

Aus der  
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin I  
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,  
Hepatology, Infektiologie und Geriatrie)

**Sonographische im Vergleich zu weiteren Befunden bei der  
Hämochromatose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Gaus, Fabian Alfons**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. P. Malek  
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Schäfer

Tag der Disputation: 30.08.2021

Meiner Familie gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Definition der hereditären Hämochromatose.....	1
1.1.1 Epidemiologie der hereditäre Hämochromatose.....	2
1.2 Definition der neonatalen Hämochromatose .....	3
1.3 Klinische Manifestation der Hämochromatose .....	4
1.4 Diagnostischer Algorithmus der Hämochromatose .....	6
1.4.1 Labor der Hämochromatose .....	7
1.4.2 Sonographie der Hämochromatose.....	8
1.4.3 Quantifizierung der Eisenmenge.....	9
1.5 Therapie der Hämochromatose.....	10
1.6 Prognose der Hämochromatose .....	12
1.7 Fragestellung .....	13
<b>2 Patienten und Methodik.....</b>	<b>14</b>
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs .....	14
2.1.1 Verwendete Daten .....	14
2.1.2 Datenerfassung .....	14
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
2.2 Patientendaten .....	16
2.2.1 Demografische Daten .....	16
2.2.2 Klinische Daten.....	16
2.2.3 Diagnostik.....	17
2.2.3.1 Bildgebung .....	18
2.2.3.1.1 Sonographie.....	19
2.2.3.1.2 MRT .....	20
2.2.3.1.3 CT .....	22
2.2.3.2 Labordaten .....	23
2.2.3.3 Elastographie .....	25
2.2.3.4 Histologie .....	25

2.2.4	Therapie .....	25
2.3	Statistische Auswertung .....	26
2.3.1	Alphafehler-Kumulierung .....	27
2.4	Literaturrecherche .....	28
<b>3</b>	<b>Ergebnis</b> .....	<b>29</b>
3.1	Allgemeine Daten des Patientenkollektivs.....	29
3.1.1	Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
3.1.2	Geschlechts- und Altersverteilung .....	30
3.1.3	Klinische Daten im Beobachtungszeitraum .....	32
3.2	Diagnostik .....	35
3.2.1	Bildgebung.....	35
3.2.2	Sonographie der erwachsenen HS .....	35
3.2.2.1	Sonographie bei unterschiedlicher Laufzeit der HH .....	39
3.2.2.2	Verlauf der Sonographie im Beobachtungszeitraum .....	41
3.2.3	Vergleich zwischen Sonographie und MRT bei der HH .....	45
3.2.4	Vergleich zwischen Sonographie und CT bei der HH .....	45
3.2.5	Sonographie der kindlichen HS .....	46
3.2.6	Sonographie der neonatalen HS.....	47
3.2.7	Labor .....	50
3.2.7.1	Labor und Sonographie.....	56
3.2.7.2	Zeitlicher Verlauf des SF und der TfS .....	58
3.2.7.3	Genetik.....	59
3.2.8	Histologie .....	61
3.3	Therapie .....	63
3.3.1	Lebertransplantation in der erwachsenen HS .....	65
3.3.2	Lebertransplantation in der neonatalen HS .....	67
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>69</b>
4.1	Limitationen .....	69
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	70
4.3	Epidemiologische Daten.....	71
4.4	Klinische Daten .....	72
4.5	Diagnostik .....	73
4.5.1	Bildgebung.....	73

4.5.2	Labor .....	76
4.5.3	Genetik .....	79
4.5.4	Histologie.....	80
4.6	Therapie .....	81
4.7	Schlussfolgerung.....	84
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....</b>	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>96</b>
8.1	P-Werte vor und nach Adjustierung nach Bonferroni-Holm.....	96
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>99</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT/GPT	Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AP	Alkalische Phosphatase
AST/GOT	Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
BLS	biomagnetische Lebersuszeptometrie
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dir.	Direkt
EASL	European Association for the Study of the Liver
GALD	Gestational Alloimmune Liver Disease
ges.	Gesamt
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
<i>HFE</i>	High Fe
<i>HAMP</i>	Hepatic Antimicrobial Protein
HH	Hereditäre Hämochromatose
<i>HJV</i>	Hemojuvelin
HS	Hämochromatose-Stichprobe
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10
i.d.R.	In der Regel
IgG	Immunglobulin G
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kPa	Kilopascal

LIC	Lebereisenkonzentration
MCL	Medioclavicularlinie
MRT	Magentresonanztomographie
MW	Mittelwert
NH	Neonatale Hämochromatose
Q1 - Q3	Interquartilsabstand
SF	Serum-Ferritin
TfS	Transferrin-Sättigung
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
Z. n.	Zustand nach

### Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Hämochromatose-Klassifikation mit beteiligten Genen und Proteinfunktionen (Kowdley et al., 2019, Porto et al., 2016).....	2
<b>Tabelle 2:</b> Auflistung der klinischen Manifestationen bei asymptomatischen sowie symptomatischen Patienten mit einer hereditären Hämochromatose (Bacon et al., 2011, Kowdley et al., 2019, Crownover and Covey, 2013).....	5
<b>Tabelle 3:</b> Empfehlung unterschiedlicher internationaler Leitlinien zur Phlebotomie (Adams et al., 2018, European Association for the Study of the Liver, 2010, Fitzsimons et al., 2018, Kowdley et al., 2019, Bacon et al., 2011).....	10
<b>Tabelle 4:</b> Erfasste klinische Daten. ....	17
<b>Tabelle 5:</b> Sonographische Variablen mit den jeweiligen Kategorien. ....	19
<b>Tabelle 6:</b> MRT-Variablen mit den jeweiligen Kategorien. ....	21
<b>Tabelle 7:</b> CT-Variablen mit den jeweiligen Kategorien. ....	22
<b>Tabelle 8:</b> Laborreferenzwerte des Universitätsklinikum Tübingen für Erwachsene, Kinder im Alter von 13 Jahren und Neugeborene im Alter von 20 Tagen. ....	23
<b>Tabelle 9:</b> Berücksichtigte Mutationen.....	24
<b>Tabelle 10:</b> Erfasste Therapiedaten.....	26
<b>Tabelle 11:</b> Interpretation der Kappa-Werte (McHugh, 2012).....	27
<b>Tabelle 12:</b> Geschlechts- und Altersverteilung der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle).....	31
<b>Tabelle 13:</b> Geschlechts- und Altersverteilung der kindlichen Hämochromatose-Stichprobe (HS).....	31
<b>Tabelle 14:</b> Geschlechts- und Altersverteilung der neonatalen Hämochromatose-Stichprobe (HS). ....	32



<b>Tabelle 15:</b> Dargestellt sind die dokumentierten Vorerkrankungen im gesamten Beobachtungszeitraum (2005 – 2018) in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle). Zusätzlich sind die Latenzzeiten zwischen der Erstdiagnose der Hämochromatose (HH) und der Erstdiagnose anderer Vorerkrankungen mit Mittelwert und Spannweite (Range) enthalten. Die Latenzzeiten sind nur dann angegeben, wenn das Datum der Erstdiagnose der Vorerkrankung bekannt war.....	32
<b>Tabelle 16:</b> Häufigkeiten der sonographischen Kategorien der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle) bei initialer Sonographie am UKT. ....	36
<b>Tabelle 17:</b> Häufigkeiten der einzelnen sonographischen Variablen der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle) bei initialer Sonographie am UKT. Die Tabelle ist um die in beiden Gruppen nicht vorkommenden Variablen bereinigt. ....	37
<b>Tabelle 18:</b> Aufteilung der Hämochromatose-Stichprobe anhand der Laufzeit der hereditären Hämochromatose von der Erstdiagnose bis zur initialen Sonographie am UKT. Dargestellt sind die Häufigkeitsverteilungen der sonographischen Kategorien bei initialer Sonographie. ....	40
<b>Tabelle 19:</b> Anzahl der durchgeführten sonographischen Untersuchungen in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle) im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018). Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT. ....	41
<b>Tabelle 20:</b> Vergleich zwischen Sonographie und MRT in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe mittels Cohens Kappa (n = 10). ....	45
<b>Tabelle 21:</b> Vergleich zwischen Sonographie und CT in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe mittels Cohens Kappa (n = 12). ....	46
<b>Tabelle 22:</b> Häufigkeiten der sonographischen Kategorien in der neonatalen Hämochromatose-Stichprobe im zeitlichen Verlauf. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT. Die Tabelle ist um die nicht vorkommenden Kategorien bereinigt. ....	48
<b>Tabelle 23:</b> Häufigkeiten der sonographischen Variablen in der neonatalen Hämochromatose-Stichprobe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT. Die Tabelle ist um die nicht vorkommenden Variablen bereinigt.....	49
<b>Tabelle 24:</b> Laborparameter bei initialer Sonographie in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) (n = 69) und in der Kontrollgruppe (Kontrolle) (n = 77) getrennt nach männlich und weiblich. Berücksichtigt wurden nur Labore, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zur initialen Sonographie aufwiesen. Angegeben sind Mittelwert (MW), Median und Spannweite als MW und Median (Range). ....	51
<b>Tabelle 25:</b> Laborparameter bei initialer Sonographie in der kindlichen Hämochromatose-Stichprobe (HS) (n = 4). Berücksichtigt wurden nur Labore, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zur initialen Sonographie aufwiesen. Angegeben sind Mittelwert (MW), Median und Spannweite als MW und Median (Range).....	53

