige histopathologische Unterschiede zwischen den HHC-Varianten existieren lediglich bei der Typ-4-HHC, die geprägt ist durch eine initiale und vorrangige Eisenakkumulation in den Kupffer-Zellen (86).

In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der hereditären Hämochromatose wird zur Beurteilung der Prognose ab einem Serumferritin-Gehalt  $> 1000$  ng/ml nach wie vor die Durchführung einer Leberbiopsie empfohlen (20, 28). In der Tat liegt über dieser Serumkonzentration die Prävalenz einer Leberzirrhose bei 20 bis 45% gegenüber einer Prävalenz von weniger als 2% bei einem Serumgehalt unter diesem Grenzwert (28). Powell et al. konnten in ihrer Studie mit 259 Probandinnen und Probanden nicht eine oder einen von ihnen mit einer Leberzirrhose bei einer Serumferritin-Konzentration  $\leq 1000$  ng/ml identifizieren (84).

HHC-Patientinnen und -Patienten mit Leberzirrhose zeigen, wie auch bei anderen Ursachen der Zirrhose, ein bis zu hundertfach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (20). Etwa 5 bis 6% aller Männer und 1,5% aller Frauen mit hereditärer Hämochromatose entwickeln diese Entität im Laufe ihres Lebens (87). Sein Auftreten ist jedoch nicht allein auf das Vorhandensein einer Leberzirrhose zurückzuführen, da auch immer wieder von Fällen berichtet wird, in denen ein HCC entsteht, jedoch keine Leberzirrhose vorliegt. Stattdessen wird auch dem Eisen selbst ein karzinogener Effekt nachgesagt (87). Darüber hinaus besteht neben dem HCC eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Genese weiterer leberbezogener Komplikationen, wie einer Varizenblutung oder einer hepatischen Dekompensation, selbst wenn die untersuchte Person keinerlei Symptome aufweist (84). Als die zwei wichtigsten Todesursachen im Zuge einer HHC gelten erstens die schweren Komplikationen einer Leberzirrhose oder Kardiomyopathie, die meist bereits vor der vollständigen Normalisierung der Eisenspeicher auftreten, und zweitens die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (88).

Durch die Aderlasstherapie ist es häufig möglich bei nicht-zirrhosischen Patientinnen und Patienten eine vollständige Remission der Symptome, die durch den Leberschaden entstanden sind, zu induzieren, ein Umstand, der bei Patientinnen und Patienten mit einer manifesten Leberzirrhose meist nicht mehr erreichbar ist (88). Dennoch wird die weitere Durchführung der Behandlung sowohl bei Zirrhose als auch bei bereits entstandenem HCC weiterhin empfohlen, um den eventuell vorhandenen karzinogenen Effekt des Eisens einzudämmen (87). Zur frühzeitigen Erkennung eines hepatozellulären Karzinoms wird die Durchführung von Kontrolluntersuchungen etwa alle sechs Monate, bestehend aus einer abdominellen Sonographie und der Messung des  $\alpha_1$ -Fetoproteins, empfohlen (20).

#### **1.2.4.6 Schilddrüsenmanifestationen**

Dysfunktionen, die die Schilddrüse betreffen, treten im Rahmen einer hereditären Hämochromatose selten auf. Die Prävalenz jeglicher hormoneller Veränderung, die dieses Organ betrifft, liegt zwischen  $< 1\%$  und  $3,2\%$  (89-91) und damit kaum über jener der gesunden Bevölkerung (90). Murphy et al. identifizierten in ihrer HHC-Testgruppe, bestehend aus 103 Teilnehmerinnen und Teilnehmern einen Fall einer primären Hypothyreose ( $0,6\%$ ), zwei Personen mit einer subklinischen Hypothyreose ( $1,3\%$ ) und zwei mit iatrogen bedingter Hypothyreose ( $1,3\%$ ), Probandinnen oder Probanden mit Hyperthyreose waren keine dabei (90). Barton et al. stellten wiederum bei drei ihrer 176 C282Y-Homozygotie-Patientinnen und -Patienten ( $1,7\%$ ) eine Hyperthyreose und keinen Fall einer Hypothyreose fest (89). Stattdessen zeigten in ihrer Kontrollgruppe  $1,0\%$  der Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine Hypothyreose und  $1,3\%$  eine Hyperthyreose, damit lag in beiden Fällen kein signifikanter Unterschied vor (89).

Zwar konnten in der Vergangenheit manche Untersuchungen eine erhöhte Prävalenz bezüglich hormoneller Dysfunktionen der Schilddrüse feststellen (92), dies konnte in neueren Studien jedoch nicht bestätigt werden und die Prävalenz entsprach im Wesentlichen der einer gesunden Population (89).

#### **1.2.5 Therapie**

Die Therapieempfehlungen richten sich nach den aktuellen Leitlinien der EASL und der AASLD (20, 28). Das Ziel einer jeden Hämochromatose-Therapie ist es,

die überschüssigen Eisenspeicher zu entleeren. Der diesbezüglich wichtigste therapeutische Ansatz ist die Aderlasstherapie (20, 28). Weitere Möglichkeiten um dieses Ziel zu erreichen sind einerseits die Erythrozytapherese und andererseits die Gabe von Eisenchelatoren, die jedoch beide nur sehr selten und meistens dann zum Einsatz kommen, wenn die Phlebotomie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird oder wenn die Patientin beziehungsweise der Patient kein ausreichend kooperatives Verhalten an den Tag legt (20).

Obwohl noch nie eine Studie bezüglich des Nutzens der Aderlasstherapie durchgeführt wurde, ist ihre Bedeutung in der Behandlung der hereditären Hämochromatose unumstritten, jedoch konnte bis heute keine Grenze gezogen werden, wann mit ihr begonnen werden sollte (20, 28). Grundsätzlich kann sie bereits prophylaktisch bei der asymptomatischen Patientin beziehungsweise beim asymptomatischen Patienten begonnen werden (28). Als Parameter für die Überwachung des Therapieerfolges ist das Serumferritin heranzuziehen (20, 28).

Über den Ablauf der Phlebotomie sind sich beide Organisationen im Wesentlichen einig: Vor jeder Durchführung sollte eine Laboruntersuchung durchgeführt werden, die die Messung der Hämoglobin-Konzentration oder des Hämatokrits miteinschließt, um das Vorliegen einer Anämie auszuschließen. Sollte dies der Fall sein, ist die Therapieeinheit zu verschieben, bis die Anämie behandelt worden ist. Wöchentlich oder zweiwöchentlich, je nachdem, wie die Patientin oder der Patient die Behandlung toleriert, werden 500 ml Blut abgenommen, die zwischen 200 und 250 mg Eisen enthalten. Etwa alle zehn bis zwölf Einheiten, also circa alle drei Monate, sollte die Laboruntersuchung zusätzlich die Messung des Serumferritins umfassen. Zu Beginn wird dieser Wert in einem engen Bereich fluktuieren, bis er schließlich anfängt progressiv zu sinken, die Transferrin-Sättigung bleibt üblicherweise solange erhöht bis die Eisenspeicher entleert sind (28). Die Erhebung des Serumferritins sollte häufiger erfolgen, sobald man sich der Zielkonzentration annähert. Dieser wird von den beiden Organisationen unterschiedlich definiert: Während die EASL als üblichen klinischen Leitwert einen Serumferritin-Gehalt von  $< 50$  ng/ml vorschlägt (20), ist die AASLD vorsichtiger und rät eine Serumferritin-Konzentration zwischen 50 und 100 ng/ml anzupeilen um eine Eisenmangelsituation zu vermeiden (28). Bis zu diesem Punkt wird der Therapieabschnitt als initiale Therapie bezeichnet.

Danach wird die Durchführung der regelmäßigen Phlebotomie beendet um die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie zu evaluieren. Der Erhaltungsbereich der Serumferritin-Konzentration wurde mit dem Normbereich zwischen 50 und 100 ng/ml gleichgesetzt (20). Dieses Ziel erreicht man in der Regel durch weitere einzelne Aderlässe alle drei bis sechs Monate, manchmal häufiger, manchmal auch seltener. Es wird auch von einigen Fällen berichtet, die nach der initialen Therapie aus unerklärlichen Gründen kein Eisen mehr akkumulieren und somit keiner weiteren Phlebotomie bedürfen (28). Das entnommene Blut kann ohne zurzeit bekannter Bedenken für die Transfusionsmedizin herangezogen werden, sofern die Patientin oder der Patient sonst gesund ist (20, 28).

Durch die Aderlasstherapie lassen sich eine Vielzahl der häufigen Symptome und Komplikationen der HHC verbessern, in den seltensten Fällen zeigt sich jedoch eine Rückbildung einer bereits bestehenden Leberzirrhose, Arthropathie oder Hodenatrophie (28). Prinzipiell sollte bei einem Serumferritin-Gehalt > 1000 ng/ml eine Leberbiopsie zur Beurteilung der Prognose erfolgen. Für die Überwachung des Leberzustandes eignen sich die transiente Elastographie, sowie die sonographische Untersuchung (20). HHC-Patientinnen und -Patienten mit einer manifesten Leberzirrhose entwickeln mit einer hundertfach höheren Wahrscheinlichkeit ein hepatozelluläres Karzinom, etwa alle sechs Monate wird aus diesem Grund die Durchführung einer abdominellen Sonographie und die Messung des  $\alpha_1$ -Fetoproteins empfohlen (20). Bei einer hepatischen Dekompensation ist eine Lebertransplantation anzudenken (20).

Die Therapie des Diabetes mellitus erfordert bei einer HHC dieselben Maßnahmen wie bei Patientinnen und Patienten ohne dieses Krankheitsbild. Durch die Phlebotomie lässt sich häufig der Insulinbedarf senken, das generelle Aufgeben der Insulintherapie ist jedoch kaum möglich (20). Prinzipiell sollte selbst bei Organschäden im Endstadium die Aderlasstherapie wie bereits erläutert erfolgen (28).

Generelle Ernährungsempfehlungen liegen keine vor, von einigen Lebensmitteln wird jedoch abgeraten: Aufgrund der häufigen Ergänzung von Eisen in Frühstückszerealien, sollte auf diese verzichtet werden (20). Auch eine Vitamin-C-Supplementation ist laut der beiden Leitlinien zu vermeiden (20, 28), obwohl bisher lediglich ein Bericht auf diese Problematik aufmerksam machte (93). Das

Problem stellt dabei die gesteigerte Bildung und Aktivität reaktiver Sauerstoffspezies dar (28).

### **1.3 Studienzweck**

Wie nun bereits erläutert, ist die hereditäre Hämochromatose mit einer Vielzahl an Komplikationen, vor allem gastroenterologischer, aber auch endokrinologischer Natur, verbunden. In der in dieser Diplomarbeit beschriebenen Querschnittsstudie soll die Prävalenz dieser Komplikationen am Universitätsklinikum Graz ermittelt werden. Folgende vordergründige Fragestellungen sind Gegenstand dieser Untersuchungen:

- Wie hoch ist die Prävalenz eines Hypogonadismus bei Patientinnen und Patienten mit hereditärer Hämochromatose und um welche Subtypen handelt es sich dabei? Können aufgrund der Testosteron- beziehungsweise Östrogen-Konzentrationen Rückschlüsse auf andere Komplikationen gezogen werden?
- Wie hoch ist die Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose bei Patientinnen und Patienten mit hereditärer Hämochromatose? Ergeben sich diese Entitäten durch das Vorliegen eines gestörten Hormonhaushaltes?
- Wie häufig treten Leberfibrose und Lebersteatose auf und sind sie an die Existenz einer Osteopenie oder Osteoporose gebunden?
- Korreliert ein Diabetes mellitus mit dem Auftreten bestimmter laborchemischer Veränderungen und wie hoch ist seine Prävalenz?
- Spielt die Höhe des Serumferritins oder der Transferrin-Sättigung und damit die konsequente Durchführung einer leitlinienkonformen Therapie bei der Entwicklung der hier genannten Komplikationen eine Rolle?

Basierend auf diesen Fragestellungen stellten wir folgende Hypothesen auf:

- Haupthypothese: Die Prävalenz eines Hypogonadismus, eines Diabetes mellitus oder einer Osteoporose/Osteopenie ist niedriger als in den bislang publizierten Studien, da die Hämochromatose früher erkannt wird.
- Nebenhypothese: Die Prävalenz der genannten Komplikationen ist bei adäquat therapierten Patientinnen und Patienten niedriger als bei nicht oder inadäquat therapierten.

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Probandinnen und Probanden***

Zur Rekrutierung wurden Patientinnen und Patienten aus der Datenbank des Krankenhausinformationssystems „Open Medocs“ des Universitätsklinikums Graz im Netzwerk des Krankenanstaltenverbundes KAGes ausgewählt. Sie mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: Es wurden sowohl Männer als auch prä- und postmenopausale Frauen jeden Alters mit einer nachgewiesenen hereditären Hämochromatose ungeachtet des Genotyps in die Studie eingeschlossen. Bezüglich ihres aktuellen Therapiezustandes wurden sowohl adäquat als auch inadäquat therapierte Patientinnen und Patienten herangezogen. Zu den Ausschlusskriterien zählten erstens ein nachgewiesener Diabetes mellitus Typ 1, zweitens, chronischer Alkoholismus, drittens, Zustand einer chronischen Entzündung, und viertens, ein aktuell vorliegendes oder aus der Anamnese zu erhebendes hepatozelluläres Karzinom (HCC).

Unter Beachtung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden aus der oben erwähnten Datenbank in Frage kommende Probandinnen und Probanden ausgewählt und anschließend telefonisch zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Einer von ihnen konnte zusätzlich während des Routinebetriebs im Universitätsklinikum Graz rekrutiert werden. Die Studie stellte ein Kooperationsprojekt zwischen der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie und der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin dar. Im Zuge der Studiervisite erfolgte eine einmalige Blutabnahme, die Durchführung einer Osteodensitometrie, sowie einer transienten Elastographie der Leber.

### ***2.2 Ablauf der Anamnese und der Untersuchung***

Die Probandinnen und Probanden wurden gebeten, am vereinbarten Untersuchungstermin nüchtern an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie zu erscheinen. Vor der Untersuchung erhielt jede und jeder von ihnen einen Fragebogen anhand dessen das Vorliegen bestimmter Erkrankungen, Verletzungen, Symptome und Lebensgewohnheiten, sowie die Einnahme bestimmter Medikamente erhoben wurde. Dieser Fragebogen ist in Anhang 1 nachzulesen. Männliche Probanden sollten zusätzlich noch drei standardisierte

Fragebögen zu bestimmten Themen ausfüllen: den AMS-Fragebogen (Aging Male Symptoms) zur Erfassung von Beschwerden, die mit einem Testosteron-Mangel zusammenhängen, den IIEF-EF-Fragebogen (International Index of Erectile Function) zur Beurteilung der erektilen Funktion und den IPSS-Fragebogen (International Prostate Symptom Score) zur Beurteilung einer möglicherweise vorhandenen benignen Prostatahyperplasie. Deren Inhalt ist in den Anhängen 2 bis 4 nachzulesen. Die Punkte aus den jeweiligen Fragebögen wurden addiert und es wurde für jeden Patienten ermittelt ob keine, wenig, mittlere oder schwere Beschwerden (AMS), keine, leichte, leichte bis mäßige, mäßige oder schwere Erektionsstörungen (IIEF-EF) und keine bis milde, starke oder sehr starke Beeinträchtigungen (IPSS) vorlagen.

