

**Diplomarbeit**

**Quantitative Analyse von viszeralem, subkutanem und intermuskulärem  
Fett bei Eisenspeichererkrankungen der Leber - Gibt es eine  
Korrelation?**

**Eine retrospektive Studie**

eingereicht von

**Nigar Ahmadova**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Radiologie**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med. univ. Michael Fuchsjäger  
Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med. univ. Emina Talakić

Graz, 25 Januar 2025

## **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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 25.01.2025

Nigar Ahmadova eh.

## **Danksagungen**

Zuerst möchte ich meinem Freund meinen tiefsten Dank aussprechen. Er war während des gesamten Prozesses meine größte Stütze. Mit seiner Geduld, seinem Verständnis und seiner unermüdlichen Ermutigung hat er mich in jeder Phase dieser Arbeit begleitet. Ohne ihn hätte ich viele Herausforderungen nicht so erfolgreich meistern können.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine Familie. Sie waren immer für mich da - mit Liebe, Geduld und vor allem Vertrauen. Ihre stetige Unterstützung hat mir die Kraft gegeben, diese Arbeit zu vollenden und mich durch schwierige Phasen getragen. Ich bin ihnen unendlich dankbar für alles, was sie mir gegeben haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Betreuerin Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. Emina Talakić und meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr.med. univ. M. Fuchsjäger für die hervorragende Betreuung und fachliche Expertise. Ihre wertvolle Unterstützung und ihre konstruktiven Ratschläge haben mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen. Ebenso danke ich Dr. Marjan Puseljc für seine wertvollen Beiträge und seine engagierte Unterstützung.

Abschließend danke ich allen, die mich auf diesem Weg begleitet und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bewertung des Einflusses von ektopem Fettgewebe im intermuskulären und viszeralem Kompartiment auf den Ausmaß der Eisenüberladung bei Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose.

**Material und Methoden:** In einer retrospektiven Kohorte von 52 Patienten/Patientinnen wurde die Eisenkonzentration (LIC) in der Leber mit einem 3.0T-MRT-Scanner quantifiziert. Die  $R2^*$ -Relaxationszeiten und der Protonendichte-Fettanteil wurden für die gesamte Leber und für eine definierte Region of Interest (ROI) im rechten Leberlappen bestimmt. Die prozentualen Anteile des Gesamtkörperfetts (TF), subkutanen Fetts (SCF), intermuskulären Fetts (IMF) und viszeralen Fetts (VSF) wurden aus einer axialen Schicht in Höhe des dritten Lendenwirbels berechnet. Außerdem wurden die Verhältnisse von IMF zu VSF, IMF zu SCF und SCF zu VSF berechnet. Die Standard-Eisen-Laborparameter wurden mindestens einen Monat vor der MRT-Untersuchung erhoben.

**Ergebnisse:** Das mittlere Alter der Patienten/Patientinnen lag bei  $53,9 \pm 19,6$  [SD] Jahre (7-83 Jahre). Das intermuskuläre Fett (IMF) korrelierte positiv mit den  $R2^*$ -Werten in der ROI ( $p=0,005$ ,  $rs=0,382$ ) und der gesamten Leber ( $p=0,016$ ,  $rs=0,332$ ). Das viszerale Fett (VSF) korrelierte hingegen negativ mit den  $R2^*$ -Werten in der ROI ( $p<0,001$ ,  $rs=-0,488$ ) und der gesamten Leber ( $p<0,001$ ,  $rs=-0,459$ ). Positive Korrelationen bestanden auch zwischen dem Verhältnis von IMF zu VSF und den  $R2^*$ -Werten in der ROI ( $p=0,003$ ,  $rs=0,400$ ) sowie in der gesamten Leber ( $p=0,008$ ,  $rs=0,364$ ). Die Ferritinwerte korrelierten positiv mit den aus der ROI berechneten  $R2^*$ -Werten ( $p=0,002$ ,  $rs=0,417$ ) und dem Gesamtlebervolumen ( $p=0,004$ ,  $rs=0,397$ ).

**Schlussfolgerung:** Intermuskuläres und viszerales Fettgewebe beeinflussen signifikant den Ausmaß der Eisenüberladung bei Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose.

**Schlüsselwörter:** Hämochromatose, Eisenstoffwechselstörung, Körperfettverteilung, Magnetresonanztomographie

## Abstract

**Purpose:** To assess the role of ectopic intermuscular and visceral fat in influencing the severity of iron overload in individuals diagnosed with haemochromatosis.

**Material and Methods:** This study included a retrospective cohort of 52 patients who underwent liver iron concentration (LIC) assessment using a 3.0T MRI scanner. R2\* relaxation times and proton density fat fraction (PDFF) were measured throughout the liver and specifically within a region of interest (ROI) in the right lobe. Fat percentages for total body fat (TF), subcutaneous fat (SCF), intermuscular fat (IMF) and visceral fat (VSF) were calculated from an axial MRI slice at the third lumbar vertebral level. Ratios between IMF and VSF, IMF and SCF, and SCF and VSF were also determined. Standard iron-related laboratory tests were performed at least one month before the MRI scan.

**Results:** The mean age of the participants was  $53.9 \pm 19.6$  years (range: 7-83 years). A positive correlation was found between IMF and R2\* values both in the ROI ( $p=0.005$ ,  $rs=0.382$ ) and in the whole liver ( $p=0.016$ ,  $rs=0.332$ ). On the other hand, VSF showed a negative correlation with R2\* values both in the ROI ( $p<0.001$ ,  $rs=-0.488$ ) and in the whole liver ( $p<0.001$ ,  $rs=-0.459$ ). A positive relationship was also observed between IMF to VSF ratio and R2\* values in both the ROI ( $p=0.003$ ,  $rs=0.400$ ) and the whole liver ( $p=0.008$ ,  $rs=0.364$ ). Ferritin levels were positively correlated with R2\* values in both ROI ( $p=0.002$ ,  $rs=0.417$ ) and total liver volume ( $p=0.004$ ,  $rs=0.397$ ).

**Conclusion:** The presence of intermuscular and visceral adipose tissue plays a significant role in the extent of iron overload in patients with haemochromatosis.

**Keywords:** Haemochromatosis, Iron Metabolism Disorders, Body Fat Distribution, Magnetic Resonance Imaging

## **Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

„Impact of Intermuscular and Visceral Adipose Tissue on Iron Overload in Hemochromatosis Patients: A Retrospective MRI Study“

**Autoren:**

Marijan Pušeljić, Vanessa Stadlbauer, Nigar Ahmadova, Maximilian Pohl, Michaela Kopetzky, Ann-Katrin Kaufmann-Bühler, Nikolaus Watzinger, Jasminka Igrac, Michael Fuchsjäger & Emina Talakić

**Zeitschrift / Journal:**

La radiologia medica

**Jahr der Veröffentlichung:**

22.11.2024

**DOI / Link:**

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11547-024-01930-8>

# Inhaltsverzeichnis

## Inhalt

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract .....	5
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen (bei Bedarf).....	6
Inhaltsverzeichnis.....	7
Abkürzungen und deren Erklärung .....	10
Abbildungsverzeichnis .....	13
Tabellenverzeichnis .....	14
1. Einleitung.....	15
1.1 Definition.....	15
1.2 Epidemiologie.....	16
1.2.1 Prävalenz der p.C282Y-Mutation in Nordeuropa .....	16
1.2.2 Prävalenz in den USA und Kanada.....	16
1.2.3 Prävalenz in Irland und Europa.....	16
1.2.4 Prävalenz von Eisenstoffwechselstörungen nach geographischer Region .....	17
1.3 Symptomatik.....	17
1.4 Pathophysiologie .....	18
1.4.1 Eisenhomöostase .....	18
1.4.2 Funktion und Bedeutung von Heparin für die Eisenhomöostase	20
1.5 Die Rolle des Fettgewebes in der Pathophysiologie der Hämochromatose: Der Einfluss von Adipositas auf die Eisenregulation....	22
1.6 Genetische Formen der hereditären Hämochromatosen .....	26
1.6.1 HFE-assoziierte Hämochromatose.....	26
1.6.2 Nicht-HFE-assoziierte Hämochromatose .....	27
1.7 Diagnosestellung der Hämochromatose.....	29
1.7.1 Labordiagnostik der Hämochromatose: Rolle von Ferritin, Transferrinsättigung und genetischen Markern .....	31

1.7.2	Leberbiopsie.....	34
1.7.3	Computer Tomographie (CT).....	37
1.8	MRT zur Analyse der Fettverteilung und Eisenbelastung/ Mechanismen der MRT-Erkennung und -Quantifizierung bei Lebereisenüberladung .....	38
1.8.1	MRT-Gerät: Funktionsweise im Überblick.....	39
1.8.2	MRT als indirekte Methode zur Bestimmung des Eisengehaltes im Gewebe.....	40
1.8.3	SIR-Methoden (Signal Intensity Ratio) .....	42
1.8.4	R2-Relaxometrie .....	44
1.8.5	R2*-Relaxometrie .....	47
1.9	Therapie.....	48
1.9.1	Aderlass (Phlebotomie).....	48
1.9.2	Eisenchelation .....	53
1.9.3	Ernährungsanpassung.....	54
1.9.4	Überwachung und Kontrolle.....	55
1.10	Folgen.....	55
1.11	Zielsetzung und wissenschaftliche Relevanz der Studie.....	57
2.	Methoden .....	58
2.1	Studienaufbau / Studiendesign .....	58
2.2	MRT-Protokoll.....	58
2.3	Analyse der MRT-Bilder .....	60
2.4	Analyse der Fettkompartimente .....	60
2.5	Klinische und laborchemische Daten.....	61
2.6	Statistische Auswertung .....	62
3.	Ergebnisse .....	62
3.1	Eigenschaften der Studiengruppe.....	62
3.2	Einfluss des Körperfetts auf die Lebereisenkonzentration.....	66
3.3	Ergebnisse der Eisen-Laborwerte.....	71
3.4	Auswirkungen des Typs der Hämochromatose.....	71
3.5	Lebersteatose .....	72
3.6	Lebermorphologie .....	72

4. Diskussion.....	73
5. Schlussfolgerung.....	76
6. Literaturverzeichnis .....	78

## Abkürzungen und deren Erklärung

AH	Acquired Hemochromatosis
AASH	Alcohol-Associated Steatohepatitis
ALT	Alanine Transaminase
AP	Alkaline Phosphatase
AST	Aspartate Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BMP2	Bone Morphogenetic Protein 2
BMP6	Bone Morphogenetic Protein 6
CC	Craniocaudal
CI	Confidence Interval
CRL	Caudate-to-right lobe ratio
CRP	C-reactive protein
CT	Computed Tomography
CVD	Cardiovascular Disease
DFO	Deferoxamine
DFP	Deferiprone
DFX	Deferasirox
DMT1	Divalent Metal Transporter 1
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ET	Essential Thrombocythemia
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
FPN	Ferroportin
FPN1	Ferroportin 1

FS	Fat Suppression
GGT	Gamma-glutamyl Transferase
HAMP	Hepcidin Antimicrobial Peptide
HASTE	Half Fourier Single-shot Turbo spin-Echo
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HEIRS	Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study
HFE	Human homeostatic iron regulator protein
HFE2	Hemojuvelin
HH	Hereditary Hemochromatosis
HIC	Hepatic Iron Concentration
HII	Hepatic Iron Index
HJV	Hemojuvelin
IDW	Iron dry weight
IL	Interleukin
IMF	Intermuscular Fat
JH	Juvenile Hemochromatosis
KI	Künstliche Intelligenz / Konfidenz Interval
LIC	Liver Iron Concentration
MAGNETOM	Ein Markenname für MRT-Geräte von Siemens
MASH	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
MD	Mean Difference
ML	Mediolateral

MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
PCT	Procalcitonin
PDFF	Proton Density Fat Fraction
QQ-Plot	Quantile-Quantile-Plot
RF	Radiofrequency
ROI	Region of Interest
SCF	Subcutaneous Fat
SD	Standarddeviation
SF	Serum Ferritin
SIR	Signal Intensity Ratio
SMAD	SMAD proteins
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TE	Echo Time
TF	Transferrin
TFR1	Transferrin Receptor 1
TFR2	Transferrin Receptor 2
TNF	Tumor Necrosis Factor
TS	Transferrin Saturation
UIBC	Unsaturated Iron Binding Capacity
VAI	Visceral Adiposity Index
VIBE	Volumetric Interpolated Breath-hold Sequence
VCF	Visceral Fat

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Beispiel für die Segmentierung des Körperfettkompartiments. ....	61
<b>Abbildung 2.</b> Flussdiagramm der Studie .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Abbildung 3.</b> Korrelation zwischen IMF und VSF in R2*-Werten, berechnet aus einer ROI im rechten Lappen und dem gesamten segmentierten Lebervolumen. ....	70
<b>Abbildung 4.</b> Korrelation zwischen den Verhältnissen IMF-VSF und SCF-IMF zu R2*-Werten, berechnet aus einer ROI im rechten Lappen und dem gesamten segmentierten Lebervolumen.....	71

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1.</b> Detaillierte Scan-Parameter, die in unserem LIC-Protokoll verwendet werden.	59
<b>Tabelle 2.</b> Baseline-Merkmale der Studienpopulation.....	66
<b>Tabelle 3.</b> Prozentsätze der Körperfettverteilung, Standardwerte der Eisenlaborparameter und R2*-Relaxationszeiten aus dem LIC-MRT-Scan unserer Studienpopulation .....	69
<b>Tabelle 4.</b> Ergebnisse der durchgeführten Spearman-Korrelationsanalyse zwischen PDFF, R2*-Werten, Körperfettzusammensetzung und Standard-Eisen-Laborparametern .....	69

# Einleitung

## 1.1 Definition

Eisenspeicherkrankheiten, oft mit dem Begriff Hämochromatose gleichgesetzt, umfassen eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die durch einen systemischen Eisenüberschuss und daraus resultierende eiseninduzierte Organschäden gekennzeichnet sind. Langfristig können sie zu schwerwiegenden Organfunktionsstörungen führen (1).

Der Begriff „Hämochromatose“ wurde im 19. Jahrhundert geprägt, als französische Ärzte/Ärztinnen unter der Leitung von Armand Trousseau eine Kombination von Diabetes und Leberzirrhose beschrieben, die mit einer auffälligen bronzefarbenen Hautverfärbung einherging. Aufgrund dieser Beobachtungen stellte der deutsche Arzt Friedrich Daniel von Recklinghausen die Hypothese auf, dass eine im Blut zirkulierende Substanz, die er mit der Vorsilbe „hemo-“ bezeichnete, für die Pigmentierung der Haut und die Schädigung der Organe verantwortlich sei. Diese Hypothese führte zur Bezeichnung „Hämochromatose“, die auf eine Eisenablagerung („-chromatosis“) im Körper hinweist. Diese frühen Theorien legten den Grundstein für das spätere Verständnis der hereditären Hämochromatose (HH), einer genetisch bedingten Erkrankung, die durch eine übermäßige Anhäufung von Eisen in verschiedenen Organen gekennzeichnet ist (2).

Die primären Formen der Hämochromatose beruhen auf genetischen Mutationen in Proteinen, die eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Eisenstoffwechsels spielen. Die hereditäre Hämochromatose (HH) kann in HFE-bedingte (Eng. Human homeostatic iron regulator protein, HFE) und nicht-HFE-bedingte Hämochromatosen unterteilt werden (2,3). Dazu gehören insbesondere Mutationen im HFE-Gen, das für den humanen Eisenregulator verantwortlich ist, sowie in weiteren relevanten Genen wie Tfr2 (kodiert den Transferrinrezeptor 2), HJV (auch als HFE2 bekannt, kodiert Hemojuvelin), HAMP (kodiert Hepsidin) und durch Gain-of-function-Mutationen im SLC40A1-Gen (auch als FPN1 bekannt, kodiert Ferroportin), die ebenfalls zur Entstehung dieser Erkrankung beitragen (2,4).

Sekundäre Formen der Eisenüberladung, die auch als erworbene Hämochromatose (engl. Acquired Hemochromatosis, AH) bezeichnet werden, sind auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Dazu gehören:

- Hämatologische Erkrankungen wie Thalassämie, hämolytische Anämien oder Sichelzellanämie.
- Chronische Lebererkrankungen wie Hepatitis C, nicht-alkoholische Fettleber (Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) oder alkoholische Fettleber (Alcohol-associated Steatohepatitis, AASH).
- Iatrogene Faktoren wie wiederholte Bluttransfusionen oder langjährige Hämodialyse.

Darüber hinaus können seltene Erkrankungen wie Aceruloplasminämie oder neonatale Hämochromatose zur Entwicklung einer sekundären Eisenüberladung beitragen (5-7).

## **1.2 Epidemiologie**

### **1.2.1 Prävalenz der p.C282Y-Mutation in Nordeuropa**

Die Mutation p.C282Y ist die häufigste Variante des HFE-Gens und führt zu einem Austausch von Guanin durch Adenin an Position 845 und auf Proteinebene zu einem Austausch von Cystein durch Tyrosin an Position 282. Die Erkrankung tritt in Nordeuropa überraschend häufig auf, schwere Komplikationen wie Organschäden sind jedoch selten. Etwa einer von 200 bis 250 Menschen trägt die Mutation auf beiden Kopien des Gens (homozygot), etwa einer von 8 bis 12 Menschen trägt sie auf einer Kopie des Gens (heterozygot) (3,8).

### **1.2.2 Prävalenz in den USA und Kanada**

Die HEIRS-Studie, an der 100.000 Personen aus den USA und Kanada teilnahmen, analysierte die Häufigkeit der C282Y-Homozygotie in verschiedenen ethnischen Gruppen. Die Mutation wurde am häufigsten bei nicht-hispanischen weißen Personen gefunden, wobei 0,44% der untersuchten Personen homozygot waren. Bei amerikanischen Ureinwohnern lag die Prävalenz bei 0,11 %, bei Hispanoamerikanern bei 0,027 % und bei Schwarzen bei 0,014 %. In asiatischen und pazifischen Populationen wurde die Mutation sehr selten beobachtet und hatte daher keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse (9).

### **1.2.3 Prävalenz in Irland und Europa**

In Irland beträgt die Prävalenz der C282Y-Homozygotie bei 1,2 % und damit deutlich über dem europäischen Durchschnitt von 0,4 %. Heterozygotie tritt in Europa bei etwa 9,2 % der Bevölkerung auf (8,10).

#### **1.2.4 Prävalenz von Eisenstoffwechselstörungen nach geographischer Region**

In Afrika südlich der Sahara ist eine Form der Eisenüberladung weit verbreitet, die als „Bantu-Siderose“ oder diätetische Eisenüberladung bezeichnet wird. Diese betrifft bis zu 20 % der Bevölkerung, insbesondere Männer, die traditionell Bier aus Stahltrommeln trinken (11).

Darüber hinaus gibt es seltene Genmutationen, die mit Störungen des Eisenstoffwechsels in Verbindung gebracht werden. Mutationen in den Genen TFR2, HJV und HAMP treten vor allem in europäischen Populationen auf, während Varianten des Gens SLC40A1 am häufigsten in afrikanischen Populationen vorkommen (12).

Im Gegensatz dazu wurden in Asien, auf dem indischen Subkontinent, in Afrika und im Nahen Osten keine signifikanten Fälle von C282Y-Homozygotie gefunden, was auf eine geringe Prävalenz dieser Mutation in diesen Regionen hinweist (8).

### **1.3 Symptomatik**

Bei vielen Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose bleiben die Symptome über einen langen Zeitraum unbemerkt. In der Regel manifestiert sich die HFE-assoziierte Hämochromatose erst im Alter zwischen 30 und 40 Lebensjahr, wobei die Symptome anfangs oft unspezifisch sind und verschiedene Organsysteme betreffen können. Die Erkrankung tritt signifikant häufiger bei Männern auf, und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. Dies ist auf die allmähliche Anreicherung von Eisen im Körper über die Jahre zurückzuführen ist (13).

Die häufigsten Symptome der Hämochromatose sind eine charakteristische graubraune Hautverfärbung, die als Melanodermie bezeichnet wird, sowie allgemeine Schwäche und chronische Müdigkeit. Diese auffällige Hauterscheinung geht häufig mit trockener Haut und typischen Nagelveränderungen einher, wie Weißverfärbungen, abgeflachten Nägeln oder so genannten Löffelnägeln (Koilonychie), bei denen die Nägel dünn sind und sich nach innen wölben (13,14).

Osteoporose, Gelenkschmerzen und Arthritis können frühe Symptome der hereditären Hämochromatose sein. Bei etwa 25-34 % der HH-Patienten/-Patientinnen wird eine Osteoporose diagnostiziert, häufig bereits in frühen Krankheitsstadien ohne andere viszerale

Komplikationen. Unbemerkte Wirbelkörperfrakturen können das erste Anzeichen der Erkrankung sein. Häufig sind auch Gelenkschmerzen, insbesondere in den Mittelhandgelenken, die meist mit einer Eisenüberladung des Körpers einhergehen. Diese Symptome werden nicht durch Begleiterkrankungen wie Alkoholmissbrauch oder Hypogonadismus verursacht, sondern sind eine direkte Folge der Eisenüberladung (15).

## 1.4 Pathophysiologie

### 1.4.1 Eisenhomöostase

Eisen ist ein essenzielles Spurenelement, das in zentralen biologischen Prozessen wie der Zellatmung, der DNA-Synthese und der Zellproliferation eine entscheidende Rolle spielt. Es unterstützt den Elektronentransfer und die Sauerstofffreisetzung in Redoxreaktionen, die für den normalen Zellstoffwechsel unerlässlich sind. Diese Reaktionen können jedoch auch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies fördern, die in hohen Konzentrationen zelltoxisch sind. Oxidativer Stress, der durch überschüssiges Eisen ausgelöst wird, gilt als möglicher Faktor für die Entstehung verschiedener Stoffwechselstörungen. Dazu gehören die nicht-alkoholische Fettleber (Steatose), die Fibrose, die gestörte Glukoseverwertung und die Dyslipidämie.

Um die Eisenhomöostase aufrechtzuerhalten und eine optimale Funktion der Stoffwechselprozesse zu gewährleisten, ist ein genaues Gleichgewicht zwischen Eisenaufnahme, -speicherung und -verwertung erforderlich. Dieses fein ausbalancierte System schützt den Körper vor den potenziell schädlichen Auswirkungen eines Eisenüberschusses (16).

Nahrungseisen tritt in zwei Hauptformen auf: Hämeisen (ca. 10%) und Nicht-Hämeisen (ca. 90%). Nicht-Häm-Eisen liegt überwiegend in der oxidierten Form  $\text{Fe}^{3+}$  vor. Bei der Aufnahme dieses Eisens spielt das Enzym duodenales Cytochrom b (Dcytb), eine Ferrereduktase im Bürstensaum des Duodenum, eine zentrale Rolle. Es reduziert  $\text{Fe}^{3+}$  zu  $\text{Fe}^{2+}$ , das dann über den divalenten Metalltransporter 1 (DMT1) in die Enterozyten aufgenommen wird. Die Expression von DMT1 wird durch den Eisenbedarf des Körpers reguliert.

Häm-Eisen hingegen wird über spezifische Transportproteine in die Enterozyten aufgenommen. Dort setzt die Hämoxygenase das an Häm gebundene Eisen als  $\text{Fe}^{2+}$  frei. Es

wird angenommen, dass dieses Eisen den gleichen Transportweg nimmt wie das Nicht-Häm-Eisen.

Nach der Aufnahme in die Enterozyten stehen dem Eisen zwei Wege offen: Es kann intrazellulär als Ferritin gespeichert oder über Ferroportin 1 (FPN) ins Plasma freigesetzt werden. Im Plasma bindet es an Transferrin, das den weiteren Transport des Eisens in den Blutkreislauf übernimmt (17).

Das in den Enterozyten gespeicherte Eisen wird als  $\text{Fe}^{2+}$  an Ferritin gebunden, wo es in inaktiver, reduzierter Form verbleibt. Bei Bedarf kann dieses Eisen durch Abbau von Ferritin mobilisiert und in die Blutzirkulation abgegeben werden. Bevor  $\text{Fe}^{2+}$  jedoch an Transferrin binden kann, wird es durch die Wirkung zweier Enzyme oxidiert: Hephästin, das an der basolateralen Membran der Darmzellen lokalisiert ist, und Ceruloplasmin, das im Plasma vorkommt. Diese Enzyme wandeln  $\text{Fe}^{2+}$  in  $\text{Fe}^{3+}$  um, wodurch es für die Bindung an Transferrin und den Weitertransport im Blut geeignet wird (7).

In der Leber bindet der Transferrin-Ferric-Eisen-Komplex an den Transferrinrezeptor 1 (TFR1) und wird durch rezeptorvermittelte Endozytose in die Zelle aufgenommen. Diese Bindung hat zwei wichtige Effekte: Zum einen führt die Ansäuerung innerhalb der Endosomen zur Freisetzung von  $\text{Fe}^{3+}$ , welches dann durch den divalenten Metallionen-Transporter 1 (DMT1) und den Zinktransporter ZIP14 in das Zytoplasma transportiert wird. Das freigesetzte  $\text{Fe}^{3+}$  wird von der Zelle für verschiedene Stoffwechselprozesse genutzt, während gleichzeitig das HFE-Protein vom TFR1-HFE-Komplex dissoziiert. Das auf Chromosom 6p kodierte HFE-Protein ist Bestandteil des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Klasse I und spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Hefcidinproduktion.

Das freigesetzte HFE-Protein bindet an den Transferrin-Rezeptor 2 (TFR2), was die Stabilisierung und Aktivierung des Knochenmorphogenese-Proteins 6 (BMP6) verstärkt. Diese Aktivierung führt zur Phosphorylierung der SMAD-Proteine 1, 5 und 8, die dann zusammen mit SMAD4 an den proximalen Promotor des HAMP-Gens binden. Dies führt zu einer verstärkten Expression des HAMP-Gens und damit zu einer erhöhten Synthese von Hefcidin, das eine zentrale Rolle bei der Regulation des systemischen Eisenstoffwechsels spielt. Hefcidin kontrolliert die Eisenhomöostase, indem es den Eisenexport aus den Zellen reguliert (18-20).