<b>Tabelle 26:</b> Laborparameter bei initialer Sonographie in der neonatalen Hämochromatose-Stichprobe (HS) (n = 5) getrennt nach männlich und weiblich. Berücksichtigt wurden nur Labore, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zur initialen Sonographie aufwiesen. Angegeben sind Mittelwert (MW), Median und Spannweite als MW und Median (Range). .....	54
<b>Tabelle 27:</b> Vergleich der initialen Sonographien in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe anhand des initialen Serum-Ferritins (SF). Es wurden nur die initialen Sonographien berücksichtigt, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zum Labor hatten. ....	56
<b>Tabelle 28:</b> Vergleich der initialen Sonographien in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe anhand der initialen Transferrin-Sättigung (TfS). Es wurden nur die initialen Sonographien berücksichtigt, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zum Labor hatten. ....	57
<b>Tabelle 29:</b> Anzahl der vorhandenen Serum-Ferritin- (SF) und Transferrin-Sättigungswerte (TfS) im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018). Das Jahr 0 beschreibt das Jahr der initialen Laboruntersuchung am UKT. Berücksichtigt wurden nur Labore, die einen maximalen Abstand von 14 Tagen zur Sonographie hatten. ....	58
<b>Tabelle 30:</b> Vergleich der initialen sonographischen Untersuchungen am UKT zwischen C282Y-homozygoten und C282Y/H63D-compound-heterozygoten Patienten in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe.....	60
<b>Tabelle 31:</b> Vergleich der sonographischen Untersuchungen zwischen Patienten der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe mit leberhistologischer Untersuchung. Dabei bedeutet ein positives Ergebnis, dass die Eisenüberladung der Leber zu einer hereditären Hämochromatose (HH) passt. Bei einem negativen Ergebnis liegt keine Eisenüberladung im Sinne einer HH vor. ....	62
<b>Tabelle 32:</b> Vergleich der letzten sonographischen Untersuchungen zwischen erwachsenen Hämochromatose-Patienten mit (n = 15) und ohne (n = 23) Phlebotomie. Berücksichtigt wurden nur die Patienten deren Phlebotomie im Beobachtungszeitraum begonnen wurde und deren letzte dokumentierte Sonographie zeitlich hinter dem Therapiebeginn lag.....	64
<b>Tabelle 33:</b> Sonographische Variablen der lebertransplantierten Patienten in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe bei initialer und letzter Sonographie am UKT. Zusätzlich sind Grund der Lebertransplantation, Serum-Ferritin (SF) und Transferrin-Sättigung (TfS) bei initialer Sonographie und Mutationsart angegeben.....	66
<b>Tabelle 34:</b> Sonographische Befunde der lebertransplantierten Patienten mit neonataler Hämochromatose bei initialer und letzter Sonographie am UKT. Zusätzlich sind Grund der Lebertransplantation, Serum-Ferritin (SF) und Transferrin-Sättigung (TfS) bei initialer Sonographie angegeben.....	67

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Darstellung der bereitgestellten Patientendaten mit der ICD-10-Kodierung E83.1 mit angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.1.3). Andere Gründe für eine ICD-10-Kodierung E83.1 waren bspw. eine sekundäre Hämochromatose oder chronische Lebererkrankungen (vgl. Kapitel 1.1 und 1.2). Insgesamt hatten n = 124 eine hereditäre bzw. neonatale Hämochromatose. Als erwachsene Kontrollgruppe wurden von den Patienten mit anderen Gründen für eine ICD-10-Kodierung E83.1 n = 106 erfasst. 208 Patienten ohne hereditäre bzw. neonatale Hämochromatose wurden nicht aufgenommen, da die Aufnahme der Kontrollgruppe nach Erreichen der Größe der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) gestoppt wurde. Zur Beantwortung der Fragestellung war eine ebenso große Kontrollgruppe wie die erwachsenen HS nötig. HH. = hereditäre Hämochromatose; NH = neonatale Hämochromatose; HS = Hämochromatose-Stichprobe; ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10.....	30
<b>Abbildung 2:</b> BMI der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe und der erwachsenen Kontrollgruppe bei initialer Sonographie .....	34
<b>Abbildung 3:</b> Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten der auffälligen sonographischen Leberveränderungen in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe und der erwachsenen Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT. ....	42
<b>Abbildung 4:</b> Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten der sonographischen Zeichen der Leberzirrhose in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe und der erwachsenen Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT. ....	43
<b>Abbildung 5:</b> Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten der sonographischen Zeichen der Steatosis hepatis in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe und der erwachsenen Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT .....	44
<b>Abbildung 6:</b> Sonographische Bilder der Leber eines 2,5 Monate alten Patienten mit neonataler Hämochromatose bei Zustand nach Austauschtransfusion und IVIG-Therapie. A – C: Darstellung einer inhomogenen Leber mit mehreren echoreichen sowie echoarmen Rundherden, die am ehesten Regeneratknoten entsprechen. Quelle: Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen .....	47
<b>Abbildung 7:</b> Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardfehler des Serum-Ferritins (SF) in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Laboruntersuchung am UKT. Es wurden nur SF-Werte berücksichtigt, die einen maximalen Abstand von 14 Tagen zur Sonographie hatten. SF = Serum-Ferritin.....	58

**Abbildung 8:** Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardfehler der Transferrin-Sättigung (TfS) in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Laboruntersuchung am UKT. Es wurden nur TfS-Werte berücksichtigt, die einen maximalen Abstand von 14 Tagen zur Sonographie hatten. TfS = Transferrin-Sättigung ..... 59

**Abbildung 9:** Sonographische Bilder der Leber eines Patienten mit neonataler Hämochromatose vor (A – C) und nach (D – E) Lebertransplantation. A – C: 26 Tage nach der Geburt: Dargestellt ist eine zirrhotisch veränderte Leber mit knotigem und inhomogenem Parenchym umgeben von Aszites. C: Retrograde Reperfusion der Vena umbilicalis als Zeichen einer portocavalen Anastomose. D – E: 47 Tage nach der Geburt: Darstellung einer sonographisch unauffälligen Transplantatleber. Quelle: Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen ..... 68

# 1. Einleitung

Im Jahr 1865 beschrieb der französische Arzt Armand Trousseau zum ersten Mal die Symptome der hereditären Hämochromatose (HH) (Trousseau, 1865). 1889 verwendete der deutsche Arzt Friedrich Daniel von Recklinghausen erstmalig den Begriff „Hämochromatose“. Er ging davon aus, dass die Hyperpigmentierung („Chrom“) durch einen im Blut enthaltenen Stoff („Hämo“) verursacht wird (Von Recklinghausen, 1889). 1935 vermutete der britische Arzt Joseph H. Sheldon eine erbliche Komponente hinter der HH (Sheldon, 1934). Die dahinterliegenden Mutationen im *HFE*-Gen (*High Fe*-Gen) konnten 1996 nachgewiesen werden (Feder et al., 1996). Man vermutet, dass die C282Y-Mutation im *HFE*-Gen ca. 4000 v. Chr. in Europa auftrat (Distante et al., 2004). Es wird angenommen, dass die *HFE*-Gen-Mutationen C282Y, H63D und S65C einen evolutionären Vorteil für die allgemeine Fitness, das Immunsystem und die Reproduktion boten (Hollerer et al., 2017). Hermine et al. (2015) konnten bei 80 % der französischen Gewinner von Wettkämpfen bei olympischen Spielen, Welt- oder Europameisterschaften Mutationen im *HFE*-Gen feststellen.

## 1.1 Definition der hereditären Hämochromatose

Die hereditäre auch primäre Hämochromatose (HH) ist eine Erkrankung bedingt durch genetische Mutationen bei der eine Eisenüberladung des Körpers zu Organschäden führen kann. Dabei ist die primäre Form von der sekundären Form abzugrenzen (Kowdley et al., 2019, Brissot et al., 2018, European Association for the Study of the Liver, 2010). Es sind bislang vier Haupttypen in unterschiedlichen Genen bekannt, die zu einer HH führen können (Tabelle 1). Hierbei werden Mutationen im *HFE*-Gen (Typ 1) von denen mit einer andere Lokalisation (Typ 2 - 4) unterschieden (Porto et al., 2016). Die am häufigsten zu Grunde liegende Mutation befindet sich im *HFE*-Gen (European Association for the Study of the Liver, 2010). Das *HFE*-Gen ist beteiligt an der Heparin-Synthese (Elsayed et al., 2016). Es wird angenommen, dass Heparin für die Regulation

des Eisenstoffwechsels und somit auch für die Pathophysiologie der HH eine zentrale Bedeutung hat (Bacon et al., 2011).

Die HH wird in der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10) nach E83.1: *Störungen des Eisenhaushalts* kodiert. In dieser Kodierung sind neben der HH auch andere Erkrankungen wie bspw. die sekundäre Hämochromatose oder die Ferroportin-Krankheit enthalten (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2019). Für eine sekundäre Eisenüberladung kann eine Vielzahl anderer Erkrankungen wie chronische Lebererkrankungen, Thalassämien, die Sichelzellanämie oder maligne Grunderkrankungen in Frage kommen (Kowdley et al., 2019).

**Tabelle 1:** Hämochromatose-Klassifikation mit beteiligten Genen und Proteinfunktionen (Kowdley et al., 2019, Porto et al., 2016).