Anschließend wurden von der Studienteilnehmerin beziehungsweise dem Studienteilnehmer folgende Daten erhoben: Körpergröße und -gewicht, soweit bekannt der Genotyp der Hämochromatose, Jahr der Erstdiagnose der Hämochromatose, Bauch- und Hüftumfang, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, die Frequenz einer eventuell durchgeführten Aderlass-Therapie, sowie das Datum des letzten Aderlasses. Außerdem vergewisserten wir uns, dass keine der oben genannten Ausschlusskriterien vorlag. Sollte der Genotyp nicht bekannt gewesen sein, wurde er aus dem „Open Medocs“ entnommen, sofern eine genetische Untersuchung bereits durchgeführt worden war. Konnte auch aus dieser Quelle kein Genotyp erfasst werden, wurde dieser als „unbekannt“ bezeichnet.

### **2.3 Laboruntersuchung**

Folgende allgemeine Laborwerte wurden bei jeder Patientin und jedem Patienten erhoben: Ein kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten und MPV), Elektrolyte ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Chlorid,  $\text{Ca}^{2+}_{\text{ges}}$ ,  $\text{Mg}^{2+}_{\text{ges}}$  und Phosphat), Nierenparameter (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und die glomeruläre Filtrationsrate anhand der CDK-EPI-Formel), Leberparameter (gesamtes Bilirubin, AP, GGT, CHE, AST und ALT), Herzenzyme (Creatinkinase, LDH), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels (Nüchtern-glucose,  $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ), Gerinnungsparameter (Quick-Wert, INR, APTT), Parameter des Fettstoffwechsels (Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride, sowie der Quotient Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin), Serumproteine (Gesamt-Eiweiß und

Albumin), Parameter des Eisenstoffwechsels (Serumeisen, Transferrin, Transferrin-Sättigung und Serumferritin), sowie das C-reaktive Protein.

Außerdem wurden folgende endokrinologische Laborwerte erhoben: Schilddrüsenparameter (basales TSH, freies Thyroxin und freies Trijodthyronin), Parameter der Nebenschilddrüsen (intaktes Parathormon, 25-OH-Cholecalciferol, Osteocalcin, N-terminales Prokollagen I und die  $\beta$ -CrossLaps), Sexualhormone (LH, FSH, 17 $\beta$ -Östradiol, Serumprogesteron, gesamtes und freies Testosteron, sowie SHBG), sowie ACTH, Cortisol, HGH, IGF-1 und Prolaktin.

## **2.4 Osteodensitometrie**

Zur Messung der BMD kam das Verfahren Dual-Röntgen-Absorptiometrie am Gerät Lunar iDXA von GE Healthcare (Madison, Wisconsin, USA) zum Einsatz. Sämtliche Messungen erfolgten am selben Gerät. Bei allen Patientinnen und Patienten erfolgte eine Messung an den Lendenwirbelkörpern 1 bis 4 (L1-L4). Bei jeweils 25 Probandinnen und Probanden (96,2%) erfolgte die Messung darüber hinaus am linken Femurhals und an der linken Hüfte gesamt. Bei einem Probanden (3,8%) wurde die BMD stattdessen am linken Unterarm gemessen, wobei zur Beurteilung der Bereich Radius 33% herangezogen wurde.

Weiters wurde bei jeder Probandin und jedem Probanden an der Lendenwirbelsäule der TBS (Trabecular bone score) ermittelt. Die Definition der Osteoporose und Osteopenie erfolgte anhand der WHO-Kriterien (94): Zur Beurteilung wurde der niedrigste gemessene T-Wert herangezogen. Liegt dieser in einem Bereich T-Wert  $> -1,0$  liegt keine Knochenstrukturschwächung im Sinne einer Osteoporose oder Osteopenie vor, im Bereich T-Wert  $\leq -1,0$  und  $\geq -2,5$  liegt definitionsgemäß eine Osteopenie, im Bereich T-Wert  $< -2,5$  eine Osteoporose vor.

Zur Ermittlung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer wesentlichen osteoporotischen Fraktur beziehungsweise einer Schenkelhalsfraktur wurde das Tool FRAX<sup>®</sup> (Fracture Risk Assessment Tool) der University of Sheffield (England, Vereinigtes Königreich) auf deren Website herangezogen (95). Als Berechnungsbasis wurde das österreichische Patientenkollektiv und für die Ermittlung der BMD die Anlage „GE-Lunar“ gewählt. Alle weiteren Fragen wurden anhand der

Angaben aus der Anamnese und den Fragebögen eingegeben und das daraus errechnete Ergebnis abschließend an den TBS angepasst.

## **2.5 Transiente Elastographie**

Zur Beurteilung der Leberstruktur bezüglich Fibrose und Steatose wurde eine transiente Elastographie durchgeführt. Bei dem eingesetzten Gerät handelte es sich um einen Fibroscan<sup>®</sup> 502 Touch von Echosens<sup>®</sup> (Paris, Frankreich). Die Sonde wurde je nach Konstitution der Patientin oder des Patienten individuell ausgewählt. Durch die vibrationskontrollierte transiente Elastographie (VCTE<sup>™</sup>) konnte die Liver Stiffness, ausgedrückt in kPa, ermittelt werden, ein Kennwert für die Leberfibrose. Damit eine Messung in die Auswertung aufgenommen wurde, mussten leitlinienkonform erstens pro untersuchter Person mindestens zehn gültige Einzelmessungen durchgeführt, zweitens, eine Success Rate von > 60% und drittens, ein IQR/med  $\leq$  30% erreicht werden (96). Die Grenzwerte der Liver Stiffness wurden aus der aktuellen Literatur entnommen (97): < 8,0 kPa für keine oder eine milde Leberfibrose (Fibrosegrad F0/1),  $\geq$  8,0 kPa bis  $\leq$  19,0 kPa für eine signifikante Leberfibrose (F2/3) und > 19,0 kPa für eine Leberzirrhose (F4).

Im selben Untersuchungsgang wurde der CAP<sup>™</sup> (Controlled Attenuation Parameter), angegeben in dB/m, ermittelt, ein Kennwert für die Lebersteatose. Für die Aufnahme der Messung in die Auswertung galten dieselben Bedingungen, wie bei der VCTE<sup>™</sup>. Für die Grenzwerte des CAP<sup>™</sup> wurde ebenfalls die aktuelle Literatur herangezogen (97): < 239 dB/m für keine Steatose (Steatosegrad S0),  $\geq$  239 dB/m bis < 259 dB/m für eine milde Steatose (S1),  $\geq$  259 dB/m bis < 293 dB/m für eine mäßige Steatose (S2) und  $\geq$  293 dB/m für eine schwere Steatose (S3).

## **2.6 Hormonstatus und Definition hormoneller Erkrankungen**

### **2.6.1 Gonaden**

Die Diagnose Hypogonadismus beim Mann wurde anhand der Kriterien der European Association of Urology (EAU) getroffen (98): Es sollten einerseits auf einen Androgenmangel zurückzuführende Symptome vorhanden sein und andererseits bestimmte Grenzwerte zirkulierenden Testosterons unterschritten werden. Diese Grenzwerte waren für Männer zwischen dem 40. und

79. Lebensjahr vorgesehen, wurden in diesem Fall jedoch auf alle Patienten angewandt und galten für das Vorliegen einer erektilen Dysfunktion, reduzierten Libido oder einer abgeschwächten morgendlichen Erektion. Entweder sollte das Gesamt-Testosteron bei  $< 8 \text{ nmol/l}$  ( $\cong < 2,31 \text{ ng/ml}$ ) liegen oder das Gesamt-Testosteron lag zwischen  $\geq 8 \text{ nmol/l}$  und  $< 11 \text{ nmol/l}$  ( $\cong \geq 2,31 \text{ ng/ml}$  bis  $< 3,17 \text{ ng/ml}$ ) bei einem freien Testosteron-Spiegel von  $< 220 \text{ pmol/l}$  ( $\cong < 63,40 \text{ pg/ml}$ ). Zur Definition einer Symptomatik wurden folgende Hilfsmittel herangezogen: Eine Testosteronmangelsituation nach den genannten Grenzwerten galt dann als Hypogonadismus, wenn entweder das Ergebnis des AMS-Fragebogens zumindest mittlere Beschwerden oder jenes des IIEF-EF-Fragebogens zumindest eine leichte bis mäßige Erektionsstörung oder beides erbrachte.

Die dadurch diagnostizierten Fälle eines Hypogonadismus wurden danach nochmals separat begutachtet. Anhand des Gonadotropins LH (luteinisierenden Hormons) wurde die Entität weiter unterteilt. Dafür wurden die Grenzwerte des Labors des Universitätsklinikums Graz herangezogen: Bei  $< 1,00 \text{ mIE/ml}$  lag ein hypogonadotroper, bei  $\geq 1,00 \text{ mIE/ml}$  bis  $\leq 14,00 \text{ mIE/ml}$ , also dem Normalbereich, ebenfalls ein hypogonadotroper und bei  $> 14,00 \text{ mIE/ml}$  ein hypergonadotroper Hypogonadismus vor.

Bei den Frauen wurden zunächst alle Probandinnen, die anführten eine Hormonersatztherapie verabreicht zu bekommen, aus der Hypogonadismus-Beurteilung ausgeschlossen. Von den verbliebenen Patientinnen sollten anschließend jene, die eine abnorme Menses, also eine Amenorrhoe, Oligomenorrhoe in der Prämenopause beziehungsweise eine abnorme Regelblutung in der Postmenopause, oder eine verminderte Libido aufwiesen, genauer untersucht werden. Da dieser Zustand jedoch auf keine der Studienteilnehmerinnen zutraf, befassten wir uns mit dieser Thematik nicht weiter.

### **2.6.2 Diabetes mellitus**

Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus wurde im Rahmen der Anamnese erhoben. Aus diesen Patientinnen und Patienten wurde eine Testgruppe gebildet. Des Weiteren wurden noch jene Probandinnen und Probanden in diese Gruppe aufgenommen, die ein abnormes  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  aufwiesen. Laut der österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) gehört zur Standarddiagnostik eines manifesten

Diabetes mellitus ein  $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 48$  mmol/mol (99). Jene Patientinnen und Patienten die diesen Grenzwert überschritten, wurden in dieser Studie den Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit einem bekannten Diabetes mellitus gleichgestellt.

### **2.6.3 Schilddrüse**

Für die Definition der hormonellen Schilddrüsen-Alterationen wurde die Kriterien der European Thyroid Association (ETA) herangezogen: Bei einer basalen Thyreotropin-Konzentration von  $\text{TSH} \geq 4,0$   $\mu\text{U/ml}$  sollte der Fragestellung einer Hypothyreose weiter nachgegangen werden (100). Eine basale Thyreotropin-Konzentration von  $\text{TSH} \leq 0,1$   $\mu\text{U/l}$  sprach wiederum für eine Hyperthyreose und erforderte ebenfalls eine nachfolgende Abklärung (101).

Für die weitergehende Kategorisierung wurden die Grenzwerte des Labors des Universitätsklinikums Graz herangezogen. Das freie Thyroxin ( $\text{fT}_4$ ) kam bei dieser Beurteilung zur Anwendung, als Normwerte galten der Bereich von  $\text{fT}_4 \geq 9,5$  pmol/l bis  $\leq 24,0$  pmol/l. Konzentrationen darunter sprachen bei erhöhtem TSH für eine manifeste Hypothyreose, normale Konzentrationen für eine latente Hypothyreose. Weitere, außer den bereits genannten Abweichungen, kamen in der Studie nicht vor und wurden deswegen in diesem Kapitel nicht weiter erläutert.

## **2.7 Statistische Analysen**

Zur Durchführung der statistischen Analysen wurde die Software SPSS<sup>®</sup> Statistics Version 23 von IBM<sup>®</sup> (Armonk, New York, USA) verwendet. Bei quantitativen Daten wurde entweder der Mittelwert mit der Standardabweichung (SD) oder der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) ermittelt. Zum Vergleich bezüglich der Signifikanz kamen bei zwei quantitativen Gruppen von Parametern der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben, bei zwei verbundenen quantitativen normalverteilten Größen der t-Test für verbundene Stichproben und bei zwei oder mehr qualitativen Stichproben der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Das Konfidenzintervall wurde mit 95% gewählt. Daraus ergab sich bei Differenzen und Korrelationen zwischen zwei Gruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis bei einem P-Wert  $\leq 0,05$ .

### 3 Ergebnisse und Resultate

#### 3.1 Probandinnen und Probanden

Insgesamt konnten 26 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer rekrutiert werden, 17 Männer und neun Frauen. Ihre allgemeinen Charakteristika sind in Tabelle 2 nachzulesen. Das durchschnittliche Alter über das gesamte Kollektiv lag bei  $54,5 \pm 10,7$  Jahren, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bestand (P-Wert =  $0,458^{(NS)}$ ). 18 HHC-Patientinnen und -Patienten (69,2%) waren C282Y-homozygot, zwei C282Y-heterozygot (7,7%), drei zeigten eine C282Y/H63D-Compound-Heterozygotie (11,5%) und in drei weiteren Fällen (11,5%) konnte der Genotyp nicht erfasst werden.