Ein gesunder junger Mensch verliert täglich etwa 1 bis 2 mg Eisen über die Haut und den Magen-Darm-Trakt. Bei Frauen ist der Eisenverlust tendenziell höher, da sie durch die Menstruation durchschnittlich 0,5 bis 1 mg mehr Eisen ausscheiden als Männer (21).

Um eine ausreichende Hämostase zu erreichen, müssen täglich nur 1 bis 3 mg Eisen über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden (22). Insgesamt befinden sich 2 bis 4 g Eisen im Körper, wovon 80 % im Hämoglobin enthalten sind. (23).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der menschliche Körper keinen physiologischen Mechanismus zur Ausscheidung von aufgenommenem Eisen besitzt und stattdessen auf eine Regulierung der Eisenabsorption im Dünndarm angewiesen ist (24).

#### **1.4.2 Funktion und Bedeutung von Hepcidin für die Eisenhomöostase**

Eisen spielt eine wesentliche Rolle beim Sauerstofftransport und ist sowohl für Hämoglobin und Myoglobin als auch für die Elektronentransportkette essenziell. Damit während der Erythropoese genügend Eisen für die Hämoglobinsynthese zur Verfügung steht, ohne dass es zu einer schädlichen Eisenüberladung kommt, muss der Eisenspiegel im Blut genau reguliert werden. Diese zentrale Steuerung erfolgt durch das Hormon Hepcidin (25).

Hepcidin ist ein kleines, aus 25 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, das von den Leberzellen (Hepatozyten) gebildet wird. Es reguliert den Eisenfluss ins Blut, indem es die Aufnahme von Eisen aus der Nahrung im Dünndarm, die Freisetzung von recyceltem Eisen aus den Makrophagen und die Abgabe von gespeichertem Eisen aus den Hepatozyten hemmt. Die Regulation erfolgt über eine klassische Rückkopplungsschleife, in der Eisen und Hepcidin eng miteinander interagieren, um ein Gleichgewicht zu gewährleisten (25).

Hepcidin fungiert als zentrales Kommunikationsmittel zwischen der Leber, dem wichtigsten Eisenspeicher, und dem Duodenum, wo die Eisenresorption stattfindet. Die Synthese von Hepcidin erfolgt hauptsächlich in den Hepatozyten, den Leberzellen. Die Regulation der Hepcidin-Expression wird durch ein fein abgestimmtes Zusammenspiel verschiedener Proteine in den Leberzellen gesteuert. Zu diesen regulatorischen Proteinen gehören das HFE-Protein, der Transferrinrezeptor 2 (TfR2), Haemojuvelin (HJV), das Knochenmorphogenetische Protein 6 (BMP6), Matriptase-2 und Transferrin (Tf). Das Gen für Hepcidin (HAMP) liegt auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q13) (26).

Das vom HAMP-Gen produzierte Preprohepcidin ist ein Peptid aus 84 Aminosäuren, das hauptsächlich in den Leberzellen synthetisiert wird. Nach seiner Bildung wird Preprohormon enzymatisch in Prohormon umgewandelt, das dann zur aktiven Form von Heparidin weiterverarbeitet wird (27).

Eine homozygote Mutation im HAMP-Gen, die zu einer reduzierten Heparidinproduktion führt, ist in 80-90 % der Fälle für das Auftreten der Hämochromatose verantwortlich (28)(24). Nachdem Heparidin aus den Hepatozyten in den Blutkreislauf freigesetzt wurde, spielt es eine zentrale Rolle bei der Regulierung der Eisenkonzentration im Plasma, indem es mit Ferroportin-1 interagiert. Ferroportin, ein Protein, das den Eisentransport in Zellen ermöglicht, kommt vor allem in Makrophagen und Enterozyten vor. Heparidin hemmt den Eisenfluss aus den Zellen, indem es nicht nur direkt an Ferroportin bindet, sondern auch eine strukturelle Veränderung des Proteins hervorruft. Diese Veränderung führt dazu, dass Ferroportin markiert wird, um abgebaut zu werden, wodurch die Eisensfreisetzung gestoppt wird. Besonders betroffen sind duodenale Enterozyten, die für die Aufnahme von Nahrungseisen zuständig sind, sowie Makrophagen, die Eisen aus dem Abbau von Erythrozyten speichern. Wenn Ferroportin abgebaut wird, reduziert sich sowohl die Aufnahme von Eisen aus der Nahrung als auch die Freisetzung von Eisen aus den Speichern der Makrophagen. In der Folge führt dieser Verlust des Eisentransports in den Blutkreislauf zu einer Hypoferämie, da das im Plasma verfügbare Eisen vor allem für die Hämoglobinsynthese in den Erythrozytenvorläufern genutzt wird (29,30).

Die Expression des Heparidin-Gens unterliegt einer Vielzahl von Einflussfaktoren. Bei Eisenüberladung wird die Synthese von Heparidin gesteigert, bei Anämie und Hypoxie dagegen vermindert. Darüber hinaus führt eine Entzündungsreaktion zu einer signifikanten Erhöhung der Heparidinproduktion, was eine Eisenretention in Makrophagen, eine Abnahme der Plasmaeisenkonzentration und eine eisenrestriktive Erythropoese zur Folge hat. Letztere ist charakteristisch für die entzündliche Anämie, die häufig bei chronischen Erkrankungen auftritt (26).

Erythroferron ist ein Hormon, das während der Erythropoese von den Erythroblasten synthetisiert wird und die Expression des Heparidin-Gens hemmt. Sowohl Erythroferron als auch Hypoxie signalisieren einen erhöhten Eisenbedarf, der für die Produktion neuer Hämoglobinmoleküle notwendig ist (31).

Transferrin, ein eisenbindendes Transportprotein im Blut, kann die Produktion von Hepcidin stimulieren. Dies deutet darauf hin, dass die Eisenspiegel im Serum ausreichend sind und eine Freisetzung von Eisen aus intrazellulären Speichern derzeit nicht notwendig ist (30).

Bei Entzündungsreaktionen kommt es zu einer Hochregulation von Hepcidin, die vor allem durch das von verschiedenen Zelltypen sezernierte proinflammatorische Zytokin IL-6 vermittelt wird. Dieser Anstieg des Hepcidin-Spiegels führt zu einer signifikanten Reduktion der Serumeisenkonzentration. Ein vermindertes Eisenangebot im Serum erschwert es pathogenen Mikroorganismen, auf die Eisenreserven des Wirts zuzugreifen und diese für ihr Wachstum zu nutzen. Hepcidin übernimmt in diesem Zusammenhang eine entscheidende regulatorische Funktion, die sowohl die Immunantwort als auch die hämatologische Homöostase maßgeblich beeinflusst (32).

Während der Schwangerschaft, insbesondere im zweiten und dritten Trimenon, wird die Hepcidinproduktion stark herunterreguliert, um den erhöhten Eisenbedarf für die fetale Entwicklung und die gesteigerte mütterliche Erythropoese zu decken. Es wird vermutet, dass die Plazenta als primäre Signalquelle für diese Suppression fungiert, obwohl der zugrundeliegende molekulare Mechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist (33).

## **1.5 Die Rolle des Fettgewebes in der Pathophysiologie der**

### **Hämochromatose: Der Einfluss von Adipositas auf die**

#### **Eisenregulation**

Adipositas wird heute als globales Gesundheitsproblem angesehen und ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes (T2DM), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD), Störungen des Immunsystems und nicht-alkoholische Fettleber (MASH). Darüber hinaus wird Adipositas mit einer erhöhten Inzidenz bestimmter Krebsarten in Verbindung gebracht. Insgesamt führt Adipositas zu einer deutlich verminderten Lebensqualität, einer kürzeren Lebenserwartung und steigenden Gesundheitskosten.

Die Pathophysiologie der Adipositas ist komplex und ähnelt der des biologischen Alterns, so dass sie nicht einfach als Ergebnis eines Ungleichgewichts zwischen Kalorienaufnahme und -verbrauch angesehen werden kann. Adipöse Menschen leiden vielmehr an einer

Vielzahl von Stoffwechselstörungen wie oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion, Störungen der Immunabwehr und chronischer Entzündung.

Adipositas führt zu einem chronischen Entzündungszustand, der das angeborene Immunsystem dauerhaft aktiviert. Übermäßige Nahrungsaufnahme und die daraus resultierende Fettansammlung führen zu einer Umprogrammierung der Immunzellen im Gewebe in einen entzündungsfördernden Zustand. Dies führt zu einer vermehrten Ausschüttung von entzündungsfördernden Substanzen wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6). Diese anhaltende Entzündung wird als ein zentraler Faktor bei der Entstehung von Stoffwechselerkrankungen im Zusammenhang mit Adipositas angesehen (34).

Seit den 1960er Jahren ist bekannt, dass Menschen mit Adipositas tendenziell niedrigere Serumeisenwerte aufweisen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche ein signifikant erhöhtes Risiko für Eisenmangel haben, wobei die Prävalenz des Eisenmangels mit dem Anstieg des Body Mass Index (BMI) korreliert. Bei Schwangeren mit Adipositas wird im letzten Trimenon eine verminderte Eisenresorption beobachtet, was zu verminderten Eisenspeichern bei Neugeborenen im Alter von sechs Monaten führen kann. Auch bei Erwachsenen mit Adipositas wurde ein erhöhtes Risiko für Eisenmangel festgestellt, insbesondere bei Patienten/Patientinnen, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Eisenmangel bei Adipositas nicht ausschließlich auf Ernährungsdefizite zurückzuführen ist, sondern möglicherweise durch veränderte physiologische Mechanismen begünstigt wird. Darüber hinaus weisen Personen mit Adipositas erhöhte Hepcidinspiegel auf, die in direktem Zusammenhang mit dem BMI stehen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die reduzierten Serumeisenwerte nicht nur durch Verdünnungseffekte oder Ernährungseinflüsse, sondern auch durch Hepcidin-vermittelte Störungen des Eisenstoffwechsels erklärt werden können (6).

Studien haben gezeigt, dass Menschen mit einem höheren Body-Mass-Index (BMI) in der Regel auch höhere Hepcidinwerte im Blut haben als normalgewichtige Personen. Interessanterweise konnte auch gezeigt werden, dass der Verlust von Fettmasse dazu beiträgt, diese Hepcidinwerte auf ein normales Niveau zu senken, was gleichzeitig die Eisenaufnahme verbessert. Es gibt jedoch nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Körperfettanteil und Eisenstatus genau untersucht haben. Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein höherer Körperfettanteil, gemessen mit der Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie, mit höheren Hepcidinwerten korreliert (35,36).

Der Body-Mass-Index (BMI) ist jedoch kein genaues Maß für die Beziehung zwischen Fettgewebe und Eisenhomöostase. Relativ wenige Studien haben den Zusammenhang zwischen Körperfettanteil, Fettverteilung und Eisenspeicherung im Körper untersucht. Es gibt Hinweise darauf, dass ein erhöhter Körperfettanteil mit signifikant erhöhten Hepcidinspiegeln, Hyperferritinämie, verminderter Transferrinsättigung und einer höheren Prävalenz von Anämie einhergeht. Diese Effekte könnten auf die systemische Entzündung zurückzuführen sein, die mit überschüssigem Fettgewebe einhergeht (37).

Die Transferrinsättigung ist bei adipösen Männern und Frauen mit erhöhtem Taillenumfang niedriger als bei adipösen Personen mit geringerem Taillenumfang. Eine weitere Studie zeigt, dass übergewichtige oder adipöse Frauen mit zentraler Fettverteilung erhöhte Hepcidinspiegel, eine verminderte Transferrinsättigung und eine verminderte Resorption von supplementiertem, aber nicht von diätetischem Eisen aufweisen. Die gynoide Fettmasse scheint keinen Einfluss auf den Eisenstoffwechsel zu haben.

Im Gegensatz dazu könnte der Effekt der zentralen Adipositas auf den Eisenstatus durch ihre Assoziation mit chronisch geringgradigen Entzündungsprozessen erklärt werden. Insbesondere Interleukin-6 (IL-6) fördert über den STAT3-Signalweg in der Leber die Hochregulation der Hepcidinsynthese. Außerdem steigt die Expression von Hepcidin im Fettgewebe mit zunehmender Adipositas an.

Das Sexualhormon Östrogen, das eng mit der Körperfettverteilung assoziiert ist, hemmt direkt die Hepcidin-Produktion. Diese Hemmung könnte darauf abzielen, die Eisenaufnahme zu verbessern, um den Eisenverlust durch die Menstruation auszugleichen (38).

Ektopisches viszerales und intermuskuläres Fettgewebe gilt als ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung verschiedener Krankheiten (39-41), einschließlich solcher, die mit Störungen des Eisenstoffwechsels einhergehen (6,42,43).

Eine übermäßige Menge an Körperfett ist eng mit einer zunehmenden Dysfunktion des Fettgewebes und einem Zustand chronischer, niedriggradiger Entzündung verbunden. Diese Entzündung wird durch die Sekretion proinflammatorischer Adipokine aus dem dysfunktionellen Fettgewebe ausgelöst.

In der vorliegenden Studie wurde festgestellt, dass Personen mit einem erhöhten Risiko für Eisenüberladung häufiger Anzeichen einer Fettgewebisdysfunktion aufwiesen, die mit dem viszeralen Adipositasindex (VAI) gemessen wurde. Dysfunktionales Fettgewebe setzt Adipokine frei, die die Expression von Hepcidin fördern. Insbesondere das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL-6) spielt hierbei eine entscheidende Rolle,

indem es die hepatische Hepcidinexpression über die IL-6-Hepcidin-Achse direkt reguliert (44). IL-6 ist im Fettgewebe reichlich vorhanden und seine Sekretion ist bei adipösen Personen besonders ausgeprägt (45,46).

Es wird vermutet, dass IL-6 aus dem viszeralem Fettgewebe über die Pfortader in die Leber transportiert wird, wo es eine lokale Entzündungsreaktion auslöst. Diese Entzündungsreaktion wiederum führt zu einer erhöhten Hepcidinproduktion in der Leber (37).

Morbide Adipositas fördert die Expression von Hepcidin, was zu einer Fehlverteilung des körpereigenen Eisens führen kann. Neuere Studien zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen übermäßigem Körperfettanteil und erhöhten Serumkonzentrationen von Hepcidin und Ferritin sowie einer erhöhten Inzidenz schwerer Eisenüberladung (37). Darüber hinaus wird Ferritin als potenzieller früher Serummarker für die Entwicklung einer Fettgewebisdysfunktion bei adipösen Personen diskutiert (47).

Hepcidin wird nicht nur in der Leber, sondern auch im Fettgewebe sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene exprimiert. Bemerkenswert ist, dass die mRNA-Expression von Hepcidin im Fettgewebe adipöser Patienten/Patientinnen signifikant erhöht ist. Diese erhöhte Expression wird weder in der Leber noch im Fettgewebe durch das Vorliegen eines Diabetes oder eine nicht-alkoholische Fettleber (MASH) beeinflusst.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Hepcidin-Genexpression im subkutanen Fettgewebe und dem Body-Mass-Index (BMI) deutet darauf hin, dass das Fettgewebe bei stark adipösen Individuen einen relevanten Beitrag zum gesamten Hepcidin-Pool leisten könnte. Die mRNA-Expression von Hepcidin im Fettgewebe zeigt eine enge Korrelation mit Entzündungsmarkern wie Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktivem Protein (CRP). Studien zeigen auch, dass IL-6 in vitro die Expression von Hepcidin induziert.

Besonders hervorzuheben ist die positive Assoziation zwischen Entzündungsmarkern wie IL-6 und CRP und der Hepcidin-Genexpression im Fettgewebe. Dies deutet darauf hin, dass die extrahepatische Hepcidin-Expression besonders empfindlich auf Entzündungsprozesse reagiert. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Hepcidin als proinflammatorisches Adipokin wirkt. Gleichzeitig könnte es als potenzieller nicht-invasiver Biomarker für chronisch-entzündliche Erkrankungen dienen.

Bei 68 % der adipösen Patienten/Patientinnen wurde eine erniedrigte Transferrinsättigung festgestellt, wobei 24 % dieser Gruppe zusätzlich an Anämie litten. Die Veränderungen im Eisenstoffwechsel könnten durch die Wirkung von Hepcidin erklärt werden, das als

negativer Regulator die Eisenaufnahme im Darm und die Eisenfreisetzung aus den Makrophagen verringert.

Interessanterweise fehlt im Fettgewebe ein Rückkopplungsmechanismus, der normalerweise bei niedriger Transferrinsättigung die Hepcidinexpression in der Leber unterdrückt.

Zusammenfassend unterstreichen diese Ergebnisse, dass Hepcidin als proinflammatorisches Adipokin wirkt und eine zentrale Rolle bei der entzündungsbedingten Hypoferämie im Zusammenhang mit Adipositas spielt (48).

## **1.6 Genetische Formen der hereditären Hämochromatosen**

### **1.6.1 HFE-assoziierte Hämochromatose**

Die HFE-assoziierte Hämochromatose, auch Typ 1 genannt, ist die häufigste Form der genetisch bedingten Eisenüberladung. Sie wird autosomal rezessiv vererbt und entsteht durch Mutationen im HFE-Gen, die zu einer verminderten Hepcidinproduktion führen. Hepcidin ist ein zentrales Regulatorprotein des Eisenstoffwechsels, dessen verminderte Produktion zu einer unkontrollierten Aufnahme und Anreicherung von Eisen im Körper führt. Die häufigste Mutation in diesem Zusammenhang ist die Variante p.C282Y, die an Position 845 des HFE-Gens einen Wechsel von Guanin zu Adenin verursacht und an Position 282 zu einem Austausch der Aminosäure Cystein durch Tyrosin führt.

Die beschriebene Mutation kommt fast ausschließlich bei Personen kaukasischer Abstammung vor und führt zu einer verminderten Hepcidinsynthese. Dies führt zu einer verstärkten Aufnahme von Eisen aus der Nahrung und zu einer erhöhten Freisetzung von Eisen aus Makrophagen und Dünndarmzellen in den Blutkreislauf. Die resultierende Hyperferrämie begünstigt die pathologische Eisenakkumulation in Parenchymzellen, insbesondere in Hepatozyten, Pankreaszellen und Kardiomyozyten, was primär zu einer Eisenüberladung in Leber, Pankreas und Herz führt.

Die klinische Präsentation ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Plasmaeisenkonzentration und eine erhöhte Transferrinsättigung, die das Verhältnis von gebundenem Eisen zu den verfügbaren Eisenbindungsstellen am Plasmatransferrin widerspiegelt. Eine Erhöhung der Transferrinsättigung ist ein wesentliches diagnostisches Kriterium der Hämochromatose. Ergänzend spielt die Serumferritinkonzentration als zentraler Marker der Eisenspeicherung eine entscheidende Rolle. Ihre diagnostische

Aussagekraft erfordert jedoch eine sorgfältige Analyse und Interpretation im klinischen Kontext (3,14).

Der Schweregrad der HFE-assoziierten Hämochromatose variiert erheblich und wird sowohl durch genetische als auch durch Umweltfaktoren beeinflusst. Zu den genetischen Faktoren gehören insbesondere Varianten des BMP2-Gens, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen können, sowie Alkoholkonsum, der als zusätzlicher Risikofaktor gilt. Darüber hinaus zeigen epidemiologische Studien, dass das Erkrankungsrisiko geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist. Frauen haben eine signifikant niedrigere Erkrankungsrate als Männer (1,2 % gegenüber 28,4 %), was unter anderem auf physiologische Prozesse wie den Eisenverlust während der Menstruation und Schwangerschaft zurückgeführt wird. Außerdem wird vermutet, dass die antioxidativen Eigenschaften von Östrogen eine Rolle spielen. Eine weitere mögliche Erklärung für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind höhere Hepcidinspiegel bei Frauen, die eine stärkere Regulation des Eisenstoffwechsels und damit eine geringere Eisenakkumulation begünstigen könnten (49-52).

Ein weiterer genetischer Subtyp der HFE-assoziierten Hämochromatose ist die p.H63D-Mutation. Diese allein führt nicht zu einer signifikanten Eisenüberladung, kann aber in Kombination mit der p.C282Y-Mutation zur klinischen Manifestation der Erkrankung beitragen. Diese Form, die als kombinierte Heterozygotie (p.C282Y/p.H63D) bezeichnet wird, kommt bei etwa 2 % der nordeuropäischen Bevölkerung vor. Klinische Symptome entwickeln jedoch nur 0,5 bis 2 % der betroffenen Personen, wobei zusätzliche Risikofaktoren erforderlich sind, um die Krankheit auszulösen. Der Genotyp p.S65C (Typ 1c) hat keinen signifikanten Einfluss auf die klinische Manifestation, allerdings liegen hierzu nur begrenzte Daten vor. Zusammenfassend handelt es sich bei der HFE-assoziierten Hämochromatose um eine genetisch komplexe Erkrankung, deren klinische Manifestation von einer Vielzahl genetischer Prädispositionen und Umweltfaktoren beeinflusst wird (52,53).

### **1.6.2 Nicht-HFE-assoziierte Hämochromatose**

Hereditäre Hämochromatosen, die nicht durch Mutationen im HFE-Gen verursacht werden, werden als Nicht-HFE-Hämochromatosen bezeichnet. Nicht-HFE-assoziierte Hämochromatosen können bei Menschen unterschiedlicher ethnischer Herkunft beobachtet werden und treten sowohl in kaukasischen als auch in nicht-kaukasischen Bevölkerungsgruppen auf. Diese Gruppe umfasst genetische Varianten, die durch

Mutationen in den Genen für Hemojuvelin (HJV), Heparin-bindendes Ligand (HAMP), Transferrinrezeptor 2 (TFR2) und Ferroportin (SLC40A1) verursacht werden. Die durch Mutationen in den Genen HJV oder HAMP verursachte Form wird als Hämochromatose Typ 2 bezeichnet. Genetische Veränderungen im TFR2-Gen definieren die Typ 3 Hämochromatose. Mutationen im SLC40A1-Gen, die die Funktion von Ferroportin beeinträchtigen und klinische Manifestationen hervorrufen, die sich von den klassischen Formen der Hämochromatose unterscheiden, werden der Typ 4-Hämochromatose, auch Ferroportin-Krankheit genannt, zugeordnet (54).

Die juvenile Hämochromatose (JH), auch Typ-2-Hämochromatose genannt, ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der die Regulation des Eisenhaushalts gestört ist. Sie tritt vor dem 30. Lebensjahr auf und führt zu einer massiven Eisenüberladung, die schwere Organschäden verursacht. Typische Folgen dieser Eisenanreicherung sind Lebererkrankungen, Herzprobleme (Kardiomyopathien) und ein hormonelles Ungleichgewicht in Form eines hypogonadotropen Hypogonadismus, der oft eines der ersten erkennbaren Symptome ist. Im Vergleich zur klassischen HFE-Hämochromatose (Typ 1) verläuft die juvenile Form wesentlich aggressiver und progredienter.

Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen und ohne rechtzeitige Behandlung versterben viele Patienten/Patientinnen vor dem 40. Lebensjahr an schweren kardiovaskulären Komplikationen. JH wird in zwei Subtypen unterteilt: Typ 2A, verursacht durch Mutationen im HJV-Gen, und Typ 2B, verursacht durch Mutationen im HAMP-Gen. Beide Varianten führen zu einem drastischen Mangel des Hormons Heparin-bindendes Ligand, das für die Regulation der Eisenaufnahme entscheidend ist. Dieser Heparin-bindendes Ligand-Mangel erklärt, warum die Krankheit so früh auftritt und so schwer verläuft (18,55).

Die Hämochromatose Typ 3 ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die durch Mutationen im TFR2-Gen verursacht wird. Sie führt zu einer Eisenüberladung mit klinisch ähnlichen Symptomen wie bei der HFE-Hämochromatose. Mögliche Manifestationen sind Leberfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, hypogonadotroper Hypogonadismus, Kardiomyopathien und Arthritis. Die Krankheit manifestiert sich in der Regel im Erwachsenenalter, wobei die gleichzeitige Vererbung von Mutationen in den Genen TFR2 und HFE ein früheres Auftreten der Symptome begünstigen kann.

Das TFR2-Gen kodiert für das Protein Transferrinrezeptor 2 (TFR2), das im Gegensatz zum Transferrinrezeptor 1 (TFR1) fast ausschließlich in der Leber exprimiert wird. TFR2 ist nicht nur an der Aufnahme von Transferrin-gebundenem Eisen in die Hepatozyten beteiligt, sondern dient auch als wichtiger Sensor für den Eisenstatus im Körper. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation der Synthese von Heparin, einem Schlüsselhormon des Eisenstoffwechsels. Mutationen im TFR2-Gen stören diesen Prozess und führen zu einer unzureichenden Aktivierung des HAMP-Gens, was zu einer verminderten Heparin-Produktion und damit zu einer Dysregulation des Eisenhaushalts führt (54-56).

Die Hämochromatose vom Typ 4 unterscheidet sich von den anderen Formen der Hämochromatose, die nicht mit HFE assoziiert sind, durch eine spezifische Ursache: eine heterozygote Mutation im SLC40A1-Gen, das für das Protein Ferroportin (FPN) kodiert. Diese Form der Hämochromatose wird autosomal dominant vererbt und tritt in zwei Hauptvarianten auf. Beim Subtyp 4A führen die Mutationen zu einer verminderten Empfindlichkeit von Ferroportin gegenüber Heparin oder zu einem vollständigen Funktionsverlust des Proteins. Diese Variante äußert sich klinisch durch erhöhte Ferritinwerte bei normaler oder niedriger Transferrinsättigung, wobei das Eisen hauptsächlich in Makrophagen gespeichert wird. Die zweite Variante, Subtyp 4B, zeigt den eher klassischen Verlauf mit Eisenablagerung im parenchymalen Gewebe und erhöhter Transferrinsättigung.