Typ	Gen und Mutation	Proteinfunktion
1a	<i>HFE</i> : C282Y-homozygot	Beteiligt an Hepcidin-Synthese
1b	<i>HFE</i> : H63D-compound-heterozygot	Beteiligt an Hepcidin-Synthese
1c	<i>HFE</i> : S65C	Unbekannt
2a	<i>HJV</i>	Beteiligt an Hepcidin-Synthese
2b	<i>HAMP</i>	Runterregulierung der Eisenaufnahme von Erythrozyten
3	<i>TFR2</i>	Beteiligt an Hepcidin-Synthese
4a	<i>SLC40A1</i> (FPN): gain of function	Duodener Eisenexport
4b	<i>SLC40A1</i> (FPN): loss of function	Hepcidin-Resistenz

**Anmerkungen:** *HFE* = High-Fe; *HJV* = Hemojuvelin; *HAMP* = Hepatic Antimicrobial Protein; *TFR2* = Transferrin Receptor 2; FPN = Ferroportin

### 1.1.1 Epidemiologie der hereditäre Hämochromatose

Die HH ist eine der häufigsten erblich bedingten Erkrankungen der nordeuropäischen Bevölkerung (Fitzsimons et al., 2018). Es sind 80,6 % der Patienten mit einer klinisch manifesten HH homozygot für die C282Y-Mutation und 5,3 % compound-heterozygot für die C282Y- und die H63D-Mutation im *HFE*-Gen (European Association for the Study of the Liver, 2010). Die allgemeine C282Y-Allelfrequenz beträgt 6,2 % und für Deutschland wird eine Allelfrequenz von

3,9 – 4,4 % angenommen. Die H63D-Allelfrequenz beträgt 14,0 % und für S65C 0,5 % (European Association for the Study of the Liver, 2010). Die nicht im *HFE*-Gen gelegenen Mutationen sind wesentlich seltener (Porto et al., 2016). In der Bevölkerung unterscheidet sich die Prävalenz der C282Y-Homozygotie zwischen den Ethnien. In der weißen Bevölkerung kommt die homozygote Mutation mit 0,44 % am häufigsten vor (Adams et al., 2005). Im Falle der C282Y/H63D-compound-Heterozygotie beträgt die Prävalenz in der nordeuropäischen Bevölkerung 2 – 4 % (Kowdley et al., 2019). Allerdings konnten Adams et al. (2005) und Allen et al. (2008) nachweisen, dass die biochemische Penetranz der HH bei Männern 75 % und bei Frauen 50 % beträgt. Die klinische Penetranz der C282Y-Mutation ist noch geringer und liegt bei Männern bei 28,4 % und bei Frauen bei 1,2 % (Allen et al., 2008). Somit wird aufgrund der niedrigen Penetranz von einem generellen genetischen Screening in den meisten Leitlinien abgeraten (Kowdley et al., 2019, Fitzsimons et al., 2018, Bacon et al., 2011, European Association for the Study of the Liver, 2010).

## **1.2 Definition der neonatalen Hämochromatose**

Die neonatale Hämochromatose (NH) wurde erstmals im Jahr 1957 beschrieben (Cottier and Vogt, 1957). Per Definition kommt es hierbei zum akuten neonatalen Leberversagen mit hepatischer und extrahepatischer Eisenakkumulation (Feldman and Whittington, 2013, Murray and Kowdley, 2001, Taylor and Whittington, 2016). Es gibt verschiedene Gründe, die zu dieser Konstellation führen können. Dabei stellt die gestationsassoziierte alloimmune Hepatopathie (Gestation Alloimmune Liver Disease; GALD) die häufigste Ursache dar (Feldman and Whittington, 2013). Da die NH der HH in ihrer Manifestation ähnelt, wurde sie der primären Form zugerechnet (Feldman and Whittington, 2013). So wird auch die NH in der ICD-10 nach E83.1 kodiert (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2019).

Nach Whittington (2007) handelt es sich bei der NH um eine mütterliche Alloimmunität gegenüber des Kindes. Dementsprechend kommt es beim GALD durch

mütterliches IgG zur Komplementaktivierung des C5b-9-Membranangriffkomplexes des Kindes gegen dessen Hepatozyten aufgrund eines unbekanntes hepatozytären Antigens (Pan et al., 2010). Nach Bonilla et al. (2012) entsteht durch diesen Leberschaden ein Hepsidinmangel, der zur Eisenakkumulation führt. Der NH liegt keine genetische Ursache zu Grunde (Whittington, 2007). Durand et al. (2001) konnten bei 80 Neugeborenen mit akutem Leberversagen bei 13 (16,2 %) die NH als Ursache nachweisen. Taylor and Whittington (2016) zu Folge stellt der GALD mit 60 – 90 % den häufigsten Grund für ein akutes neonatales Leberversagen dar.

### **1.3 Klinische Manifestation der Hämochromatose**

Die klinische Penetranz ist bei C282Y-homozygoten Patienten höher als bei C282Y/H63D-compound-Heterozygoten (Fitzsimons et al., 2018). Außerdem führt eine C282Y/H63D-Mutation i.d.R. nur in Kombination mit Komorbiditäten wie der Steatosis hepatis oder dem Diabetes Mellitus zur klinischen Manifestation (Walsh et al., 2006). Bei der *HFE*-assoziierten HH entwickeln sich die Symptome üblicherweise bei Männern im Alter von 30 – 40 Jahren und bei Frauen im Alter von 40 – 50 Jahren (Brissot et al., 2018). Die klinischen Manifestationen sind unspezifisch (Tabelle 2), am häufigsten sind Fatigue, Unwohlsein, Arthralgien und Hepatomegalien vorhanden (Pietrangelo, 2010). Das meist betroffene Organ bei der *HFE* bedingten HH ist die Leber (Kowdley et al., 2019). Dies äußert sich am häufigsten in Form einer Hepatomegalie (Brissot et al., 2018). Durch bessere Testung und frühzeitige Behandlung werden Auswirkungen der HH wie die Leberzirrhose, die bronzartige Hyperpigmentierung, der Diabetes Mellitus oder die Kardiomyopathie heute nur noch selten gesehen (Pietrangelo, 2010). Dennoch haben C282Y-homozygote Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen und für das HCC (Hepatozelluläres Karzinom), jedoch nicht für eine Leberzirrhose (Ye et al., 2016).



**Tabelle 2:** Auflistung der klinischen Manifestationen bei asymptomatischen sowie symptomatischen Patienten mit einer hereditären Hämochromatose (Bacon et al., 2011, Kowdley et al., 2019, Crowover and Covey, 2013).

Asymptomatisch	Symptomatisch
Keine klinischen Befunde	<p>Leber:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Leberenzyme</li> <li>• Hepatomegalie</li> <li>• Kutane Stigmata einer chronischen Lebererkrankung</li> <li>• Splenomegalie</li> <li>• Leberversagen: Aszites, Enzephalopathie und assoziierte Zeichen</li> <li>• Leberfibrose</li> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• HCC</li> </ul>
Hepatomegalie	<p>Gelenke:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthralgien</li> <li>• Arthritis</li> <li>• Gelenkschwellungen</li> <li>• Chondrocalcinose</li> </ul>
	<p>Herz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiomyopathie</li> <li>• Arrhythmie</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> </ul>
	<p>Haut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verstärkte Pigmentierung (bronzeartig)</li> <li>• Porphyria cutanea tarda</li> </ul>
	<p>Endokrinologisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperglykämie</li> <li>• Diabetes Mellitus (Bronzediabetes)</li> <li>• Hodenatrophie</li> <li>• Hypogonadismus</li> <li>• Amenorrhö</li> <li>• Verlust der Libido</li> <li>• Hypopituitarismus</li> <li>• Hypothyreose</li> </ul>

**Anmerkung:** HCC = Hepatozelluläres Karzinom

Innerhalb von 18 Wochen nach der Gestation bis zu 3 Monaten nach der Geburt kann sich der GALD manifestieren (Feldman and Whitington, 2013). Dabei kann die Schwere der Erkrankung zwischen den Patienten variieren und von Totgeburten über akutes neonatales Leberversagen bis hin zu asymptomatischen Patienten reichen, wobei jedoch das akute Leberversagen innerhalb von Stunden nach der Geburt mit am häufigsten auftritt (Feldman and Whitington, 2013, Murray and Kowdley, 2001). Bei 50 % der Patienten kann eine Leberzirrhose beobachtet werden (Feldman and Whitington, 2013). Patienten mit NH werden häufig zu früh geboren oder sind sehr klein in Anbetracht ihres Alters

(Taylor and Whittington, 2016, Knisely et al., 2003). Außerdem können intrauterine Wachstumsverzögerungen, Oligohydramnion, Plazentaödeme und in manchen Fällen Polyhydramnion beobachtet werden (Murray and Kowdley, 2001, Feldman and Whittington, 2013). Neben der hepatischen Manifestation treten auch extrahepatische Eisenablagerungen auf. Davon sind insbesondere das exokrine Pankreas, das Myokard, die Schilddrüse oder die Speicheldrüsen betroffen (Bonilla et al., 2012). Des Weiteren gibt es Fallberichte, die ein frühzeitiges Auftreten des HCC beschreiben (Oliveira et al., 1998, Egawa et al., 1996).

#### **1.4 Diagnostischer Algorithmus der Hämochromatose**

Bei der Diagnose der HH wird eine schrittweise Diagnostik mit klinischen Daten, Labordaten, Bildgebungen und invasiven Maßnahmen wie der Leberbiopsie empfohlen (Kowdley et al., 2019, Brissot et al., 2018, Bacon et al., 2011). Die HH wird zwar immer häufiger erkannt, ist jedoch nach wie vor eine unterdiagnostizierte Erkrankung (Bacon et al., 2011).