Der Median der Serumferritin-Konzentration betrug 117 ng/ml bei einem Minimalgehalt von 15 ng/ml und einem Maximalgehalt von 792 ng/ml. Die Transferrin-Sättigung lag bei durchschnittlich  $43 \pm 18\%$ , auch bei diesen beiden Parametern sowie beim BMI konnte keine nennenswerte Differenz zwischen den Geschlechtern erhoben werden (P-Wert =  $0,751^{(NS)}$ , P-Wert =  $0,491^{(NS)}$ , P-Wert =

		Geschlecht			P-Wert*
		Gesamt	Männer	Frauen	
<b>n</b>		26	17 (65,4%)	9 (34,6%)	-
<b>Alter [Jahre] <math>\pm</math> SD</b>		$54,5 \pm 10,7$	$55,8 \pm 11,5$	$51,9 \pm 9,1$	$0,458^{(NS)}$
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>] (IQR)</b>		26,5 (25,6-31,1)	26,6 (26,1-31,1)	25,6 (24,1-28,0)	$0,312^{(NS)}$
<b>Genotyp</b>					-
	C282Y +/+	18 (69,2%)	11 (64,7%)	7 (77,8%)	
	C282Y +/-	2 (7,7%)	2 (11,7%)	0	
	C282Y/H63D-Compound	3 (11,5%)	2 (11,7%)	1 (11,1%)	
	unbekannt	3 (11,5%)	2 (11,7%)	1 (11,1%)	
<b>Blutdruck</b>	Systolisch	$141 \pm 26$	$151 \pm 26$	$123 \pm 10$	0,001
<b>[mmHg] <math>\pm</math> SD</b>	Diastolisch	$89 \pm 13$	$91 \pm 13$	$85 \pm 12$	$0,181^{(NS)}$
<b>Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>] <math>\pm</math> SD</b>		$72 \pm 11$	$71 \pm 9$	$73 \pm 14$	$0,276^{(NS)}$
<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>		117 (55-182)	143 (51-178)	77 (42-217)	$0,751^{(NS)}$
<b>Transferrin-Sättigung [%] <math>\pm</math> SD</b>		$43 \pm 18$	$42 \pm 19$	$46 \pm 17$	$0,491^{(NS)}$
<b>Serumeisen [<math>\mu</math>g/dl] <math>\pm</math> SD</b>		$130 \pm 46$	$129 \pm 49$	$134 \pm 40$	$0,672^{(NS)}$
<b>Transferrin [g/l] <math>\pm</math> SD</b>		$2,233 \pm 0,377$	$2,279 \pm 0,384$	$2,148 \pm 0,371$	$0,458^{(NS)}$
<b>Frequenz –</b>	$\leq$ monatlich	2 (7,7%)	2 (11,8%)	0	-
<b>Aderlass-</b>	> 1 bis $\leq$ 2 Monate	3 (11,5%)	1 (5,9%)	2 (22,2%)	
<b>Therapien</b>	> 2 bis $\leq$ 6 Monate	13 (50,0%)	9 (52,9%)	4 (44,4%)	
	> 6 Monate bis $\leq$ jährlich	0	0	0	
	> jährlich	7 (26,9%)	5 (29,4%)	2 (22,2%)	
	nicht erfasst	1	0	1	

**Tabelle 2.** Allgemeine Charakteristika aller 26 Probandinnen und Probanden, sowie aufgeschlüsselt auf das Geschlecht. \* ... Vergleich Männer und Frauen.

0,312<sup>(NS)</sup>). Unter den allgemeinen Charakteristika war lediglich der Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich ihres systolischen Blutdruckes auffällig, so betrug dieser bei Männern  $151 \pm 26$  mmHg und bei den Frauen  $123 \pm 10$  mmHg (P-Wert = 0,001). Auf den diastolischen Blutdruck ließ sich diese Auffälligkeit nicht übertragen (Männer:  $91 \pm 13$  mmHg, Frauen:  $85 \pm 12$  mmHg, P-Wert = 0,181<sup>(NS)</sup>).

### **3.2 Osteoporose und Osteopenie**

An allen 26 Probandinnen und Probanden wurde eine Osteodensitometrie durchgeführt. Bei jeder und jedem von ihnen erfolgte die Messung im Bereich der Lendenwirbelkörper 1 bis 4 (L1-L4). Aufgrund von Artefakten erfolgte die Beurteilung der BMD an der LWS jedoch bei vier Personen (15,8%) im Bereich L1-L3, sowie bei jeweils einer Person (3,8%) im Bereich L1-L2 beziehungsweise L2-L4. Für die restlichen Messungen (76,9%) wurde der gesamte Bereich herangezogen. Bei jeweils 25 Teilnehmerinnen und Teilnehmern (96,2%) erfolgte die Messung darüber hinaus am linken Femurhals und an der linken Hüfte gesamt. Bei dem einen Probanden (3,8%), bei dem der eben genannte Bereich nicht untersucht wurde, wurde stattdessen die BMD am linken Unterarm gemessen, beurteilt wurde in diesem Fall der Bereich Radius 33%. Dieses Ergebnis floss jedoch nicht in die abschließende Beurteilung ein.

Die durchschnittliche BMD lag über alle Patientinnen und Patienten im Bereich Lendenwirbelsäule bei  $1,250 \pm 0,179$  g/cm<sup>2</sup> (T-Wert =  $0,2 \pm 1,4$ ), im Bereich des linken Femurhalses bei  $0,991 \pm 0,126$  g/cm<sup>2</sup> (T-Wert =  $-0,4 \pm 1,0$ ) und im Bereich der linken Hüfte gesamt bei  $1,055 \pm 0,149$  g/cm<sup>2</sup> (T-Wert =  $0,0 \pm 1,1$ ). Die BMD des linken Femurhalses und die der gesamten linken Hüfte waren im Vergleich zu jener der LWS signifikant niedriger (jeweils P-Wert < 0,001). Der Unterschied zwischen den T-Werten war in den beiden genannten Fällen nicht signifikant (P-Wert = 0,064<sup>(NS)</sup> bei Femurhals vs. LWS, beziehungsweise P-Wert = 0,361<sup>(NS)</sup> bei Hüfte gesamt vs. LWS).

Insgesamt wiesen anhand der genannten Kriterien 15 HHC-Patientinnen und -Patienten (57,7%) eine normale Knochenmineraldichte auf, zehn (38,5%) eine Osteopenie und eine Patientin (3,8%) zeigte eine Osteoporose. Über die allgemeinen Charakteristika Alter, BMI, Serumferritin und Transferrin-Sättigung

gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne reduzierter Knochenmineraldichte, dasselbe galt für das intakte PTH, das 25-OH-

		Knochenstoffwechsel		
		Normal	Osteopenie / Osteoporose	P-Wert
<b>n</b>		15 (57,7%)	Osteopenie: 10 (38,5%) Osteoporose: 1 (3,8%)	-
<b>Geschlecht</b>	männlich	11 (73,3%)	6 (54,5%)	-
	weiblich	4 (26,7%)	5 (45,5%)	
<b>Alter [Jahre] ± SD</b>		53,7 ± 12,0	55,6 ± 9,2	0,540 <sup>(NS)</sup>
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>] (IQR)</b>		26,7 (26,1-33,1)	26,4 (24,1-28,0)	0,237 <sup>(NS)</sup>
<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>		102 (35-178)	131 (60-195)	0,540 <sup>(NS)</sup>
<b>Transferrin-Sättigung [%] ± SD</b>		44 ± 21	42 ± 15	1,000 <sup>(NS)</sup>
<b>Hormonstatus – Gonaden</b>	Eugonadismus	14 (93,3%)	10 (90,9%)	0,819 <sup>(NS)</sup>
	Hypogonadismus	1 (6,7%)	1 (9,1%)	
<b>BMD LWS [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,331 ± 0,130	1,139 ± 0,182	0,002
<b>T-Wert LWS [-] ± SD</b>		0,9 ± 1,0	-0,7 ± 1,4	0,002
<b>Z-Wert LWS [-] ± SD</b>		0,8 ± 1,3	-0,2 ± 1,4	0,047
<b>BMD Femurhals (li.) [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,072 ± 0,080	0,887 ± 0,093	<0,001
<b>T-Wert Femurhals (li.) [-] ± SD</b>		0,2 ± 0,7	-1,1 ± 0,7	<0,001
<b>Z-Wert Femurhals (li.) [-] ± SD</b>		0,6 ± 0,5	-0,4 ± 0,8	0,001
<b>BMD Hüfte gesamt (li.) [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,148 ± 0,092	0,937 ± 0,123	<0,001
<b>T-Wert Hüfte gesamt (li.) [-] ± SD</b>		0,7 ± 0,7	-0,9 ± 0,7	<0,001
<b>Z-Wert Hüfte gesamt (li.) [-] ± SD</b>		0,8 ± 0,6	-0,4 ± 0,7	<0,001
<b>FRAX – Osteopor. Fraktur [%] ± SD</b>		3,5 ± 1,2	7,1 ± 4,9	0,003
<b>FRAX – Hüftfraktur [%] ± SD</b>		0,3 ± 0,4	1,2 ± 1,2	0,003
<b>intaktes PTH [pg/ml] (IQR)</b>		43,0 (35,6-55,5)	43,6 (33,2-53,1)	1,000 <sup>(NS)</sup>
<b>25-OH-Cholecalciferol [ng/ml] ± SD</b>		21,7 ± 11,3	22,7 ± 9,6	0,760 <sup>(NS)</sup>
<b>Osteocalcin [ng/ml] ± SD</b>		19,8 ± 7,9	23,1 ± 11,6	0,507 <sup>(NS)</sup>
<b>P1NP [ng/ml] ± SD</b>		45,2 ± 13,4	59,7 ± 35,8	0,281 <sup>(NS)</sup>
<b>β-CrossLaps [ng/ml] ± SD</b>		0,32 ± 0,17	0,40 ± 0,21	0,384 <sup>(NS)</sup>
<b>Glucose-Stoffwechsel</b>	Normal	13 (86,7%)	7 (63,6%)	0,169 <sup>(NS)</sup>
	DM bek./HbA <sub>1c</sub> erh.	2 (13,3%)	4 (36,4%)	
<b>Nüchternglucose [mg/dl] (IQR)</b>		96 (91-103)	104 (86-133)	0,413 <sup>(NS)</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> [mmol/mol] ± SD</b>		35 ± 4	39 ± 7	0,154 <sup>(NS)</sup>
<b>Leberfibrosegrad</b>	F0/1	6 (60,0%)	6 (85,7%)	-
	F2/3	2 (20,0%)	1 (14,3%)	
	F4	2 (20,0%)	0	
<b>Liver Stiffness [kPa] (IQR)</b>		7,1 (5,4-9,9)	5,7 (4,4-9,5)	0,114 <sup>(NS)</sup>
<b>Lebersteatosegrad</b>	S0	3 (50,0%)	1 (14,3%)	0,518 <sup>(NS)</sup>
	S1	1 (16,7%)	2 (28,6%)	
	S2	1 (16,7%)	1 (14,3%)	
	S3	1 (16,7%)	3 (42,9%)	
<b>CAP™ [dB/m] ± SD</b>		256 ± 49	262 ± 81	0,534 <sup>(NS)</sup>

**Tabelle 3.** Charakteristika aller Probandinnen und Probanden in Bezug auf das Vorhandensein einer Osteoporose oder Osteopenie.

Cholecalciferol und die Knochenumbauparameter (siehe Tabelle 3).

Aufgeschlüsselt auf das Geschlecht präsentierten die männlichen Probanden mit Osteopenie oder Osteoporose jeweils deutlich verminderte Serumkonzentrationen des gesamten und freien Testosterons im Vergleich zu dem Kollektiv ohne Alterationen der Knochenmineraldichte (P-Wert = 0,048 beziehungsweise P-Wert = 0,037). In beiden Gruppen fand sich je ein Patient mit Hypogonadismus, aufgrund der geringeren Anzahl war der prozentuelle Anteil in der Osteopenie/Osteoporose-Gruppe höher (9,1% vs. 16,7%). Bei den Frauen konnten keine nennenswerten Unterschiede untereinander festgestellt werden (siehe Tabelle 4).

Der TBS floss in die Berechnung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeiten einer

		Knochenstoffwechsel			
		Normal	Osteopenie / Osteoporose	P-Wert	
Männer	<i>n</i>	11 (64,7%)	Osteopenie: 6 (35,3%) Osteoporose: 0	-	
	<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>	143 (35-178)	144 (80-177)	0,591 <sup>(NS)</sup>	
	<b>Transferrin-Sättigung [%] ± SD</b>	41 ± 21	43 ± 17	0,733 <sup>(NS)</sup>	
	<b>Hormonstatus – Gonaden</b>	Eugonadismus Hypogonadismus	10 (90,9%) 1 (9,1%)	5 (83,3%) 1 (16,7%)	0,643 <sup>(NS)</sup>
	<b>Testosteron ges. [ng/ml] ± SD</b>	3,41 ± 1,33	2,23 ± 0,67	0,048	
	<b>Testosteron frei [pg/ml] ± SD</b>	11,48 ± 3,98	7,92 ± 3,00	0,037	
	<b>LH [mIE/ml] ± SD</b>	5,29 ± 1,67	4,22 ± 1,10	0,122 <sup>(NS)</sup>	
	<b>FSH [mIE/ml] ± SD</b>	5,45 ± 2,22	5,41 ± 2,50	0,884 <sup>(NS)</sup>	
	<b>SHBG [nmol/l] ± SD</b>	47,1 ± 15,3	43,8 ± 30,9	0,149 <sup>(NS)</sup>	
	<b>FAI [-] ± SD</b>	27,4 ± 12,4	22,8 ± 10,5	0,808 <sup>(NS)</sup>	
Frauen	<i>N</i>	4 (44,4%)	Osteopenie: 4 (44,4%) Osteoporose: 1 (11,1%)	-	
	<b>Menopause</b>	Prämenopause Postmenopause	2 (50,0%) 2 (50,0%)	1 (20,0%) 4 (80,0%)	0,343 <sup>(NS)</sup>
	<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>	83 (44-170)	77 (60-195)	1,000 <sup>(NS)</sup>	
	<b>Transferrin-Sättigung [%] ± SD</b>	52 ± 21	41 ± 15	1,000 <sup>(NS)</sup>	
	<b>Hormonstatus – Gonaden</b>	Eugonadismus Hypogonadismus	4 (100,0%) 0	5 (100,0%) 0	-
	<b>17β-Östradiol [pg/ml] ± SD</b>	74,35 ± 75,48	107,1 ± 153,9	0,905 <sup>(NS)</sup>	
	<b>Serum-Progesteron [ng/ml] ± SD</b>	2,37 ± 4,35	0,63 ± 0,71	1,000 <sup>(NS)</sup>	
	<b>LH [mIE/ml] ± SD</b>	19,97 ± 20,70	23,68 ± 12,09	0,730 <sup>(NS)</sup>	
	<b>FSH [mIE/ml] ± SD</b>	53,14 ± 54,12	47,97 ± 34,88	0,905 <sup>(NS)</sup>	
	<b>SHBG [nmol/l] ± SD</b>	80,0 ± 55,0	80,5 ± 43,6	1,000 <sup>(NS)</sup>	

**Tabelle 4.** Charakteristika der Probandinnen und Probanden in Bezug auf das Vorhandensein einer Osteoporose oder Osteopenie aufgeschlüsselt auf das Geschlecht.

wesentlichen osteoporotischen Fraktur beziehungsweise einer Schenkelhalsfraktur mithilfe des FRAX<sup>®</sup>-Tools ein. Er betrug durchschnittlich  $1,334 \pm 0,113$  über alle Probandinnen und Probanden, sowie  $1,345 \pm 0,110$  bei den Männern und  $1,313 \pm 0,121$  bei den Frauen (Männer vs. Frauen: P-Wert =  $0,672^{(NS)}$ ). Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer wesentlichen osteoporotischen Fraktur im gesamten Kollektiv lag bei  $5,1 \pm 3,8\%$  (Männer:  $4,1 \pm 1,9\%$ , Frauen:  $6,8 \pm 5,5\%$ , P-Wert =  $0,169^{(NS)}$ ), die einer Schenkelhalsfraktur bei  $0,7 \pm 1,0\%$  (Männer:  $0,6 \pm 0,8\%$ , Frauen:  $0,9 \pm 1,2\%$ , P-Wert =  $0,803^{(NS)}$ ).