Ferroportin ist essenziell für Zellen, die Eisen aufnehmen und exportieren, wie Enterozyten und Makrophagen. Es ermöglicht diesen Zellen, überschüssiges Eisen aus ihrem Inneren zu entfernen. Im Gegensatz dazu sind die meisten anderen Zelltypen im Körper hauptsächlich Eisenimporteure und verfügen nur über sehr geringe Mengen an Ferroportin. Wenn diese Zellen zu viel Eisen aufnehmen, können sie es nicht effizient wieder abgeben, was zu einer intrazellulären Eisenüberladung führt. Diese Überladung führt schließlich zu den typischen klinischen Symptomen der Hämochromatose Typ 4 (57).

## **1.7 Diagnosestellung der Hämochromatose**

Die Diagnose der Hämochromatose erfolgt in der Regel schrittweise durch eine Kombination von klinischen Anzeichen, bildgebenden Verfahren und Laborwerten - in den meisten Fällen sind keine invasiven Untersuchungen notwendig. Die Erkrankung bleibt oft jahrelang unbemerkt, da sie lange Zeit keine Beschwerden verursacht. Bei den nicht HFE-

assozierten Formen treten die ersten Symptome häufig erst in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter auf. Bei der HFE-assozierten Form treten die Beschwerden bei Männern meist zwischen dem 30. und 40. Frauen hingegen profitieren oft bis ins Alter von 40 bis 50 Jahren von der schützenden Wirkung der Menstruationsblutung.

Die Symptome der Hämochromatose sind sehr vielfältig, oft unspezifisch und können stark variieren. Dies erschwert die Diagnosestellung und führt nicht selten zu Verzögerungen, die gesundheitliche Schäden nach sich ziehen können. Umso wichtiger ist es, dass Ärzte/Ärztinnen ein breites Spektrum möglicher Anzeichen für eine Eisenüberladung berücksichtigen (9).

Da der menschliche Körper überschüssiges Eisen nicht selbst abbauen oder ausscheiden kann, übernimmt die Leber die Funktion des Hauptspeichers. Die Lebereisenkonzentration (LIC) ist daher ein zuverlässiges Maß für die gesamte Eisenspeicherung im Körper. Bei starker Eisenüberladung kann sich das Eisen aber auch in anderen Organen wie Milz, Drüsen oder Herz ablagern und zu erheblichen Funktionsstörungen führen. In schweren Fällen kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie fortgeschrittenen Leberschäden oder Herzversagen kommen, die häufig zum vorzeitigen Tod führen (58).

Ultraschall und Computertomographie eignen sich nicht zur Quantifizierung von Lebereisen, da sie nicht zwischen Fettleber und Eisenüberladung unterscheiden können (59). Im Gegensatz dazu wird die MRT häufig zur Analyse von Fettkompartimenten verwendet (43) und zeigt eine gute Übereinstimmung mit histologischen Befunden (60). Eine frühere Studie zeigte, dass MRT-basierte Messungen der Lebereisenkonzentration (LIC) bei gesunden Probanden/Probandinnen nicht signifikant mit einzelnen Körperfettkompartimenten korrelieren (61). Im Gegensatz dazu berichteten die meisten anderen Studien über höhere Ferritin- und niedrigere Serumeisenwerte bei adipösen Patienten/Patientinnen oder bei viszeralem Fett, ohne jedoch die LIC zu bewerten (38,62,63). Derzeit fehlen umfangreiche Studien, die eine quantitative MRT-basierte Analyse der LIC mit der Körperfettzusammensetzung bei Stoffwechselerkrankungen kombinieren. Darüber hinaus ist die Beziehung zwischen LIC und Körperfett bei Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose noch unzureichend untersucht.

### **1.7.1 Labordiagnostik der Hämochromatose: Rolle von Ferritin, Transferrinsättigung und genetischen Markern**

Die Hämochromatose (HH), die häufigste Form der Eisenspeicherkrankheiten, betrifft vor allem die Leber und verläuft oft lange Zeit ohne erkennbare Symptome. Erst in fortgeschrittenen Stadien können klinische Zeichen auftreten, und bis zu 10 % der unbehandelten Patienten/Patientinnen können bei Ferritinwerten über 1000 ng/ml eine Leberzirrhose entwickeln (28).

Die Diagnostik der Hämochromatose (HH) basiert primär auf phänotypischen Hinweisen für eine Eisenüberladung, während die genetische Analyse als sekundäre Bestätigung dient. Zu den ersten Schritten bei der Diagnose gehören die Messung indirekter Marker, wie der Transferrinsättigung (TS), der ungesättigten Eisenbindungsfähigkeit (UIBC) und des Serumferritins (64).

Bei der Diagnose dieser Erkrankung spielen Transferrin und Ferritin eine zentrale Rolle, da sie wichtige Blutmarker für eine Eisenüberladung sind. Typische biochemische Merkmale sind eine deutlich erhöhte Transferrinsättigung, stark erhöhtes Serumferritin und häufig auch erhöhte Lebertransaminasen. Patienten/Patientinnen mit auffälligen Werten in diesen Bereichen sollten gezielt auf eine Hämochromatose untersucht werden. Darüber hinaus wird empfohlen, bei Personen mit auffälligen Leberwerten das Serumferritin und andere Eisenparameter regelmäßig zu kontrollieren, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen (64-66).

Niedrige Ferritinwerte sind ein deutlicher Hinweis auf Eisenmangel. Bei erhöhten Ferritinwerten, die bei Männern über 300 µg/L und bei Frauen über 200 µg/L liegen, ist jedoch Vorsicht geboten, bevor sie als Indikator für einen Eisenüberschuss interpretiert werden. Zunächst sollten vier häufige Ursachen ausgeschlossen werden, die ebenfalls zu erhöhten Ferritinwerten führen können, ohne dass ein Eisenüberschuss vorliegt: das metabolische Syndrom (die häufigste Ursache), Alkoholkonsum, Entzündungen und Zellschäden. Trotz dieser möglichen Einflussfaktoren bleiben erhöhte Ferritinwerte ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer Hämochromatose (14).

Die Transferrinsättigung (TS) ist ein wichtiger Marker zur Beurteilung der Eisenspeicher im Körper und wird berechnet, indem das Serumeisen zur gesamten Eisenbindungskapazität ins

Verhältnis gesetzt wird. Die genaue Berechnungsmethode kann jedoch von Labor zu Labor variieren. Einige Laboratorien bestimmen die Transferrinsättigung aus der Summe von Serumeisen und ungesättigter Eisenbindungskapazität (UIBC), während andere die Transferrinkonzentration im Serum zur Berechnung heranziehen.

Um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, sollte die Transferrinsättigung idealerweise nach nächtlichem Fasten gemessen werden, da dadurch natürliche Schwankungen im Eisenstoffwechsel minimiert werden. Eine Messung ohne vorheriges Fasten kann zu einer höheren Rate falsch positiver Ergebnisse führen. Ein Transferrinsättigungswert von über 45% wird als sinnvoller Grenzwert für eine optimale Genauigkeit beim Nachweis einer Eisenüberladung angesehen (67,68).

Obwohl Hepsidin eine zentrale Rolle im Eisenstoffwechsel spielt, ist seine Messung für die Diagnose der Hämochromatose nicht von Bedeutung. Hepsidin reguliert den Eisenexport aus den Zellen und beeinflusst über Ferritin die Eisenhomöostase. Verschiedene Faktoren können jedoch die Hepsidinproduktion erhöhen, was zu einer verminderten Eisenfreisetzung führt (17).

Bei Verdacht auf Eisenüberladung, die sich durch erhöhte Ferritinwerte und eine erhöhte Transferrinsättigung äußert, sollte eine genetische Untersuchung auf Hämochromatose erwogen werden. Insbesondere bei Patienten/Patientinnen mit entsprechender Familienanamnese ersten Grades ist eine HFE-Genotypisierung anzuraten, idealerweise unterstützt durch eine genetische Beratung, da die Hämochromatose autosomal rezessiv vererbt wird. Geschwister von betroffenen Personen haben ein Risiko von 25%, ebenfalls zu erkranken, weshalb eine Testung von Verwandten ersten Grades empfohlen wird (69).

In einer umfangreichen Studie, in der phänotypische und genotypische Marker bei 41.038 Personen in Kalifornien untersucht wurden, zeigte sich, dass ein Serumferritinwert von über 250 µg/L bei Männern und über 200 µg/L bei Frauen in 76 % bzw. 54 % der Fälle mit erhöhten Werten bei C282Y-Homozygoten korrelierte (70).

Bei den meisten Patient/Patientinnen mit hereditärer Hämochromatose (HH) erfolgt der Aufbau der Eisenspeicher allmählich über Jahre. Daher ist es nicht überraschend, dass in vielen Fällen junge Homozygote trotz normaler Serumferritinwerte eine erhöhte Transferrinsättigung (TS) aufweisen. Dennoch bleibt das Serumferritin in der Regel ein entscheidender Marker, um die Bedeutung einer erhöhten TS bei Homozygoten zu validieren. Wenn das Serumferritin im Normalbereich liegt und die TS unter 45 % bleibt,

kann dies einen hohen negativen prädiktiven Wert von 97 % haben, was bedeutet, dass eine Eisenüberladung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann (71).

Die Diagnose Hämochromatose (HH) wird in verschiedenen Situationen in Erwägung gezogen. Zum Beispiel, wenn Patienten/Patientinnen Symptome zeigen, die auf die Krankheit hindeuten, oder bei Verwandten ersten Grades von Personen, bei denen die HH bereits diagnostiziert wurde, auch wenn sie selbst keine Symptome haben. Manchmal wird die Krankheit auch zufällig entdeckt, wenn bei Untersuchungen wegen anderer Gesundheitsprobleme etwas Auffälliges festgestellt wird, z. B. erhöhte Leberwerte oder abweichende Eisenmarker. Auch bei der Abklärung anderer Erkrankungen wie Diabetes, Gelenkbeschwerden oder Herzerkrankungen sollte an eine Hämochromatose gedacht werden. In manchen Fällen kann der Verdacht auch in der Allgemeinheit aufkommen, wenn die Blutwerte auffällig sind. Zur Diagnose werden vor allem eine erhöhte Eisenspeicherung im Körper und bestimmte genetische Veränderungen im HFE-Gen (z. B. C282Y/C282Y oder C282Y/H63D) herangezogen. Es wird jedoch diskutiert, ob eine genetische Untersuchung allein ausreicht, um die Erkrankung eindeutig zu bestätigen. Die Notwendigkeit einer Behandlung hängt letztlich vom Ausmaß der Eisenüberladung im Körper ab (72).

Wenn ein Patient/eine Patientin Symptome zeigt, auffällige körperliche Merkmale aufweist oder eine familiäre Vorbelastung besteht, ist es ratsam, sowohl die Transferrinsättigung als auch das Ferritin zu messen, anstatt sich nur auf einen Wert zu verlassen. Liegt einer der Werte außerhalb des Normbereichs (Transferrinsättigung über 45 % oder Ferritin erhöht), sollte eine Untersuchung auf HFE-Mutationen erwogen werden (73).

In einer Studie wurden drei Faktoren als besonders wichtig für die Beurteilung einer möglichen Leberfibrose identifiziert: Serum-Ferritin, Lebervergrößerung (Hepatomegalie) und der Wert der Aspartat-Aminotransferase (AST). Bei 96 Patienten/Patientinnen mit einem Ferritinwert unter 1000 µg/L, normalen AST-Werten und keiner Lebervergrößerung trat keine schwere Leberfibrose auf. Diese Ergebnisse wurden später in einer weiteren Studie mit 113 C282Y homozygoten Patienten/Patientinnen in Kanada bestätigt. Dort konnte das Fehlen einer schweren Fibrose zuverlässig vorhergesagt werden, während die Vorhersage für das Vorhandensein einer schweren Fibrose weniger genau war. Normalerweise ist bei C282Y homozygoten Patient/Patientinnen eine Leberbiopsie erforderlich, um eine schwere Fibrose zu bestätigen. In den meisten Fällen kann das Fehlen einer schweren Fibrose jedoch

durch einfache klinische Tests und Blutuntersuchungen festgestellt werden, was die Beurteilung der Lebergesundheit ohne invasive Eingriffe erleichtert (74).

Das Serumferritin hat sich auch als wertvoller Prädiktor für das Vorliegen einer Leberfibrose oder Leberzirrhose bei diagnostizierter Hämochromatose erwiesen.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein Ferritinwert unter 1000 µg/L ein zuverlässiger Indikator für das Fehlen einer Zirrhose ist, unabhängig von der Dauer der Erkrankung (74,75).

### **1.7.2 Leberbiopsie**

Der Goldstandard für die Diagnose und Quantifizierung der hepatischen Eisenüberladung ist die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe, die durch eine Leberbiopsie gewonnen wurde, ergänzt durch die biochemische Analyse des Kernfragments. Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine hohe diagnostische Genauigkeit aus, ist jedoch invasiv und potenziell mit Beschwerden und Komplikationsrisiken verbunden (76). Darüber hinaus kann die diagnostische Aussagekraft durch eine mögliche inhomogene Eisenverteilung innerhalb der Leber eingeschränkt sein, da die entnommene Gewebeprobe nicht unbedingt repräsentativ für das gesamte Organ ist (77).

Seit der Einführung der HFE-Mutationsanalyse hat die Leberbiopsie in der Diagnostik der hereditären Hämochromatose (HH) an Bedeutung verloren. Sie wird heute hauptsächlich empfohlen, um festzustellen, ob eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose vorliegt, da diese Information für die Prognose entscheidend sein kann (73).

Die Risiken einer Leberbiopsie sind gut dokumentiert: Leichte Blutungen treten nach dem Eingriff in etwa 1-6% der Fälle auf, während das Risiko schwerer Komplikationen mit Todesfolge unter 1:10.000 liegt (78).

Serumferritinwerte können helfen, Patienten und Patientinnen zu identifizieren, die am ehesten von einer Leberbiopsie profitieren. Forschungsergebnisse zeigen, dass C282Y-Homozygote mit Serumferritinwerten über 1000 µg/L ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose haben, wobei die Prävalenz in dieser Gruppe je nach Studie zwischen 20 % und 45 % liegt (75,79).

Im Gegensatz dazu entwickeln weniger als 2% der C282Y-Homozygoten mit Serumferritinwerten unter 1000 µg/L zum Zeitpunkt der Diagnose eine Leberzirrhose, sofern

keine weiteren Risikofaktoren wie übermäßiger Alkoholkonsum, virale Hepatitis oder eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung vorliegen (74,75,79,80).

In einer aktuellen Studie mit über 670 asymptomatischen C282Y-Homozygoten wurde die Häufigkeit fortgeschrittener Leberfibrose untersucht. Bei 350 Teilnehmenden wurden Leberbiopsien durchgeführt, da sie entweder ein erhöhtes Serumferritin (über 500 µg/L), auffällige Leberwerte, eine vergrößerte Leber oder eine Kombination dieser Faktoren aufwiesen. Die meisten dieser Biopsien wurden durchgeführt, bevor die HFE-Mutationsanalyse zur Diagnose der Hämochromatose zur Verfügung stand (81).

Die Ergebnisse zeigten, dass 5,6% der Männer und 1,9% der Frauen eine Leberzirrhose hatten. Bei allen betroffenen Personen wurde eine extrem hohe hepatische Eisenkonzentration (HIC) von über 200 µmol/g festgestellt, was etwa dem Siebenfachen des Normalwertes entspricht. Ein Serumferritinwert von über 1000 µg/L erwies sich als zuverlässiger Marker für die Diagnose einer Zirrhose mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 70 %. Bemerkenswerterweise entwickelte niemand mit einem Serumferritinwert unter 1000 µg/L eine Zirrhose (81).

Diese Ergebnisse müssen jedoch differenziert betrachtet werden, insbesondere bei Menschen mit Hämochromatose, die regelmäßig größere Mengen Alkohol konsumieren. Eine australische Studie zeigte, dass mehr als 60 % der betroffenen Personen, die mehr als 60 g Alkohol pro Tag tranken, eine Zirrhose entwickelten, aber weniger als 7 % derjenigen, die geringere Mengen konsumierten (82).

Die Studien zeigen, dass der Serumferritinwert ein wichtiger Hinweis auf eine fortgeschrittene Leberfibrose bei C282Y-Homozygoten ist. Liegt der Ferritinwert unter 1000 µg/L und liegen weder erhöhte Leberwerte noch starker Alkoholkonsum vor, ist eine Leberbiopsie in der Regel nicht erforderlich (73).

Eine Leberbiopsie zur Diagnose der hereditären Hämochromatose wird in der Regel histopathologisch untersucht. Dabei kommen verschiedene Färbetechniken zum Einsatz: Die Masson-Trichrom- und Hämatoxylin-Eosin-Färbung dienen der Bestimmung des Fibrorestadiums, die Preußischblau-Färbung nach Perls der Darstellung der Eisenverteilung in den Zellen und dem Ausschluss anderer Lebererkrankungen (83).

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Eisenablagerung in den Hepatozyten wird häufig das Batts-Ludwig-Scoring-System verwendet. Dabei wird der Schweregrad der Eisenbelastung

in vier Grade eingeteilt, wobei Grad 4 eine Eisenablagerung im gesamten Lebergewebe bedeutet. Zusätzlich kann der sogenannte hepatische Eisenindex (HII) verwendet werden, um den Eisengehalt der Leber noch genauer zu quantifizieren (84,85).

Der hepatische Eisenindex (HII) misst, wie schnell sich Eisen in der Leber ansammelt. Dazu wird die Eisenkonzentration in der Leber (LIC) in  $\mu\text{mol/g}$  durch das Alter der betroffenen Person geteilt. Man geht davon aus, dass Menschen mit homozygoter Hämochromatose lebenslang überschüssiges Eisen aus der Nahrung aufnehmen, während dies bei Heterozygoten oder Personen mit anderen eisenbedingten Problemen, wie z. B. durch Alkoholmissbrauch, nicht in gleichem Maße geschieht.

Studien haben gezeigt, dass die meisten Homozygoten mit Eisenüberladung einen HII-Wert von über  $1,9 \mu\text{mol/g/Jahr}$  aufweisen, während bei anderen chronischen Erkrankungen die Werte typischerweise niedriger sind. Seit der Einführung genetischer Tests weiß man jedoch, dass auch Homozygote mit deutlich niedrigeren HIC- und HII-Werten Symptome entwickeln können. Daher wird der HII heute nicht mehr routinemäßig verwendet (86,87).

Neuere Untersuchungen zeigen zudem, dass die HIC-Werte aus Leberbiopsien gut mit den Werten aus der Kernspintomographie (MRT) übereinstimmen, was alternative Diagnostikmethoden unterstützt (87).

Bei Patienten/Patientinnen mit Eisenüberladung, die nicht homozygot für C282Y sind, kann eine Leberbiopsie wichtige diagnostische und prognostische Informationen liefern. Etwa 50% dieser Fälle weisen abnormale Serumeisenwerte auf, die häufig mit anderen Lebererkrankungen wie alkoholische Fettleber (AASH), nicht-alkoholische Fettleber (MASH) oder chronischer Virushepatitis assoziiert sind. Die Biopsie dient zur Abklärung der zugrunde liegenden Erkrankung, insbesondere zur Beurteilung des Fibrosegrades und des Ausmaßes der Eisenablagerung in der Leber (73,85).

Es ist bekannt, dass verschiedene Erkrankungen, die nicht mit einer Eisenüberladung assoziiert sind, zu einer unspezifischen Erhöhung des Serumferritins führen können. Daher kann ein erhöhter Ferritinwert ohne gleichzeitige Erhöhung der Transferrinsättigung (TS) nicht immer eindeutig interpretiert werden. Dennoch kann auch bei einem Patienten/einer Patientin mit erhöhtem Ferritin und normaler TS eine Eisenüberladung vorliegen, insbesondere bei Formen, die nicht mit dem HFE-Gen assoziiert sind. Sind die Ferritinwerte jedoch stark erhöht (über  $1000 \mu\text{g/L}$ ) und keine eindeutige Ursache erkennbar, kann eine Leberbiopsie zur Abklärung einer möglichen Eisenüberladung sinnvoll sein (72).

Darüber hinaus spielt die Leberbiopsie eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung von Patienten/Patientinnen mit Nicht-HFE-Hämochromatose oder bei Diskrepanzen zwischen den HFE-Genotypen und den Ergebnissen der Eisenbestimmung (88).

Früher war die Leberbiopsie die einzige zuverlässige Methode zum Nachweis von Eisenablagerungen im Gewebe. Mit der Einführung von Gentests zum Nachweis von HFE-Genmutationen, die eine frühzeitige Diagnose ermöglichen und eine Biopsie häufig überflüssig machen, sowie dem Einsatz nicht-invasiver Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Quantifizierung des Eisengehalts in der Leber hat die Bedeutung der Leberbiopsie für die Diagnose der hereditären Hämochromatose deutlich abgenommen (73).

In bestimmten Fällen bleibt die Leberbiopsie jedoch von entscheidender Bedeutung: Sie ermöglicht die genaue Diagnose einer Fibrose oder Zirrhose, was für die Einschätzung der Prognose unerlässlich ist. Darüber hinaus wird sie zur Beurteilung des Fibrosegrades bei C282Y-Homozygoten mit Serumferritinwerten über 1000 ng/mL, zur Quantifizierung des Eisengehaltes in der Leber und zur Differenzierung zwischen C282Y-Homozygoten und gemischten Heterozygoten eingesetzt. Darüber hinaus spielt die Leberbiopsie eine wichtige Rolle beim Ausschluss anderer chronischer Lebererkrankungen wie der alkoholischen oder nicht-alkoholischen Fettleber (73,89).

Die Diagnose einer Leberzirrhose ist besonders wichtig, da sie mit einem erhöhten Risiko für Leberzellkarzinome einhergeht (90,91).

Der Goldstandard für die Bestimmung von Lebereisen ist die Leberbiopsie mit einem Normalwert von weniger als 1,8 mg pro Gramm Trockengewicht. Die invasive Bestimmung von Lebereisen wird in der klinischen Praxis nicht empfohlen, außer bei Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittener Leberfibrose. Der Lebereisengehalt wird in der Regel indirekt über Biomarker im Blut, wie z. B. Ferritin, bestimmt. Ferritinwerte können jedoch durch Leberschäden und Entzündungen beeinflusst werden und korrelieren in vielen Fällen nicht gut mit der Eisenspeicherung in der Leber. Aus diesem Grund wurden nicht-invasive MRT-Methoden entwickelt (92).

### **1.7.3 Computer Tomographie (CT)**

Die niedrigdosierte quantitative Computertomographie (qCT) hat sich als bewährte Methode zur Beurteilung der Knochendichte etabliert. Die Strahlenexposition bei dieser Methode

liegt in der Regel unter 1 mSv, was etwa der Strahlenexposition bei einem Hin- und Rückflug innerhalb Nordamerikas entspricht. Ein Vorteil der qCT ist, dass Eisen eine höhere Schwächung aufweist als das umgebende Gewebe. Dies ermöglicht eine genaue Quantifizierung des Eisengehalts in der Leber (LIC), wenn dieser über ca. 7 mg/g Trockenmasse liegt. Bei niedrigeren Eisengehalten kann die natürliche Variabilität der Leberdämpfung jedoch dazu führen, dass eisenbedingte Veränderungen nicht erkannt werden. Um dieses Problem zu umgehen, könnten Scans mit zwei unterschiedlichen Strahlungsenergien durchgeführt werden. Obwohl dieses Konzept bereits im Tierversuch und in Phantomstudien getestet wurde, fehlt bisher eine Validierung der Dual-Energy-qCT zur Abschätzung des Eisengehalts in der Leber beim Menschen (93).

## **1.8 MRT zur Analyse der Fettverteilung und Eisenbelastung/**

### **Mechanismen der MRT-Erkennung und -Quantifizierung bei**

#### **Lebereisenüberladung**

Die MRT bietet eine einfache und nicht-invasive Methode zur Messung der Eisenkonzentration und kann eine Leberbiopsie ersetzen. Labortests wie Serumferritin, Serumeisen und Transferrinsättigung sind oft weniger zuverlässig, da sie durch Faktoren wie Infektionen, Entzündungen oder Krebs beeinflusst werden können. In der Medizin besteht ein großer Bedarf an einer genauen Methode zur Erkennung von Eisenüberladung, und die MRT wird zunehmend für diesen Zweck eingesetzt. Eine genaue Messung der Eisenkonzentration ist wichtig, um die Eisenchelationstherapie optimal anzupassen. So können Eisenvergiftungen bei transfusionsbedingten Anämien verhindert und unnötige Behandlungen und Nebenwirkungen vermieden werden. Auch bei der hereditären Hämochromatose können durch die Eisenbestimmung genau diejenigen Patienten/Patientinnen identifiziert werden, die von einer Aderlasstherapie profitieren würden (94).

Eine erhöhte Transferrinsättigung in Kombination mit einem erhöhten Serumferritin sollte eine genetische Untersuchung des HFE-Gens veranlassen. Insbesondere der Nachweis einer Homozygotie für die p.C282Y-Mutation erlaubt die definitive Diagnose einer Hämochromatose (2). Bei Patient/Patientinnen mit erhöhter Transferrinsättigung ohne Homozygotie für die p.C282Y-Variante wird eine nichtinvasive Messung des hepatischen Eisengehaltes mittels Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen. Diese Methode ist

von besonderem diagnostischem Wert, da die Hämochromatose in der Regel durch eine signifikante Eisenanreicherung in der Leber gekennzeichnet ist. Zusätzlich kann, sofern verfügbar, die MRT-gestützte Quantifizierung der Eisenspeicherung in der Milz wertvolle diagnostische Hinweise liefern, da bei der Hämochromatose typischerweise eine niedrige bis normale Eisenkonzentration in der Milz nachweisbar ist. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen der Hämochromatose zählen alkoholbedingte und metabolische Fettlebererkrankungen, eisenüberladene Anämien wie die Beta-Thalassämie, dyserythropoetische Anämien und die Ferroportinkrankheit (95).

### **1.8.1 MRT-Gerät: Funktionsweise im Überblick**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nutzt die natürlichen magnetischen Eigenschaften des Körpers, um detaillierte dreidimensionale Bilder von Organen und Geweben zu erzeugen. Dabei misst die MRT das Verhalten von Wasserstoffkernen, die in den Körperzellen, vor allem in Wasser und Fett, in großen Mengen vorkommen. Ein Wasserstoffkern, der rotiert und eine Ladung trägt, verhält sich wie ein winziges Magnetfeld und kann mit einem größeren, von außen angelegtem Magnetfeld wechselwirken.