Nach Kowdley et al. (2019) und Bacon et al. (2011) wird eine schrittweise Diagnostik empfohlen: Diese umfasst als initialen Schritt die Bestimmung von Transferrin-Sättigung (TfS) und Serum-Ferritin (SF). Sofern einer dieser Werte erhöht ist (TfS  $\geq 45$  %; SF  $>20$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  [♀] bzw.  $>30$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  [♂]), wird als zweiter Schritt das *HFE*-Gen typisiert. Als dritter und letzter Schritt vor der Phlebotomie sollte bei allen Patienten mit SF  $>100$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  eine Leberbiopsie zur Bestimmung des Fibrosegrads erfolgen. Kowdley et al. (2019) und Bacon et al. (2011) empfehlen diese Diagnostik bei folgenden drei Personengruppen:

- Symptomatische Patienten mit Verdacht auf HH
- Asymptomatische Patienten mit erhöhten Leberenzymen und Verdacht auf HH
- Verwandte ersten Grades von Patienten mit HH

Für die Diagnose der NH sollten ebenfalls klinische Daten mit Labordaten, Bildgebungen und invasiven diagnostischen Maßnahmen kombiniert werden (Feldman and Whittington, 2013, Murray and Kowdley, 2001). Hier ist vor allem die Kombination aus schwerem Leberversagen, hepatischer und extrahepatischer Eisenakkumulation wegweisend (Taylor and Whittington, 2016). Auch die NH ist ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild (Feldman and Whittington, 2013).

Feldman and Whittington (2013) schlagen bei Neugeborenen mit Verdacht auf die NH ebenfalls eine schrittweise Diagnostik vor: So sollte an erster Stelle die Biopsie der oralen Mucosa oder die MRT (Magnetresonanztomographie) zur Feststellung der extrahepatischen Eisenakkumulation stehen. Sofern bis dahin die NH noch nicht bestätigt werden konnte, wird eine Leberbiopsie mit C5b-9-Immunhistochemie empfohlen. Nach Feldman and Whittington (2013) sollte schon beim Verdacht auf die NH intravenöse Immunglobuline (IVIg) gegeben werden und zusätzlich nach Bestätigung der Diagnose eine Austauschtransfusion erfolgen.

#### **1.4.1 Labor der Hämochromatose**

Der erste Labormarker, der bei Verdacht auf die HH abgenommen werden sollte, ist die TfS (Kowdley et al., 2019). Bei einem Schwellenwert von >45 % werden 98 % der homozygoten C282Y-Anlageträger erkannt (McLaren et al., 1998). Das SF als Screeningtest eignet sich nicht, da es als Akute-Phase-Protein im Rahmen von entzündlichen Prozessen oder anderen Erkrankungen erhöht sein kann (Bacon et al., 2011, Kowdley et al., 2019). Bei Patienten mit einer bestätigten HH kann ein SF <100 µg/dl eine Leberzirrhose unabhängig von der Laufzeit ausschließen (Morrison et al., 2003). Bei 81 % der C282Y-homozygoten Patienten mit SF-Werten >100 µg/dl und erhöhten Transaminasen sowie erniedrigten Thrombozyten kann eine Leberzirrhose nachgewiesen werden (Beaton et al., 2002).

Bei der NH haben die Patienten häufig typische Veränderungen eines Leberversagens wie Hypalbuminämien, Hypoglykämien, Koagulopathien,

Hyperbilirubinämien sowie Ödeme (Knisely et al., 2003). Dabei sind üblicherweise die Transaminasen nicht erhöht (Feldman and Whittington, 2013). Zusätzlich werden häufig Anämien und Thrombozytopenien beobachtet (Murray and Kowdley, 2001). Bei der NH sind SF und TfS erhöht und das Transferrin erniedrigt (Bonilla et al., 2012).

#### **1.4.2 Sonographie der Hämochromatose**

Eine Eisenüberladung der Leber kann durch die Sonographie nicht nachgewiesen werden (Brissot et al., 2018). Bisher gibt es nur wenige Veröffentlichungen zu sonographischen Befunden bei der HH (Barreiros et al., 2014).

Nach Barreiros et al. (2014) kann bei 90 % der Patienten mit HH eine Hepatomegalie und ein echoreiches und inhomogenes Leberparenchym ähnlich der Steatosis hepatis beobachtet werden.

Ramakrishna et al. (2013) konnten zeigen, dass nach erfolgter Phlebotomie bei 80 % der Patienten mit C282Y/H63D-Mutation die sonographischen Leberveränderungen reversibel waren. Sonographische Methoden wie die transiente Elastographie können genutzt werden, um eine Leberfibrose bzw. -zirrhose festzustellen (Adhoue et al., 2008). Nach der EASL (European Association for the Study of the Liver) nimmt die Sonographie in Kombination mit dem Labormarker  $\alpha$ -1-Fetoprotein einen besonderen Stellenwert bei Patienten mit HH bedingter Leberzirrhose zur Früherkennung des HCC ein (European Association for the Study of the Liver, 2010).

Bei Patienten mit NH konnte in mehreren Fallberichten bei Neugeborenen ein offener Ductus venosus im Ultraschall beobachtet werden (Tsai et al., 2009, Oddone et al., 1999). In der pränatalen Sonographie kann Oligohydramnion und ein Hydrops fetalis festgestellt werden (Skaife et al., 2000, Sciard et al., 2019).

### 1.4.3 Quantifizierung der Eisenmenge

Durch die Typisierung des *HFE*-Gens und Laboruntersuchungen wurde die Leberbiopsie als ehemaliger Goldstandard zur Sicherung der Diagnose einer HH abgelöst (European Association for the Study of the Liver, 2010). Allerdings bleibt die Leberbiopsie hilfreich, um den Grad der Leberfibrose zu bestimmen (Kowdley et al., 2019, Fitzsimons et al., 2018, Brissot et al., 2018). Bei Patienten mit SF-Werten >100 µg/dl oder erhöhten Leberenzymen wird eine Leberbiopsie empfohlen (Kowdley et al., 2019, Bacon et al., 2011).

Es gibt mehrere Möglichkeiten die Lebereisenkonzentration (LIC) nichtinvasiv zu bestimmen: mittels MRT (Magnetresonanztomographie), CT (Computertomographie) oder biomagnetischer Lebersuszeptometrie (BLS) (Wood, 2014). Bei der MRT führt eine Eisenüberladung zu einem Signalverlust in der T2-Wichtung (Wood, 2014). Des Weiteren kann mithilfe der MRT zwischen *HFE*-assoziiierter HH, Ferroportin-Krankheit und sekundärer Hämochromatose unterschieden werden (Kowdley et al., 2019, Brissot et al., 2018).

Die CT spielt aufgrund geringer Sensitivität in der Diagnostik der Eisenüberladung eine untergeordnete Rolle (Brissot et al., 2018).

Die BLS bietet eine hohe Genauigkeit bei der Bestimmung der LIC, ist jedoch nicht flächendeckend verfügbar (Wood, 2014).

Die Diagnose der NH kann durch den Nachweis einer extrahepatischen Eisenüberladung mittels Biopsie der kleinen Speicheldrüsen gesichert werden (Smith et al., 2004). Zusätzlich kann mittels T2-gewichteter MRT-Untersuchung eine Eisenüberladung der Leber oder des Pankreas festgestellt werden (Feldman and Whittington, 2013, Oddone et al., 1999). Bezogen auf die extrahepatische Eisenakkumulation erreichen beide Verfahren in Kombination eine Sensitivität von 80 % (Feldman and Whittington, 2013).

## 1.5 Therapie der Hämochromatose

Die Phlebotomie ist der Goldstandard bei der Therapie der HH (European Association for the Study of the Liver, 2010, Kowdley et al., 2019, Bacon et al., 2011, Fitzsimons et al., 2018, Adams et al., 2018). Eine Therapie wird bei asymptomatischen C282Y-homozygoten Patienten mit biochemischen Zeichen der Eisenüberladung sowie anderen Patienten mit Zeichen der hepatischen Eisenüberladung und bei symptomatischen Patienten empfohlen (Bacon et al., 2011). Die Empfehlungen der Therapiestrategie unterscheiden sich jedoch zwischen den internationalen Leitlinien (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Empfehlung unterschiedlicher internationaler Leitlinien zur Phlebotomie (Adams et al., 2018, European Association for the Study of the Liver, 2010, Fitzsimons et al., 2018, Kowdley et al., 2019, Bacon et al., 2011).

Leitlinie	Initiale Therapie		Aufrechterhaltung
	Phlebotomie	Zielwert des SF [µg/dl]	Zielwert des SF [µg/dl]
<b>International (2018)</b>	400 – 500 ml alle 1 – 2 Wochen	5	5
<b>EASL (2010)</b>	400 – 500 ml alle 1 – 2 Wochen	<5	5 – 10
<b>BSH (2018)</b>	450 – 500 ml wöchentlich	2 – 3	<5
<b>ACG (2019)</b>	500 ml wöchentlich	5	5
<b>AASLD (2011)</b>	500 ml alle 1 – 2 Wochen	5 – 10	5 – 10

**Anmerkungen:** SF = Serum-Ferritin; EASL = European Association for the Study of the Liver; BSH = British Society of Hematology; ACG = American College of Gastroenterology; AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases

Durch die Phlebotomie kann sich eine bestehende Leberfibrose verbessern (Falize et al., 2006). Im Gegensatz zu Symptomen wie Fatigue, Hyperpigmentierung oder abdominellen Schmerzen sind Arthropathie, Hypogonadismus oder Leberzirrhose irreversibel (Bacon et al., 2011). Die EASL empfiehlt sofern keine Kontraindikation und das Einverständnis des Patienten vorliegt, das Blut der Phlebotomie Bluttransfusionsdiensten zur Verfügung zu stellen (European Association for the Study of the Liver, 2010).