### **3.3 Hormonstatus – Gonaden**

#### **3.3.1 Männer**

Von den 17 Männern, die an der Studie teilnahmen, konnte von allen ein vollständig ausgefüllter AMS-Fragebogen, von 15 (88,2%) ein IIEF-EF-Fragebogen und von 16 (94,1%) ein IPSS-Fragebogen erhoben werden. Bei den drei fehlenden Dokumenten lehnten die Patienten die Beantwortung der Fragen ab. Beim AMS-Fragebogen gaben vier Patienten (23,5%) an, an mittleren oder schweren Beschwerden zu leiden und anhand des IIEF-EF-Fragebogens konnten fünf Teilnehmer (33,3%) mit einer leichten bis mäßigen, mäßigen oder schweren Erektionsstörung ermittelt werden. In der IPSS-Befragung wurden zwei Probanden (12,5%) mit starker Beeinträchtigung bezüglich Beschwerden beim Wasserlassen identifiziert, alle anderen zeigten keine bis eine milde Beeinträchtigung.

Auf die direkte Frage nach Libido- oder Potenzproblemen im Osteoporose-Standardfragebogen antworteten zwei der Befragten mit Ja (11,8%), in beiden Fällen handelte es sich dabei um jene, die auch anhand des AMS-beziehungsweise des IIEF-EF-Fragebogens hochgradige Beschwerden zum Ausdruck brachten. Eine Hormonersatztherapie erhielt keiner der 17 Patienten.

Ein erniedrigter Gesamt-Testosteron-Spiegel von  $< 2,31$  ng/ml trat in sechs (35,3%) Probanden auf, eine Serumkonzentration zwischen  $\geq 2,31$  ng/ml und  $< 3,17$  ng/ml bei einem gleichzeitig erniedrigten Spiegel an freiem Testosteron von  $< 63,40$  pg/ml in drei weiteren Probanden (17,6%). Sowohl erniedrigte Testosteron-Konzentrationen als auch ausreichend Symptome laut des AMS- oder des IIEF-EF-Fragebogens, was also der Definition eines Hypogonadismus in dieser Studie entsprach, kamen in lediglich zwei Fällen (11,8%) vor.

Beide Fälle stellten sich bei der Begutachtung der Gonadotropine als hypogonadotroper Hypogonadismus heraus.

Die hypogonaden Patienten zeigten ein durchschnittlich niedrigeres gesamtes als auch freies Testosteron im Vergleich zur eugonaden Kontrollgruppe, beide Laborwerte konnten jedoch keine Signifikanz erreichen (P-Wert = 0,088<sup>(NS)</sup> respektive P-Wert = 0,368<sup>(NS)</sup>). Eine nennenswerte Differenz der BMD beider Gruppen war ebenfalls an keiner der beurteilten Stellen zu erheben. Weitere Kennwerte sind aus Tabelle 5 zu entnehmen.

		Gonadenstatus		P-Wert
		Eugonadismus	Hypogonadismus	
<b>n</b>		15 (88,2%)	2 (11,8%)	-
<b>Alter [Jahre] ± SD</b>		56,4 ± 12,1	51,2 ± 4,3	0,618 <sup>(NS)</sup>
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>] (IQR)</b>		26,6 (26,1-31,1)	30,6 (26,4-34,7)	0,618 <sup>(NS)</sup>
<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>		131 (41-177)	167 (156-178)	0,368 <sup>(NS)</sup>
<b>Transferrin-Sättigung [%] ± SD</b>		43 ± 20	27 ± 4	0,368 <sup>(NS)</sup>
<b>Testosteron ges. [ng/ml] ± SD</b>		3,15 ± 1,26	1,83 ± 0,13	0,088 <sup>(NS)</sup>
<b>Testosteron frei [pg/ml] ± SD</b>		10,62 ± 4,07	7,30 ± 0,98	0,368 <sup>(NS)</sup>
<b>LH [mIE/ml] ± SD</b>		4,93 ± 1,32	4,80 ± 3,75	1,000 <sup>(NS)</sup>
<b>FSH [mIE/ml] ± SD</b>		4,92 ± 1,81	9,31 ± 0,98	0,029
<b>SHBG [nmol/l] ± SD</b>		46,7 ± 21,7	39,7 ± 21,6	0,721 <sup>(NS)</sup>
<b>FAI [-] ± SD</b>		26,7 ± 11,8	19,2 ± 11,5	0,529 <sup>(NS)</sup>
<b>17β-Östradiol [pg/ml] ± SD</b>		44,09 ± 15,18	66,10 ± 53,60	1,000 <sup>(NS)</sup>
<b>Serum-Progesteron [ng/ml] ± SD</b>		0,33 ± 0,27	0,36 ± 0,13	0,441 <sup>(NS)</sup>
<b>AMS-Fragebogen</b>	keine B.	7 (46,7%)	0	-
	wenig B.	5 (33,3%)	1 (50,0%)	
	mittlere B.	1 (6,7%)	1 (50,0%)	
	schwere B.	2 (13,3%)	0	
<b>IIEF-EF-Fragebogen</b>	keine B.	6 (40,0%)	0	-
	leichte B.	4 (26,7%)	0	
	leichte/mäßige B.	2 (13,3%)	1 (50,0%)	
	mäßige B.	0	1 (50,0%)	
	schwere B.	1 (6,7%)	0	
<b>Knochenstatus</b>	Normal	10 (66,7%)	1 (50,0%)	0,643 <sup>(NS)</sup>
	Osteopenie	5 (33,3%)	1 (50,0%)	
	Osteoporose	0	0	
<b>BMD LWS [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,317 ± 0,156	1,236 ± 0,230	0,529 <sup>(NS)</sup>
<b>T-Wert LWS [-] ± SD</b>		0,7 ± 1,3	0,0 ± 1,8	0,529 <sup>(NS)</sup>
<b>BMD Femurhals (li.) [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,016 ± 0,102	1,035 ± 0,095	0,700 <sup>(NS)</sup>
<b>T-Wert Femurhals (li.) [-] ± SD</b>		-0,4 ± 0,8	-0,3 ± 0,8	0,700 <sup>(NS)</sup>
<b>BMD Femur gesamt (li.) [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,111 ± 0,098	1,127 ± 0,117	1,000 <sup>(NS)</sup>
<b>T-Wert Femur gesamt (li.) [-] ± SD</b>		0,2 ± 0,8	0,3 ± 0,9	0,933 <sup>(NS)</sup>

**Tabelle 5.** Charakteristika der männlichen Probanden mit oder ohne Hypogonadismus. B. ... Beschwerden.

### **3.3.2 Frauen**

Von den neun weiblichen Patientinnen, die an der Studie teilnahmen, gaben vier (44,4%) an, regelmäßig eine Hormonersatztherapie oder Kontrazeptiva einzunehmen. Diese wurden aus der weiteren Beurteilung bezüglich des Vorliegens eines Hypogonadismus ausgeschlossen. Von den verbliebenen fünf Probandinnen waren drei (60,0%) prä- und zwei (40,0%) postmenopausal. Die prämenopausalen Frauen zeigten klinisch bei unauffälligem Zyklus als auch laborchemisch keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Hypogonadismus.

## **3.4 Leber**

### **3.4.1 Leberfibrose**

Insgesamt wurde bei 22 Patientinnen und Patienten (84,6%) eine transiente Elastographie durchgeführt und die Liver Stiffness ermittelt. Bei einem der Patienten, bei dem keine Messung vollzogen wurde, konnte der Leberfibrosegrad von vornherein als F4 festgelegt werden, da aus der Anamnese bereits eine diagnostizierte Leberzirrhose zu erheben war. Sechs der durchgeführten Messungen flossen nicht weiter in die Auswertung ein, da sie entweder keine ausreichende Success Rate ( $> 60\%$ ) erreichten, die IQR/med ( $\leq 30\%$ ) überschritten wurde oder beide Umstände eintraten. Somit blieben 17 auswertbare Datensätze (65,4%) übrig, aus denen wiederum in 12 Fällen der Leberfibrosegrad F0/1 (keine bis milde Leberfibrose, 70,6%), in drei Fällen F2/3 (signifikante Leberfibrose, 17,6%) und in zwei Fällen F4 (Leberzirrhose, 11,8%) ermittelt werden konnten.

Das Patientenkollektiv wurde in eine Gruppe ohne (F0/1/2/3) und eine mit (F4) Leberzirrhose unterteilt. Bei den Patienten mit Leberzirrhose handelte es sich in beiden Fällen um Männer. Bezüglich der allgemeinen Charakteristika Alter, BMI und Serumferritin bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Leberzirrhose. Die Transferrin-Sättigung zeigte sich bei den beiden zirrhotischen Patienten auffällig, jedoch ebenfalls nicht signifikant erhöht, dasselbe galt für den Serumspiegel an Aspartat-Aminotransferase. Unter den Probanden mit Leberzirrhose befand sich keiner mit Hypogonadismus, gestörtem Knochenstoffwechsel oder einem Lebersteatosegrad über S0. Signifikante Differenzen bezüglich der BMD oder der Knochenbauparameter waren ebenfalls nicht zu erheben. In der Gruppe F0/1/2/3 konnten wir drei

Patientinnen und Patienten (20,0%) mit Diabetes mellitus identifizieren, in der Gruppe F4 einen (50,0%). Detaillierte Daten sind in Tabelle 6 nachzulesen.

		Leberfibrosegrad		
		F0/1/2/3 (keine Zirrhose)	F4 (Zirrhose)	P-Wert
<b>n</b>		15 (88,2%)	2 (11,8%)	-
<b>Geschlecht</b>	männlich	9 (60,0%)	2 (100,0%)	0,266 <sup>(NS)</sup>
	weiblich	6 (40,0%)	0	
<b>Alter [Jahre] ± SD</b>		52,8 ± 9,2	47,3 ± 8,2	0,441 <sup>(NS)</sup>
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>] (IQR)</b>		26,4 (24,1-26,9)	28,6 (26,1-31,1)	0,618 <sup>(NS)</sup>
<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>		80 (60-177)	230 (148-312)	0,368 <sup>(NS)</sup>
<b>Transferrin-Sättigung [%] ± SD</b>		47 ± 16	73 ± 11	0,088 <sup>(NS)</sup>
<b>AST [U/l] ± SD</b>		30 ± 14	42 ± 9	0,088 <sup>(NS)</sup>
<b>ALT [U/l] ± SD</b>		33 ± 17	22 ± 18	0,294 <sup>(NS)</sup>
<b>GGT [U/l] (IQR)</b>		32 (17-48)	23 (16-30)	0,441 <sup>(NS)</sup>
<b>Hormonstatus – Gonaden</b>	Eugonadismus	14 (93,3%)	2 (100,0%)	0,707 <sup>(NS)</sup>
	Hypogonadismus	1 (6,7%)	0	
<b>Knochenstatus</b>	Normal	8 (53,3%)	2 (100,0%)	0,452 <sup>(NS)</sup>
	Osteopenie	6 (40,0%)	0	
	Osteoporose	1 (6,7%)	0	
<b>BMD LWS [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,198 ± 0,168	1,292 ± 0,045	0,529 <sup>(NS)</sup>
<b>BMD Femurhals (li.) [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,004 ± 0,162	1,140 ± 0,001	0,150 <sup>(NS)</sup>
<b>BMD Hüfte gesamt (li.) [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,047 ± 0,162	1,189 ± 0,054	0,267 <sup>(NS)</sup>
<b>Lebersteatosegrad</b>	S0	1 (12,5%)	1 (100,0%)	-
	S1	3 (37,5%)	0	
	S2	1 (12,5%)	0	
	S3	3 (37,5%)	0	
	nicht erfassbar	7	1	
<b>Glucose-Stoffwechsel</b>	Normal	12 (80,0%)	1 (50,0%)	0,347 <sup>(NS)</sup>
	DM bek./HbA <sub>1c</sub> erh.	3 (20,0%)	1 (50,0%)	
<b>Nüchtern-glucose [mg/dl] (IQR)</b>		97 (89-108)	136 (96-175)	0,441 <sup>(NS)</sup>

**Tabelle 6.** Charakteristika aller Probandinnen und Probanden mit und ohne Leberzirrhose.

### 3.4.2 Lebersteatose

Die Ermittlung des CAP™ erfolgte bei 15 Probandinnen und Probanden (57,7%). Bei zwei von ihnen konnten die Kriterien für eine qualitativ hochwertige Beurteilung (Success Rate > 60% und IQR/med ≤ 30%) nicht eingehalten werden und sie wurden nicht in die weitere Auswertung miteinbezogen. Somit verblieben noch 13 brauchbare Datensätze (50,0%). Unter diesen waren bei vier keine Lebersteatose (Lebersteatosegrad S0, 30,8%), bei drei eine milde (S1, 23,1%), bei zwei eine mäßige (S2, 15,4%) und bei vier eine schwere Lebersteatose (S3, 30,8%) zu ermitteln.

Das Kollektiv wurde in eine Testgruppe mit hochgradiger Lebersteatose (S2/3) und eine Kontrollgruppe (S0/1) unterteilt. Bezüglich der allgemeinen Charakteristika bestand eine starke Tendenz zu einem höheren BMI bei der Gruppe S2/3 im Vergleich zur Kontrollgruppe (P-Wert = 0,051<sup>(NS)</sup>). Die Transferrin-Sättigung tendierte in derselben Gruppe eher zu niedrigeren Werten, jedoch ebenfalls ohne Signifikanz (P-Wert = 0,073<sup>(NS)</sup>). Die Differenzen der Leber- und Knochenumbauparameter erwiesen sich als unauffällig. Keiner der Personen mit hochgradiger Lebersteatose zeigte gleichzeitig eine Leberzirrhose (siehe Tabelle 7).

### 3.5 Glucosestoffwechsel

Auf die direkte Frage bezüglich des bekannten Vorliegens eines Diabetes mellitus im Rahmen des Standardfragebogens zum Thema Osteoporose, antworteten fünf Probandinnen und Probanden mit Ja (19,2%). Zusätzlich konnte noch ein Patient (3,8%) mit einem erhöhten HbA<sub>1C</sub> ≥ 48 mmol/mol identifiziert werden. Diese sechs

		Lebersteatosegrad		P-Wert
		S0/1	S2/3	
<b>n</b>		S0: 4 (30,8%) S1: 3 (23,1%)	S2: 2 (15,4%) S3: 4 (30,8%)	-
<b>Geschlecht</b>	männlich	4 (57,1%)	5 (83,3%)	0,308 <sup>(NS)</sup>
	weiblich	3 (42,9%)	1 (16,7%)	
<b>Alter [Jahre] ± SD</b>		56,5 ± 10,6	56,4 ± 8,0	1,000 <sup>(NS)</sup>
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>] (IQR)</b>		26,1 (25,6-26,6)	26,5 (26,4-26,9)	0,051 <sup>(NS)</sup>
<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>		102 (41-394)	58 (21-156)	0,295 <sup>(NS)</sup>
<b>Transferrin-Sättigung [%] ± SD</b>		51 ± 21	32 ± 14	0,073 <sup>(NS)</sup>
<b>AST [U/l] ± SD</b>		33 ± 20	24 ± 5	0,628 <sup>(NS)</sup>
<b>ALT [U/l] ± SD</b>		24 ± 19	29 ± 14	0,534 <sup>(NS)</sup>
<b>GGT [U/l] (IQR)</b>		16 (14-43)	44 (27-51)	0,101 <sup>(NS)</sup>
<b>Hormonstatus – Gonaden</b>	Eugonadismus	7 (100,0%)	5 (83,3%)	0,261 <sup>(NS)</sup>
	Hypogonadismus	0	1 (16,7%)	
<b>Knochenstatus</b>	Normal	4 (57,1%)	2 (33,3%)	0,321 <sup>(NS)</sup>
	Osteopenie	2 (28,6%)	4 (66,7%)	
	Osteoporose	1 (14,3%)	0	
<b>Leberfibrosegrad</b>	F0/1/2/3	4 (80,0%)	4 (100,0%)	0,343 <sup>(NS)</sup>
	F4	1 (20,0%)	0	
<b>Glucose-Stoffwechsel</b>	Normal	5 (71,4%)	5 (83,3%)	0,612 <sup>(NS)</sup>
	DM bek./HbA <sub>1C</sub> erh.	2 (28,6%)	1 (16,7%)	
<b>Harnstoff [mg/dl] ± SD</b>		26 ± 5	32 ± 8	0,132 <sup>(NS)</sup>
<b>Harnsäure [mg/dl] ± SD</b>		5,2 ± 0,3	5,9 ± 1,2	0,445 <sup>(NS)</sup>

**Tabelle 7.** Charakteristika aller Probandinnen und Probanden in Bezug auf das Vorhandensein einer höhergradigen Lebersteatose.