Im MRT-Gerät, das im Prinzip ein starker Magnet ist, wird der Patient/die Patientin in einer röhrenförmigen Scannerkammer positioniert und einem Magnetfeld ausgesetzt. Die Wasserstoffkerne im Körper, die normalerweise ungeordnet sind, richten sich im Magnetfeld parallel aus. Dann sendet der Kernspintomograph kurze Radiofrequenzpulse (RF) aus, die dafür sorgen, dass die Wasserstoffkerne Energie aufnehmen und sich leicht drehen. Sobald der Impuls aufhört, geben die Kerne die aufgenommene Energie wieder ab und kehren in ihren ursprünglichen Zustand zurück. Die dabei von den Kernen ausgesandten Signale werden von der MRT-Anlage aufgezeichnet.

Die Geschwindigkeit, mit der die Wasserstoffkerne zur Ruhe zurückkehren, wird durch zwei charakteristische Zeiten beschrieben: Die Relaxationszeit T1, die beschreibt, wie die Kerne in Längsrichtung zur Ruhe kommen, und die Relaxationszeit T2, die beschreibt, wie die Kerne in Querrichtung ihre Ordnung verlieren. Beide Zeiten hängen von der unmittelbaren Umgebung der Wasserstoffkerne ab und können als Geschwindigkeiten (R1 und R2) ausgedrückt werden (96).

### 1.8.2 MRT als indirekte Methode zur Bestimmung des Eisengehaltes im Gewebe

Bei der MRT werden die magnetischen Eigenschaften von Eisen ausgenutzt, indem der Einfluss von Eisen auf benachbarte Wasserprotonen gemessen wird. Wenn eine Person in eine MRI-Tomographie gelegt wird, erzeugt das Gerät ein homogenes Magnetfeld im Körper, das nur in sehr geringem Maße variiert. Wenn sich Eisen im Gewebe anreichert, beschleunigt es den Zerfall des Magnetisierungssignals der Wasserprotonen, was zu einem konzentrationsabhängigen Signalabfall führt. Dieser Effekt „verdunkelt“ das Gewebe proportional zur Menge des vorhandenen Eisens in den T2- und T2\*-gewichteten MRT-Aufnahmen (97). Dieser Abdunkelungsprozess kann durch eine Halbwertszeit beschrieben werden. Je nach bildgebender Technik (Spin-Echo oder Gradienten-Echo) wird diese Halbwertszeit als T2 oder T2\* bezeichnet. Die Werte für T2 und T2\* werden in Millisekunden (ms) angegeben. Die in Millisekunden gemessenen Zeiten T2 und T2\* geben an, wie schnell das Signal bei der Spin-Echo- oder Gradienten-Echo-MRT abfällt. Mit der so genannten Relaxometrie, bei der das Signal zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Anregung (Echozeiten) gemessen wird, kann dieser Abfall genau berechnet werden. Die Abklingraten, dargestellt als R2 ( $1/T2$ ) oder R2\* ( $1/T2^*$ ), sind besonders hilfreich für die Beurteilung der Eisenspeicherung in der Leber (LIC), da diese Werte mit steigendem Eisengehalt kontinuierlich zunehmen (93,98).

Schließlich beruht die MRT-Messung des Lebereisens auf dem Prinzip, dass die Abklingrate des MRT-Signals durch die Eisenmenge im Gewebe beeinflusst wird. Ein höherer Eisengehalt führt zu einem schnelleren Signalabfall (92).

Eisen in Form von Ferritin und Hämosiderin beeinflusst die Relaxationszeiten der Wasserstoffkerne in seiner Umgebung. Die magnetischen Eigenschaften des Eisens verkürzen insbesondere die T2-Relaxationszeit, ein Phänomen, das als „Suszeptibilitätsinduzierte Relaxation“ bezeichnet wird. Dieser Effekt ist jedoch komplex und hängt von mehreren Faktoren ab, unter anderem von der Wassermenge im Gewebe, der räumlichen Verteilung von Eisen und Wasser, der Anzahl der Eisenatome pro Ferritin- oder Hämosiderinmolekül (auch Ladungsfaktor genannt) und dem Verhältnis von Ferritin- zu Hämosiderin-Eisen. Die beiden Eisenformen wirken sich unterschiedlich auf die T1- und T2-Relaxationszeiten aus, was die Analyse zusätzlich beeinflussen kann.

Die Ladungsfaktoren sind im Gewebe nicht gleichmäßig verteilt und variieren je nach Art und Menge des vorhandenen Eisenüberschusses. Experimentelle Untersuchungen an Ferritin

in Lösung zeigen, dass der Ladungsfaktor einen signifikanten Einfluss auf die Relaxationszeiten hat. Im Körpergewebe wird die Analyse jedoch komplexer, da Ferritin oft dicht gepackt in den Zellen vorliegt.

Die MRT misst den Eisengehalt im Gewebe nicht direkt, sondern schätzt ihn indirekt anhand der Auswirkungen des Eisens auf die Abklingrate der Protonensignale. Dies bedeutet, dass verschiedene Faktoren, die die Signalabklingrate beeinflussen, die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der MRT bei der Bestimmung des Eisengehalts im Gewebe einschränken können. Auch technische Aspekte wie das verwendete MRT-Gerät, die Magnetfeldstärke, das Aufnahmeprotokoll und die Auswertemethoden können die Messergebnisse erheblich beeinflussen (96).

Ein häufiges Problem tritt auf, wenn sowohl Fett als auch Wasser im Gewebe vorhanden sind. In diesem Fall kann es zu Schwankungen der Signalintensität kommen, da sich die Signale von Wasser und Fett gegenseitig beeinflussen, insbesondere bei der Gradientenecho-Bildgebung. Da viele Menschen an einer nicht-alkoholischen Fettleber leiden, kann das Vorhandensein von Fett die Bestimmung des Eisengehalts in der Leber (LIC) verfälschen, wenn dieser Faktor nicht berücksichtigt wird. Darüber hinaus kann Fett die Relaxation des Gewebes in der Spin-Echo-Bildgebung erschweren, da es in der Regel langsamer relaxiert als fettfreies Lebergewebe (99,100).

Die Fibrose kann die Genauigkeit der Eisenschätzung durch eine leichte Verringerung der R2- und R2\*-Relaxationsraten beeinträchtigen. Dieser Effekt ist jedoch relativ gering im Vergleich zu den deutlich höheren R2- und R2\*-Werten, die bei Eisenüberladung auftreten (101,102).

Inhomogenitäten im Magnetfeld ( $B_0$ ), insbesondere in bestimmten Bereichen wie dem oberen Leberrand, im Darmbereich oder um metallische Implantate, können zu einem zusätzlichen Signalverlust und zu einer Überschätzung der lokalen Eisenkonzentration im Gewebe führen. Obwohl diese Effekte bei allen MRT-Verfahren auftreten, sind sie bei den Gradientenecho-Verfahren besonders ausgeprägt. In der Praxis sind die Auswirkungen von  $B_0$ -Inhomogenitäten jedoch selbst bei hochauflösenden 3-Tesla-Aufnahmen meist gering, insbesondere bei dreidimensionalen Sequenzen (103,104).

Die Homogenität der Hochfrequenz-Energieübertragung, auch  $B_1$ -Übertragung genannt, spielt bei der MRT eine wichtige Rolle. Insbesondere bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla können in der Leber signifikante Inhomogenitäten auftreten. Gradientenechosequenzen mit

kleinen Flipwinkeln, wie sie für die R2\*-Relaxometrie verwendet werden, sind davon in der Regel nicht betroffen. Anders verhält es sich bei der Spin-Echo-Bildgebung, die für die R2-Relaxometrie verwendet wird - hier können B1-Inhomogenitäten die Ergebnisse beeinflussen. Dies bedeutet, dass die R2-Relaxometrie bei 3 Tesla weniger zuverlässig sein kann (104,105).

Schließlich kann das Rauschen bei hohen Eisenkonzentrationen zu verzerrten Schätzungen der Lebereisenkonzentration (LIC) führen, wenn die Auswirkungen des Rauschens nicht berücksichtigt werden.

Die MRT-basierte Quantifizierung von Eisen in der Leber nutzt den paramagnetischen Effekt von Eisen, der zu einer Verkürzung der T2-Relaxationszeit führt. Ein alternativer Ansatz misst die Signalintensität der Leber bei festen Echozeiten und vergleicht sie mit der Signalintensität eines Referenzgewebes ohne Eisenüberladung, z. B. der paraspinalen Muskulatur. Diese als „Signal Intensity Ratio“ (SIR) bezeichnete Methode ermöglicht eine vergleichende Analyse der Signalintensitäten zwischen Leber und Referenzgewebe. Ergänzend können die Relaxationszeiten mit Hilfe der präzisen Relaxometrie direkt gemessen werden, um eine noch genauere Bestimmung des Lebereisengehaltes zu gewährleisten (58,98).

Zur Messung der Eisenspeicherung in der Leber werden heute hauptsächlich drei Methoden eingesetzt: die SIR-Methode sowie die R2- und R2\*-Relaxometrie. Diese Methoden können sowohl bei 1,5 T als auch bei 3 T durchgeführt werden. Bei 3 T steigt der Signalabfall schneller an, was die Sensitivität für den Nachweis von Eisen verbessert. Dies ist besonders bei niedrigen Eisenkonzentrationen von Vorteil. Bei höherer Eisenüberladung kann der Messbereich jedoch eingeschränkt sein, so dass in solchen Fällen 1,5 T oft die bessere Wahl ist (98).

### **1.8.3 SIR-Methoden (Signal Intensity Ratio)**

Die SIR-Methoden (Signal-Intensitäts-Verhältnis) basieren auf der Messung der Signalstärke der Leber im Vergleich zum paravertebralen Muskel unter Verwendung mehrerer Gradientenechos. Zwei dieser Methoden wurden bereits bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla getestet und bestätigt. Sie unterscheiden sich hauptsächlich in der Anzahl der verwendeten Aufnahmen. Beide Verfahren arbeiten mit vier zweidimensionalen Schichten,

die während einer Atemanhaltephase mit einer Wiederholungszeit von 120 ms und einem Flipwinkel von 20° aufgenommen werden, um T1-Effekte zu minimieren. Eine Methode verwendet Echozeiten (TE) von 4 und 14 ms, während eine andere Methode Echozeiten von 4, 9 und 14 ms verwendet. Diese speziellen Echozeiten wurden so gewählt, dass das Lebersignal annähernd „in Phase“ mit dem Wasser bleibt, wodurch der Einfluss von Fett auf das Bild verringert wird. Mit diesen Einstellungen zeigt gesundes Lebergewebe bei kurzen Echozeiten ein etwas stärkeres Signal als Muskelgewebe. Bei der längsten Echozeit (14 ms) ist das Signal jedoch in beiden Geweben fast gleich stark. Steigt jedoch die Eisenkonzentration in der Leber (LIC) an, wird das Lebersignal im Vergleich zum Muskelsignal schwächer, da sich das Eisen nicht im Muskel anreichert. Daher kann der Muskel als Referenz dienen, um die Eisenbelastung der Leber besser beurteilen zu können (106-108).

Für die SIR-Analyse werden drei kleine Messbereiche (ROI) von 1 bis 2 cm Durchmesser in der Leber und je ein Messbereich im rechten und linken paraspinalen Muskel auf derselben Bildschicht definiert. Anschließend wird für jede Echozeit (TE) das Verhältnis des Lebersignals zum Muskelsignal berechnet. Dazu werden die Signalstärken aus den Leber-ROIs und der Mittelwert des Muskelsignals verwendet. Die so berechneten Leber-Muskel-Verhältnisse wurden mit LIC-Werten aus Leberbiopsien verglichen. Um die Berechnung zu erleichtern, stehen eine Umrechnungsformel und ein Online-Rechner zur Verfügung (109)

Leber-Muskel-SIRs (Signalintensitätsverhältnisse) haben in mehreren europäischen Studien mit Korrelationswerten zwischen  $r = 0,80$  und  $0,92$  eine gute Übereinstimmung mit biopsiebasierten LIC-Werten (Lebereisenkonzentrationen) gezeigt. Dies deutet darauf hin, dass das Verhältnis von Leber- zu Muskelsignal den Eisengehalt in der Leber zuverlässig widerspiegelt (106-108,110,111).

Die Verwendung von Muskelgewebe als Referenz für die Quantifizierung des Lebereisengehalts (LIC) führt zu einer zusätzlichen Variabilität der Messergebnisse, insbesondere bei niedrigem bis mittlerem LIC und bei Patienten/Patientinnen mit Muskelschwund (Sarkopenie) oder Fetteinlagerungen im Muskelgewebe (Myosteatose) (102).

Darüber hinaus verwenden SIR-Methoden häufig die Körperspule, was zu einem verringerten Signal-Rausch-Verhältnis führt. Dies schränkt die Möglichkeiten der parallelen Bildgebung und der vollständigen Erfassung der Leber in einer einzigen Atemanhaltephase

ein. Obwohl die Körperspule eine gleichmäßige B1-Empfindlichkeit gewährleistet, kann sie Schwankungen im B1-Sendesignal nicht ausgleichen. Dies kann zu ungleichmäßigen Flipwinkeln im Bild führen, die insbesondere bei 3-Tesla-Messungen das Verhältnis zwischen Leber- und Muskelsignalintensität verfälschen können (104).

Relativ lange Echozeiten (TEs) begrenzen den Messbereich der SIR-Methoden, was bei hohen Eisenkonzentrationen in der Leber zu ungenauen Ergebnissen führen kann. Um den Einfluss von Fett zu reduzieren, werden „In-Phase“-Echozeiten verwendet, die die Signale von Fett und Wasser ausgleichen. Diese Methode kann Fett jedoch nicht vollständig aus dem Bild entfernen, da Fett aus mehreren Spektrallinien besteht. Dies kann insbesondere bei Fettansammlungen in der Leber oder in der Muskulatur zu Störungen in der Bildgebung führen. Die tatsächliche klinische Relevanz dieser Restfetteffekte ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt (112).

Ein weiterer Nachteil der SIR-Methoden ist, dass sie dazu neigen, die Eisenkonzentration in der Leber (LIC) zu überschätzen, insbesondere bei leichter bis mäßiger Eisenüberladung. Darüber hinaus kann die begrenzte Abdeckung der Leber die Zuverlässigkeit von Verlaufsmessungen beeinträchtigen, insbesondere wenn es schwierig ist, die interessierenden Bereiche (ROIs) bei wiederholten Untersuchungen exakt an derselben Stelle zu platzieren (106).

Zusammenfassend ist die SIR-Methode eine validierte Technik zur Quantifizierung des Eisengehalts in der Leber. Sie hat eine starke Evidenzbasis für die Anwendung in 1,5 Tesla MRT-Systemen und wird durch moderate Evidenz in 3 Tesla-Systemen unterstützt. Die Methode ist geeignet für die Messung von Eisenüberladung in einem breiten Spektrum von leicht bis schwer (mäßige Evidenz). Bei sehr hohen Eisenkonzentrationen ( $>19,5$  mg/g (350  $\mu$ mol/g)) sind jedoch modifizierte Verfahren mit kürzeren Echozeiten erforderlich, da die Standard-SIR-Methode in diesem Bereich an Genauigkeit verliert (geringe Evidenz). Darüber hinaus stellt die SIR-Methode eine mögliche Alternative dar, wenn die R2\*- oder R2-Relaxometrie nicht verfügbar ist (mittlere Evidenz) (98).

#### **1.8.4 R2-Relaxometrie**

Zur Durchführung der R2-basierten Relaxometrie sind Spin-Echo-Aufnahmen mit mehreren Echozeiten (TEs) erforderlich (113). Eine besonders bewährte Methode hierfür ist FerriScan

(Resonance Health), die auf klassischen Single-Spin-Echo-Sequenzen basiert (113-115). Diese Technik wurde ausgiebig für den Einsatz an 1,5-Tesla-MRT-Systemen getestet und ermöglicht eine genaue Messung des Lebereisengehalts (LIC) über einen weiten Bereich. FerriScan ist in den USA, Europa und Australien zugelassen (113,115,116).

Das FerriScan-Protokoll basiert auf der Aufnahme von fünf zweidimensionalen Spin-Echo-Sequenzen mit unterschiedlichen Echozeiten (6, 9, 12, 15 und 18 Millisekunden) und einer Wiederholungszeit von 2500 Millisekunden. Die Bildgebung dauert ca. 10-20 Minuten und wird bei freier Atmung durchgeführt. Als Referenz für die Signalintensität wird ein Beutel mit Kochsalzlösung im Bildfeld platziert.

Nach einer Vorkalibrierung des Gerätes werden fünf T2-gewichtete Sequenzen mit dem Kochsalzbeutel als Signalreferenz aufgenommen. Die Bilder werden dann an das Datenzentrum von Resonance Health geschickt, wo sie ausgewertet werden. Für jedes Pixel wird eine detaillierte R2-Karte der Leber erstellt.

Der Abschlussbericht enthält eine R2-Karte einer typischen Leberregion, den durchschnittlichen R2-Wert der analysierten Region und den geschätzten Lebereisengehalt (LIC) in Milligramm oder Mikromol pro Gramm. Außerdem wird eine Rückmeldung über die Qualität der Aufnahme gegeben.

Für diesen Service ist ein Vertrag, ein Systemtest mit einem standardisierten Testobjekt und ein Account für den Datentransfer erforderlich. Ein Nachteil ist jedoch, dass die Methode nicht garantiert, dass bei Wiederholungsuntersuchungen die gleichen Leberareale analysiert werden. Dies kann die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei Verlaufskontrollen erschweren (116).

Die R2-basierte Methode zur Bestimmung des Lebereisengehalts (LIC) bietet einige klare Vorteile. Zum einen zeigt sie bei 1,5 Tesla mit einer Korrelation von 0,98 über einen weiten Bereich von 0,3 bis 42,7 mg/g eine sehr gute Übereinstimmung mit dem tatsächlichen Eisengehalt in der Leber (114). In Studien mit Phantomen wurde eine sehr gute Reproduzierbarkeit von 2,1 % bei verschiedenen 1,5 Tesla-Systemen festgestellt (117). Die Wiederholbarkeit der Messungen, d.h. die Genauigkeit der Ergebnisse bei wiederholten Messungen, liegt bei Erwachsenen und Kindern zwischen 5 % und 8 % (114,116).

Andere, nicht kommerzielle Methoden zur Messung von R2 haben ebenfalls eine sehr gute Übereinstimmung (zwischen 0,87 und 0,95) mit Biopsieergebnissen oder anderen

Eisenmessmethoden gezeigt (118,119). Die FerriScan-Methode, die ebenfalls auf der R2-Relaxometrie basiert, ist in vielen Ländern zugelassen und gilt als wichtiger Standard sowohl für die Eisenmessung in klinischen Studien als auch für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung von Eisenüberladung.

Studien, die die R2-Methode an verschiedenen Standorten und mit unterschiedlichen Geräten getestet haben, zeigen, dass die Ergebnisse zuverlässig sind und unabhängig vom verwendeten Gerät keine systematischen Fehler auftreten (120).

Trotz ihrer Vorteile gibt es einige Hindernisse, die eine breite Anwendung der R2-basierten Relaxometrie in der klinischen Praxis einschränken könnten. Dazu gehören die Kosten der Analysedienstleistung, mögliche Unannehmlichkeiten oder Ängste der Patienten/Patientinnen aufgrund der längeren Untersuchungszeit, die Notwendigkeit einer Vollnarkose bei Kindern, die Empfindlichkeit gegenüber Bewegungen während der Untersuchung und die zentrale Auswertung der Daten, die zu einer Wartezeit von bis zu zwei Tagen führen kann. Darüber hinaus können Faktoren wie die Verteilung von Eisen im Gewebe und das Vorhandensein von Fett die Genauigkeit der Messung beeinflussen, auch wenn diese Einflüsse noch nicht vollständig verstanden sind(97).

Basierend auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und praktischen Aspekten hinsichtlich der Verfügbarkeit von MRT-Technologien und den damit verbundenen Kosten empfehlen wir die Verwendung der R2-basierten Relaxometrie zur Messung von Lebereisen. Diese Methode ist gut etabliert und liefert zuverlässige Ergebnisse für die Bestimmung von Lebereisen bei 1,5 Tesla MRT. Für 3-Tesla-MRT ist die Methode jedoch weniger gut geeignet. Die R2-basierte Relaxometrie ist in vielen Ländern zugelassen und eignet sich besonders für die Messung der Eisenüberladung im niedrigen bis mittleren Bereich. Bei sehr hohen Eisenkonzentrationen über 40 mg/g (700 µmol/g) wird die Methode weniger genau. Aufgrund der geringeren Kosten und der kürzeren Analysenzeit sollte die R2-basierte Relaxometrie als Standardmethode verwendet werden, wenn die R2\*-Methode nicht verfügbar ist. Darüber hinaus trägt die Qualitätssicherung kommerzieller R2-basierter Verfahren dazu bei, dass für die Interpretation der Ergebnisse weniger Fachwissen erforderlich ist, was die Methode für die klinische Praxis zugänglicher macht (97,98).

### 1.8.5 R2\*-Relaxometrie

Moderne MRT-Techniken, bei denen mehrere Echozeiten (TEs) verwendet werden, ermöglichen eine schnelle und effiziente Untersuchung der gesamten Leber, oft in einem einzigen Atemzug (59). Für eine genaue Messung der R2\*-Werte ist die Wahl der richtigen Echozeiten besonders wichtig. Insbesondere bei hohen Eisengehalten in der Leber müssen die Echozeiten sehr kurz gewählt werden, um den schnellen Signalabfall genau zu erfassen - idealerweise weniger als 1 Millisekunde (121-123). Bei einem Magnetfeld von 3 Tesla sind manchmal sogar noch kürzere Zeiten erforderlich (97,124-126). Auch die Abstände zwischen den einzelnen Echozeiten sollten so kurz wie möglich sein, um die Genauigkeit zu maximieren. Wenn jedoch Fett in der Leber vorhanden ist, kann dies den Signalverlauf stören, da der Signalabfall dann nicht mehr gleichmäßig ist. In diesem Fall helfen kurze Intervalle zwischen den Echozeiten, diese Störungen zu korrigieren. In der Regel werden zwischen sechs und zwölf Echozeiten empfohlen, da dies ein gutes Gleichgewicht zwischen Messgenauigkeit und angemessener Untersuchungszeit bietet, ohne die Untersuchungsdauer unnötig zu verlängern (112,122,127).

In den letzten Jahren wurden neue Methoden entwickelt, die die gleichzeitige Trennung von Fett und Wasser bei der R2\*-Kartierung ermöglichen (122,128-130). Diese Technologien ermöglichen genaue R2\*-Messungen, selbst wenn Fett in der Leber vorhanden ist. Die Fettkorrektur ist besonders wichtig bei leichtem bis mäßigem Eisenüberschuss, verliert aber bei starkem Eisenüberschuss an Bedeutung. Dies liegt daran, dass bei hohen Eisenkonzentrationen die spektralen Linien breiter werden und sich die Peaks von Fett und Wasser überlagern, was eine Korrektur technisch unmöglich macht. Inzwischen sind fettkorrigierte R2\*-Techniken von allen großen MRT-Herstellern sowohl bei 1,5 T als auch bei 3 T verfügbar und offiziell für die Leber-R2\*-Bildgebung zugelassen (130,131).

Die R2\*-basierte Relaxometrie hat sich als zuverlässige Methode zur Bestimmung der Lebereisenkonzentration (LIC) etabliert und wird erfolgreich bei 1,5 T und 3 T eingesetzt. Sie eignet sich gut zur Messung der Eisenüberladung, insbesondere bei moderaten Werten. Bei Patienten/Patientinnen mit schwerer Eisenüberladung kann 1,5 T bevorzugt werden. Bei sehr hohen LIC-Werten über ca. 40 mg/g (700  $\mu\text{mol/g}$ ) bei 1,5 T oder 26 mg/g (466  $\mu\text{mol/g}$ ) bei 3 T kann die Genauigkeit jedoch eingeschränkt sein. Aufgrund der geringen Kosten und der kurzen Messzeiten wird die R2\*-Relaxometrie als bevorzugte Methode empfohlen. Zur

Verbesserung der Messgenauigkeit sollten Methoden zur Fett- und Rauschkorrektur sowie kurze Echozeiten und enge Echoabstände gewählt werden (98,121,123,130).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die bevorzugte Methode zur Bestimmung der Eisenkonzentration in der Leber (LIC) bei Verdacht auf Eisenüberladung, da sie zuverlässige und validierte Ergebnisse im Vergleich zu Leberbiopsien sowohl bei 1,5 T als auch bei 3,0 T liefert. Zwei Hauptmethoden zur Messung der Eisenüberladung in der Leber mittels 3-T-MRT, die R2\*-Methode und die Signal-Intensitäts-Verhältnis-Methode (SIR), wurden miteinander verglichen. Während die R2\*-Methode bei moderater Eisenüberladung genauere Ergebnisse liefert, ist die SIR-Methode bei höheren Eisenkonzentrationen (über 130  $\mu\text{mol/g}$ ) genauer. In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene MRT-Techniken entwickelt, die sowohl die Gradientenecho- als auch die Spin-Echo-Bildgebung nutzen. Basierend auf der aktuellen Forschung und der Expertise des Konsensus-Panels wird die korrigierte R2\*-Methode als bevorzugte Technik zur quantitativen Bestimmung der LIC angesehen, da sie die stärkste Evidenz für eine genaue und reproduzierbare Quantifizierung bietet. Insgesamt wird die kommerziell verfügbare korrigierte R2\*-Quantifizierung der LIC bei 1,5 T und 3 T als die am besten geeignete Methode zur genauen und zuverlässigen Messung der Lebereisenkonzentration angesehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MRT, insbesondere mit der korrigierten R2\*-Methode, die bevorzugte und evidenzbasierte Technik zur Bestimmung der Lebereisenkonzentration darstellt und sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung eine zentrale Rolle spielt (98,101,102).