Eine effektive Alternative zur Phlebotomie stellt die Erythrozytapherese dar. Diese ist jedoch teurer als die Phlebotomie (Rombout-Sestrienkova et al., 2016). Eisenchelatoren werden nur bei Patienten, bei denen eine Phlebotomie

nicht ausreichend wirkt, empfohlen (Adams et al., 2018). Zukünftig könnten auch neue Therapien auf Grundlage des Hepcidins eine Alternative zur Phlebotomie darstellen (Adams et al., 2018, Brissot et al., 2018).

Die AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) empfiehlt keine diätetischen Maßnahmen, da die pro Tag über die Nahrung aufgenommene Eisenmenge mit 2 – 4 mg im Gegensatz zur mobilisierten Menge von 250 mg/Woche durch die Phlebotomie sehr gering ist (Bacon et al., 2011).

Die Ultima Ratio bei HH-Patienten mit Leberzirrhose oder HCC ist eine Lebertransplantation (Kowdley et al., 2019, European Association for the Study of the Liver, 2010). Insgesamt ist das Überleben von C282Y-homozygoten Patienten nach Lebertransplantation geringer als bei C282Y-, H63D-heterozygoten oder bei Patienten mit keiner der Mutationen. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt hierbei 64 % und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 34 % (Kowdley et al., 2005). Nach Bardou-Jacquet et al. (2014) normalisieren sich nach erfolgter Lebertransplantation der Hepcidin-Spiegel und dementsprechend auch der Eisenhaushalt.

Für die NH wird eine Kombination bestehend aus Austauschtransfusionen und hochdosierten IVIG angewendet (Feldman and Whittington, 2013). Dadurch kann das Überleben im Gegensatz zu früheren Therapien bestehend aus Antioxidantien und Eisenchelatoren deutlich verbessert werden (Rand et al., 2009). Außerdem wird bei Frauen, die bereits ein Kind mit NH geboren hatten, eine IVIG-Therapie während nachfolgenden Schwangerschaften empfohlen (Feldman and Whittington, 2013).

Die Lebertransplantation stellt auch hier die letzte Therapiestufe dar. Dabei ist es jedoch schwierig den optimalen Zeitpunkt der Transplantation festzulegen (Feldman and Whittington, 2013). Das Gesamtüberleben der lebertransplantierten Patienten liegt bei 32 % (Rand et al., 2009).

## 1.6 Prognose der Hämochromatose

Häufige HH-assoziierte Todesursachen waren in der Zeit vor der Entdeckung der Mutation im *HFE*-Gen das HCC, die Kardiomyopathie, die Leberzirrhose und der Diabetes Mellitus (Niederau et al., 1985). Heutzutage können durch die Möglichkeit der genetischen Testung auch asymptomatische Patienten identifiziert und somit frühzeitig therapiert werden (Pietrangelo, 2010).

Wenn Organschäden wie die Leberzirrhose eingetreten sind, ist die Lebenserwartung deutlich reduziert (Pietrangelo, 2010, Milman et al., 2001). So entwickelt bei unbehandelten C282Y-homozygoten Männern einer von 10 eine schwere Lebererkrankung in Form einer Leberzirrhose oder eines HCC (Grosse et al., 2018). Eine französische Studie bei C282Y-homozygoten Patienten ergab eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Diagnose SF-Werte >200 µg/dl hatten. Dabei starben 47 % an Lebererkrankungen, davon am häufigsten am HCC (Bardou-Jacquet et al., 2015). Zudem besteht ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten, deren HH aufgrund einer damit bedingten Krankenhauseinweisung diagnostiziert wird (Elmberg et al., 2009). Somit senkt eine frühe Diagnose der HH das Mortalitätsrisiko (Bardou-Jacquet et al., 2015, Niederau et al., 1985).

Die NH hat eine sehr schlechte Prognose, da viele Patienten vor der Diagnose versterben (Murray and Kowdley, 2001, Feldman and Whittington, 2013). In einer Studie mit 157 Neugeborenen mit GALD starben 82 %. 20 Patienten erhielten IVIG. Davon überlebten 9 (45 %) und von den 14 Neugeborenen, die eine Lebertransplantation erhielten, überlebten 6 (43 %) (Taylor et al., 2018).



## 1.7 Fragestellung

Aufgrund der guten Verfügbarkeit der Sonographie (Fröhlich et al., 2002) und der Relevanz der HH für teilweise schwerwiegende Erkrankungen wie die Leberzirrhose oder das HCC (Kowdley et al., 2019, Bacon et al., 2011, European Association for the Study of the Liver, 2010) und des Risikos der NH für einen frühzeitigen Tod (Feldman and Whittington, 2013) ist das Hauptziel der Studie die Identifizierung sonographischer Zeichen der HH bzw. der NH. Hierzu wurden sonographische und weitere Daten eines definierten UKT-Patientenkollektivs (Universitätsklinikum Tübingen) ausgewertet. Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie stellt sich die Epidemiologie und Klinik der Hämochromatose in Tübingen dar?
- Gibt es sonographische Zeichen der Hämochromatose und wie häufig sind diese?
- Besteht ein Zusammenhang der sonographischen Zeichen mit der Laufzeit, den Laborwerten und der eingelagerten Eisenmenge der Leber?
- Wie stellt sich die laborchemische Konstellation dar?
- Vergleich der CT- und MRT-Befunde mit der Sonographie.
- Wie stellt sich die Therapie in Tübingen dar und verändert sich der sonographische Befund der Hämochromatose unter Therapie bzw. nach einer Lebertransplantation?

## **2 Patienten und Methodik**

### **2.1 Auswahl des Patientenkollektivs**

#### **2.1.1 Verwendete Daten**

Der Ethikantrag wurde unter der Projektnummer 221/2019BO2 stattgegeben. Durch die Abteilung Dokumentation und Medizincontrolling des UKT wurden Patienten-IDs und Fallnummern mit der ICD-10-Kodierung E83.1 im Zeitraum von 2005 – 2018 ausgegeben. Jeder Patient erhält nach erstmaliger Vorstellung am UKT eine Patienten-ID. Durch diese kann die Patientenakte im Krankenhausinformationssystem i.s.h.med® von SAP angesteuert werden. Dabei verknüpfen verschiedene Zusatzprogramme (ViewPoint von GE Healthcare®, LAURIS von Roche®) Bildgebungen und Labordaten mit der jeweiligen Patientenakte. Die Daten für diese Arbeit wurden aus der jeweiligen Patientenakte entnommen.

#### **2.1.2 Datenerfassung**

Die Patientendaten wurden im Krankenhausinformationssystem i.s.h.med® des UKT recherchiert und mittels Microsoft Excel © erfasst. Es wurden alle Patienten mit einer HH bzw. NH aufgenommen. Wenn Patienten sich mehrmals am UKT vorstellten, wurden Daten im Zeitabstand von 6 Monaten  $\pm$ 3 Monaten erfasst. Bei längeren Zeitabständen wurde der jeweils nächstmögliche Zeitpunkt berücksichtigt.

Sofern bei Befunden bzw. Diagnosen nur das Jahr der Ersterhebung angegeben war, wurde der 01.01. des Jahres angenommen. Wenn Monat und Jahr angegeben waren, wurde der erste des Monats angenommen.

In der vom Medizincontrolling ausgegebenen Liste der Patienten mit der ICD-10-Kodierung E83.1 wurden zunächst alle Patienten mit einer diagnostizierten HH und NH aufgenommen. Dabei waren die Diagnosen in den Arztbriefe im Beobachtungszeitraum maßgeblich. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe mit

erwachsenen Patienten auf Grundlage dieser Liste erstellt. Dazu wurden Patienten, die keine diagnostizierte HH oder NH im Zeitraum von 2005 – 2018 hatten, als Kontrollgruppatienten aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Die Aufnahme wurde gestoppt, als die Größe der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) erreicht wurde.

### **2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden alle Patienten nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

- Die HH bzw. die NH ist vorhanden und die Art der Mutation ist bekannt.
- Das Diagnosedatum der HH bzw. der NH ist bekannt.
- Mindestens eine Sonographie ist von 2005 – 2018 dokumentiert.

Für die Kontrollgruppe ergaben sich folgende Einschlusskriterien:

- Eine HH bzw. NH ist im Zeitraum von 2005 – 2018 nicht diagnostiziert.
- Mindestens eine Sonographie ist von 2005 – 2018 dokumentiert.

Ausschlusskriterien waren:

- Keine dokumentierte Sonographie im Zeitraum von 2005 – 2018.
- Das Diagnosedatum der HH bzw. der NH und/oder Art der Mutation sind nicht dokumentiert.

Zusätzlich wurden die Patienten anhand ihres Alters in drei Gruppen unterteilt:

- Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre)
- Kinder (zwischen 3 Monaten und 18 Jahre)
- Neugeborene ( $\leq 3$  Monate)

## **2.2 Patientendaten**

Bei der Datenerfassungen wurden sowohl demographische, diagnostische, klinische, sowie therapeutische Daten erfasst.