Personen (23,1%) wurden zu einer Testgruppe zusammengeschlossen. Die allgemeinen Charakteristika zeigten keine nennenswerten Unterschiede (siehe Tabelle 8).

### 3.6 Leitlinienkonforme Therapie

Unter den 26 Probandinnen und Probanden befanden sich zwölf (46,2%), die das leitlinienkonforme Therapieziel von Serumferritin  $\leq 100$  ng/ml erreicht hatten und 14 (53,8%), bei denen das nicht der Fall war. Eine Serumkonzentration von  $\geq 1000$  ng/ml wurde nie überschritten, der höchste gemessene Spiegel lag bei 792 ng/ml, der niedrigste bei 15 ng/ml. Zwischen 0 und 50 ng/ml befanden sich sechs Messungen (23,1%).

		Glucosestoffwechsel		P-Wert
		Normal	DM bek. / HbA <sub>1c</sub> erh.	
<b>n</b>		20 (76,9%)	6 (23,1%)	-
<b>Geschlecht</b>	männlich	11 (55,0%)	6 (100,0%)	0,042
	weiblich	9 (45,0%)	0	
<b>Alter [Jahre] <math>\pm</math> SD</b>		54,6 $\pm$ 11,2	54,0 $\pm$ 9,8	0,929 <sup>(NS)</sup>
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>] (IQR)</b>		26,3 (25,6-28,5)	28,8 (26,5-31,8)	0,421 <sup>(NS)</sup>
<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>		79 (48-168)	163 (131-641)	0,139 <sup>(NS)</sup>
<b>Transferrin-Sättigung [%] <math>\pm</math> SD</b>		41 $\pm$ 19	49 $\pm$ 18	0,387 <sup>(NS)</sup>
<b>Nüchternglucose [mg/dl] (IQR)</b>		95 (88-98)	151 (133-175)	<0,001
<b>HbA<sub>1c</sub> [mmol/mol] <math>\pm</math> SD</b>		34 $\pm$ 4	45 $\pm$ 5	<0,001
<b>Insulin [mU/l] <math>\pm</math> SD</b>		20,4 $\pm$ 18,4	28,6 $\pm$ 13,4	0,196 <sup>(NS)</sup>
<b>C-Peptid [ng/ml] <math>\pm</math> SD</b>		2,42 $\pm$ 1,49	2,20 $\pm$ 1,51	0,929 <sup>(NS)</sup>
<b>Hormonstatus – Gonaden</b>	Eugonadismus	18 (90,0%)	6 (100,0%)	0,420 <sup>(NS)</sup>
	Hypogonadismus	2 (10,0%)	0	
<b>Knochenstatus</b>	Normal	13 (65,0%)	2 (33,3%)	0,257 <sup>(NS)</sup>
	Osteopenie	6 (30,0%)	4 (66,7%)	
	Osteoporose	1 (5,0%)	0	
<b>Leberfibrosegrad</b>	F0/1	11 (84,6%)	1 (25,0%)	0,066 <sup>(NS)</sup>
	F2/3	1 (7,7%)	2 (50,0%)	
	F4	1 (7,7%)	1 (25,0%)	
	nicht erfassbar	7	2	
<b>Liver Stiffness [kPa] (IQR)</b>		6,3 (4,3-8,4)	9,7 (7,5-11,4)	0,364 <sup>(NS)</sup>
<b>Lebersteatosegrad</b>	S0	3 (30,0%)	1 (33,3%)	0,851 <sup>(NS)</sup>
	S1	2 (20,0%)	1 (33,3%)	
	S2	2 (20,0%)	0	
	S3	3 (30,0%)	1 (33,3%)	
	nicht erfassbar	10	3	
<b>CAP™ [dB/m] <math>\pm</math> SD</b>		265 $\pm$ 41	240 $\pm$ 132	1,000 <sup>(NS)</sup>

**Tabelle 8.** Charakteristika aller Probandinnen und Probanden bei normalem und gestörtem Glucosestoffwechsel.

		Serumferritin-Konzentration		P-Wert
		≤ 100 ng/ml	> 100 ng/ml	
<b>n</b>		12 (46,2%)	14 (53,8%)	-
<b>Geschlecht</b>	männlich	7 (58,3%)	10 (71,4%)	0,484 <sup>(NS)</sup>
	weiblich	5 (41,7%)	4 (28,6%)	
<b>Alter [Jahre] ± SD</b>		57,3 ± 12,6	52,0 ± 8,5	0,274 <sup>(NS)</sup>
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>] (IQR)</b>		26,1 (24,8-27,5)	26,7 (26,1-33,1)	0,252 <sup>(NS)</sup>
<b>Serumferritin [ng/ml] (IQR)</b>		51 (23-63)	178 (148-312)	<0,001
<b>Transferrin-Sättigung [%] ± SD</b>		40 ± 21	46 ± 16	0,374 <sup>(NS)</sup>
<b>Hormonstatus – Gonaden</b>	Eugonadismus	12 (100,0%)	12 (85,7%)	0,173 <sup>(NS)</sup>
	Hypogonadismus	0	2 (14,3%)	
<b>Knochenstatus</b>	Normal	7 (58,3%)	8 (57,1%)	0,517 <sup>(NS)</sup>
	Osteopenie	4 (33,3%)	6 (42,9%)	
	Osteoporose	1 (8,3%)	0	
<b>BMD LWS [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,280 ± 0,210	1,224 ± 0,151	0,297 <sup>(NS)</sup>
<b>T-Wert LWS [-] ± SD</b>		0,5 ± 1,7	0,0 ± 1,2	0,212 <sup>(NS)</sup>
<b>BMD Femurhals (li.) [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		0,957 ± 0,132	1,017 ± 0,119	0,183 <sup>(NS)</sup>
<b>T-Wert Femurhals (li.) [-] ± SD</b>		-0,6 ± 1,1	-0,2 ± 0,9	0,244 <sup>(NS)</sup>
<b>BMD Hüfte gesamt (li.) [g/cm<sup>2</sup>] ± SD</b>		1,016 ± 0,177	1,085 ± 0,122	0,334 <sup>(NS)</sup>
<b>T-Wert Hüfte gesamt (li.) [-] ± SD</b>		-0,3 ± 1,4	0,1 ± 0,8	0,317 <sup>(NS)</sup>
<b>FRAX – Osteopor. Fraktur [%] ± SD</b>		6,4 ± 5,2	4,1 ± 1,6	0,403 <sup>(NS)</sup>
<b>FRAX – Hüftfraktur [%] ± SD</b>		1,0 ± 1,1	0,4 ± 0,7	0,183 <sup>(NS)</sup>
<b>Glucose-Stoffwechsel</b>	Normal	11 (91,7%)	9 (64,3%)	0,099 <sup>(NS)</sup>
	DM bek./HbA <sub>1C</sub> erh.	1 (8,3%)	5 (35,7%)	
<b>Nüchtern-glucose [mg/dl] (IQR)</b>		97 (91-106)	97 (91-133)	0,742 <sup>(NS)</sup>
<b>HbA<sub>1C</sub> [mmol/mol] ± SD</b>		35 ± 4	38 ± 7	0,569 <sup>(NS)</sup>
<b>Leberfibrosegrad</b>	F0/1	7 (87,5%)	5 (55,6%)	0,270 <sup>(NS)</sup>
	F2/3	1 (12,5%)	2 (22,2%)	
	F4	0	2 (22,2%)	
<b>Liver Stiffness [kPa] (IQR)</b>		6,3 (4,0-8,4)	7,8 (5,4-12,1)	0,105 <sup>(NS)</sup>
<b>Lebersteatosegrad</b>	S0	2 (28,6%)	2 (33,3%)	0,518 <sup>(NS)</sup>
	S1	1 (14,3%)	2 (33,3%)	
	S2	2 (28,6%)	0	
	S3	2 (28,6%)	2 (33,3%)	
<b>CAP™ [dB/m] ± SD</b>		254 ± 76	265 ± 58	0,945 <sup>(NS)</sup>
<b>AST [U/l] ± SD</b>		22 ± 6	36 ± 16	0,003
<b>ALT [U/l] ± SD</b>		22 ± 9	34 ± 18	0,060 <sup>(NS)</sup>
<b>GGT [U/l] (IQR)</b>		27 (18-42)	34 (16-51)	0,631 <sup>(NS)</sup>
<b>Thyreotropin basal [μU/ml] ± SD</b>		2,19 ± 1,02	2,30 ± 0,99	0,667 <sup>(NS)</sup>
<b>Freies Thyroxin (fT<sub>4</sub>) [pmol/l] ± SD</b>		15,1 ± 1,8	15,6 ± 1,8	0,560 <sup>(NS)</sup>
<b>Freies Trijodthyronin (fT<sub>3</sub>) [pmol/l] ± SD</b>		4,7 ± 0,5	4,8 ± 0,8	0,705 <sup>(NS)</sup>
<b>C-reaktives Protein [mg/l] ± SD</b>		1,7 ± 1,4	4,4 ± 3,6	0,015

**Tabelle 9.** Charakteristika aller Probandinnen und Probanden bei leitlinienkonform adäquater und inadäquater Therapie.

Bezüglich der BMD gab es an keinem der gemessenen Punkte eine signifikante Differenz zwischen der Test- und der Kontrollgruppe. Auch bei der Nüchtern-glucose und der HbA<sub>1C</sub>-Konzentration war der Unterschied nicht

nennenswert, auch wenn ein bekannter Diabetes mellitus beziehungsweise ein erhöhtes HbA<sub>1C</sub> in der Gruppe der Personen mit einem Serumferritin > 100 ng/ml häufiger vorkam als in der Kontrollgruppe (35,7% vs. 8,3%). Die Liver Stiffness war tendenziell höher und die Leberfibrose damit in der schlecht therapierten Gruppe stärker ausgeprägt, die Differenz war jedoch nicht signifikant (P-Wert = 0,105<sup>(NS)</sup>). Auf den CAP<sup>TM</sup> und damit der Lebersteatose konnte dieses Ergebnis nicht umgelegt werden.

Die Konzentration der Aspartat-Aminotransferase war in der Gruppe > 100 ng/ml höher (P-Wert = 0,003) während die Alanin-Aminotransferase dieselbe Tendenz zeigte, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (P-Wert = 0,060<sup>(NS)</sup>). Außerdem konnte ein durchschnittlich signifikant höherer Serumgehalt des C-reaktiven Proteins in der schlecht therapierten Testgruppe ermittelt werden (P-Wert = 0,015).

Bezüglich der Thyreotropin-Konzentrationen konnte lediglich bei einem Patienten ein Serumspiegel außerhalb des Normbereiches festgestellt werden, die Konzentrationen an freien Thyroxin und Trijodthyronin waren jedoch normal. Weitere Informationen sind aus Tabelle 9 zu entnehmen.

## 4 Diskussion

In dieser Querschnittsstudie zur Erhebung der Prävalenz von osteologischen und endokrinologischen Komplikationen der hereditären Hämochromatose zeigte sich, dass jene männlichen Patienten, die einen schlechteren Knochenstatus aufwiesen, geringere Testosteron-Konzentrationen zeigten. Assoziationen zwischen dem Knochenstatus und einem Hypogonadismus allgemein und der Höhe des Serumferritins beziehungsweise der Transferrin-Sättigung konnten nicht erhoben werden.

Eine Verbindung zwischen niedrigen Serum-Testosteronspiegeln und dem Auftreten einer Osteoporose war bereits in anderen Studien gezeigt worden (16). Heutzutage geht man jedoch davon aus, dass der wichtigste Einflussfaktor bei der Verringerung der Knochenmasse das Eisen per se ist (59). In derselben Untersuchung von Valenti et al. erwies sich nämlich auch der Serumferritin-Gehalt der Probandinnen und Probanden mit pathologischem Knochenstatus gegenüber jenen mit gesunder Knochendichte als signifikant erhöht (16). Guggenbuhl et al. konnten wiederum weder bezüglich der Testosteron- noch der Serumferritin-Konzentrationen nennenswerte Unterschiede feststellen (21). Man kann den Hypogonadismus somit nicht alleine verantwortlich für die Entstehung einer Osteoporose im Rahmen der HHC machen, dennoch wird ihm, wie auch der Leberzirrhose, ein bedeutender Einfluss bei der endgültigen Manifestation der Osteoporose zugeschrieben (59).

Im Laufe der letzten Jahrzehnte war das Erscheinungsbild der hereditären Hämochromatose immer wieder Änderungen unterworfen. Das einst klassische Bild der HHC, bestehend aus einer Leberzirrhose, einer Hyperpigmentierung und einem Diabetes mellitus, machte nicht zuletzt aufgrund einer frühzeitigen Diagnosestellung, der schnellen Verfügbarkeit einer laborchemischen Untersuchung und der stärkeren Verankerung dieser Entität im Bewusstsein des medizinischen Personals, einem unspezifischen Krankheitsbild Platz (17, 18). Die auffälligsten Reduktionen in Anbetracht des Auftretens dieser Komplikationen sind seit dem Jahr 1996 zu verzeichnen, als das HFE-Gen, dessen Mutationen die häufigsten Auslöser der hereditären Hämochromatose sind, entdeckt wurde (38, 39, 50, 76).

Nach der Definition der WHO konnten in unserer Studie zehn Probandinnen und Probanden mit einer Osteopenie (38,5%) und eine mit einer Osteoporose (3,8%) identifiziert werden. Die Prävalenz sowohl der Osteopenie als auch der Osteoporose liegt somit unterhalb jener Prävalenz, die aus der aktuellen Literatur zu entnehmen ist (41% bis 79% für die Osteopenie und 25% bis 34% für die Osteoporose) (16, 21).