## **1.9 Therapie**

### **1.9.1 Aderlass (Phlebotomie)**

Der Aderlass ist nach wie vor die zentrale Therapie der HFE-assoziierten Hämochromatose. Auch bei nicht-HFE-assoziierten Formen, die auf einen Hepcidinmangel zurückzuführen sind, wird diese Methode bevorzugt eingesetzt. In besonders schweren Fällen wie der juvenilen Hämochromatose kann eine zusätzliche orale Chelattherapie sinnvoll sein. Bei Patienten/Patientinnen mit Ferroportinmangel, der durch einen Funktionsverlust gekennzeichnet ist, hat sich der Aderlass ebenfalls als wirksam erwiesen. In diesen Fällen

sollte der Aderlass jedoch in einem angepassten, weniger intensiven Intervall erfolgen, um das Risiko einer Anämie aufgrund einer eingeschränkten Eisenwiederverwertung zu minimieren. Häufig wird ein erhöhtes Serumferritin automatisch mit einer Eisenüberladung gleichgesetzt und entsprechend mit Aderlass behandelt. Bei Personen ohne C282Y-Homozygotie ist jedoch Vorsicht geboten, da hohe Ferritinwerte nicht immer mit einer tatsächlichen Eisenüberladung einhergehen (14).

Hauptziel der Behandlung ist die Senkung des Eisenspiegels, um die körpereigenen Eisenspeicher zu regulieren und so Organschäden zu vermeiden oder zu vermindern. Aderlass ist die Hauptmethode zur Normalisierung der Eisenspeicher (132). Überschüssiges Eisen wirkt zelltoxisch, was auf die Bildung freier Radikale und die Beteiligung an der Fenton-Reaktion zurückgeführt wird (133).

Der Aderlass stimuliert die Erythropoese und mobilisiert Eisen aus den Parenchymzellen und anderen Eisenspeichern. Der Erfolg dieser Therapie hängt entscheidend von einer intakten Erythropoese ab (132).

Seit genetische Tests für die Diagnose der Hämochromatose zur Verfügung stehen, wurde festgestellt, dass etwa 50 % der weiblichen und 20 % der männlichen C282Y-Homozygoten normale Serumferritinwerte haben und möglicherweise keine Aderlasstherapie benötigen (64). Früher, als die HFE-Mutationsanalyse noch nicht weit verbreitet war, empfahlen Experten/Expertinnen, mit der Therapie zu beginnen, wenn die Serumferritinwerte bei C282Y-Homozygoten erhöht waren ( $> 200 \mu\text{g/L}$  bei Frauen,  $> 300 \mu\text{g/L}$  bei Männern) (134).

Personen mit der genetischen Veränderung C282Y, die zum Zeitpunkt der Diagnose normale Serumferritinwerte (SF) aufweisen, haben ein sehr geringes Risiko, später eine Eisenüberladung zu entwickeln (135). Wenn die SF-Werte jedoch  $1000 \mu\text{g/L}$  oder mehr betragen, wird in der Regel eine Aderlasstherapie empfohlen, um die überschüssigen Eisenspeicher zu reduzieren (136).

Bei mäßig erhöhten SF-Werten zwischen  $200$  und  $1000 \mu\text{g/L}$  sollte die Entscheidung individuell unter Berücksichtigung der Wünsche der Patienten/Patientinnen und der ärztlichen Einschätzung getroffen werden. Traditionell wurden alle Patienten/Patientinnen mit erhöhten SF-Werten behandelt, aber neue Erkenntnisse zeigen, dass eine sofortige Therapie nicht immer notwendig ist. Symptome oder erhöhte Leberwerte sind keine Voraussetzung für den Beginn einer Aderlasstherapie (132).

Pro Sitzung werden 400-500 ml Blut im Liegen über einen Zeitraum von 15-30 Minuten abgenommen. Dies wird in der Regel wöchentlich wiederholt, bis der Serumferritinwert etwa 50 µg/L erreicht. Während der Therapie werden auch die Hämoglobinwerte regelmäßig kontrolliert. Fallen diese unter 11 g/dl, wird die Häufigkeit der Aderlässe angepasst, z. B. auf eine Blutentnahme alle zwei Wochen (132).

Nach der initialen Aderlasstherapie werden regelmäßig Erhaltungsaderlässe durchgeführt, um das Serumferritin bei ca. 50 µg/L zu stabilisieren. Wird die Therapie bis zu einem Ferritinwert von unter 20 µg/L fortgesetzt, besteht die Gefahr eines Eisenmangels oder einer erneuten Eisenspeicherung (137). Während der Behandlung kann es zu einem Abfall des Serumhepcidins kommen (138). Erhaltungs-Aderlässe werden in der Regel zwei- bis viermal jährlich durchgeführt, wobei die Häufigkeit von der individuellen Geschwindigkeit der Eisenspeicherung abhängt (14,132).

Obwohl es keine randomisierten Studien gibt, die die Wirksamkeit der Aderlasstherapie bei hereditärer Hämochromatose (HH) belegen, gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitige Behandlung vor dem Auftreten von Zirrhose oder Diabetes die Morbidität und Mortalität signifikant senkt (73,139). Symptome wie Müdigkeit, Hautveränderungen, reduzierter Insulinbedarf und Bauchschmerzen können durch Eisenreduktion verbessert werden, während Symptome wie Arthropathie, Hypogonadismus und fortgeschrittene Zirrhose in der Regel weniger gut ansprechen (140).

Herzprobleme durch Eisenüberladung des Herzmuskels sind bei Menschen mit HJV- oder TFR2-Hämochromatose oft schwerwiegender als bei Menschen mit der häufigeren HFE-Hämochromatose. Symptome wie Atemnot, Atemnot im Liegen (Orthopnoe) oder Herzrhythmusstörungen treten häufig auf, bessern sich aber oft nach erfolgreicher Reduktion des Eisens im Körper (141).

Der Diabetes mellitus, der selten allein durch eine Eisenüberladung verursacht wird, bleibt durch eine Aderlasstherapie in der Regel unverändert. Einige Patienten/Patientinnen berichten jedoch von einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung nach der Behandlung (139).

Hautveränderungen, wie z.B. eine stärkere Pigmentierung (Hyperpigmentierung), bilden sich nach einem Aderlass häufig zurück (132).

Gelenkbeschwerden treten bei einigen Patienten und Patientinnen auf, wobei Frauen häufiger betroffen zu sein scheinen. Während der Therapie können die Beschwerden vorübergehend zunehmen, bessern sich aber bei einigen nach Stabilisierung der Eisenspeicher (142-144).

In einigen Fällen können sich Fibrose oder Zirrhose nach Aderlass zurückbilden, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bleibt jedoch bestehen. Da HCC etwa 30 % der HH-bedingten Todesfälle ausmacht, ist eine regelmäßige Überwachung von Patienten/Patientinnen mit Zirrhose unerlässlich. Das seltene Auftreten von HCC bei nicht-zirrhotischer Lebererkrankung unterstreicht die Bedeutung präventiver Maßnahmen (73,145).

Der Aderlass ist die Standardtherapie der hereditären Hämochromatose (HH). Vor jeder Blutentnahme muss der Hämatokrit- oder Hämoglobinwert kontrolliert werden, um ein Absinken unter 80 % des Ausgangswertes zu vermeiden. Während die Transferrinsättigung bis zur Entleerung der Eisenspeicher erhöht bleibt, sinkt das Ferritin mit fortschreitender Therapie und spiegelt den Status der Eisenspeicher wider.

In der Anfangsphase sollte das Serumferritin alle 10-12 Aderlässe (ca. alle 3 Monate) kontrolliert werden. Pro Blutspende werden 200-250 mg Eisen entfernt, was bei Gesamteisenspeichern über 30 g eine Therapie von 2-3 Jahren erfordert. Ein Ferritinwert von 50-100 µg/L ist das Ziel, wobei häufigere Kontrollen erforderlich sind, um einen Eisenmangel zu vermeiden (73,146).

Die therapeutische Erythrozytapherese (TE) entfernt Eisen, hauptsächlich in Form von Hämoglobin, ähnlich wie der Aderlass. Wie bei der Aderlasstherapie sollten die PatientInnen keine oder nur eine leichte Anämie aufweisen und über eine ausreichende Erythropoese verfügen, um den Verlust an Erythrozyten rasch auszugleichen. Im Vergleich zum Aderlass können mit der isovolämischen, großvolumigen Erythrozytapherese pro Sitzung mehr Erythrozyten entfernt werden, ohne dass Plasmaeiweiße, Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten beeinträchtigt werden. Die TE scheint eine sichere und schnelle Methode zu sein, die bei Patienten/Patientinnen mit schwerer Eisenüberladung eine schnellere Eisenreduktion als der Aderlass ermöglichen könnte (132).

Bei Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittener Hämochromatose und kardialen Komplikationen besteht ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod, wenn das Eisen zu schnell mobilisiert wird. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass Eisen in den Zellen in einer

Form vorliegt, die für den Körper besonders schädlich ist und leicht zu toxischen Reaktionen führen kann.

Diätetische Anpassungen sind nicht erforderlich, da die Eisenmenge, die durch eine eisenarme Ernährung aufgenommen werden kann (2-4 mg pro Tag), im Vergleich zu der Menge, die durch den Aderlass ausgeschieden wird (250 mg pro Woche), sehr gering ist.

Eine fortgeschrittene Leberzirrhose kann durch Eisenentfernung nicht rückgängig gemacht werden. Bei einer Verschlechterung der Lebererkrankung ist eine Lebertransplantation erforderlich. Früher war das Überleben von Patienten und Patientinnen mit Hämochromatose nach einer Lebertransplantation schlechter, vor allem wegen perioperativer kardialer oder infektiöser Komplikationen. Heute jedoch haben Hämochromatose-Patienten/Patientinnen dank frühzeitiger Diagnose und Behandlung vor der Transplantation vergleichbare Überlebenschancen nach einer Lebertransplantation wie andere Patienten/Patientinnen (73).

C282Y-Homozygote mit erhöhten Ferritinwerten (unter 1000 µg/L), aber ohne Anzeichen einer signifikanten Lebererkrankung, wie z. B. erhöhte ALT- oder AST-Werte, sollten eine Aderlasstherapie erhalten, ohne dass eine Leberbiopsie erforderlich ist. Ebenso wird eine Aderlasstherapie für Patienten/Patientinnen mit nicht-HFE-bedingter Eisenüberladung und erhöhten HIC-Werten empfohlen (73).

Der Aderlass kann bei bestimmten Formen der sekundären Eisenüberladung hilfreich sein. Insbesondere bei Patienten/Patientinnen mit Porphyrie cutanea tarda (PCT) ist diese Behandlung hilfreich, da sie die Hautsymptome lindert. In diesen Fällen liegen die Eisenspeicher selten über 4-5 g. Eine sekundäre Eisenüberladung kann auch bei chronischer Hepatitis C, nicht-alkoholische Fettleber (MASH) und alkoholische Fettleber (AASH) auftreten (147). Bei AASH gibt es jedoch keine Belege dafür, dass Aderlass hilft. Bei der chronischen Hepatitis C konnte der Aderlass zwar die erhöhten ALT-Werte senken und zu einer leichten Verbesserung der Gewebeschädigung führen, jedoch keine Wirkung auf das Virus selbst zeigen. Daher wird Aderlass bei milder Eisenüberladung (HIC < 2500 µg/g Trockenmasse) bei chronischer Hepatitis C nicht empfohlen (148). Bei nicht-alkoholischer Fettleber (MASH) hingegen hat der Aderlass positive Effekte, indem er die Insulinresistenz verringert und die ALT-Werte senkt (73,149,150).

### 1.9.2 Eisenchelation

Deferoxamin (DFO), ein intravenös verabreichtes Eisenbindemittel, hat sich als wirksame Methode zur Senkung des Eisenspiegels bei Hämochromatose-Patienten/Patientinnen erwiesen, die nicht in der Lage sind, eine Aderlasstherapie durchzuführen. Kurzzeitstudien zeigen, dass DFO bei der Entfernung von Eisen aus der Leber ähnlich wirksam ist wie ein wöchentlicher Aderlass von 500 ml (14).

Bei sekundärer Eisenüberladung infolge einer Blutbildungsstörung gilt die Behandlung mit Eisenchelatoren wie Deferoxamin als Therapie der Wahl. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Deferoxamin die Folgen einer Eisenüberladung, insbesondere bei der  $\beta$ -Thalassämie, wirksam verhindern kann (151).

Deferoxamin ist teuer, wenig wirksam und kompliziert in der Anwendung. Es kann Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Schwindel, Tinnitus, Hitzewallungen, Hautausschläge und Durchfall verursachen. Wegen des hohen Risikos von Nebenwirkungen wird Deferoxamin nicht als bevorzugte Therapiemethode eingesetzt (152).

Deferasirox (DFX), ein oraler Eisenchelatbildner, wurde in einer 24-wöchigen Phase-1/2-Studie bei Hämochromatose-Patienten/Patientinnen mit HFE C282Y Homozygotie und einem Serumferritin von 300-2000  $\mu\text{g/L}$  getestet. Die Studie konzentrierte sich auf die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen, die bei weniger als 10% der Patienten/Patientinnen auftraten, darunter Durchfall, Übelkeit und erhöhte Leberenzyme. Diese Nebenwirkungen waren dosisabhängig und verschwanden nach Dosisreduktion oder Therapieabbruch. 77% der Patienten/Patientinnen beendeten die Studie. Aufgrund der häufigen Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen werden für zukünftige Studien nur 5 und 10 mg/kg pro Tag in Betracht gezogen (132,152).

Deferipron (DFP) ist ein oraler Eisenchelator mit zwei Eisenbindungsstellen. Es wird insbesondere bei Patienten/Patientinnen mit C-Thalassämie major eingesetzt, wenn Deferoxamin (DFO) entweder kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung zeigt. Im Vergleich zu DFO kann DFP die Zellmembranen leichter durchdringen, was seine größere Wirksamkeit bei der Verringerung der myokardialen Siderose und der Entfernung von Eisen, Transferrin, Ferritin und Hämosiderin aus den Zellen erklären könnte. Die tägliche Eisenausscheidung im Urin bleibt unter DFP-Therapie über längere Zeiträume stabil. Hinsichtlich der Wirksamkeit ist eine Standarddosis von DFP vergleichbar mit einer Standarddosis von DFO, basierend auf der Menge des im Urin ausgeschiedenen Eisens.

Langzeitbeobachtungen über mehr als drei Jahre zeigen, dass die Häufigkeit von Leberzirrhose bei Patienten/Patientinnen mit C-Thalassämie major unter DFP-Therapie nicht zunimmt (153).

Die Entscheidung, ob eine Behandlung der Eisenüberladung erforderlich ist, hängt von der Schwere der Symptome ab. Liegt die Transferrinsättigung im Nüchternzustand unter 45 % und ist das Serumferritin normal, sind in der Regel keine weiteren Untersuchungen notwendig. Sind diese Werte jedoch erhöht, wird eine genetische Untersuchung empfohlen. Dabei wird nach den HFE-Genmutationen C282Y und H63D gesucht, die für die meisten Fälle von Hämochromatose verantwortlich sind. Dieses Vorgehen hilft, unnötige Eingriffe zu vermeiden, solange die Laborwerte unauffällig sind (154).

In Kanada werden Gentests für Hämochromatose auf ärztliche Verordnung kostenlos angeboten. Personen, die homozygot für die C282Y-Mutation oder heterozygot für bestimmte C282Y-Kombinationen sind, können direkt mit einer Aderlasstherapie beginnen. Voraussetzung ist, dass keine anderen Risikofaktoren wie Virushepatitis oder hoher Alkoholkonsum vorliegen und keine schweren Leberschäden erkennbar sind (74,75).

### **1.9.3 Ernährungsanpassung**

Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose wird empfohlen, keine oralen Eisenpräparate einzunehmen und keinen Alkohol zu trinken. Es gibt jedoch keine speziellen Ernährungseinschränkungen, die für alle betroffenen Personen empfohlen werden. Zwar enthalten viele Lebensmittel Eisen, doch handelt es sich dabei meist um eine preiswerte Form, die vom Körper nur schlecht aufgenommen werden kann. Es hat sich auch gezeigt, dass der Genuss von Tee und die Einnahme von Protonenpumpenhemmern die Eisenaufnahme im Darm verringern. Eine Studie zeigte, dass Patienten/Patientinnen mit C282Y-Homozygotie, die täglich Protonenpumpenhemmer einnahmen, weniger Aderlassbehandlungen benötigten. Außerdem sollten Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose den Verzehr von rohen Schalentieren vermeiden, insbesondere in subtropischen Regionen, da sie ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit Vibrio-Bakterien haben (155-158).

## 1.9.4 Überwachung und Kontrolle

Ein LIC-Wert unter 1,8 mg/g (32 µmol/g) gilt als normal. Werte zwischen 1,8 und 3,2 mg/g (32-57 µmol/g) gelten als grenzwertig und markieren den unteren optimalen Bereich für den Beginn einer Chelattherapie (159). Eine leichte Eisenüberladung liegt bei Konzentrationen zwischen 3,2 und 7,0 mg/g (57-125 µmol/g) vor, was gleichzeitig die obere Grenze des optimalen Behandlungsbereichs darstellt (160).

Ein moderater Anstieg des LIC auf Werte zwischen 7,0 und 15,0 mg/g (125-269 µmol/g) zeigt eine moderate Eisenüberladung an, die das Risiko für eisenbedingte Komplikationen deutlich erhöht. Bei LIC-Werten über 15,0 mg/g (269 µmol/g) spricht man von einer schweren Eisenüberladung, die mit einem hohen Risiko für vorzeitige Mortalität verbunden ist (139,161).

Zusätzlich wird in einigen Leitlinien eine erweiterte Kategorie für mäßig bis stark erhöhte Eisenkonzentrationen im Bereich von 8,4 bis 16,7 mg/g (150-300 µmol/g) vorgeschlagen (98,102,162-164).

Die schwerwiegendsten Komplikationen einer Eisenüberladung sind Leberfibrose, Leberzirrhose und Leberzellkarzinom. Bevölkerungsbasierte Studien zeigen, dass etwa 5% der männlichen und weniger als 1% der weiblichen C282Y Homozygoten von diesen Erkrankungen betroffen sind (165,166). Studien haben auch gezeigt, dass eine Aderlasstherapie zur Rückbildung bestehender Leberfibrosen beitragen kann (81,140).

Die hepatische Elastographie, eine nicht-invasive Untersuchungstechnik, bietet das Potenzial, den Therapieerfolg zu überwachen und die Notwendigkeit invasiver Leberbiopsien zu reduzieren. Während die Leberbiopsie früher hauptsächlich der Diagnosestellung diente, wird sie heute vor allem zur Prognoseabschätzung eingesetzt. Sie wird insbesondere bei C282Y-Homozygoten mit Serumferritinwerten  $\geq 1000$  µg/L sowie bei Patienten/Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Alkoholmissbrauch, Adipositas oder Virushepatitis empfohlen (132).

## 1.10 Folgen

Bei der Hämochromatose konzentrieren sich die Eisenablagerungen hauptsächlich auf die Leber und können unbehandelt zu schwerwiegenden Komplikationen wie Leberfibrose,

Leberzirrhose und Leberzellkarzinom führen. Ein zentrales klinisches Merkmal der Leberbeteiligung ist die Hepatomegalie. Im Gegensatz zu anderen leberassoziierten Erkrankungen, wie sie z.B. durch chronischen Alkoholabusus oder Virusinfektionen hervorgerufen werden, bleibt die Leberfunktion bei Hämochromatose-Patienten/Patientinnen auch bei zirrhotischen Veränderungen meist gut erhalten.

Eine hepatozelluläre Insuffizienz oder eine portale Hypertension treten daher in der Regel nur bei zusätzlichen hepatotoxischen Faktoren auf. Dies erklärt, warum ein Leberversagen bei dieser Patienten-/Patientinnengruppe selten ist, während das Risiko für ein Leberzellkarzinom deutlich erhöht bleibt.

Darüber hinaus sind Diabetes mellitus, Osteoporose und Arthropathien häufige Komplikationen. Schwere oder früh einsetzende Formen der Hämochromatose sind häufig mit endokrinen Störungen wie hypogonadotropem Hypogonadismus, Hypothyreose sowie kardialen Manifestationen wie Herzinsuffizienz assoziiert (4,14).

Untersuchungen in spezialisierten Zentren haben gezeigt, dass die Überlebensrate von Hämochromatose-Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose signifikant niedriger ist als die von Patienten/Patientinnen ohne Leberzirrhose (167,168). Auch Diabetes mellitus kann die Prognose verschlechtern, wobei ein Großteil der Diabetiker/Diabetikerinnen mit Hämochromatose zusätzlich an einer Zirrhose leidet. Die frühzeitige Diagnose und Einleitung einer Eisenreduktionstherapie zielt in erster Linie darauf ab, die Entwicklung einer Zirrhose zu verhindern (169).

Da hepatozelluläre Karzinome vor allem bei Hämochromatose-Patienten/Patientinnen mit Zirrhose auftreten, könnte die Verhinderung einer Zirrhose das Risiko für die Entwicklung solcher Tumoren verringern. Für Patienten/Patientinnen mit bestehender Leberzirrhose wird ein regelmäßiges Screening auf Leberzellkarzinom mittels Ultraschalls in halbjährlichen Abständen empfohlen. Darüber hinaus sollte aufgrund der erhöhten Prävalenz von Kolon- und Mammakarzinomen bei C282Y-Homozygoten die Teilnahme an den für die Allgemeinbevölkerung empfohlenen Früherkennungsprogrammen für diese Krebsarten gefördert werden (169).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Menschen unter 40 Jahren, die keine Hepatomegalie, normale Alaninaminotransferase-Werte und keine Vorgeschichte von Virushepatitis oder Alkoholmissbrauch haben und deren Serumferritinwert unter 1000 µg/L liegt, nur ein sehr geringes Risiko für die Entwicklung von Leberfibrose oder -zirrhose besitzen (74,75).

## **1.11 Zielsetzung und wissenschaftliche Relevanz der Studie**

Unsere Studie zielt darauf ab, einen möglichen Zusammenhang zwischen ektopischem Fettgewebe und dem Schweregrad der Eisenüberladung bei Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose herzustellen. In keiner anderen Studie wurden der LIC und der prozentuale Anteil der einzelnen Körperfettkompartimente in dieser Patienten-/Patientinnengruppe bisher quantitativ analysiert. Wir stellen die Hypothese auf, dass die einzelnen Körperfettkompartimente einen unterschiedlichen Einfluss auf den Schweregrad der Eisenüberladung haben und eine unterschiedliche Korrelation mit den Standard-Lebereisenparametern aufweisen.

## **Methoden**

### **1.12 Studienaufbau / Studiendesign**

Diese retrospektive, monozentrische Studie wurde von unserer Ethikkommission genehmigt und entspricht den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Auf eine schriftliche Einverständniserklärung wurde verzichtet.

Für die Studie wurden Patienten/Patientinnen ausgewählt, bei denen zwischen Januar 2015 und Oktober 2023 eine MRT-Untersuchung zur Bestimmung der Lebereisenkonzentration (LIC) durchgeführt wurde. Der Einschluss in die Studie erfolgte nach folgenden Kriterien: (i) eine bestätigte Diagnose der Hämochromatose, basierend auf dem Bericht eines Gastroenterologen, der auf Stoffwechselerkrankungen der Leber spezialisiert ist, (ii) eine nicht-invasive MRT-Untersuchung zur Messung der LIC, die mit derselben Methode durchgeführt wurde, und (iii) die MRT-Untersuchung wurde vor Beginn einer Behandlung, einschließlich invasiver Verfahren, durchgeführt. Ausschlusskriterien waren: (i) unzureichende Bildqualität, (ii) Fehler bei der Lebersegmentierung, (iii) Laborergebnisse, die mehr als einen Monat vor der MRT-Untersuchung erhoben wurden, und (iv) das Vorliegen fokaler Leberläsionen (170).

### **1.13 MRT-Protokoll**

Alle Patienten/Patientinnen wurden an einem 3-Tesla-MRT-Gerät (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) untersucht. Zur Bestimmung der Lebereisenkonzentration (LIC) und der Fettfraktion wurde die Software LiverLab (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) verwendet, die eine T1-3D Volumetric Interpolated Breath-Hold (VIBE) 2-Point e-Dixon Sequenz und eine T1 VIBE Multi-Echo 6-Point q-Dixon Sequenz beinhaltet. Mit diesen Methoden wurden Protonendichte-Fettfraktionen (Eng. Proton Density Fat Fraction, PDFF) und R2\*-Relaxationszeiten sowohl für das gesamte segmentierte Lebervolumen als auch für eine spezielle Region of Interest (ROI) im rechten Leberlappen gemessen (170).

Die 2-Point e-Dixon-Sequenz lieferte fünf verschiedene Serien (Gegen-Phase, in Phase, nur Fett, nur Wasser und segmentierte Wassersequenz), während die 6-Point q-Dixon-Methode acht Serien lieferte (nur Wasser, nur Fett, Fettanteil, Goodness-of-Fit, R2\*-Karten, T2\*-

Karten und Wasseranteil-Sequenz). Die R2\*-Werte wurden um die Fetteffekte und der Fettanteil um die T2\*-Effekte korrigiert. Die Goodness-of-Fit-Analyse ermöglichte eine Überprüfung der Lebersegmentierung - Werte über 5 % deuten auf eine fehlerhafte Segmentierung hin (171,172). Das Eisen-Trockenmassegewicht (Eng. Iron dry weight, IDW) wurde mit der Formel  $0,314 R2^* - 0,96$  berechnet (101,102) und in mg Fe/g Trockenmasse angegeben. Das vollständige MRT-Protokoll ist in Tabelle 1 dargestellt (170).