### **2.2.1 Demografische Daten**

Die demografischen Daten umfassten:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- UKT-Aufnahmedatum
- Datum der Erstdiagnose der HH bzw. NH

### **2.2.2 Klinische Daten**

Als Datum der Ersterhebung eines Befunds oder einer Diagnose wurde das Datum im Arztbrief verwendet. Wenn dieses Datum nicht vorhanden war, wurde das Datum des Arztbriefs verwendet, in dem der Befund bzw. die Diagnose als erstes vorkam. Es wurden alle klinischen Daten aus Tabelle 4 erfasst, die in einem Arztbrief im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018) dokumentiert waren. Zusätzlich wurden Latenzzeiten berechnet. Die Latenzzeit wurde als Zeitraum in Jahren zwischen Erstdiagnose der HH und Erstdiagnose der jeweiligen Erkrankung bzw. Auffälligkeit definiert.

**Tabelle 4:** Erfasste klinische Daten.

Variable	Kodierung
Steatosis hepatis	ja/nein
Latenz zwischen HH und Steatosis hepatis	in Jahren
HCC	ja/nein
Latenz zwischen HH und HCC	in Jahren
Leberzirrhose	ja/nein
Latenz zwischen HH und Leberzirrhose	in Jahren
Leberzirrhose Child-Klassifikation	A/B/C
Virushepatitis (A, B, C, D, E)	ja/nein
Diabetes mellitus	ja/nein
Typ Diabetes mellitus	Nicht angegeben/1/2/3
Kardiale Auffälligkeiten	ja/nein
Latenz zwischen HH und kardialen Auffälligkeiten	in Jahren
Arthropathie	ja/nein
Latenz zwischen HH und Arthropathie	in Jahren
Impotenz	ja/nein
Alkoholabusus	ja/nein
Fatigue-Syndrom	ja/nein
Endokrinologische Auffälligkeiten	ja/nein
Hämatologische Erkrankungen	ja/nein
Neurologische Erkrankung	ja/nein
Latenz zwischen HH und neurologischen Erkrankungen	in Jahren
CCC	ja/nein
Oligohydramnion	ja/nein
Hydrops fetalis	ja/nein
Gewicht	in kg
Größe	in m

Anmerkungen: HCC = Hepatozelluläres Karzinom; CCC = Cholangiozelluläres Karzinom

Der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m<sup>2</sup> wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}}{(\text{Körpergröße})^2}$$

### 2.2.3 Diagnostik

Als diagnostische Aspekte wurden die Bildgebungen Sonographie, MRT und CT berücksichtigt. Zusätzlich wurden Labordaten mit genetischen Untersuchungen, sowie elastographische und leberhistologische Untersuchungen erfasst.

Für den statistischen Vergleich zwischen Sonographie und MRT bzw. CT wurde ein zeitlicher Abstand von ±28 Tagen gewählt. Außerdem wurde zwischen

Labor und Sonographie ein zeitlicher Abstand von  $\pm 14$  Tagen festgesetzt. Außerhalb dieser Zeiträume liegende Untersuchungen, wurden zwar aufgenommen, aber nicht ausgewertet.

### **2.2.3.1 Bildgebung**

Aus den Befundberichten der jeweiligen Bildgebungen wurden die Befundbeschreibungen und Verdachtsdiagnosen übernommen. Um die statistische Auswertung und die Übersicht zu gewährleisten, wurden die Variablen (Befunde/Verdachtsdiagnosen) der Bildgebungen in zehn Kategorien zusammengefasst:

- Auffällige Leberveränderung
- Fokale Mehrverfettung der Leber
- Fokale Minderverfettung der Leber
- Zeichen der Leberzirrhose
- Zeichen der Steatosis hepatis
- Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Diffuse Leberveränderung
- Fokale Leberläsion
- Auffällige Lebergröße
- Auffällige Pankreasveränderung

Eine Auflistung der in den Kategorien enthaltenen Variablen ist in den jeweiligen Unterkapiteln der Bildgebungen zu finden. Die Kategorien sollen dabei keine endgültigen Diagnosen definieren, sondern die jeweiligen Hinweise bzw.

Zeichen darauf zusammenfassen. Sofern nicht anders beschrieben, wurden die Variablen dichotom nach vorhanden bzw. nicht vorhanden kodiert.

### 2.2.3.1.1 Sonographie

Es wurden sowohl internistische, pädiatrische als auch radiologische Sonographien berücksichtigt. Bei jeder Sonographie wurde jeweils das Datum der Untersuchung, die Abbildungsqualität der Leber und des Pankreas, sowie die Lebergröße in der MCL (Medioclavicularlinie) in cm aufgenommen. Die aufgenommenen sonographischen Variablen wurden zu Kategorien zusammengefasst (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Sonographische Variablen mit den jeweiligen Kategorien.

Sonographie-Kategorie	Variable	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	Alle diffusen, fokalen und vaskulären Veränderungen der Leber, sowie Abnormitäten der Lebergröße	
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>		
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>		
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	Zirrhose	
	Höckerige Leberoberfläche	
	Unregelmäßige Leberoberfläche	
	Abgerundeter kaudaler Leberrand	
	Inhomogenes Leberparenchym	
	Regeneratknoten	
	Vergrößerter Lobus caudatus	
	Aszites	
	Leberatrophy	
	Lebervenen	Schmal
		Irregulär
		Rarefiziert
		Peripher verzogen
	Pfortader	Flussumkehr
		Portocavale Anastomosen
		Reduzierter Fluss
		Turbulenzen
		Schmal
		Verschluss
		Thrombus
Portale Hypertension		
Rekanalisierung der Vena umbilicalis		
Ductus Venosus Thrombus		

<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	Steatosis hepatis	
	Echoreiches Leberparenchym	
	Dorsale Schallauslöschung	
	Fokale Mehrverfettung	
	Fokale Minderverfettung	
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>	HCC	
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	Fibrose	
	Zirrhose	
	Steatosis hepatis	
	Hämochromatose	
	Leberumbauzeichen	
	Leberparenchymveränderungen	
	Leberparenchym	Echoreich
	Echoarm	
	Inhomogen	
<b>Fokale Leberläsion</b>	Fokale Mehrverfettung	
	Fokale Minderverfettung	
	Hämangiom	
	HCC	
	CCC	
	Infarzierung	
	Nekrose	
	Zyste	
	Verkalkung	
	Raumforderung	Nicht näher beschrieben
		Echoreich
		Echoarm
		Isoechogen
	Echofrei	
	Inhomogen	
<b>Auffällige Lebergröße</b>	Hepatomegalie	
	Leberatrophie	
	Linker Leberlappen hypertrophiert	
	Rechter Leberlappen atrophiert	
	Riedellappen	
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	Parenchymveränderungen	
	Wellige Oberfläche	
	Zyste	
	Pankreaslipomatose	
	Chronische Pankreatitis	

**Anmerkungen:** HCC = Hepatozelluläres Karzinom; CCC = Cholangiozelluläres Karzinom

### 2.2.3.1.2 MRT

Bei der Datenerfassung wurden neben MRT-Untersuchungen des Abdomens auch Kardio-MRT-Untersuchungen berücksichtigt, sofern die Leber mitbeurteilt wurde. Neben den MRT-Variablen wurde das Datum der Untersuchung aufgenommen. Die Variablen wurden in Kategorien zusammengefasst (Tabelle 6).



**Tabelle 6:** MRT-Variablen mit den jeweiligen Kategorien.

MRT-Kategorie	Variable	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	Alle diffusen, fokalen und vaskulären Veränderungen der Leber, sowie Abnormitäten der Lebergröße	
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>		
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>		
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	Zirrhose	
	Höckerige Leberoberfläche	
	Unregelmäßige Leberoberfläche	
	Abgerundeter kaudaler Leberrand	
	Inhomogenes Leberparenchym	
	Regeneratknoten	
	Vergrößerter Lobus caudatus	
	Aszites	
	Reduzierte Funktion	
	Lebervenen rarefiziert	
	Pfortader	Obliteration
		Stenose
		Thrombus
Portocavale Anastomosen		
Portale Hypertension		
Rekanalisierung der Vena umbilicalis		
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	Steatosis hepatis	
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>	HCC	
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	Fibrose	
	Zirrhose	
	Steatosis hepatis	
	Hämochromatose	
	Eisenüberladung	
	Inhomogenes Leberparenchym	
<b>Fokale Leberläsion</b>	Hämangiom	
	HCC	
	CCC	
	Gamna-Gandy-Körper	
	Nekrose	
	Zyste	
	Nicht näher beschriebene Raumforderung	
<b>Auffällige Lebergröße</b>	Hepatomegalie	
	Linker Leberlappen hypertrophiert	
	Linker Leberlappen atrophiert	
	Rechter Leberlappen atrophiert	
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	Pankreasatrophie	
	Chronische Pankreatitis	
	Eisenüberladung	
	IPMN	
	Zyste	
	Nicht näher beschriebene Raumforderung	

**Anmerkungen:** HCC = Hepatozelluläres Karzinom; CCC = Cholangiozelluläres Karzinom

### 2.2.3.1.3 CT

Neben CT-Untersuchungen des Abdomens wurden auch CT-Untersuchungen des Thorax erfasst, sofern die Leber mitbeurteilt wurde. Es wurde neben den erhobenen CT-Variablen das Datum der Untersuchung mit aufgenommen. Die Variablen wurden in Kategorien zusammengefasst (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** CT-Variablen mit den jeweiligen Kategorien.