Dieser Umstand dürfte auf die Einschlusskriterien der beiden genannten Studien zurückzuführen sein: Sowohl Valenti et al. als auch Guggenbuhl et al. wählten in ihren Untersuchungen gezielt Probandinnen und Probanden aus, die bereits eine wesentliche Eisenakkumulation erreicht hatten. Bei Letzteren sollte zusätzlich noch nie eine Aderlass-Therapie stattgefunden haben (21). In beiden Abhandlungen lag der durchschnittliche Serumferritin-Gehalt weit über 1000 ng/ml, während in dieser Diplomarbeit das Maximum bei lediglich 792 ng/ml lag. Da alle HHC-Patientinnen und -Patienten in dieser Arbeit als solche bereits bekannt waren und die meisten natürlich auch eine Therapie erhielten, wäre es aus ethischen Gründen nicht tragbar gewesen, diese aussetzen zu lassen. Generell konnte in unserer Studie keine signifikante Differenz bezüglich der Serumferritin-Konzentration zwischen den osteoporotischen/osteopenen und den knochen-gesunden Probandinnen und Probanden festgestellt werden, wie es auch bei Guggenbuhl et al. der Fall war, jedoch korrelierte hier die BMD am Femurhals negativ mit dem Eisengehalt der Leber (HIC), einem Parameter, der in der vorliegenden Studie nicht ermittelt wurde (21). Valenti et al. konnten das Vorliegen einer Osteoporose bei HHC jedoch durchaus mit der Zunahme des Serumferritins assoziieren (16).

Am linken Femurhals und an der gesamten linken Hüfte erwies sich die BMD als deutlich niedriger als an der Lendenwirbelsäule, ein Phänomen, das bereits in früheren Studien bestätigt werden konnte und für einen stärkeren Einfluss des Eisens auf das kortikale Knochenkompartiment spricht (21, 60). Testreihen an Mäusen zeigten jedoch auch eine Schwächung der trabekulären Mikroarchitektur (61-63).

Die Knochenumbauparameter (Osteocalcin, P1NP und  $\beta$ -CrossLaps) zeigten zwischen den beiden Gruppen nur unwesentliche Unterschiede, dasselbe galt für 25-OH-Cholecalciferol und das intakte PTH. Osteocalcin und P1NP gelten als

Marker für die Funktion der Osteoblasten (68, 102) und die  $\beta$ -CrossLaps spiegeln den Knochenabbau und die Funktion der Osteoklasten wider (103). Bei 38 männlichen Probanden in einer Studie von Guggenbuhl et al. ließen sich ebenso keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patientinnen und Patienten mit Osteopenie und Osteoporose versus den knochengesunden HHC-Patienten hinsichtlich ihrer Osteocalcin-, 25-OH-Cholecalciferol- und PTH-Spiegel feststellen (21).

Häufiger, jedoch nicht in signifikantem Ausmaß, trat in der Gruppe der Probandinnen und Probanden mit Osteopenie und Osteoporose ein Diabetes mellitus und ein erhöhtes HbA<sub>1c</sub> auf. Ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheitsbildern ist bekannt, wie auch in einer Metaanalyse aus 16 Studien zum Thema gehäuftes Auftreten niedrigtraumatischer Frakturen bei Diabetes mellitus nochmals gezeigt werden konnte (104).

Unter den 17 Männern, die an dieser Studie teilnahmen, konnte bei zwei (11,8%) ein manifester Hypogonadismus festgestellt werden. Aus der aktuellen Literatur war eine Prävalenz von 6,4% bis 13,2% zu entnehmen (21, 39), womit unser Ergebnis im erwarteten Bereich lag.

Dennoch sollte diese Feststellung nicht unreflektiert betrachtet werden: Zwar empfahl die EAU, deren Leitlinien wir für die Diagnostik des Hypogonadismus herangezogen hatten (98), bestimmte Grenzwerte um von einer zu niedrigen gesamten beziehungsweise freien Testosteron-Konzentration sprechen zu können, zusätzlich mussten aber auch typische Symptome vorhanden sein. Um diesen Schritt einheitlich zu gestalten, wurden der AMS- und der IIEF-EF-Fragebogen herangezogen und jeweils ein bestimmtes Ergebnis von uns als „ausreichend“ symptomatisch definiert. Prinzipiell hätten auch bereits wenige Beschwerden respektive eine leichte Erektionsstörung reichen können, in diesem Fall wäre die Prävalenz wesentlich höher gewesen.

Die Tatsache, dass der Unterschied im gesamten Testosteron zwischen eu- und hypogonaden Patienten nicht signifikant war, könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich der Testosteron-Spiegel bei unseren HHC-Patienten ohnehin eher in einem niedrignormalen Bereich abspielte. Es existierte ein großer Anteil an Patienten, der zwar eine definitionsgemäß zu niedrige Serumkonzentration

aufwies – insgesamt neun (52,9%), bei vielen von ihnen wurde jedoch aufgrund fehlender typischer Symptome nicht die Diagnose Hypogonadismus gestellt.

In unserer Studie handelte es sich in beiden Fällen um einen hypogonadotropen Hypogonadismus. Auch McDermott et al. diagnostizierten in allen, sowohl männlichen Probanden als auch weiblichen Probandinnen, einen hypogonadotropen Hypogonadismus (39). Dieser Umstand entsprach auch der typischen Pathophysiologie, bei der Eisen solitär in den gonadotropen Zellen der Adenohypophyse akkumuliert und zu einer verringerten Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH führt (36). Nur in älteren Studien und auch bloß vereinzelt wurde von Fällen eines hypergonadotropen Hypogonadismus berichtet (40).

Signifikante Unterschiede bezüglich des Knochenstatus zwischen eu- und hypogonaden Patientinnen und Patienten konnten sowohl beim direkten Vergleich der BMD als auch anhand der Häufigkeit von Osteoporose und Osteopenie keine erhoben werden, dies dürfte vorrangig auf die kleine Testgruppe zurückzuführen sein. Zwar ist die Ausbildung dieser Komplikation als eigenständiger Prozess aufzufassen (59), dennoch sollte der Einfluss der Sexualhormone nicht unterbewertet werden. Durchaus kann das Vorliegen eines Hypogonadismus mit der Reduktion der Knochenmineraldichte einhergehen (21, 50).

Unter den weiblichen Probandinnen konnte keine mit einer Pathologie der Sexualhormone identifiziert werden. Für die Beurteilung einer diesbezüglichen Symptomatik wurde das inadäquate Vorhandensein oder das Fehlen einer Menses herangezogen. Dennoch ließe sich auch hier wie bei den Männern über die Definition dieser Entität streiten. Zwar wurde dem weiblichen Hypogonadismus bei hereditärer Hämochromatose in der Literatur bislang kaum die Beachtung geschenkt, die der männliche erhielt, dennoch konnte auch hier eine Prävalenz von 5,2% ermittelt werden (39). Eine Rolle dürfte natürlich auch die bereits eingeleitete Therapie gespielt haben: Der Median des Serumferritin-Gehalts der Frauen lag bei 77 ng/ml, also im Normalbereich. Es ist bekannt, dass eine Normalisierung der Serumferritin-Konzentration zu einer teilweisen bis vollständigen Remission der durch einen Hypogonadismus bedingten Symptomatik führen kann (40, 45, 46).

Eine Leberzirrhose (F4) konnte in zwei (11,8%) der 17 auswertbaren Datensätze der transienten Elastographie festgestellt werden. Umgekehrt kam in zwölf

(70,6%) keine oder nur eine milde Leberfibrose (F0/1) vor. Bei Probandinnen und Probanden, die eine manifeste Hämochromatose mit nennenswerter Eisenakkumulation vorzuweisen hatten, war laut aktueller Literatur mit einer Zirrhose-Prävalenz von 16,9% bis 28,9% zu rechnen (21, 33). Verwandte von HHC-Patientinnen und -Patienten, die ebenfalls eine C282Y-Homozygotie darlegten, zeigten wiederum zu 3,7% eine Leberzirrhose (84).

Damit war der von uns ermittelte Wert zwischen diesen beiden Ergebnissen angesiedelt. Dies war auch zu erwarten, denn auf der einen Seite wiesen unsere Teilnehmerinnen und Teilnehmer nicht die hohe Eisenakkumulation auf, wie es bei Guggenbuhl et al. und Legros et al. der Fall war (21, 33), andererseits handelte es sich dennoch um Fälle einer manifesten HHC, im Gegensatz zu den untersuchten Personen von Powell et al. (84).

Bei dem Kollektiv mit Leberzirrhose handelte es sich ausschließlich um eugonade Männer ohne Alterationen des Knochenstatus, in keiner dieser drei Beziehungen konnte jedoch Signifikanz erreicht werden. Die sechs Frauen, bei denen eine erfolgreiche Messung gelang, zeigten hingegen allesamt keine oder nur eine milde Fibrose (F0/1). Trotz des Vorliegens einer Zirrhose war kein deutlicher Unterschied der Leberenzyme (AST, ALT, GGT) zu erfassen.

Die Serumferritin-Konzentration und die Transferrin-Sättigung waren bei hoher Leberdichte zwar vergleichsweise hoch, jedoch ebenso nicht signifikant. Die Leberzirrhose gilt als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung (39) und wird deshalb assoziiert mit höheren Serumferritin-Spiegeln (21). Indessen erwies sich sowohl die AST- als auch die GGT-Konzentration bei den Männern im Vergleich zu den Frauen als deutlich gesteigert, dies dürfte sich im gehäuftem Auftreten höhergradiger hepatischer Veränderungen bei diesem Geschlecht niederschlagen haben.

In der Zirrhose-Gruppe befand sich lediglich ein Patient mit Diabetes mellitus, dadurch allein war der Anteil jedoch schon wesentlich größer als in der Kontrollgruppe. Der Diabetes mellitus gilt auch im Rahmen der hereditären Hämochromatose als bekannte Komplikation gerade bei Patientinnen und Patienten, die auch eine Leberzirrhose aufweisen (78). Häufig kommt es bei erhöhter Leberdichte parallel zu einem Übergang von einer gestörten Glucose-toleranz zu einem manifesten Diabetes mellitus (77).

Weiters exazerbiert durch eine Leberzirrhose häufig ein bereits eingetretener Hypogonadismus (45). In einer Studie von Diamond et al., in der die hypogonaden Patientinnen und Patienten zusammengefasst wurden, wiesen alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer neben dem Hypogonadismus auch eine Leberzirrhose auf (50). In unserer Studie handelte es sich hingegen bei keinem der beiden Probanden um einen mit Hypogonadismus.

30,8% der Patientinnen und Patienten wiesen in dieser Diplomarbeit eine schwere Lebersteatose (S3) auf, während derselbe Anteil diesbezüglich überhaupt keine Veränderungen (S0) zeigte.

Zum Vergleich bildeten wir eine Gruppe mit keiner bis milder Steatose (S0/1) und eine mit mäßiger bis schwerer Steatose (S2/3), wodurch beide etwa gleich viele Probandinnen und Probanden beinhalteten und sich hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung kaum unterschieden. Der Body Mass Index zeigte eine starke Neigung zu höheren Werten in der S2/3-Gruppe, sie stellte sich jedoch nicht als signifikant heraus. Hinsichtlich des Serumferritin-Gehalts konnte keine klare Assoziation hergestellt werden, auch nicht im Hinblick auf die Leberenzyme. Letztere zeigen im Rahmen einer NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease) meist einen milden bis moderaten Anstieg, jedoch schließen normale Konzentrationen eine Erkrankung nicht aus (105).

Bei lediglich neun Probandinnen und Probanden war eine qualitativ hochwertige Messung sowohl der Lebersteatose als auch der Leberfibrose möglich, deshalb konnte auch hier keine richtungsweisende Aussage getroffen werden. Es ist jedoch bekannt, dass sich eine ausgeprägte Lebersteatose in eine Leberzirrhose weiterentwickeln kann (105).

Der Diabetes mellitus gilt gemeinsam mit der Adipositas als einer der wichtigsten Risikofaktoren bei der Entstehung der NAFLD (105). Diese Entität kam jedoch in beiden Kollektiven etwa gleich häufig vor, die starke Neigung des Body Mass Index zu höheren Werten in der S2/3-Gruppe kann als beeinflussender Faktor in der Genese einer Lebersteatose betrachtet werden.

Bei sechs (23,1%) unserer 26 Probandinnen und Probanden war ein Diabetes mellitus bekannt oder wir konnten eine HbA<sub>1c</sub>-Konzentration messen, die mit einem stark erhöhten Risiko eines Diabetes mellitus verknüpft war (99). Nach der

Entdeckung des HFE-Gens fiel, wie bei vielen anderen Komplikationen auch, die Prävalenz und beträgt laut rezenter Literatur zurzeit 13 bis 23% (38, 39, 76), womit auch dieses Ergebnis in einem annähernd zu erwarteten Bereich lag.

Hier war anzumerken, dass es sich bei fünf (19,2%) von ihnen jeweils um einen tatsächlich diagnostizierten Diabetes mellitus handelte, für den letzten Fall bestand lediglich ein Verdacht. Sämtliche Testpersonen, die der Diabetes-Gruppe angehörten, waren Männer, im Unterschied zur Kontrollgruppe, in der es sich jeweils um etwa die Hälfte Männer und Frauen handelte, dadurch ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Auch McClain et al. konnten in ihrer prospektiven Studie, an der 30 Probandinnen und Probanden mit diagnostizierter HHC teilnahmen, keine Frau mit manifestem Diabetes mellitus erfassen, jedoch drei mit einer gestörten Glucosetoleranz (Männer mit Diabetes mellitus: sieben, Männer mit IGT: sechs) (77). Außerdem führten sie noch eine retrospektive Analyse über einen Teil der bis zum Studienbeginn an ihrer Klinik untersuchten C282Y-homozygoten Patientinnen und Patienten durch, die ebenfalls ein deutlich häufigeres Auftreten eines Diabetes mellitus bei männlichen Teilnehmern erbrachte (77). Die Autoren führten diese Erkenntnis auf die weniger ausgeprägte Eisenbelastung der Frauen aufgrund des physiologischen Eisenverlustes durch die Menstruation zurück (77). Allerdings machten sie keine Angaben über den Serumferritin-Gehalt bezogen auf das Geschlecht.

Zurzeit wird davon ausgegangen, dass der Diabetes mellitus im Rahmen der HHC erst durch Faktoren einer gesteigerten Insulinresistenz, wie beispielsweise Adipositas oder Leberzirrhose, entsteht und dass bis dahin die verringerte Insulinsekretion durch eine höhere Insulinsensitivität ausgeglichen wird (77-79). Bezüglich des BMI war bei uns kein nennenswerter Unterschied zu erheben, jedoch bestand in der Diabetes-Gruppe der Trend zu höhergradigen Leberfibrosegraden, der sich allerdings nicht in der Liver Stiffness niederschlug. McClain et al. konnten ein wesentlich häufigeres gemeinsames Auftreten von Diabetes mellitus und Leberzirrhose/-fibrose bei HHC-Patientinnen und -Patienten feststellen als nur Diabetes mellitus alleine, ebenso hatten Probandinnen und Probanden ihrer Diabetes-Gruppe einen deutlich höheren BMI im Vergleich zur Kontrollgruppe, während dieser in der IGT-Gruppe sogar etwas niedriger war (77). Bei Barton et al. war der Unterschied zwar nicht signifikant, trotzdem bestand eine

Neigung, die in jene Richtung ging, welche mit der von McClain et al. vergleichbar war (83).