Variable	Sequenz				
	T2 HASTE	T2 HASTE	T2 HASTE FS	VIBE e- Dixon	VIBE q- Dixon
Sequenztyp	T2 HASTE	T2 HASTE	T2 HASTE FS	VIBE e- Dixon	VIBE q- Dixon
Scanmodus	2D	2D	2D	3D	3D
Akquisitionsebene	axial	coronal	axial	axial	axial
Repetitionszeit (ms)	1600	1080	1200	3.92	9.55
Anzahl der Echos (n)	1	1	1	2	6
Erste Echo-Zeit (ms)	95	87	95	1.24	1,43
Flip-Winkel (°)	160	90	156	9	9
Schichtdicke (mm)	5	5	5	3.5	3
Bildfeld (mm <sup>3</sup> )	308 x 380	400 x 400	300 x 500	393 x 450	402 x 460
Prozentuales Phasen-Bildfeld (%)	81.25	100	81.25	81.25	84.375
Pixelbandbreite	710	700	710	1020	1040
Akquisitionsmatrix	320 x 208	256 x 256	320 x 208	288 x 175	320 x 203
Echozuglänge	87	100	87	2	6

**Tabelle 1.** Detaillierte Scan-Parameter, die in unserem LIC-Protokoll verwendet werden (170).

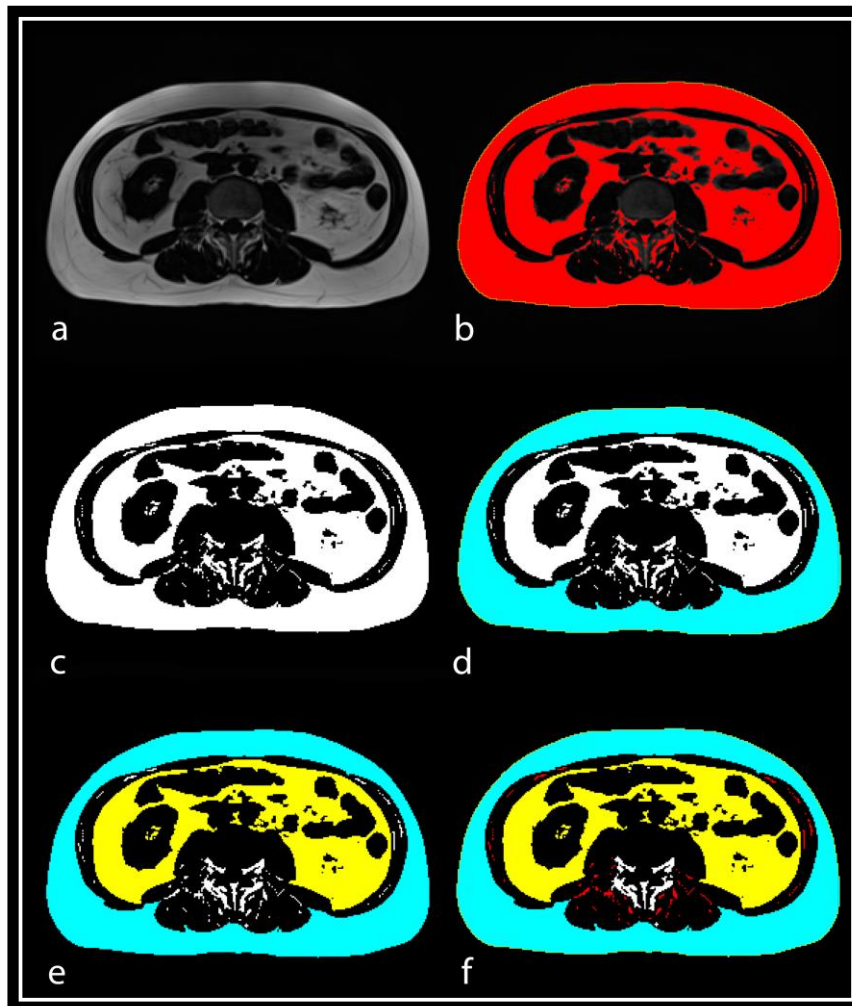
## **1.14 Analyse der MRT-Bilder**

Zwei Radiologen/Radiologinnen (MP, ET) führten die Analyse der MRT-Bilder durch. Bei unterschiedlichen Interpretationen wurde ein Konsens erzielt. Bei der Untersuchung wurden die maximalen Ausdehnungen der Leber von vorne nach hinten (AP), von der Seite (ML) und von oben nach unten (CC) gemessen (173). Die Leberoberfläche wurde visuell als glatt, leicht unregelmäßig oder knotig klassifiziert, und das Parenchym (Lebergewebe) wurde als homogen oder heterogen beschrieben. Durch Vergleich der Gegen-Phasen- und In-Phasen-Bilder konnten Hinweise auf Leberfett (geringeres Signal in der Gegen-Phase) und Eisenablagerungen (geringere Signalintensität in der In-Phase) gegeben werden (170,174).

## **1.15 Analyse der Fettkompartimente**

Die Analyse der Fettkompartimente wurde von zwei Radiologen/Radiologinnen (MP, AKB) mit der Open Source Software ImageJ (Version 1.54 g, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) durchgeführt. Für jede MRT-Untersuchung wählten sie eine einzelne axiale Aufnahme nur aus der Fett T1 VIBE Dixon-Sequenz, die eine besonders gute Differenzierung zwischen Fettgewebe und benachbarten Strukturen, insbesondere im Bereich des dritten Lendenwirbels, ermöglicht. Die verwendete Methode basiert auf der Arbeit von Gomez-Perez et al (175), wobei Anpassungen an die spezifischen MRT-Schwellenwerte vorgenommen wurden. Eine detaillierte Darstellung der Segmentierung des Fettkompartiments findet sich in Abbildung 1 (170).

Die Analyse umfasste die Messung der Gesamtfläche der ausgewählten Schicht sowie der Flächen von subkutanem Fett (SCF), viszeralem Fett (VSF) und intermuskulärem Fett (IMF) in mm<sup>2</sup>. Die Gesamtfettfläche wurde berechnet und in Prozent angegeben. Der Anteil des Gesamtkörperfetts (TF) wurde anhand der gesamten Schnittfläche berechnet, während die Prozentsätze der einzelnen Fettkompartimente als Anteile am Gesamtkörperfett berechnet wurden. Zusätzlich wurden die Verhältnisse von intermuskulärem zu viszeralem Fett (IMF-VSF), intermuskulärem zu subkutanem Fett (IMF-SCF) und subkutanem zu viszeralem Fett (SCF-VSF) bestimmt (170).



**Abbildung 1.** Beispiel für die Segmentierung des Körperfettkompartiments (170).

**a** Eine axiale Schicht in Höhe des dritten Lendenwirbels wird ausgewählt. **b** Ein Schwellenwert wird so gewählt, dass er den größten Teil des sichtbaren Fettgewebes (rot markiert) abdeckt. Die Flächenmessung der gesamten Schicht wird durchgeführt, ohne die Messung auf den angewandten Schwellenwert zu beschränken. **c** Nach Anwendung des Schwellwertes wird das Fettgewebe weiß eingefärbt. Nach der Segmentierung in SCF (**d**, blau gefärbt), VSF (**e**, gelb gefärbt) und IMF (**f**, rot gefärbt) wird die Fläche jedes Kompartiments berechnet.

### 1.16 Klinische und laborchemische Daten

Die klinischen und laborchemischen Daten wurden retrospektiv dem Krankenhausinformationssystem entnommen. Dazu gehörten Angaben wie Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht, aktueller Raucherstatus, Alkoholkonsum und Body-Mass-

Index (BMI). Außerdem wurden Angaben zur Art der Hämochromatose und zu bestehenden chronischen Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes, koronarer Herzkrankheit, Dyslipidämie und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung erhoben. Darüber hinaus wurden wichtige Eisenwerte wie Serumeisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung sowie Leber- und Nierenfunktionsparameter erhoben (170).

### **1.17 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS v.29.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Ein P-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Für die Korrelationsanalyse wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Die Verteilung der Daten wurde sowohl visuell mit QQ-Plots als auch statistisch mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Die Korrelationswerte wurden sowohl für die gesamte Studie als auch für die beiden Gruppen (HH und AH) berechnet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung zusammen mit ihren Bereichen dargestellt, während kategoriale Variablen als Zahlen, Prozentsätze und Anteile dargestellt wurden. Der t-Test wurde für den Vergleich kontinuierlicher Variablen mit normaler Verteilung verwendet, während der Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde, wenn die Daten nicht normal verteilt waren. Für den Vergleich kategorialer Variablen wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Exakt-Test nach Fisher verwendet (170).

## **Ergebnisse**

### **1.18 Eigenschaften der Studiengruppe**

Insgesamt wurden 52 Patienten/Patientinnen in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 2). Das Durchschnittsalter betrug 53,9 Jahre ( $\pm 19,6$ ), wobei die Patienten/Patientinnen zwischen 7 und 83 Jahre alt waren. Die Mehrheit der Teilnehmenden waren Männer (41 Personen, 78,8%), während 11 Frauen (21,2%) an der Studie teilnahmen (170).

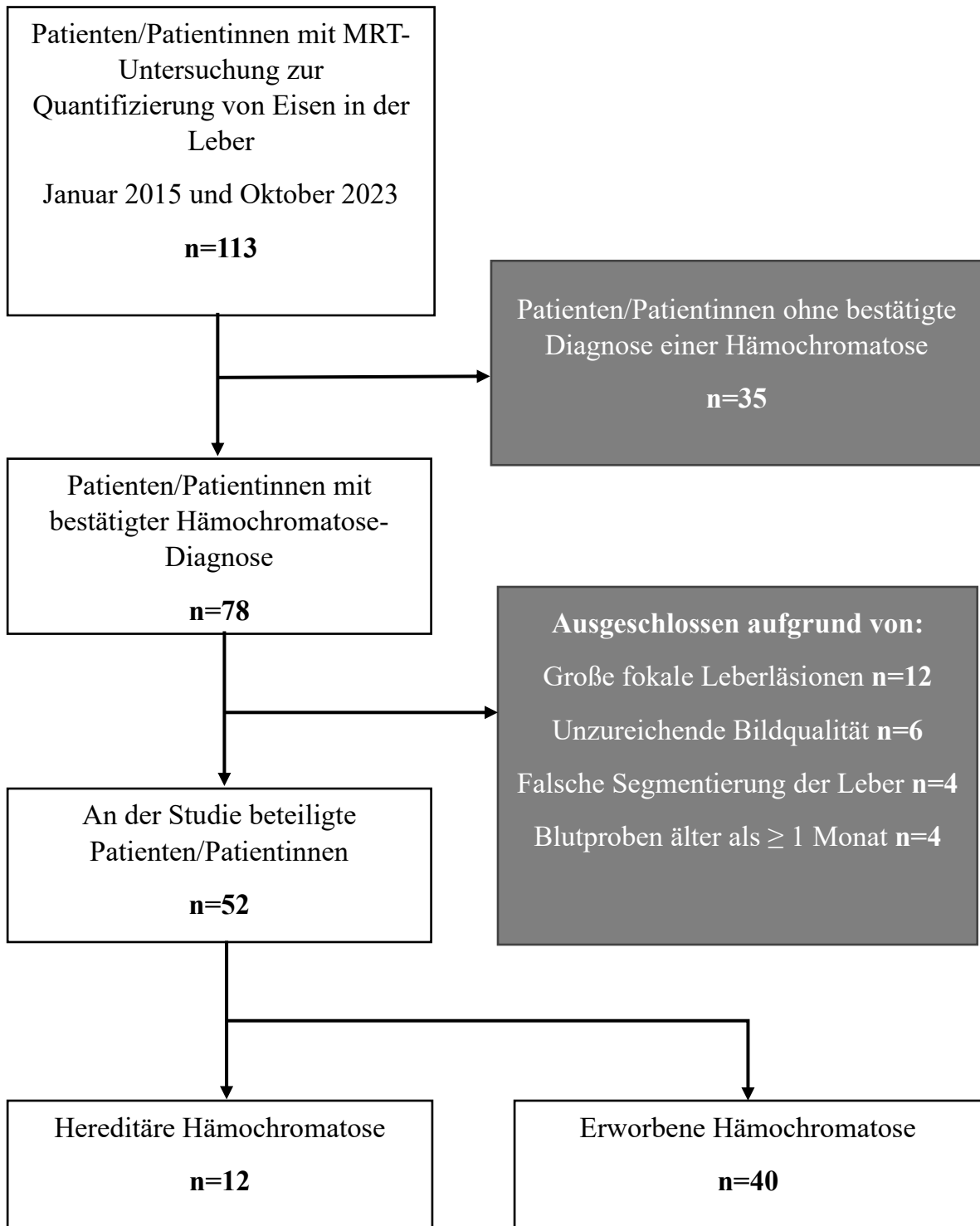


Abbildung 2. Flussdiagramm der Studie

Von den Patienten/Patientinnen litten 12 (23,1%) an hereditärer Hämochromatose (HH), die übrigen 40 (76,9%) an erworbener Hämochromatose (AH). Die häufigste Ursache der AH war das dysmetabolische Eisenüberladungssyndrom (30 Patienten/Patientinnen, 75,0 %), gefolgt von myelodysplastischen Syndromen (5 Patienten/Patientinnen, 12,5 %), wiederholten Bluttransfusionen (4 Patient/Patientinnen, 10,0 %) und einer Hämoglobinopathie (1 Patient/Patientin, 2,5 %). Alle Patienten/Patientinnen mit HH hatten die mit HFE-Mutationen assoziierte Typ-1-Variante (2).

Die grundlegenden Eigenschaften der Studienteilnehmenden und der Vergleich zwischen den Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt (170).

<b>Parameter</b>	<b>Gesamtprobe (n=52)</b>	<b>HH (n=12)</b>	<b>AH (n=40)</b>	<b>Gruppen- vergleich</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	53.9 ± 19.6 (7-83)	49.1 ± 20.8 (9-78)	55.3 ± 19.3 (7-83)	p=0.273
<b>Geschlecht (Männlich: Weiblich)</b>	41:11 (78.85%:21.15%)	10:2 (83.3%:16.7%)	31:9 (77.5%:22.5%)	p=0.720
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.0 ± 5.0 (12.3-37.9)	26.8 ± 6.6 (12.3-37.9)	25.8 ± 4.6 (16.3-35.3)	p=0.254
<b>Aktive Raucher*innen, Anzahl (%)</b>	7/52 (13,5%)	2/12 (16.7%)	8/40 (20.0%)	p=0.714
<b>Alkoholkonsu- menten, Anzahl (%)</b>	18/52 (34,6%)	4/12 (33.3%)	14/40 (35.0%)	p=0.601
<b>Arterielle Hypertonie, Anzahl (%)</b>	18/52 (34,6%)	6/12 (50%)	12/40 (30.0%)	p=0.175
<b>Diabetes mellitus, Anzahl (%)</b>	5/52 (9,6%)	1/12 (8.3%)	4/40 (10.0%)	p=0.675

<b>Koronare Herzkrankheit, Anzahl (%)</b>	6/52 (11,5%)	1/12 (8.3%)	5/40 (12.5%)	p=0.576
<b>Dyslipidämie, Anzahl (%)</b>	19/52 (36.5)	6/12 (50.0%)	13/40 (32.5)	p=0.221
<b>COPD, Anzahl (%)</b>	0/52 (0%)	0/52 (0%)	0/40 (0%)	Not applicable

### Morphologische Parameter

<b>Lebergröße AP (cm)</b>	18.4 ± 3.8 10.3-27.3	17.3 ± 4.7 10.3-27.3	18.7 ± 3.5 13.4-25.4	p=0.220
<b>Lebergröße ML (cm)</b>	17.0 ± 3.0 11.1-23.5	17.5 ± 3.0 11.1-22.1	16.8 ± 3.0 11.8-23.5	p=0.441
<b>Lebergröße CC (cm)</b>	16.1 ± 2.2 12.3-21.4	16.1 ± 2.3 12.3-21.4	16.1 ± 2.2 12.3-20.2	p=0.983
<b>CRL-Verhältnis</b>	1.6 ± 0.4 0.9-2.7	1.5 ± 0.4 0.2-2.2	1.6 ± 0.4 1.0-2.7	p=0.397
<b>Pfortader- durchmesser (cm)</b>	1.1 ± 0.3 0.6-1.9	1.1 ± 0.3 0.7-1.9	1.1 ± 0.2 0.6-1.9	p=0.878
<b>Periportal- Raum (cm)</b>	1.1 ± 0.5 0.20-2.3	1.1 ± 0.4 0.4-1.5	1.1 ± 0.5 0.20-2.3	p=0.631

### Laborparameter

<b>Hämoglobin (g/dL)</b>	13.8 ± 2.7 (5.7-18.2)	14.0 ± 2.5 (10.10-17.40)	13.7 ± 2.8 (5.7-18.2)	p=0.542
<b>Erythrozyten (10<sup>12</sup>/L)</b>	4.3 ± 0.9 (1.9-5.8)	4.4 ± 0.9 (2.9-5.5)	4.3 ± 0.9 (1.9-5.8)	p=0.582
<b>Hämatokrit (%)</b>	39.7 ± 7.6 (15.9-51.5)	40.9 ± 7.0 (29.0-48.2)	39.3 ± 7.9 (15.9-51.5)	p=0.433
<b>MCV (fL)</b>	92.1 ± 9.4 (55.0 – 116.5)	93.3 ± 6.0 (85.1-100.8)	91.7 ± 10.2 (55.0-116.5)	p=0.454
<b>MCH (pg)</b>	31.8 ± 5.2	32.7 ± 1.6	31.5 ± 5.8	p=0.281

	(0.5-39.1)	(30.3-35.0)	(0.5-39.1)	
<b>Thrombozyten (10<sup>9</sup>/L)</b>	202.3 ± 75.9 (19-398)	215.7 ± 62.8 (61-290)	198.5 ± 79.5 (19-398)	p=0.237
<b>CRP (mg/L)</b>	4.6 ± 9.6 (0.3 – 61.0)	10.0 ± 18.4 (0.6-61.0)	3.1 ± 4.3 (0.3-20.4)	p=0.724
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1.0 ± 0.6 (0.4-4.7)	1.3 ± 1.2 (0.4-4.7)	0.9 ± 0.3 (0.4-2.0)	p=0.402
<b>eGFR (mL/min)</b>	82.7 ± 25.8 (13.3-157.0)	82.3 ± 41.2 (13.3-157.0)	82.8 ± 20.1 (34.7-116.3)	p=0.566
<b>Bilirubin (mg/dL)</b>	1.6 ± 4.6 (0.2-32.9)	1.4 ± 1.8 (0.4-7.1)	1.6 ± 5.2 (0.2-32.9)	p=0.152
<b>AP (U/L)</b>	117.7 ± 82.0 (44-401)	119.0 ± 84.9 (58-354)	117.4 ± 82.3 (44-401)	p=0.750
<b>AST (U/L)</b>	59.9 ± 93.8 (15-665)	100.0 ± 180.7 (22-665)	47.6 ± 38.2 (15-167)	p=0.262
<b>ALT (U/L)</b>	66.8 ± 66.4 (12-292)	58.5 ± 51.3 (16-190)	71.9 ± 70.7 (12-292)	p=0.602
<b>GGT (U/L)</b>	120.6 ± 163.3 (11-813)	104.3 ± 170.3 (13-622)	125.6 ± 163.1 (11-813)	p=0.498
<b>Nüchtern glukose (mg/dL)</b>	110.6 ± 37.1 (83-327)	100.8 ± 7.3 (94-119)	113.3 ± 41.5 (83-327)	p=0.639
<b>Triglyzeride (mg/dL)</b>	161.2 ± 164.1 (39-645)	180.8 ± 145.0 45-477	154.2 ± 131.8 39-645	p=0.732
<b>Albumin (g/dL)</b>	4.4 ± 0.6 (2.5-5.2)	4.1 ± 1.0 (2.5-5.2)	4.4 ± 0.5 (3.1-5.2)	p=0.743

**Tabelle 2.** Baseline-Merkmale der Studienpopulation.

### 1.19 Einfluss des Körperfetts auf die Lebereisenkonzentration

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,560$ ) zwischen den gemessenen  $R2^*$ -Werten der ROI ( $172,9 \pm 142,8 \text{ s}^{-1}$  [SD], Bereich  $13,6\text{-}788,4 \text{ s}^{-1}$ ) und den gemessenen Werten des Gesamtlebervolumens ( $155,8 \pm 92,3 \text{ s}^{-1}$  [SD], Bereich  $31,3\text{-}484,9 \text{ s}^{-1}$ ) festgestellt werden.

Die Untersuchung ergab, dass der Anteil an intermuskulärem Fett (IMF) positiv mit den R2\*-Werten korrelierte. Dieser Zusammenhang zeigte sich sowohl in der Region of Interest (ROI) ( $p=0,005$ ,  $rs=0,382$ ) als auch im gesamten segmentierten Lebervolumen ( $p=0,016$ ,  $rs=0,332$ ) (siehe Abbildung 3). Im Gegensatz dazu zeigte das viszerale Fett (VSF) eine negative Beziehung zu den R2\*-Werten sowohl in der ROI ( $p<0,001$ ,  $rs=-0,488$ ) als auch im gesamten Lebervolumen ( $p<0,001$ ,  $rs=-0,459$ ).

Interessanterweise war ein höheres Verhältnis von IMF zu VSF mit höheren R2\*-Werten sowohl in der ROI ( $p=0,003$ ,  $rs=0,400$ ) als auch in der ganzen Leber ( $p=0,008$ ,  $rs=0,364$ ) verbunden (siehe Abbildung 4). Ein ähnliches Muster zeigte sich für das Verhältnis von subkutanem Fett (SCF) zu VSF, das ebenfalls positiv mit den R2\*-Werten in der ROI ( $p=0,04$ ,  $rs=0,394$ ) und im gesamten Lebervolumen ( $p=0,06$ ,  $rs=0,376$ ) korrelierte.

In der Gruppe der Patienten/Patientinnen mit hereditärer Hämochromatose (HH) war der Zusammenhang zwischen VSF und den R2\*-Werten besonders ausgeprägt: Sowohl in der ROI ( $p=0,011$ ,  $rs=-0,699$ ) als auch im gesamte Lebervolumen ( $p<0,001$ ,  $rs=-0,895$ ) zeigte sich eine signifikant negative Korrelation. Im Vergleich dazu war dieser Zusammenhang in der Gruppe mit erworbener Hämochromatose (AH) weniger stark ausgeprägt (ROI:  $p=0,003$ ,  $rs=-0,455$ ; Gesamtleber:  $p=0,024$ ,  $rs=-0,357$ ).

Bei Patienten/Patientinnen mit AH zeigte der IMF eine signifikant positive Korrelation mit den R2\*-Werten in der ROI ( $p=0,013$ ,  $rs=0,388$ ) und im Gesamtlebervolumen ( $p=0,038$ ,  $rs=0,330$ ). Bei den HH-Patienten/Patientinnen war dieser Zusammenhang jedoch schwächer und statistisch nicht signifikant (ROI:  $p=0,471$ ,  $rs=0,231$ ; gesamte Leber:  $p=0,217$ ,  $rs=0,385$ ).

Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt (170).