CT-Kategorie	Variable	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	Alle diffusen, fokalen und vaskulären Veränderungen der Leber, sowie Abnormitäten der Lebergröße	
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>		
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>		
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	Zirrhose	
	Abgerundeter kaudaler Leberrand	
	Inhomogenes Leberparenchym	
	Regeneratknoten	
	Vergrößerter Lobus caudatus	
	Aszites	
	Grobnoduläre Leber	
	Pfortader	Portocavale Anastomosen
		Verschluss
		Thrombus
Portale Hypertension		
	Rekanalisierung der Vena umbilicalis	
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	Steatosis hepatis	
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>	HCC	
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	Zirrhose	
	Hämochromatose	
	Entzündliche Hepatopathie	
	Leberumbauzeichen	
	Inhomogenes Leberparenchym	
<b>Fokale Leberläsion</b>	Hämangiom	
	HCC	
	CCC	
	Metastase	
	Nekrose	
	Verkalkung	
	Zyste	
	Nicht näher beschriebene Raumforderung	
<b>Auffällige Lebergröße</b>	Hepatomegalie	
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	Pankreasatrophie	
	Chronische Pankreatitis	
	Verkalkungen	
	Nicht näher beschriebene Raumforderung	
	Zyste	
	Pankreaslipomatose	

**Anmerkungen:** HCC = Hepatozelluläres Karzinom; CCC = Cholangiozelluläres Karzinom

### 2.2.3.2 Labordaten

Als Eisenparameter wurden Serum-Ferritin (SF), Transferrin und Eisenkonzentration im Serum aufgenommen. Die Transferrin-Sättigung (TfS) wurde nach UKT-Standard berechnet:

$$\text{Transferrin-Sättigung} = \frac{\text{Eisen}}{\text{Transferrin}} \times 70,9$$

Zusätzlich wurden Hämoglobin, ALT/GPT, AST/GOT, GGT, AP, Albumin, gesamtes Bilirubin, direktes Bilirubin, CRP und  $\alpha$ -1-Fetoprotein aufgenommen.

Die Normwerte der Laborparameter für Erwachsene, Kinder im Alter von 13 Jahren und Säuglingen im Alter von 20 Tagen entsprechen den Laborreferenzwerten des UKT (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Laborreferenzwerte des Universitätsklinikum Tübingen für Erwachsene, Kinder im Alter von 13 Jahren und Neugeborene im Alter von 20 Tagen.

	Dimension	Erwachsener	Kind	Neugeborener
<b>Serum-Ferritin</b>	$\mu\text{g/dl}$	♂ 3 – 30 ♀ 1 – 20	♂+♀ 1 – 13	♂+♀ 10 – 45
<b>Transferrin-Sättigung</b>	%	♂+♀ 16 – 45	♂+♀ 16 – 45	♂+♀ 16 – 45
<b>Eisen</b>	$\mu\text{g/dl}$	♂ 70 – 160 ♀ 60 – 150	♂ 70 – 160 ♀ 60 – 150	♂+♀ 50 – 200
<b>Transferrin</b>	$\text{mg/dl}$	♂+♀ 200 – 360	♂+♀ 200 – 360	♂+♀ 60 – 320
<b>ALT/GPT</b>	U/l	♂ <50 ♀ <34	♂ <44 ♀ <29	♂+♀ <39
<b>AST/GOT</b>	U/l	♂ <50 ♀ <35	♂+♀ <39	♂+♀ <69
<b>AP</b>	U/l	♂ 40 – 130 ♀ 35 – 105	♂ 170 – 565 ♀ 130 – 520	♂ 190 – 865 ♀ 175 – 820
<b>GGT</b>	U/l	♂ <60 ♀ <40	♂ <40 ♀ <30	♂+♀ <180
<b>Gesamtes Bilirubin</b>	$\text{mg/dl}$	♂+♀ <1,1	♂+♀ <1,1	♂+♀ 0,1 – 1,0

<b>Direktes Bilirubin</b>	mg/dl	♂+♀ <0,3	♂+♀ <0,3	♂+♀ <0,3
<b>Hämoglobin</b>	g/dl	♂ 14 – 18 ♀ 12 – 16	♂+♀ 12,8 – 16,8	♂+♀ 12,7 – 18,7
<b>Albumin</b>	g/dl	♂+♀ 3,0 – 5,0	♂+♀ 3,0 – 5,0	♂+♀ 3,2 – 4,2
<b>CRP</b>	mg/dl	♂+♀ <0,5	♂+♀ <0,5	♂+♀ <0,16
<b>α-1-Fetoprotein</b>	µg/l	♂+♀ <8	♂+♀ <8	♂+♀ 50 – 100000

**Anmerkungen:** ALT/GPT = Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST/GOT = Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; AP = Alkalische Phosphatase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; CRP = C-reaktives Protein

Zusätzlich wurden Mutationsuntersuchungen mitberücksichtigt (Tabelle 9). Dabei wurde das jeweilige Endergebnis aufgenommen.

**Tabelle 9:** Berücksichtigte Mutationen.

Variable	Kodierung
<b>Mutation vorhanden</b>	ja/nein/nie getestet
<b>Verwandte mit Mutation</b>	ja/nein
<b>Mutationstyp</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ 1a C282Y-homozygot</li> <li>• Typ 1b H63D-compound-heterozygot</li> <li>• Typ 1c S65C</li> <li>• Typ 2A <i>HJV</i></li> <li>• Typ 2B <i>HAMP</i></li> <li>• Typ 3 <i>TFR2</i></li> <li>• Typ 4a <i>SLC40A1</i> (Loss of function)</li> <li>• Typ 4b <i>SLC40A1</i> (Gain of function)</li> </ul>

**Anmerkungen:** *HJV* = Hemojuvelin; *HAMP* = Hepatic Antimicrobial Protein; *TFR2* = Transferrin Receptor 2

### **2.2.3.3 Elastographie**

Bei elastographischen Untersuchungen wurde das Datum der Untersuchung und das Ergebnis in kPa erfasst.

### **2.2.3.4 Histologie**

Es wurden sowohl histologische Befunde bei Leberpunktionen, Leberresektionen sowie Leberexplantate bei Transplantationen und Biopsieergebnisse der Speicheldrüsen berücksichtigt. Dabei wurden das Datum und der Befund der Untersuchung aufgenommen. Der histologische Befund wurde hinsichtlich der Vereinbarkeit mit einer HH bzw. NH nach positiv oder negativ kodiert. Bei mehreren Kombinationen aus leberhistologischen und sonographischen Untersuchungen wurden für den sonographischen Vergleich jeweils pro Patient die Kombination mit dem geringsten zeitlichen Abstand gewählt.

### **2.2.4 Therapie**

Wenn kein Enddatum der Therapie vorhanden war, wurde das letzte Vorstellungsdatum als Enddatum der Therapie angenommen. Regelmäßige Blutspenden wurden als Phlebotomie gewertet. Tabelle 10 zeigt die erfassten Daten bezüglich der Therapie.

**Tabelle 10:** Erfasste Therapiedaten.

Variable	Kodierung
<b>Therapie vorhanden</b>	ja/nein
<b>Datum Beginn Therapie</b>	tt.mm.jjjj
<b>Datum Ende Therapie</b>	tt.mm.jjjj
<b>Therapieform</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phlebotomie</li> <li>• Eisenchelator</li> <li>• Erythrozytapherese</li> <li>• Phlebotomie und Eisenchelator</li> <li>• Austauschtransfusion und IVIG</li> <li>• Antioxidative Therapie</li> </ul>
<b>Lebertransplantation vorhanden</b>	ja/nein
<b>Datum der Transplantation</b>	tt.mm.jjjj
<b>Grund der Lebertransplantation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberzirrhose bei hereditären Hämochromatose</li> <li>• Leberzirrhose bei neonataler Hämochromatose</li> <li>• Leberzirrhose bei HCC</li> <li>• Leberzirrhose bei Virushepatitis</li> <li>• Autoimmunes Leberversagen</li> </ul>

**Anmerkungen:** tt.mm.jjjj = Tag.Monat.Jahr; IVIG = intravenöse Immunglobuline; HCC = Hepatozelluläres Karzinom

### 2.3 Statistische Auswertung

Differenzen zwischen Daten wurden sowohl in Tagen, Monaten, als auch Jahren angegeben. Dabei wurde das Datum der initialen Sonographie am UKT als initialer Zeitpunkt definiert. Anhand dieses Datums wurden Differenzen zu den folgenden sonographischen Untersuchungen gebildet. Auf Grundlage dieser Differenzen wurden die Untersuchungen der Patienten in zeitliche Hierarchie gebracht. Das Jahr 0 wurde als Jahr der initialen Sonographie am UKT definiert. Der Beobachtungszeitraum ist als Differenz zwischen letzter und initialer Sonographie definiert.

Nominale Daten wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit, metrische Daten mit arithmetischem Mittel (MW), Median und Interquartilsabstand (Q1 - Q3) oder Spannweite (Range) angegeben. Gruppenvergleiche erfolgten zwischen der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe. Auf einen Vergleich zwischen kindlicher HS bzw. neonataler HS mit der jeweiligen Kontrollgruppe wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl verzichtet. Für nominal skalierte Variablen und unverbundene Stichproben wurde der Chi-Quadrat-Test und für erwartete Häufigkeiten  $n < 5$  der exakte Test nach Fisher angewandt.