Osteoporose oder Osteopenie traten in unserer Untersuchung zwischen den beiden Kollektiven ohne nennenswerte Differenz auf, wie es auch bei Valenti et al. der Fall war (16). Nichtsdestotrotz gilt der Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose (106).

Die leitlinienkonforme Therapie umfasst die Senkung der Serumferritin-Konzentration auf  $\leq 100$  ng/ml (20, 28). Anhand dieses Grenzwertes konnten wir zwei etwa gleich große Gruppen erstellen, die sich bezüglich Geschlechterverteilung, körperlicher Konstitution und Alter kaum unterschieden.

Die beide Patienten, bei denen sich ein Hypogonadismus präsentierte, gehörten der Gruppe  $> 100$  ng/ml an. McDermott et al. konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Serumferritin-Gehältern und dem gehäuftem Auftreten von verminderten Sexualhormonen herstellen, jedoch lagen die Konzentrationen des Serumferritins in der genannten Studie bei  $> 1500$  ng/ml (39). Außerdem ist es möglich durch die Aderlasstherapie diesen Zustand in Remission zu führen (40, 45, 46), sofern die Behandlung frühzeitig und in jungen Jahren beginnt (38, 45).

Der Knochenstatus war in beiden Testgruppen vergleichbar, auch wenn bereits gezeigt werden konnte, dass die ausgeprägte Eisenakkumulation per se für eine gesteigerte Prävalenz einer Osteoporose oder Osteopenie bei der hereditären Hämochromatose verantwortlich gemacht werden kann (16, 38, 50). Ein nicht ganz vernachlässigbarer Faktor ist die Tatsache, dass die eine Patientin, bei der wir eine Osteoporose diagnostizieren konnten und die Teil der gut therapierten Gruppe war, bereits in die Postmenopause eingetreten war und dass dieser Umstand bekanntlich mit einer erhöhten Osteoporose-Inzidenz verknüpft ist (107).

Bezüglich des Auftretens von Leberfibrose und Lebersteatose konnten in unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wenngleich beide von uns ermittelten Fälle einer Leberzirrhose (F4) zur Gruppe der schlecht therapierten Probandinnen und Probanden gehörten. Durch die allgemein niedrige Zahl an Testpersonen ließ sich kein eindeutiges Ergebnis erzielen und der hohe Anteil an nicht gut beurteilbaren VCTE™-Untersuchungen wird ebenfalls seinen Beitrag dazu geleistet haben. Trotz alledem erwies sich die AST in der Gruppe der

schlecht therapierten Patientinnen und Patienten als deutlich erhöht. Zu beachten ist jedoch, dass für die Ermittlung des Durchschnitts von AST und ALT jeweils alle 26 Werte herangezogen wurden, während bei der transienten Elastographie nur jene Messungen in die Beurteilung einfließen, die auch qualitativ hochwertig waren. Womöglich befanden sich unter den restlichen Beurteilungen noch Fälle unerkannter höhergradiger Fibrosen, die diese Diskrepanz erklären würden. Außerdem darf nicht vergessen werden, dass sich die Spannweite des Serumferritins in unserer Studie in einem relativ niedrigen Bereich bewegte und dass hepatische Veränderungen jedoch mit einer sehr hohen Eisenbelastung assoziiert sind (21, 84).

Die letzte große Untersuchung, die die Basis für eine Vielzahl an weiteren Studien darstellte, um das Wesen und die Häufigkeiten der Komplikationen der HHC zu evaluieren, war die HEIRS-Studie (Hemochromatosis and Iron Overload Screening) aus dem Jahr 2003 (108). Seit dieser Studie wurde unseres Wissens in keiner weiteren Abhandlung zu diesem Thema ein einzelnes Patientenkollektiv für alle Begleiterscheinungen herangezogen.

Aufgrund der ohnehin sehr niedrigen Probandenzahl wurde von einer einzelnen Begutachtung und dem Vergleich zwischen den verschiedenen genetischen Hintergründen abgesehen. Erwartungsgemäß waren jedoch C282Y-homozygote Patientinnen und Patienten am häufigsten vertreten (69,2%), gefolgt von der C282Y/H63D-Compound-Heterozygotie (11,5%) und der C282Y-Heterozygotie (7,7%). Bei zwei der drei Compound-heterozygoten Personen handelte es sich um erstgradige Verwandte (Mutter und Sohn). Über ganz Europa betrachtet tritt eine manifeste Hämochromatose aufgrund einer C282Y-Homozygotie in 80,6% und wegen einer C282Y/H63D-Compound-Heterozygotie in 5,3% aller Fälle auf (20), womit trotz der kleinen Probandenzahl das typische Verhältnis der genetischen Alterationen untereinander klar ersichtlich war.

Eine zentrale Limitation dieser Studie war die geringe Anzahl an Probandinnen und Probanden. Um dieses Problem zu beheben, sollte für zukünftige Untersuchungen die Kontaktaufnahme mit anderen Zentren in Betracht gezogen werden, dies wäre jedoch über den Rahmen dieser Diplomarbeit hinausgegangen.

Darüber hinaus führte der uneinheitliche Stand der Therapie in einigen Sachverhalten zu keinen klaren Ergebnissen. Um diese Angelegenheit zu lösen,

sollten in einer Studie, wie wir sie durchführten, nur neu diagnostizierte HHC-Fälle miteinbezogen werden. Dies wäre jedoch mit einem hohen und nicht vorhersehbaren Zeitaufwand verbunden und hätte ebenso unsere Möglichkeiten überschritten.

Als große Stärke dieser Arbeit ist allerdings die Erhebung des Ist-Zustandes der am Universitätsklinikum Graz behandelten Patientinnen und Patienten, der eine Beurteilung darüber ermöglicht, ob in einem Bereich noch Verbesserungspotential besteht.

Sämtliche Prävalenzen erwiesen sich in unserer Studie als vergleichbar mit jenen, die aus der aktuellen Literatur zu erheben war. Bei männlichen Teilnehmern mit Osteoporose konnten wir signifikant niedrigere Testosteron-Konzentrationen feststellen, ein Ergebnis, das die Notwendigkeit eines regelmäßigen Screenings auf das Vorliegen eines Hypogonadismus und einer Osteoporose unterstreicht. Zwar konnten wir keine nennenswerten Unterschiede zwischen den adäquat und inadäquat therapierten Probandinnen und Probanden erheben, was auf die Größe des Kollektivs zurückzuführen sein dürfte, jedoch sollten diese regelmäßigen Kontrolluntersuchungen auch bei den gut therapierten Patientinnen und Patienten nicht außer Acht gelassen werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Gozzelino R, Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1).
2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Innere Medizin.* 18. Ausgabe ed. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. London: McGraw-Hill; 2012.
3. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(9):1434-43.
4. Kurtz A, Pape HC, Silbernagl S, Bondke Persson A, Brenner B, Burckhardt G, et al. *Physiologie.* In: Kurtz A, Pape HC, Silbernagl S, editors. 7. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
5. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab.* 2013;17(3):329-41.
6. Worthen CA, Enns CA. The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body. *Front Pharmacol.* 2014;5:34.
7. Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y. Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):274-86.
8. Vujic M. Molecular basis of HFE-hemochromatosis. *Front Pharmacol.* 2014;5:42.
9. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760-9.
10. Bradley JM, Le Brun NE, Moore GR. Ferritins: furnishing proteins with iron. *J Biol Inorg Chem.* 2016;21(1):13-28.
11. Arosio P, Levi S. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(4):457-63.
12. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1275(3):161-203.
13. Zarjou A, Jeney V, Arosio P, Poli M, Zavaczki E, Balla G, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):164-72.
14. Zoller H, Henninger B. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Hemochromatosis. *Dig Dis.* 2016;34(4):364-73.
15. Core AB, Canali S, Babitt JL. Hemojuvelin and bone morphogenetic protein (BMP) signaling in iron homeostasis. *Front Pharmacol.* 2014;5:104.
16. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(4):549-55.
17. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2383-97.
18. Oppl B, Zwerina J. [Hemochromatosis]. *Z Rheumatol.* 2015;74(7):609-17.
19. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996;13(4):399-408.
20. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3-22.

21. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1809-14.
22. Datz C, Lalloz MR, Vogel W, Graziadei I, Hackl F, Vautier G, et al. Predominance of the HLA-H Cys282Tyr mutation in Austrian patients with genetic haemochromatosis. *J Hepatol.* 1997;27(5):773-9.
23. De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, Mariani R, Alberti F, Papanikolaou G, et al. Natural history of juvenile haemochromatosis. *Br J Haematol.* 2002;117(4):973-9.
24. Cazzola M, Cerani P, Rovati A, Iannone A, Claudiani G, Bergamaschi G. Juvenile genetic hemochromatosis is clinically and genetically distinct from the classical HLA-related disorder. *Blood.* 1998;92(8):2979-81.
25. Mayr R, Janecke AR, Schranz M, Griffiths WJ, Vogel W, Pietrangelo A, et al. Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings. *J Hepatol.* 2010;53(5):941-9.
26. Le Gac G, Ka C, Joubrel R, Gourlaouen I, Lehn P, Mornon JP, et al. Structure-function analysis of the human ferroportin iron exporter (SLC40A1): effect of hemochromatosis type 4 disease mutations and identification of critical residues. *Hum Mutat.* 2013;34(10):1371-80.
27. Ganz T. Hpcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:29-35, 507.
28. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(1):328-43.
29. Wibmer A, Nolz R, Trauner M, Ba-Ssalamah A. [Functional MR imaging of the liver]. *Radiologe.* 2015;55(12):1057-66.
30. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol.* 2000;33(3):485-504.
31. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol.* 2007;13(35):4755-60.
32. Wood MJ, Crawford DH, Wockner LF, Powell LW, Ramm GA. Serum Ferritin Concentration Predicts Hepatic Fibrosis Better than Hepatic Iron Concentration in Human HFE-Hemochromatosis. *Liver Int.* 2017.
33. Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Turlin B, Le Lan C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int.* 2015;35(6):1731-8.
34. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(5):1003-21.
35. Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1185-94.
36. Bergeron C, Kovacs K. Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. *Am J Pathol.* 1978;93(2):295-309.
37. Tampanaru-Sarmesiu A, Stefaneanu L, Thapar K, Kontogeorgos G, Sumi T, Kovacs K. Transferrin and transferrin receptor in human hypophysis and pituitary adenomas. *Am J Pathol.* 1998;152(2):413-22.
38. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(8):837-47.

39. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2451-5.
40. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med.* 1984;101(5):629-32.
41. Roetto A, Totaro A, Piperno A, Piga A, Longo F, Garozzo G, et al. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood.* 2001;97(9):2555-60.
42. Meyer WR, Hutchinson-Williams KA, Jones EE, DeCherney AH. Secondary hypogonadism in hemochromatosis. *Fertil Steril.* 1990;54(4):740-2.
43. Farina G, Pedrotti C, Cerani P, Rovati A, Strada E, Bergamaschi G, et al. Successful pregnancy following gonadotropin therapy in a young female with juvenile idiopathic hemochromatosis and secondary hypogonadotropic hypogonadism. *Haematologica.* 1995;80(4):335-7.
44. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:228-36.
45. Cundy T, Butler J, Bomford A, Williams R. Reversibility of hypogonadotropic hypogonadism associated with genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(6):617-20.
46. Gama R, Smith MJ, Wright J, Marks V. Hypopituitarism in primary haemochromatosis; recovery after iron depletion. *Postgrad Med J.* 1995;71(835):297-8.
47. Pawlotsky Y, Roussey M, Hany Y, Simon M, Bourel M. [Increased blood parathormone levels in idiopathic hemochromatosis]. *Nouv Presse Med.* 1974;3(28):1757-8.
48. Pawlotsky Y, Le Dantec P, Moirand R, Guggenbuhl P, Jouanolle AM, Catheline M, et al. Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):799-806.
49. Pawlotsky Y, Lancien Y, Roudier G, Hany Y, Louboutin JY, Ferrand B, et al. [Bone histomorphometry and osteo-articular manifestations of idiopathic hemochromatosis]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1979;46(2):91-9.
50. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med.* 1989;110(6):430-6.
51. El-Hajj Fuleihan G, Jüppner H. Parathyroid hormone assays and their clinical use. In: Rosen C, Mulder J, editors. *UpToDate.* UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 5, 2017).
52. Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(1):393.
53. Carroll GJ, Breidahl WH, Jazayeri J. Confirmation of two major polyarticular osteoarthritis (POA) phenotypes--differentiation on the basis of joint topography. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(7):891-5.
54. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med.* 1999;106(6):619-24.
55. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Englbrecht M, et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3792-8.
56. Carroll GJ, Breidahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):286-94.

57. Dallos T, Sahinbegovic E, Stamm T, Aigner E, Axmann R, Stadlmayr A, et al. Idiopathic hand osteoarthritis vs haemochromatosis arthropathy--a clinical, functional and radiographic study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5):910-5.
58. Richette P, Ottaviani S, Vicaut E, Bardin T. Musculoskeletal complications of hereditary hemochromatosis: a case-control study. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2145-50.
59. Jeney V. Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss. *Front Pharmacol*. 2017;8:77.
60. Conte D, Caraceni MP, Duriez J, Mandelli C, Corghi E, Cesana M, et al. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(10):1231-4.
61. Doyard M, Chappard D, Leroyer P, Roth MP, Loreal O, Guggenbuhl P. Decreased Bone Formation Explains Osteoporosis in a Genetic Mouse Model of Hemochromatosis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148292.
62. Guggenbuhl P, Fergelot P, Doyard M, Libouban H, Roth MP, Gallois Y, et al. Bone status in a mouse model of genetic hemochromatosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(8):2313-9.
63. Shen GS, Yang Q, Jian JL, Zhao GY, Liu LL, Wang X, et al. Hcpidin1 knockout mice display defects in bone microarchitecture and changes of bone formation markers. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(6):632-9.
64. de Vernejoul MC, Pointillart A, Golenzer CC, Morieux C, Bielakoff J, Modrowski D, et al. Effects of iron overload on bone remodeling in pigs. *Am J Pathol*. 1984;116(3):377-84.
65. Sun L, Guo W, Yin C, Zhang S, Qu G, Hou Y, et al. Hcpidin deficiency undermines bone load-bearing capacity through inducing iron overload. *Gene*. 2014;543(1):161-5.
66. Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, et al. *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell*. 1997;89(5):765-71.
67. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*. 1997;89(5):747-54.
68. Doyard M, Fatih N, Monnier A, Island ML, Aubry M, Leroyer P, et al. Iron excess limits *HHIP-2* gene expression and decreases osteoblastic activity in human MG-63 cells. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2435-45.
69. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2016;82:42-9.
70. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996;382(6590):448-52.
71. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol*. 2004;165(5):625-30.
72. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet*. 2003;4(8):638-49.
73. Hofbauer LC, Kuhne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004;4(3):268-75.
74. Jia P, Xu YJ, Zhang ZL, Li K, Li B, Zhang W, et al. Ferric ion could facilitate osteoclast differentiation and bone resorption through the production of reactive oxygen species. *J Orthop Res*. 2012;30(11):1843-52.
75. Ishii KA, Fumoto T, Iwai K, Takeshita S, Ito M, Shimohata N, et al. Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. *Nat Med*. 2009;15(3):259-66.