<b>Parameter</b>	<b>Gesamtprobe (n=52)</b>	<b>HH (n=12)</b>	<b>AH (n=40)</b>	<b>Gruppen- vergleich</b>
<b>Gesamt- körperfett (TF) (%)</b>	55.6 ± 17.6 (21.3-90.5)	53.4 ± 18.7 (24.4-90.2)	56.3 ± 17.4 (21.3-90.5)	p=0.811
<b>SCF, % des TF</b>	48.6 ± 12.8 (9.2-90.2)	49.2 ± 16.2 (5.8-63.7)	48.4 ± 11.8 (9.2-78.1)	p=0.645

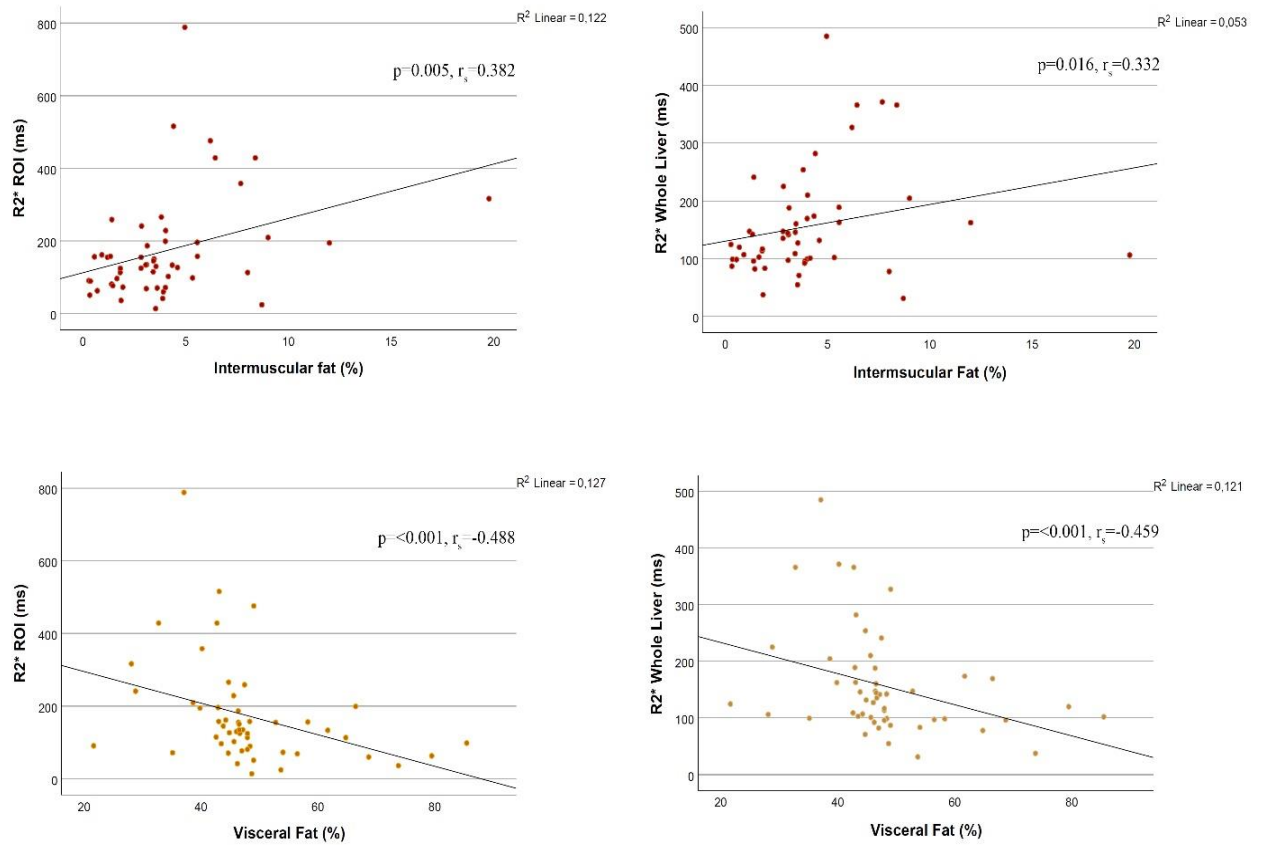
<b>VSF, % des TF</b>	48.1 ± 11.7 (21.7-85.5)	50.2 ± 10.1 (40.2-73.8)	47.5 ± 12.2 (21.7-85.5)	p=0.676
<b>IMF, % des TF</b>	4.0 ± 3.3 (0.3-19.8)	3.8 ± 2.2 (0.6-8.0)	4.1 ± 3.6 (0.3-19.8)	p=0.957
<b>IMF/VSF-Ratio</b>	0.09 ± 0.11 (0.01-0.70)	0.08 ± 0.05 (0.01-0.19)	0.10 ± 0.12 (0.01-0.70)	p=0.601
<b>IMF/SCF-Ratio</b>	0.09 ± 0.10 (0.01-0.58)	0.09 ± 0.07 (0.01-0.29)	0.10 ± 0.11 (0.01-0.58)	p=1.000
<b>SCF/VSF-Ratio</b>	1.14 ± 0.54 (0.11-3.61)	1.05 ± 0.44 (0.33-2.06)	1.17 ± 0.57 (0.11-3.61)	p=0.664
<b>Eisen (µg/dL)</b>	160.5 ± 89.4 (29 – 629)	161.0 ± 61.3 (83-297)	160.4 ± 96.6 (29-629)	p=0.656
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	1526.5 ± 2371.6 (43-16470)	901.8 ± 542.1 (182-2108)	1718.6 ± 2674.8 (43-16470)	p=0.253
<b>Transferrin (g/L)</b>	2.1 ± 0.6 (0.8-3.4)	1.9 ± 0.7 (0.8-3.1)	2.2 ± 0.6 (0.8-3.4)	p=0.386
<b>Transferrin-Sättigung (%)</b>	52.3 ± 22.0 (16 – 97)	60.7 ± 20.5 (32.00-96.31)	49.7 ± 22.1 (16-97)	p=0.076
<b>R2*-Werte für ROI (ms)</b>	172.9 ± 142.8 13.6-788.4	183.0 ± 133.7 36.0-515.7	169.8 ± 146.9 13.6-484.9	p=0.617
<b>R2*-Werte gesamte Leber (ms)</b>	155.8 ± 92.3 31.3-484.9	157.0 ± 92.0 37.5-371.2	155.5 ± 92.4 31.3-484.9	p=0.983
<b>IDW ROI (mg/g)</b>	3.0 ± 2.5 0.2-13.8	3.2 ± 2.4 0.6-9.0	2.9 ± 2.6 0.2-13.8	p=0.617
<b>IDW gesamte Leber (mg/g)</b>	2.7 ± 1.6 0.5-8.5	2.7 ± 1.7 0.6-6.5	2.7 ± 1.6 0.5-8.5	p=0.983

**Tabelle 3.** Prozentsätze der Körperfettverteilung, Standardwerte der Eisenlaborparameter und R2\*-Relaxationszeiten aus dem LIC-MRT-Scan unserer Studienpopulation.

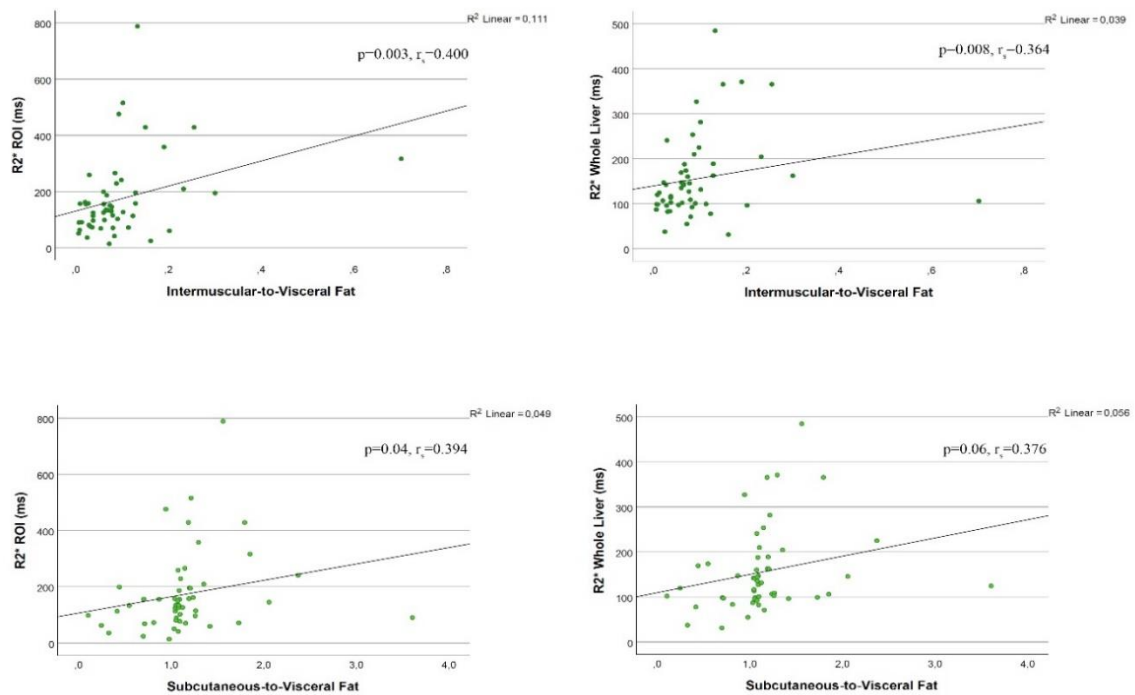
<b>Parameter</b>	<b>Eisen</b>	<b>Ferritin</b>	<b>Transferrin</b>	<b>Transferrin-Sättigung</b>
<b>R2* ROI</b>	p=0.573 r <sub>s</sub> =0.082	p=0.002* r <sub>s</sub> =0.417	p=0.111 r <sub>s</sub> =-0.228	p=0.717 r <sub>s</sub> =0.052
<b>R2* gesamte Leber</b>	p=0.535 r <sub>s</sub> =0.090	p=0.004* r <sub>s</sub> =0.397	p=0.336 r <sub>s</sub> =-0.139	p=0.882 r <sub>s</sub> =-0.021
<b>PDFF ROI</b>	p=0.013* r <sub>s</sub> =0.351	p=0.286 r <sub>s</sub> =0.152	p=0.021* r <sub>s</sub> =0.325	p=0.515 r <sub>s</sub> =0.093
<b>PDFF gesamte Leber</b>	p=0.018* r <sub>s</sub> =0.333	p=0.803 r <sub>s</sub> =0.036	p=0.021* r <sub>s</sub> =0.325	p=0.559 r <sub>s</sub> =0.084
<b>BMI</b>	p=0.792 r <sub>s</sub> =-0.038	p=0.553 r <sub>s</sub> =0.085	p=0.415 r <sub>s</sub> =-0.118	p=0.343 r <sub>s</sub> =-0.135
<b>Gesamtkörperfett</b>	p=0.846 r <sub>s</sub> =-0.028	p=0.161 r <sub>s</sub> =-0.199	p<0.001* r <sub>s</sub> =0.457	p=0.104 r <sub>s</sub> =-0.230
<b>SCF</b>	p=0.153 r <sub>s</sub> =0.205	p=0.086 r <sub>s</sub> =0.243	p=0.981 r <sub>s</sub> =-0.003	p=0.722 r <sub>s</sub> =0.051
<b>VSF</b>	p=0.107 r <sub>s</sub> =-0.231	p=0.012* r <sub>s</sub> =-0.349	p=0.935 r <sub>s</sub> =-0.012	p=0.598 r <sub>s</sub> =-0.076
<b>IMF</b>	p=0.964 r <sub>s</sub> =0.007	p=0.302 r <sub>s</sub> =0.147	p=0.738 r <sub>s</sub> =0.049	p=0.974 r <sub>s</sub> =0.005
<b>IMF/VSF-Ratio</b>	p=0.573 r <sub>s</sub> =-0.086	p=0.274 r <sub>s</sub> =0.156	p=0.473 r <sub>s</sub> =0.104	p=0.951 r <sub>s</sub> =-0.009
<b>IMF/SCF-Ratio</b>	p=0.816 r <sub>s</sub> =0.034	p=0.274 r <sub>s</sub> =0.156	p=0.926 r <sub>s</sub> =0.013	p=0.576 r <sub>s</sub> =0.080
<b>SCF/VSF-Ratio</b>	p=0.106 r <sub>s</sub> =0.232	p=0.112 r <sub>s</sub> =0.274	p=0.698 r <sub>s</sub> =0.056	p=0.694 r <sub>s</sub> =0.056

**Tabelle 4.** Ergebnisse der durchgeführten Spearman-Korrelationsanalyse zwischen PDFF, R2\*-Werten, Körperfettzusammensetzung und Standard-Eisen-Laborparametern.

\*-statistisch signifikant



**Abbildung 2.** Korrelation zwischen IMF und VSF in R2\*-Werten, berechnet aus einer ROI im rechten Lappen und dem gesamten segmentierten Lebertvolumen (170).



**Abbildung 3.** Korrelation zwischen den Verhältnissen IMF-VSF und SCF-IMF zu R2\*-Werten, berechnet aus einer ROI im rechten Lappen und dem gesamten segmentierten Lebertvolumen (170).

## 1.20 Ergebnisse der Eisen-Laborwerte

Die Analyse zeigte, dass ein höherer Anteil an viszeralem Fett (VSF) mit niedrigeren Ferritinwerten assoziiert war ( $p=0,012$ ,  $rs=-0,349$ ). Umgekehrt bestand eine positive Korrelation zwischen den Transferrinwerten und dem Gesamtkörperfett (TF) ( $p<0,001$ ,  $rs=0,457$ ).

Interessanterweise korrelierten die Ferritinwerte signifikant mit den R2\*-Werten, sowohl in der gezielt untersuchten Region (ROI) ( $p=0,002$ ,  $rs=0,417$ ) als auch im gesamten Lebertvolumen ( $p=0,004$ ,  $rs=0,397$ ).

Für die anderen untersuchten Laborparameter wie Serumeisen, Transferrin oder Transferrinsättigung konnte kein eindeutiger Zusammenhang mit den R2\*-Werten festgestellt werden. Eine vollständige Übersicht der Ergebnisse ist in den Tabellen 3 und 4 zu finden (170).

## 1.21 Auswirkungen des Typs der Hämochromatose

In einer multiplen linearen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung des Einflusses des Hämochromatostyps als Störfaktor blieben die Zusammenhänge zwischen R2\*-ROI und VSF ( $\beta = -0,39$ , 95% CI -0,21 bis -0,04,  $p = 0,005$ ) sowie zwischen R2\*-ROI und IMF ( $\beta = 0,32$ , 95% CI 0,05 bis 0,69,  $p = 0,024$ ) signifikant. Dagegen war der Zusammenhang zwischen R2\*-ROI und SCF statistisch nicht signifikant ( $\beta = 0,27$ , 95%-KI -0,01 bis 0,25,  $p = 0,052$ ).

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei der Analyse von R2\* der Gesamtleber: Die Assoziationen mit SCF ( $\beta = 0,30$ , 95%-KI 0,02 bis 0,37,  $p = 0,031$ ) und VSF ( $\beta = -0,37$ , 95%-KI -0,28 bis -0,04,  $p = 0,008$ ) blieben signifikant, während die Assoziation mit IMF nicht mehr statistisch signifikant war ( $\beta = -0,26$ , 95%-KI -0,03 bis 0,88,  $p = 0,064$ ).

Darüber hinaus blieb die Assoziation zwischen VSF und Ferritin signifikant ( $\beta = -0,35$ , 95%-KI -0,14 bis -0,02,  $p = 0,012$ ), ebenso die Beziehung zwischen TF und Transferrin ( $\beta = 0,48$ ,

95%-KI 26,57 bis 15,78,  $p < 0,001$ ). Auch die Zusammenhänge zwischen Ferritin und  $R2^*$ -ROI ( $\beta = 0,59$ , 95%-KI 0,48 bis 1,10,  $p < 0,001$ ) sowie zwischen Ferritin und  $R2^*$  der Gesamtleber ( $\beta = 0,52$ , 95%-KI 0,51 bis 1,43,  $p < 0,001$ ) zeigten noch eine statistisch signifikante Relevanz (170).

## 1.22 Lebersteatose

Bei der visuellen Beurteilung wiesen 32,07 % der Patienten/Patientinnen ( $n=17$ ) eine Fettleber auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten/Patientinnen mit hereditärer Hämochromatose (HH, 33,33%,  $n=4$ ) und Patienten/Patientinnen mit erworbener Hämochromatose (AH, 32,50%,  $n=13$ ,  $p=0,608$ ). Eine reduzierte Signalintensität im In-Phase-Bild, die auf eine Fettleber hinweist, war bei 12 Patienten/Patientinnen (23,10%) sichtbar. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wobei 33,33% ( $n=4$ ) der HH-Patienten/Patientinnen und 20% ( $n=8$ ) der AH-Patienten/Patientinnen betroffen waren ( $p=0,437$ ).

Eine positive Korrelation konnte zwischen der gesamten PDFF (Protonendichte-Fettfraktion) der Leber und dem gesamten Fettanteil (TF) festgestellt werden ( $p=0,024$ ,  $rs=0,313$ ). Außerdem wurde eine Korrelation zwischen dem Body Mass Index (BMI) und der PDFF in der Leberregion (ROI) festgestellt ( $p=0,022$ ,  $rs=0,331$ ). Interessanterweise gab es jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den  $R2^*$ -Werten der ROI und der PDFF im gleichen Bereich ( $p=0,580$ ,  $rs=0,079$ ) oder in der gesamten Leber ( $p=0,775$ ,  $rs=0,041$ ) (170).

Weitere Details zur Korrelation der PDFF mit den Eisenparametern aus den Laboruntersuchungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

## 1.23 Lebermorphologie

Der mediolaterale (ML) Leberdurchmesser korrelierte positiv mit dem viszeralen Fett (VSF) ( $p=0,031$ ,  $rs=0,300$ ), dem gesamten Fett (TF) ( $p<0,001$ ,  $rs=0,451$ ) und dem Body Mass Index (BMI) ( $p<0,001$ ,  $rs=0,649$ ). Gleichzeitig war der ML-Durchmesser negativ mit dem Verhältnis von subkutanem zu viszeralem Fett (SCF-to-VSF) korreliert ( $p=0,024$ ,  $rs=-0,313$ ). Der BMI korrelierte ebenfalls positiv mit dem anteroposterioren (AP) ( $p=0,037$ ,

rs=0,303) und dem kraniokaudalen (CC) (p=0,045, rs=0,291) Leberdurchmesser. Die R2\*-Werte, die aus der Region of Interest (ROI) der Leber berechnet wurden, zeigten eine negative Korrelation mit den Leberdurchmessern AP (p=0,022, rs=-0,316), ML (p=0,043, rs=-0,281) und CC (p=0,014, rs=-0,339). Die aus der Gesamtleber berechneten R2\*-Werte zeigten eine ähnliche negative Korrelation mit den Leberdurchmessern AP (p=0,011, rs=-0,351), ML (p=0,071, rs=-0,253) und CC (p=0,005, rs=-0,339).

Die Leberoberfläche wurde bei 47 Patienten/Patientinnen (90,4%) als glatt, bei 4 Patienten/Patientinnen (7,7%) als leicht unregelmäßig und bei einem Patienten/einer Patientin (1,9%) als knotig beurteilt. Das Leberparenchym war bei 32 Patienten/Patientinnen (61,5 %) homogen, bei 18 Patienten/Patientinnen (34,6 %) mäßig inhomogen und bei 2 Patienten/Patientinnen (3,8 %) stark inhomogen. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Oberflächenstruktur der Leber (p=0,074) oder der Homogenität des Lebergewebes (p=0,329). Außerdem gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Leberoberfläche und den R2\*-Werten (ROI p=0,883, Gesamtleber p=0,356) sowie zwischen der Gewebshomogenität und den R2\*-Werten (ROI p=0,802, Gesamtleber p=0,584) (170).

## **Diskussion**

Diese Studie ist die erste, die den Lebereisengehalt (LIC) und die Verteilung der Körperfettkompartimente bei Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose mittels quantitativer MRT analysiert hat. Wir konnten einen Zusammenhang zwischen der Fettverteilung im Körper und dem Ausmaß der Eisenüberladung in der Leber nachweisen. Ein höherer Anteil an intramuskulärem Fett (IMF) war mit einer stärkeren Eisenüberladung verbunden, während ein höherer Anteil an viszeralem subkutanem Fett (VSF) den gegenteiligen Effekt hatte und mit einer geringeren Eisenansammlung in der Leber einherging. Darüber hinaus zeigte ein höheres Verhältnis von IMF zu VSF auch eine Tendenz zu einer stärkeren Eisenüberladung der Leber. Interessanterweise war ein höherer BMI mit höheren PDFF-Werten assoziiert, jedoch nicht mit einem Anstieg des LIC. Dies deutet darauf hin, dass nicht die allgemeine Adipositas, sondern die Verteilung des Fettes auf die verschiedenen Kompartimente eine größere Rolle für den Schweregrad der Eisenüberladung in der Leber spielt (170).

Frühere Studien haben gezeigt, dass Adipositas häufig mit einem anhaltenden, niedriggradigen Entzündungszustand einhergeht. Dieser wird durch eine Aktivierung des

unspezifischen Immunsystems ausgelöst, wodurch vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6) ausgeschüttet werden (6). Die Menge an viszeralem subkutanem Fettgewebe (VSF) ist der stärkste Prädiktor für diese systemische Entzündung, wobei die Sekretion von IL-6 in den Pfortaderkreislauf einen direkten Einfluss auf die Leber hat (176). Hepcidin ist ein in der Leber produziertes Hormon, dessen Expression durch entzündliche Prozesse verändert wird. Bei entzündlichen Zuständen führt eine erhöhte Hepcidinproduktion zu einer verstärkten Eisenspeicherung in den Zellen. Dies führt zu einer Erhöhung der Gesamteisenreserven im Körper, einem Anstieg des Serumferritins sowie einer Abnahme der Serumeisenkonzentration und der Transferrinsättigung (37,177). Die gestörte Hepcidinproduktion wird häufig mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht und als dysmetabolisches Eisenüberladungssyndrom bezeichnet (178). Eine ähnliche Hepcidin-Dysfunktion findet sich auch bei der Hämochromatose (HH), bei der ein genetischer Defekt zu einem Hepcidin-Mangel führt. Dies führt zu einer unkontrollierten Eisenaufnahme im Darm und schließlich zu einer Eisenüberladung (179). Unabhängig von der Ursache der Eisenüberladung ist ein erhöhter Serumferritinspiegel der häufigste Marker für eine Eisenspeicherung in der Leber (5,170,180).

Frühere Studien haben gezeigt, dass Ferritinspiegel positiv mit viszeralem Fett (VSF), subkutanem Fett (SCF) und dem Body-Mass-Index (BMI) korrelieren (42,63,181). Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen zentraler Adipositas und erhöhten Hepcidinspiegeln sowie einer verminderten Transferrinsättigung gefunden (38,182). Unabhängig von den analysierten Fettkompartimenten zeigen adipöse Patienten/Patientinnen häufig eine hohe Prävalenz von Eisenüberladung in der Leber und erhöhte Serumferritinwerte (183). Obwohl sich viele dieser Studien entweder auf gesunde Probanden/Probandinnen oder auf Patienten/Patientinnen mit alkoholischer Hepatitis (AH) konzentrieren, wurden ähnliche Zusammenhänge auch bei Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose (HH) beobachtet, bei denen Faktoren wie das metabolische Syndrom und Adipositas eine größere Rolle bei der Eisenüberladung spielen als die genetische Ursache allein (5,184,185). In einer früheren Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen verschiedenen Körperfettkompartimenten und hepatischen T2\*-Werten gefunden, allerdings wurde diese Studie an Patienten/Patientinnen ohne Hämochromatose durchgeführt (186). Im Gegensatz dazu deuten einige Studien darauf hin, dass Adipositas eine protektive Rolle bei nicht exprimierenden Phänotypen der Hämochromatose spielt

(186) oder dass die Hämochromatose sowohl beim Menschen (187) als auch bei Mäusen (188) einen protektiven Effekt gegen Adipositas haben könnte. Interessanterweise führen therapeutische Maßnahmen zur Reduktion der Eisenüberladung, wie z. B. Aderlass, häufig zu einer Gewichtszunahme (189). Der genaue Mechanismus dieser protektiven Wirkung ist jedoch noch unklar, wobei eine eisenvermittelte Hemmung der Lipogenese und Lipidose als mögliche Erklärung diskutiert wird. (6,170,187,188).

In der vorliegenden Studie war ein höherer Anteil an viszeralem subkutanem Fett (VSF) mit einer geringeren Eisenüberladung der Leber assoziiert. Dies könnte durch einen möglichen Schutzmechanismus erklärt werden, bei dem Eisen im VSF akkumuliert wird (6,188,190). Bei Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose (HH) wurde eine stärkere negative Korrelation zwischen Lebereisengehalt (LIC) und VSF beobachtet, bei Patienten/Patientinnen mit alkoholischer Hepatitis (AH) eine stärkere positive Korrelation zwischen LIC und intramuskulärem Fett (IMF). Im Gegensatz zu früheren Studien zeigte unsere Studie eine negative Korrelation zwischen IMF und Serumferritin, während keine signifikante Beziehung zwischen BMI, Körperfettkompartimenten und Ferritin gefunden wurde. Darüber hinaus wurde in früheren Studien eine negative Korrelation zwischen der Transferrinsättigung und sowohl dem BMI als auch der zentralen Adipositas gefunden (191). Dieser Unterschied in den Ergebnissen könnte durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulationen erklärt werden (170).

Intramuskuläres Fett (IMF) wurde bei verschiedenen Krankheitsb untersucht (39-41) und zeigt wie viszerales subkutanes Fett (VSF) eine Assoziation mit der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und der Entwicklung eines chronischen Entzündungszustands (192,193). Einige Studien deuten darauf hin, dass IMF einen stärkeren Einfluss auf metabolische und kardiovaskuläre Risiken haben könnte als subkutanes Fett (SCF) oder VSF (41). Es gibt jedoch keine vergleichbaren Studien, die IMF im Zusammenhang mit hepatischer Eisenüberladung oder der MRI-basierten Bestimmung des hepatischen Eisengehalts (LIC) untersuchen. In unserer Studie fanden wir, dass Patienten/Patientinnen mit höherem LIC auch höhere IMF-Werte aufwiesen. Wie bei anderen Studien zu IMF bleibt der genaue Mechanismus jedoch unklar. Die proinflammatorische Wirkung von IMF könnte eine mögliche Ursache sein, aber aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien zu IMF bei Hämochromatose-Patienten/Patientinnen können andere Erklärungen nicht ausgeschlossen werden. Hinsichtlich der Fähigkeit, einen

proinflammatorischen Zustand hervorzurufen, scheint SCF weniger wichtig zu sein als VSF oder IMF, was auch durch unsere eigenen Ergebnisse bestätigt wird (39,170,194).

Trotz ihres retrospektiven Designs weist unsere Studie einige Einschränkungen auf. Erstens wurden Patienten/Patientinnen mit alkoholischer Hepatitis (AH) und Hämochromatose (HH) eingeschlossen, zwei Krankheiten mit unterschiedlichen Ursachen. Beide beeinflussen jedoch die Funktion von Hepsidin (6,48,195). Trotz dieser unterschiedlichen Ursachen konnten in direkten Vergleichen keine statistisch signifikanten Unterschiede in verschiedenen Merkmalen, wie z.B. dem Lebereisengehalt (LIC), gefunden werden. Dennoch kann ein möglicher Einfluss dieser unterschiedlichen Patienten-/Patientinnengruppen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ein weiterer Punkt ist, dass unsere Studie mehr Patienten/Patientinnen mit AH einschloss und die Ergebnisse für die gesamte Kohorte berichtet wurden. Diese ungleiche Verteilung könnte die Ergebnisse beeinflusst haben, auch wenn in den direkten Vergleichen keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden. Darüber hinaus konzentrierte sich die Studie ausschließlich auf Patienten/Patientinnen mit HFE-assoziiertes Hämochromatose, einer Form, die durch eine geringe Penetranz gekennzeichnet ist und durch verschiedene Faktoren wie Umwelt oder genetische Eigenschaften beeinflusst werden kann (2). Diese Auswahl wurde jedoch als gerechtfertigt angesehen, um die Ergebnisse auf die gesamte Kohorte übertragen zu können. Darüber hinaus war ein Großteil der Patienten/Patientinnen männlich, was zum Teil auf die höhere Inzidenz bestimmter Formen von HH bei Männern zurückzuführen ist (49). Der Schweregrad der hepatischen Eisenüberladung war jedoch bei Männern und Frauen vergleichbar (196). Schließlich basiert die Schätzung der Körperfettverteilung auf einem einzigen zweidimensionalen Schnitt, der möglicherweise die tatsächliche Fettverteilung im Körper eines Patienten/einer Patientin nicht genau widerspiegelt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Messung des Körperfetts in Höhe der zweiten oder dritten Lendenwirbelsäule in vielen Fällen ausreichend genau ist, um den Gesamtkörperfett zu schätzen (170,197).

## **Schlussfolgerung**

Unsere Studie zeigt, dass bei Patienten/Patientinnen mit Hämochromatose eine komplexe Interaktion zwischen Eisen- und Fettstoffwechsel besteht. Der Anteil des Fettgewebes im intermuskulären und viszeralen Bereich scheint einen Einfluss auf den Schweregrad der Eisenüberladung zu haben. Wechselwirkungen zwischen entzündungsfördernden und

entzündungshemmenden Prozessen sowie die Wirkung von Eisen auf das Fettgewebe könnten eine wichtige Rolle spielen und eine Verbindung zwischen der Leber und den Fettkompartimenten herstellen. Weitere Forschung ist notwendig, um die therapeutischen Auswirkungen und die genaue Einschätzung der Prognose von Hämochromatose-Patienten/Patientinnen anhand ihrer Körperfettverteilung besser zu verstehen (170).

## Literaturverzeichnis

1. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005;106(12):3710–3717.
2. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2022;139(20):3018–3029.
3. Alexander J, Kowdley KV. HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Genetics in Medicine* 2009;11(5):307–313.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022;77(2):479–502.
5. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia—a clinical overview. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(9):2008.
6. Hilton C, Sabaratnam R, Drakesmith H, Karpe F. Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship. *Int J Obes* 2023;47(7):554–563.
7. Siddique A, Kowdley KV. The iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(8):876–893.
8. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001;154(3):193–206.
9. 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.
10. Kirk L, Bird J, Ramadan S, Samad A, Adebayo G, Lourens W, et al. Haemochromatosis gene frequency in a control and diabetic Irish population. *Ir J Med Sci* 2009;178:39–42.
11. Gordeuk V, Boyd RD, Brittenham G. Dietary iron overload persists in rural sub-Saharan Africa. *The Lancet* 1986;327(8493):1310–1313.
12. Wallace DF, Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genetics in medicine* 2016;18(6):618–626.
13. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *European Journal of Human Genetics* 2016;24(4):479–495.
14. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, De Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nature reviews Disease primers* 2018;4(1):1–15.
15. Guggenbuhl P, Brissot P, Loréal O. Haemochromatosis: The bone and the joint. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011;25(5):649–664.

16. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2014;19(2):164.
17. Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley KV. Iron overload disorders. *Hepatology communications* 2022;6(8):1842–1854.
18. Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Primary Non-HFE hemochromatosis: a review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2023;11(4):925.
19. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene* 2015;574(2):179–192.
20. Pietrangelo A. Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. *Gastroenterology* 2015;149(5):1240–1251. e4.
21. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Subcommittee of Interpretation, Uses of Dietary Reference Intakes, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Panel on Micronutrients. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* : National Academies Press; 2002.
22. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012;366(4):348–359.
23. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, Devcic E, Starcevic-Cizmarevic N, Stimac D, et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2016;22:2144.
24. Salomao MA. Pathology of hepatic iron overload. *Clinical liver disease* 2021;17(4):232–237.
25. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Advances in nutrition* 2017;8(1):126–136.
26. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *ASH Education Program Book* 2006;2006(1):29–35.
27. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276(11):7811–7819.
28. Salomao MA. Pathology of hepatic iron overload. *Clinical liver disease* 2021;17(4):232–237.
29. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. *Annu Rev Med* 2023;74(1):261–277.
30. Chambers K, Ashraf MA, Sharma S. *Physiology, hepcidin.* 2019.
31. Latour C, Wlodarczyk MF, Jung G, Gineste A, Blanchard N, Ganz T, et al. Erythroferrone contributes to hepcidin repression in a mouse model of malarial anemia. *Haematologica* 2017;102(1):60.
32. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002;99(7):4596–4601.

33. Sangkhae V, Fisher AL, Chua KJ, Ruchala P, Ganz T, Nemeth E. Maternal hepcidin determines embryo iron homeostasis in mice. *Blood*, online Journal of the American Society of Hematology 2020;136(19):2206–2216.
34. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2021;320(3):C375–C391.
35. Moreno-Navarrete JM, Moreno M, Puig J, Blasco G, Ortega F, Xifra G, et al. Hepatic iron content is independently associated with serum hepcidin levels in subjects with obesity. *Clinical Nutrition* 2017;36(5):1434–1439.
36. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freels S, Holterman AL, Galvani C, et al. Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. *Obesity* 2010;18(10):2010–2016.
37. Moore Heslin A, O'Donnell A, Buffini M, Nugent AP, Walton J, Flynn A, et al. Risk of iron overload in obesity and implications in metabolic health. *Nutrients* 2021;13(5):1539.
38. Stoffel NU, El-Mallah C, Herter-Aeberli I, Bissani N, Wehbe N, Obeid O, et al. The effect of central obesity on inflammation, hepcidin, and iron metabolism in young women. *Int J Obes (Lond)* 2020 Jun;44(6):1291–1300.
39. Addison O, Marcus RL, LaStayo PC, Ryan AS. Intermuscular fat: a review of the consequences and causes. *International journal of endocrinology* 2014;2014(1):309570.
40. Li S, Liao Z, He K, Shen Y, Hu S, Li Z. Association of sex-specific abdominal adipose tissue with WHO/ISUP grade in clear cell renal cell carcinoma. *Insights into Imaging* 2023;14(1):194.
41. Yim JE, Heshka S, Albu J, Heymsfield S, Kuznia P, Harris T, et al. Intermuscular adipose tissue rivals visceral adipose tissue in independent associations with cardiovascular risk. *Int J Obes* 2007;31(9):1400–1405.
42. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, Yamada Y, Mukasa K, Fujita K, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005;28(10):2486–2491.
43. Zhang T, Li J, Li X, Liu Y. Intermuscular adipose tissue in obesity and related disorders: cellular origins, biological characteristics and regulatory mechanisms. *Frontiers in Endocrinology* 2023;14:1280853.
44. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, The Journal of the American Society of Hematology 2003;101(7):2461–2463.
45. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism* 2001.
46. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997;82(12):4196–4200.

47. Ding X, Bian N, Wang J, Chang X, An Y, Wang G, et al. Serum Ferritin Levels Are Associated with Adipose Tissue Dysfunction-Related Indices in Obese Adults. *Biol Trace Elem Res* 2023;201(2):636–643.
48. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;131(3):788–796.
49. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358(3):221–230.
50. Desgrippes R, Lainé F, Morcet J, Perrin M, Manet G, Jezequel C, et al. Decreased iron burden in overweight C282Y homozygous women: Putative role of increased hepcidin production. *Hepatology* 2013;57(5):1784–1792.
51. Krijt J, Čmejla R, Sýkora V, Vokurka M, Vyoral D, Nečas E. Different expression pattern of hepcidin genes in the liver and pancreas of C57BL/6N and DBA/2N mice. *J Hepatol* 2004;40(6):891–896.
52. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *The Lancet* 2016;388(10045):706–716.
53. Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2013;7(6):517–530.
54. Santos PCJdL, Dinardo CL, Cançado RD, Schettert IT, Krieger JE, Pereira AC. Non-HFE hemochromatosis. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2012;34:311–316.
55. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dubé M, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36(1):77–82.
56. Girelli D, Bozzini C, Roetto A, Alberti F, Daraio F, Colombari R, et al. Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *Gastroenterology* 2002;122(5):1295–1302.
57. Le Gac G, Ka C, Joubrel R, Gourlaouen I, Lehn P, Mornon J, et al. Structure-Function Analysis of the Human Ferroportin Iron Exporter (SLC 40 A 1): Effect of Hemochromatosis Type 4 Disease Mutations and Identification of Critical Residues. *Hum Mutat* 2013;34(10):1371–1380.
58. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2010;16(13):1587.
59. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magnetic Resonance Imaging Clinics* 2010;18(3):359–381.
60. Rossi A, Zoico E, Goodpaster BH, Sepe A, Di Francesco V, Fantin F, et al. Quantification of intermuscular adipose tissue in the erector spinae muscle by MRI: agreement with histological evaluation. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Dec;18(12):2379–2384.
61. Radmard AR, Poustchi H, Hashemi Taheri AP, Gerami Seresht M, Mohammadinejad P, Yoonessi A, et al. Central Obesity and Liver Iron Content: A Noninvasive Assessment in General Population by Magnetic Resonance Imaging. *Ann Nutr Metab* 2016;69(3-4):181–189.

62. Moschonis G, Chrousos GP, Lionis C, Mougios V, Manios Y, Healthy Growth Study group. Association of total body and visceral fat mass with iron deficiency in preadolescents: the Healthy Growth Study. *Br J Nutr* 2012 Aug;108(4):710–719.
63. Zimiao C, Dongdong L, Shuoping C, Peng Z, Fan Z, Rujun C, et al. Correlations Between Iron Status and Body Composition in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Nutr* 2022 Jul 13;9:911860.
64. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352(17):1769–1778.
65. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018;67(1):6–19.
66. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, Griffiths B, Bardou-Jacquet E, Corradini E, et al. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022;77(2):479–502.
67. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, Webb SI, Leggett BA, Jazwinska EC, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;114(3):543–549.
68. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988;318(21):1355–1362.
69. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(4):261–269.
70. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *The Lancet* 2002;359(9302):211–218.
71. Bassett ML, Halliday JW, Ferris RA, Powell LW. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterology* 1984;87(3):628–633.
72. Tavill AS, Adams PC. A diagnostic approach to hemochromatosis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;20(8):535–540.
73. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(1):328–343.
74. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115(4):929–936.
75. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36(3):673–678.
76. Hatfield MK, Beres RA, Sane SS, Zaleski GX. Percutaneous imaging-guided solid organ core needle biopsy: coaxial versus noncoaxial method. *Am J Roentgenol* 2008;190(2):413–417.

77. Wood JC, Zhang P, Rienhoff H, Abi-Saab W, Neufeld EJ. Liver MRI is more precise than liver biopsy for assessing total body iron balance: a comparison of MRI relaxometry with simulated liver biopsy results. *Magn Reson Imaging* 2015;33(6):761–767.
78. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495–500.
79. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among US patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138(8):627–633.
80. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999;130(12):953–962.
81. 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.
82. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122(2):281–289.
83. JK O. Determination of hepatic iron concentration in fresh and paraffin-embedded tissue: diagnostic implications. *Gastroenterology* 1994;106:674–677.
84. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clinical and experimental medicine* 2023;23(2):273–285.
85. Pathology of hepatic iron overload. *Seminars in liver disease*; Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...; 2005.
86. Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990;12(1):20–25.
87. Sallie RW, Reed WD, Shilkin KB. Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis. *Gut* 1991;32(2):207–210.
88. Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE. The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology* 2011;43(5):433–439.
89. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, Tsochatzis E, Griffiths WJ, British Society for Haematology. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol* 2018;181(3):293–303.
90. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* 2019;114(8):1202–1218.
91. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases—meta-analytic assessment. *Cancer medicine* 2019;8(3):1054–1065.

92. McKay A, Wilman HR, Dennis A, Kelly M, Gyngell ML, Neubauer S, et al. Measurement of liver iron by magnetic resonance imaging in the UK Biobank population. *PloS one* 2018;13(12):e0209340.
93. Wood JC. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects. *Br J Haematol* 2015;170(1):15–28.
94. Virtanen JM, Komu ME, Parkkola RK. Quantitative liver iron measurement by magnetic resonance imaging: in vitro and in vivo assessment of the liver to muscle signal intensity and the R2\* methods. *Magn Reson Imaging* 2008;26(8):1175–1182.
95. Viveiros A, Schaefer B, Panzer M, Henninger B, Plaikner M, Kremser C, et al. MRI-Based Iron Phenotyping and Patient Selection for Next-Generation Sequencing of Non-Homeostatic Iron Regulator Hemochromatosis Genes. *Hepatology* 2021;74(5):2424–2435.
96. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2003;101(1):15–19.
97. Ghugre NR, Wood JC. Relaxivity-iron calibration in hepatic iron overload: probing underlying biophysical mechanisms using a Monte Carlo model. *Magnetic resonance in medicine* 2011;65(3):837–847.
98. Reeder SB, Yokoo T, França M, Hernando D, Alberich-Bayarri Á, Alústiza JM, et al. Quantification of liver iron overload with MRI: review and guidelines from the ESGAR and SAR. *Radiology* 2023;307(1):e221856.
99. Bashir MR, Wolfson T, Gamst AC, Fowler KJ, Ohliger M, Shah SN, et al. Hepatic R2\* is more strongly associated with proton density fat fraction than histologic liver iron scores in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2019;49(5):1456–1466.
100. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73–84.
101. d'Assignies G, Paisant A, Bardou-Jacquet E, Boulic A, Bannier E, Lainé F, et al. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. *Eur Radiol* 2018;28:2022–2030.
102. Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. *Eur Radiol* 2020;30:383–393.
103. Hernando D, Vigen KK, Shimakawa A, Reeder SB. R mapping in the presence of macroscopic B0 field variations. *Magnetic resonance in medicine* 2012;68(3):830–840.
104. Roberts NT, Hinshaw LA, Colgan TJ, Li T, Hernando D, Reeder SB. B0 and B1 inhomogeneities in the liver at 1.5 T and 3.0 T. *Magnetic resonance in medicine* 2021;85(4):2212–2220.
105. Doyle EK, Thornton S, Ghugre NR, Coates TD, Nayak KS, Wood JC. Effects of B1 Heterogeneity on Spin Echo-Based Liver Iron Estimates. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2022;55(5):1419–1425.
106. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *The Lancet* 2004;363(9406):357–362.

107. Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 2004;230(2):479–484.
108. Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol* 2006;77(2):145–149.
109. Feng Q, Yi J, Li T, Liang B, Xu F, Peng P. Narrative review of magnetic resonance imaging in quantifying liver iron load. *Frontiers in Medicine* 2024;11:1321513.
110. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2014;40(5):1003–1021.
111. Castiella A, Alústiza JM, Emparanza JI, Zapata EM, Costero B, Díez MI. Liver iron concentration quantification by MRI: are recommended protocols accurate enough for clinical practice? *Eur Radiol* 2011;21:137–141.
112. Hernando D, Kühn J, Mensel B, Völzke H, Puls R, Hosten N, et al. R2\* estimation using “in-phase” echoes in the presence of fat: the effects of complex spectrum of fat. *Journal of magnetic resonance imaging* 2013;37(3):717–726.
113. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W. Single spin-echo proton transverse relaxometry of iron-loaded liver. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo* 2004;17(7):446–458.
114. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105(2):855–861.
115. ST. PIERRE TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054(1):379–385.
116. Pavitt HL, Aydinok Y, El-Beshlawy A, Bayraktaroglu S, Ibrahim AS, Hamdy MM, et al. The effect of reducing repetition time TR on the measurement of liver R2 for the purpose of measuring liver iron concentration. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011;65(5):1346–1351.
117. Hernando D, Zhao R, Yuan Q, Aliyari Ghasabeh M, Ruschke S, Miao X, et al. Multicenter reproducibility of liver iron quantification with 1.5-T and 3.0-T MRI. *Radiology* 2022;306(2):e213256.
118. Pirasteh A, Yuan Q, Hernando D, Reeder SB, Pedrosa I, Yokoo T. Inter-method reproducibility of biexponential R2 MR relaxometry for estimation of liver iron concentration. *Magnetic resonance in medicine* 2018;80(6):2691–2701.
119. Calle-Toro JS, Barrera CA, Khrichenko D, Otero HJ, Serai SD. R2 relaxometry based MR imaging for estimation of liver iron content: a comparison between two methods. *Abdominal Radiology* 2019;44:3058–3068.
120. St Pierre TG, El-Beshlawy A, Elalfy M, Al Jefri A, Al Zir K, Daar S, et al. Multicenter validation of spin-density projection-assisted R2-MRI for the noninvasive measurement of liver iron concentration. *Magnetic resonance in medicine* 2014;71(6):2215–2223.

- 121.Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, Smeltzer MP, Onciu M, Hoffer FA, et al. R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009;113(20):4853–4855.
- 122.Hernando D, Kramer JH, Reeder SB. Multipeak fat-corrected complex R2\* relaxometry: theory, optimization, and clinical validation. *Magnetic resonance in medicine* 2013;70(5):1319–1331.
- 123.Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106(4):1460–1465.
- 124.Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, Wood JC, De Freitas RA, Rigsby CK. R2\* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5 T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2007;25(3):540–547.
- 125.Anwar M, Wood J, Manwani D, Taragin B, Oyeku SO, Peng Q. Hepatic iron quantification on 3 Tesla (3 T) magnetic resonance (MR): technical challenges and solutions. *Radiology research and practice* 2013;2013(1):628150.
- 126.Krafft AJ, Loeffler RB, Song R, Tipirneni-Sajja A, McCarville MB, Robson MD, et al. Quantitative ultrashort echo time imaging for assessment of massive iron overload at 1.5 and 3 Tesla. *Magnetic resonance in medicine* 2017;78(5):1839–1851.
- 127.Yu H, McKenzie CA, Shimakawa A, Vu AT, Brau AC, Beatty PJ, et al. Multiecho reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and T2\* estimation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2007;26(4):1153–1161.
- 128.Aslan E, Luo JW, Lesage A, Paquin P, Cerny M, Chin AS, et al. MRI-based R2\* mapping in patients with suspected or known iron overload. *Abdominal Radiology* 2021;46:2505–2515.
- 129.Henninger B, Plaikner M, Zoller H, Viveiros A, Kannengiesser S, Jaschke W, et al. Performance of different Dixon-based methods for MR liver iron assessment in comparison to a biopsy-validated R2\* relaxometry method. *Eur Radiol* 2021;31:2252–2262.
- 130.Hernando D, Cook RJ, Qazi N, Longhurst CA, Diamond CA, Reeder SB. Complex confounder-corrected R2\* mapping for liver iron quantification with MRI. *Eur Radiol* 2021;31:264–275.
- 131.Colgan TJ, Zhao R, Roberts NT, Hernando D, Reeder SB. Limits of fat quantification in the presence of iron overload. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2021;54(4):1166–1174.
- 132.Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2010;116(3):317–325.
- 133.Bacon BR, Britton RS. The pathology of hepatic iron overload: A free radical-Mediated Process? *Hepatology* 1990;11(1):127–137.
- 134.Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129(11\_Part\_2):932–939.

135. Yamashita C, Adams PC. Natural history of the C282Y homozygote for the hemochromatosis gene (HFE) with a normal serum ferritin level. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2003;1(5):388–391.
136. Barton JC. Ferritin > 1000: grand for hemochromatosis screening? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2008;111(7):3309.
137. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. 1989.
138. Rombout-Sestrienkova E, Koek GH, Neslo R, van Kraaij M, Menheere PP, Masclee A, et al. Course of iron parameters in HFE-hemochromatosis patients during initial treatment with erythrocytapheresis compared to phlebotomy. *J Clin Apheresis* 2016;31(6):564–570.
139. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110(4):1107–1119.
140. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44(2):472–477.
141. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, Sachdev V, Nguyen TT, Botello G, et al. Does oxidative stress modulate left ventricular diastolic function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis? *Echocardiography* 2009;26(10):1153–1158.
142. Schumacher HR. Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1982;25(12):1460–1468.
143. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clinic Proceedings; Elsevier*; 2002.
144. 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):619–624.
145. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5):S79–S86.
146. Brittenham GM, Klein HG, Kushner JP, Ajioka RS. Preserving the national blood supply. *ASH Education Program Book* 2001;2001(1):422–432.
147. Bonkovsky HL, Lambrecht RW, Shan Y. Iron as a co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease. *Alcohol* 2003;30(2):137–144.
148. Franchini M, Targher G, Capra F, Montagnana M, Lippi G. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology international* 2008;2:335–340.
149. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122(4):931–939.
150. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease

and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG 2007;102(6):1251–1258.

151.Olivieri NF. Medical Progress, the b-Thalassaemia. N Engl J Med 1999;341:99–109.

152.Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. Hepatology 2010;52(5):1671–1779.

153.Barton JC. Chelation therapy for iron overload. Curr Gastroenterol Rep 2007;9(1):74–82.

154.Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. Gastroenterology 1999;116(1):193–207.

155.Gordeuk VR, Lovato L, Barton JC, Vitolins M, McLaren G, Acton RT, et al. Dietary iron intake and serum ferritin concentration in 213 patients homozygous for the HFE C282Y hemochromatosis mutation. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2012;26(6):345–349.

156.Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K, Hansen C, Gottschalk R, Seidl C. Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. Gut 1998;43(5):699–704.

157.Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G. Proton pump inhibitors decrease phlebotomy need in HFE hemochromatosis: double-blind randomized placebo-controlled trial. Gastroenterology 2017;153(3):678–680. e2.

158.Barton JC, Acton RT. Hemochromatosis and Vibrio vulnificus wound infections. J Clin Gastroenterol 2009;43(9):890–893.

159.Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. Hepatology 1986;6(1):24–29.

160.Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 1997;89(3):739–761.

161.Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med 1985;313(20):1256–1262.

162.European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 2010;53(1):3–22.

163.Adams P, Brissot P, Powell LW. International Consensus Conference on Haemochromatosis, 2: expert document. J Hepatol 2000;33:485–504.

164.Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron RG, et al. Iron-chelation therapy with oral deferasiprone in patients with thalassemia major. N Engl J Med 1995;332(14):918–922.

165.Åsberg A, Hveem K, Krüger Ø, Bjerve KS. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the general population? Scand J Gastroenterol 2002;37(6):719–724.

166. Åsberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjaer E, Kannelønning K, Fjøsne U, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(10):1108–1115.
167. Wojcik JP, Speechley MR, Kertesz AE, Chakrabarti S, Adams PC. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;16(5):297–302.
168. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991;101(2):368–372.
169. Osborne NJ, Gurrin LC, Allen KJ, Constantine CC, Delatycki MB, McLaren CE, et al. HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer. *Hepatology* 2010;51(4):1311–1318.
170. Pušeljčić M, Stadlbauer V, Ahmadova N, Pohl M, Kopetzky M, Kaufmann-Bühler A, et al. Impact of body fat composition on liver iron overload severity in hemochromatosis: a retrospective MRI analysis. *Radiol Med* 2024:1–11.
171. Frittoli B, Bertuletti M, Angelini V, Grazioli L. Case series: Clinical application in liver fat and iron quantification using LiverLab. *Magnetom Flash* 2020.
172. Stahlschmidt FL, Tafarel JR, Menini-Stahlschmidt CM, Baena CP. Hepatorenal index for grading liver steatosis with concomitant fibrosis. *PLoS One* 2021 Feb 12;16(2):e0246837.
173. Seppelt D, Ittermann T, Kromrey ML, Kolb C, VWahsen C, Heiss P, et al. Simple diameter measurement as predictor of liver volume and liver parenchymal disease. *Scientific Reports* 2022;12(1):1257.
174. Virtanen JM, Pudas TK, Ratilainen JA, Saunavaara JP, Komu ME, Parkkola RK. Iron overload: accuracy of in-phase and out-of-phase MRI as a quick method to evaluate liver iron load in haematological malignancies and chronic liver disease. *Br J Radiol* 2012;85(1014):e162–e167.
175. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, Patel B, Mar W, Chaudhry V, et al. Measuring abdominal circumference and skeletal muscle from a single cross-sectional computed tomography image: a step-by-step guide for clinicians using National Institutes of Health ImageJ. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(3):308–318.
176. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793–1801.
177. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306(5704):2090–2093.
178. Sachinidis A, Doumas M, Imprialos K, Stavropoulos K, Katsimardou A, Athyros VG. Dysmetabolic iron overload in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2020;26(10):1019–1024.
179. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010;139(2):393–408. e2.

180. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55(1):77–85.
181. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes* 2001;25(5):639–645.
182. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;131(3):788–796.
183. Jesus RN, Callejas GH, Concon MM, Braga JG, Marques RA, Chaim FD, et al. Prevalence and factors associated with hepatic iron overload in obese individuals undergoing bariatric surgery: a cross-sectional study. *Obesity Surg* 2020;30:4967–4973.
184. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW, British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018;181(3):331–340.
185. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, Hewett DG, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4(11):1403–1410.
186. Radmard AR, Poustchi H, Hashemi Taheri AP, Gerami Seresht M, Mohammadinejad P, Yoonessi A, et al. Central obesity and liver iron content: a noninvasive assessment in general population by magnetic resonance imaging. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2017;69(3-4):181–189.
187. Abbas MA, Abraham D, Kushner JP, McClain DA. Anti-obesity and pro-diabetic effects of hemochromatosis. *Obesity* 2014;22(10):2120–2122.
188. Ma W, Jia L, Xiong Q, Du H. Iron overload protects from obesity by ferroptosis. *Foods* 2021;10(8):1787.
189. Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Calès P, Bardou-Jacquet E, et al. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. *Hepatology* 2017;65(2):465–474.
190. Tang Y, Wang D, Zhang H, Zhang Y, Wang J, Qi R, et al. Rapid responses of adipocytes to iron overload increase serum TG level by decreasing adiponectin. *J Cell Physiol* 2021;236(11):7544–7553.
191. Vaquero MP, Martínez-Suárez M, García-Quismondo Á, Del Cañizo FJ, Sánchez-Muniz FJ. Diabetes negatively affects transferrin saturation and iron status. The DICARIVA study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;172:108653.
192. Goodpaster BH, Bergman BC, Brennan AM, Sparks LM. Intermuscular adipose tissue in metabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology* 2023;19(5):285–298.
193. Zoico E, Rossi A, Di Francesco V, Sepe A, Oliosio D, Pizzini F, et al. Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance,

and inflammation at the systemic and tissue level. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences* 2010;65(3):295–299.

194. Cartier A, Côté M, Lemieux I, Pérusse L, Tremblay A, Bouchard C, et al. Age-related differences in inflammatory markers in men: contribution of visceral adiposity. *Metab Clin Exp* 2009;58(10):1452–1458.

195. Cancado RD, Alvarenga AM, Santos PCJ. HFE hemochromatosis: an overview about therapeutic recommendations. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2022;44(1):95–99.

196. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* 1997;127(2):105–110.

197. Maislin G, Ahmed MM, Gooneratne N, Thorne-Fitzgerald M, Kim C, Teff K, et al. Single slice vs. volumetric MR assessment of visceral adipose tissue: reliability and validity among the overweight and obese. *Obesity* 2012;20(10):2124–2132.