76. O'Sullivan EP, McDermott JH, Murphy MS, Sen S, Walsh CH. Declining prevalence of diabetes mellitus in hereditary haemochromatosis--the result of earlier diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(3):316-20.
77. McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia.* 2006;49(7):1661-9.
78. Barton JC, Acton RT. Diabetes in HFE Hemochromatosis. *J Diabetes Res.* 2017;2017:9826930.
79. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, et al. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology.* 2004;145(11):5305-12.
80. Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, Cetin Y. Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol.* 2008;197(2):241-9.
81. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002;277(29):25863-6.
82. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3529-40.
83. Barton JC, Barton JC, Adams PC, Acton RT. Risk Factors for Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Diabetes in 248 HFE C282Y Homozygotes Identified by Population Screening in the HEIRS Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14(2):94-101.
84. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):294-301.
85. Adams PC, Passmore L, Chakrabarti S, Reboussin DM, Acton RT, Barton JC, et al. Liver diseases in the hemochromatosis and iron overload screening study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(7):918-23; quiz 807.
86. Brunt EM. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis.* 2005;25(4):392-401.
87. Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(6):517-30.
88. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1107-19.
89. Barton JC, Leiendecker-Foster C, Reboussin DM, Adams PC, Acton RT, Eckfeldt JH, et al. Thyroid-stimulating hormone and free thyroxine levels in persons with HFE C282Y homozygosity, a common hemochromatosis genotype: the HEIRS study. *Thyroid.* 2008;18(8):831-8.
90. Murphy MS, Walsh CH. Thyroid function in haemochromatosis. *Ir J Med Sci.* 2004;173(1):27-9.
91. Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, Wemeau JL, Saudubray JM, Douillard C. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:11.
92. Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, Kushner JP. Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. *Arch Intern Med.* 1983;143(10):1890-3.
93. Schofield RS, Aranda JM, Jr., Hill JA, Streiff R. Cardiac transplantation in a patient with hereditary hemochromatosis: role of adjunctive phlebotomy and erythropoietin. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(6):696-8.

94. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
95. Kanis JA. FRAX® - Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos: Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK (Accessed on June 12, 2017); 2008 [Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=16>].
96. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-64.
97. Ahn JM, Paik YH, Kim SH, Lee JH, Cho JY, Sohn W, et al. Relationship of liver stiffness and controlled attenuation parameter measured by transient elastography with diabetes mellitus in patients with chronic liver disease. *J Korean Med Sci.* 2014;29(8):1113-9.
98. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. EAU Guidelines on Male Hypogonadism: European Association of Urology (Accessed on June 12, 2017); 2017 [Available from: <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>].
99. Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128 Suppl 2:S37-40.
100. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-28.
101. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149-63.
102. Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol Lett.* 2009;191(2-3):211-5.
103. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;66(2):100-3.
104. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166(5):495-505.
105. Sheth S, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. In: Lindor K, Robson K, editors. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on July 11, 2017).
106. Kautzky-Willer A, Abrahamian H, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F, Lechleitner M. [Sex- and gender-aspects in regard to clinical practice recommendations for pre-diabetes and diabetes]. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128 Suppl 2:S151-8.
107. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11(7):1010-8.
108. McLaren CE, Barton JC, Adams PC, Harris EL, Acton RT, Press N, et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care-based adults. *Am J Med Sci.* 2003;325(2):53-62.

# Anhang

## Anhang 1 – Standardfragebogen zu Osteoporose

### Osteoporose Anamneseblatt

Name: _____	Gewicht _____ kg, max. Gewicht _____ kg
Geboren am: _____	Größe _____ cm, max. Größe _____ cm

Ist bei Ihnen eine Osteoporose bekannt?  Ja  Nein  
 Wenn ja: seit \_\_\_\_\_ Jahren

<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
- Alter bei der 1. Regelblutung? _____ Jahre	- Libidoprobleme? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
- Alter bei der letzten Regelblutung? _____ Jahre	- Potenzprobleme? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
- Eierstöcke entfernt? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	

Osteoporose bei Mutter oder Vater bekannt?  Ja  Nein  unbekannt  
 Schenkelhalsbruch bei Mutter oder Vater aufgetreten?  Ja  Nein  unbekannt

**Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen:**

- an Schilddrüsenerkrankungen/Nebenschilddrüsenerkrankungen?  Ja  Nein
- an Magen-Darm-Erkrankungen (z.B. Mb. Crohn, Zöliakie)/Ernährungsstörung?  Ja  Nein
- an rheumatischen Erkrankungen?  Ja  Nein
- an einem Anfallsleiden (Epilepsie) / nehmen Sie deswegen Tabletten?  Ja  Nein
- an einem Diabetes mellitus?  Ja  Nein
- Einnahme von Kortisonpräparaten über 3 Monate?  Ja  Nein
- Einnahme von blutgerinnungshemmenden Medikamenten?  Ja  Nein

**Milchprodukte in Ihrer Ernährung**

- Trinken Sie täglich ca. ½ Liter Milch oder Joghurt?  Ja  Nein
- Essen Sie täglich ca. 2 Scheiben Käse?  Ja  Nein

Trinken Sie täglich mehr als 2 Gläser Alkohol?  Ja  Nein

Rauchen Sie täglich 20 Zigaretten oder mehr?  Ja  Nein  
 Wie lange schon? \_\_\_\_\_ Jahre

Haben Sie Rückenschmerzen?  Ja  Nein  
 Sind diese Rückenschmerzen neu/haben sich akut verschlechtert?  Ja  Nein

Machen Sie Gymnastik, Sport?  Ja  Nein  
 Wenn ja: wie oft pro Woche: \_\_\_\_\_

Ist Ihre Beweglichkeit eingeschränkt?  Ja  Nein

Sind Sie innerhalb des letzten Jahres gestürzt?  Ja  Nein

**Knochenbrüche**

Ort	Jahr	Ursache	Ort	Jahr	Ursache
<input type="checkbox"/> Wirbelkörper			<input type="checkbox"/> Oberarm		
<input type="checkbox"/> Oberschenkelhals			<input type="checkbox"/> Rippe		
<input type="checkbox"/> Unterarm			<input type="checkbox"/> Unterschenkel		
<input type="checkbox"/> Andere Knochen					

**Welche Medikamente nehmen Sie ein?**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Osteoporose-Therapie: \_\_\_\_\_ Seit wann? \_\_\_\_\_

Quelle: IOF, DVO, osteoporose.co.at Version 09/2014

## Anhang 2 – AMS-Fragebogen

# AMS Fragebogen zum Diagnose- und Therapiekompass Männergesundheit

Der AMS-Fragebogen zu Beschwerden im Zusammenhang mit Testosteron-Mangel<sup>1</sup>

<input type="text"/>	<input type="text"/>
Name	Vorname
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geburtsdatum	Datum der Befragung

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf mögliche Beschwerden, die Sie zur Zeit haben und wurden auf der Basis eines internationalen Standards erstellt. Kreuzen Sie bitte für jede Beschwerde an, wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine“ an.

Ihr Arzt wird Ihre Antworten mit Ihnen gemeinsam besprechen. Sie werden ihm helfen, die richtige Diagnose zu stellen. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

	keine 1	leichte 2	mittlere 3	starke 4	sehr starke 5	Punkte =
<b>Körperliches Wohlbefinden</b>						
1. Verschlechterung des allgemeinen Wohlbefindens (Gesundheitszustand, subjektives Gesundheitsempfinden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Kreuz-, Gelenk-, Glieder- und/oder Rückenschmerzen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. Starkes Schwitzen (plötzliche Schweißausbrüche, Hitzewallungen unabhängig von Belastungen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. Schlafstörungen (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, zu frühes und müdes Aufwachen, schlecht schlafen, Schlaflosigkeit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. Erhöhtes Schlafbedürfnis, häufig müde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. Körperliche Erschöpfung, Nachlassen der Tatkraft (allgemeine Leistungsminderung, fehlende Unternehmungslust; Gefühl, weniger zu schaffen und zu erreichen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. Abnahme der Muskelkraft, Schwächegefühl	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>						
8. Reizbarkeit (Aggressivität, durch Kleinigkeiten schnell aufgebracht, missgestimmt)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. Nervosität (innere Anspannung, innere Unruhe, nicht Stillsitzen können)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. Ängstlichkeit, Panikgefühle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen, Gefühl der Sinnlosigkeit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
12. Entmutigt fühlen, Totpunkt erreicht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Sexuelles Wohlbefinden</b>						
13. Gefühl, Höhepunkt des Lebens ist überschritten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
14. Verminderter Bartwuchs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
15. Nachlassen der Potenz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
16. Abnahme der Anzahl morgendlicher Erektionen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
17. Abnahme der Libido (weniger Spaß am Sex, kaum Lust auf Sexualverkehr)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>Auswertung:</b>						<b>Gesamt</b>
Gesamtpunktzahl:	17–26	27–36	37–49	>50		
Stärke der Beschwerden:	keine	wenig	mittlere	schwere		

<sup>1</sup> Hinweis für den Arzt:

Bei diesen Fragen handelt es sich um den AMS Fragebogen zu möglichen Beschwerden im Zusammenhang mit Testosteron-Mangel bei Männern (The Agings Males' Symptoms rating scale. Cultural and linguistic validation into English; Heinemann et al., The Aging Male 2001; 4 (1): 14–22).

Bei einem Ergebnis von mehr als 37 Punkten ist ein Testosteron-Check empfehlenswert.

## Anhang 3 – IIEF-EF-Fragebogen

# IIEF-EF-Fragebogen zum Diagnose- und Therapiekompass Männergesundheit

Der IIEF-EF-Fragebogen zur Qualität der erektilen Funktion<sup>1</sup>

<input type="text"/>	<input type="text"/>
Name	Vorname
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geburtsdatum	Datum der Befragung

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf mögliche Erektionsstörungen hinsichtlich Ihres Sexuallebens in den letzten sechs Monaten und wurden auf der Basis internationaler Standards erstellt. Lassen Sie bitte keine Frage aus. Jede Frage lässt nur eine Antwort zu.

Ihr Arzt wird Ihre Antworten mit Ihnen gemeinsam besprechen. So helfen Sie ihm, die richtige Diagnose zu stellen. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

**1. Wie oft waren Sie in der Lage, während sexueller Aktivität eine Erektion zu bekommen?**

- Fast nie/nie .....  1
- Gelegentlich (< 50 %) .....  2
- Öfter (ca. 50 %) .....  3
- Meistens (> 50 %) .....  4
- Fast immer/immer .....  5

**2. Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug, um in Ihre Partnerin einzudringen?**

- Fast nie/nie .....  1
- Gelegentlich (< 50 %) .....  2
- Öfter (ca. 50 %) .....  3
- Meistens (> 50 %) .....  4
- Fast immer/immer .....  5

**3. Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft waren Sie in der Lage, in Ihre Partnerin einzudringen?**

- Fast nie/nie .....  1
- Gelegentlich (< 50 %) .....  2
- Öfter (ca. 50 %) .....  3
- Meistens (> 50 %) .....  4
- Fast immer/immer .....  5

**4. Wie oft waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie in Ihre Partnerin eingedrungen waren?**

- Fast nie/nie .....  1
- Gelegentlich (< 50 %) .....  2
- Öfter (ca. 50 %) .....  3
- Meistens (> 50 %) .....  4
- Fast immer/immer .....  5

**5. Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr, Ihre Erektion bis zum Abschluss des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?**

- Extrem schwierig .....  1
- Sehr schwierig .....  2
- Schwierig .....  3
- Nicht sehr schwierig .....  4
- Kein Problem .....  5

**6. Wie würden Sie Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu halten?**

- Sehr gering .....  1
- Gering .....  2
- Mäßig .....  3
- Stark .....  4
- Sehr stark .....  5

**Auswertung:**

Gesamtpunktzahl:	6–10	11–16	17–21	22–25	26–30
Stärke der Beschwerden:	schwere Erektionsstörung	mäßige Erektionsstörung	leichte bis mäßige Erektionsstörung	leichte Erektionsstörung	Keine Erektionsstörung

<sup>1</sup> Hinweis für den Arzt:

Bei diesen Fragen handelt es sich um den IIEF-EF-Domain-Fragebogen zur Qualität der erektilen Funktion (EF) auf der Basis des IIEF (International Index of Erectile Function; Rosen RC et al., Urology 1997; 49: 822–830)

Bei einem Ergebnis von weniger als 26 Punkten liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Erektionsstörung vor.

## Anhang 4 – IPSS-Fragebogen

### Fragebogen zum Wasserlassen (IPSS = engl.: International Prostate Symptom Score)

Fragebogen zum Wasserlassen	nie	seltener als in 1 von 5 Fällen	seltener als in der Hälfte aller Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer
1. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz geleert war?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
2. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als zwei Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
3. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und neu beginnen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
4. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
5. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
6. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	<input type="checkbox"/>	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
7. Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen	nie <input type="checkbox"/>	einmal 1 Punkt	zweimal 2 Punkte	dreimal 3 Punkte	viermal 4 Punkte	fünfmal 5 Punkte

Punktzahl	Auswertung
<input type="checkbox"/> <b>0-7 Punkte</b> Die Beschwerden des unteren Harntraktes sind nach offizieller Einteilung der milden Symptomatik zugeordnet. Trotzdem sollte der Patient ein Gespräch mit seinem Arzt über dieses Thema führen und den Test nach vier Wochen wiederholen.	Zur Ermittlung des Gesamt-IPSS werden die entsprechenden Ziffern der zutreffenden Felder zusammengezählt. Das Testergebnis soll zur groben Einschätzung dienen und ersetzt nicht die Untersuchung und Diagnose eines Arztes. Der Test sollte in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Bei einer Verschlechterung des Ergebnisses ist es wichtig, bald einen Arzt aufzusuchen.
<input type="checkbox"/> <b>8-19 Punkte</b> Die Beschwerden des unteren Harntraktes sind bereits stark beeinträchtigend. Sie werden nach offizieller Einteilung der mittleren Symptomatik zugeordnet. Es sollte bald ein Arzt aufgesucht werden.	
<input type="checkbox"/> <b>20-35 Punkte</b> Die Beschwerden des unteren Harntraktes wirken sehr stark beeinträchtigend. Sie sind nach offizieller Einteilung der schweren Symptomatik zuzuordnen. Es sollte umgehend ein Arzt aufgesucht werden.	

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (kj)