Metrische Daten wurden mittels Histogrammen und Q-Q-Diagrammen auf Normalverteilung überprüft. Bei nicht normalverteilten Daten wurde bei zwei unverbundenen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test und bei mehreren unverbundenen Stichproben der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Als Maß der Interrater-Reliabilität bzw. der Übereinstimmung zwischen zwei Ratern wurde Cohens-Kappa verwendet (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Interpretation der Kappa-Werte (McHugh, 2012).

Kappa-Wert	Bedeutung
0,00 – 0,20	None
0,21 – 0,39	Minimal
0,40 – 0,59	Weak
0,60 – 0,79	Moderate
0,80 – 0,90	Strong
>0,90	Almost perfect

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics 26. Diagramme wurden mit Hilfe von Microsoft Excel © erstellt.

### 2.3.1 Alphafehler-Kumulierung

In dieser Arbeit werden mehrere Hypothesen getestet, somit tritt das Problem des multiplen Testens (Alphafehler-Kumulierung) auf. Das heißt umso mehr Hypothesen getestet werden, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers der 1. Art bei nicht angepasstem Signifikanzniveau (Victor et al., 2010). Um diesem Problem gerecht zu werden, wurde die Bonferroni-Holm-Korrektur vorgenommen. Alle nachfolgend dargestellten p-Werte sind nach Bonferroni-Holm adjustiert. Bei korrigierten p-Werten  $\leq 0,05$  wurde die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen. Im Anhang (vgl. Kapitel 8.1) sind alle p-Werte vor und nach Adjustierung dargestellt.

## 2.4 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde mit PubMed und Google Scholar durchgeführt. Die Literatur wurde nach diesen Schlagwörtern ausgewählt: Hereditary Hemochromatosis; Secondary Hemochromatosis; Non-*HFE* Hemochromatosis; Neonatal Hemochromatosis; GALD; Iron Overload; Diagnostic Imaging; Ultrasonography; MR-Imaging; Computed Tomography; Elastography; Liver Pathology; Liver; Cirrhosis; Hepatocellular Carcinoma; Diabetes Mellitus; Therapy; Liver Transplantation; Prognosis; Epidemiology; Childhood; *HFE*-Gene, Fatty Liver Disease; Transferrin-Iron Saturation; Serum Ferritin



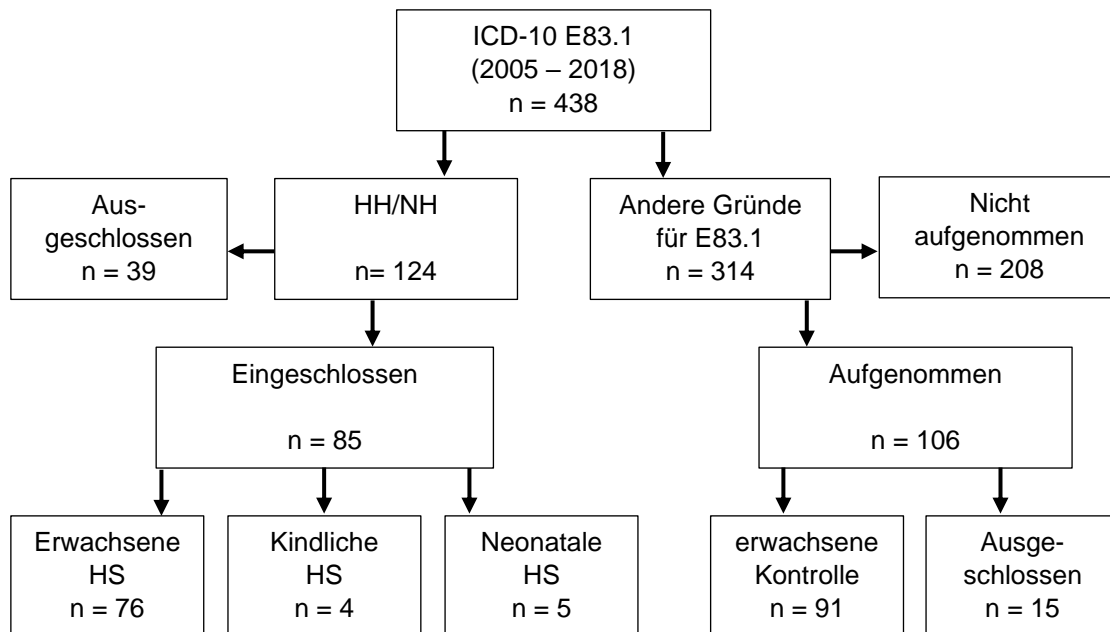
## **3 Ergebnis**

### **3.1 Allgemeine Daten des Patientenkollektivs**

#### **3.1.1 Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien**

Durch die Abteilung Dokumentation und Medizincontrolling des UKT wurden Daten von insgesamt 438 Patienten mit der ICD-10-Kodierung E83.1 zur Verfügung gestellt. Dabei hatten nicht alle Patienten eine HH bzw. eine NH. So hatten  $n = 314$  eine andere Ursache für eine ICD-10-Kodierung E83.1 (vgl. Kapitel 1.1 und Kapitel 1.2).  $N = 124$  hatten eine HH bzw. eine NH und wurden dementsprechend erfasst. Zusätzlich wurden  $n = 106$  weitere Patienten als Kontrollgruppe aufgenommen. Die nicht aufgenommenen 208 Patienten hatten keine HH bzw. NH und wurden dementsprechend aus anderen Gründen mit einer ICD-10-Kodierung E83.1 kodiert. Diese Patientendaten wurden nicht aufgenommen, da zur Beantwortung der Fragestellung eine ebenso große Kontrollgruppe wie die erwachsene HS nötig war.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.1.3) konnten in der erwachsenen HS  $n = 76$ , in der erwachsenen Kontrollgruppe  $n = 91$ , in der kindlichen HS  $n = 4$  und in der neonatalen HS  $n = 5$  eingeschlossen werden. Die Patienten mit Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien können in Abbildung 1 eingesehen werden.



**Abbildung 1:** Darstellung der bereitgestellten Patientendaten mit der ICD-10-Kodierung E83.1 mit angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.1.3). Andere Gründe für eine ICD-10-Kodierung E83.1 waren bspw. eine sekundäre Hämochromatose oder chronische Lebererkrankungen (vgl. Kapitel 1.1 und 1.2).

Insgesamt hatten  $n = 124$  eine hereditäre bzw. neonatale Hämochromatose. Als erwachsene Kontrollgruppe wurden von den Patienten mit anderen Gründen für eine ICD-10-Kodierung E83.1  $n = 106$  erfasst. 208 Patienten ohne hereditäre bzw. neonatale Hämochromatose wurden nicht aufgenommen, da die Aufnahme der Kontrollgruppe nach Erreichen der Größe der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) gestoppt wurde. Zur Beantwortung der Fragestellung war eine ebenso große Kontrollgruppe wie die erwachsenen HS nötig.

HH. = hereditäre Hämochromatose; NH = neonatale Hämochromatose; HS = Hämochromatose-Stichprobe; ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10

### 3.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung

Die Stichprobe der erwachsenen HH-Patienten ( $n = 76$ ) bestand aus 52 Männern und aus 24 Frauen. Das mittlere Alter bei initialer Sonographie belief sich auf 51,9 Jahre. Das durchschnittliche Diagnosealter betrug 48,3 Jahre. Die mittlere Laufzeit der HH bis zur initialen Sonographie war bei 3,6 Jahren. Die erwachsene Kontrollgruppe ( $n = 91$ ) setzte sich aus 65 Männern und aus 26 Frauen zusammen. Das durchschnittliche Alter bei der ersten Sonographie am UKT lag bei 54,7 Jahren (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Geschlechts- und Altersverteilung der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle).

	Erwachsene HS n = 76		Kontrolle n = 91	
	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Männlich</b>	52	68,4	65	71,4
<b>Weiblich</b>	24	31,6	26	28,6
<b>Alter [Jahre]</b> <i>Median (Range)</i>	52,9 (19,4 - 85,1)		56,5 (18,6 - 80,1)	
<b>Alter bei Diagnose [Jahre]</b> <i>Median (Range)</i>	50,9 (4,5 - 80,0)			
<b>Laufzeit bis zur initialen S. [Jahre]</b> <i>Median (Range)</i>	1,2 (-2,8 - 32,1)			

**Anmerkungen:** HS = Hämochromatose-Stichprobe; % = Spaltenprozent; S. = Sonographie

Die kindliche HS (n = 4) bestand aus 4 männlichen Patienten. Das durchschnittliche Alter bei initialer Sonographie lag bei 13,2 Jahren. Das durchschnittliche Diagnosealter betrug 13,5 Jahre. Im Schnitt wurde die HH 0,3 Jahre nach initialer Sonographie diagnostiziert (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Geschlechts- und Altersverteilung der kindlichen Hämochromatose-Stichprobe (HS).

Kindliche HS n = 4		
	Anzahl	%
<b>Männlich</b>	4	100
<b>Weiblich</b>	0	0
<b>Alter [Jahre]</b> <i>Median (Range)</i>	14,1 (8,8 - 16,0)	
<b>Alter bei Diagnose [Jahre]</b> <i>Median (Range)</i>	14,1 (9,5 - 16,5)	
<b>Laufzeit bis zur initialen Sonographie [Jahre]</b> <i>Median (Range)</i>	-0,3 (-0,8 - 0,2)	

**Anmerkungen:** HS = Hämochromatose-Stichprobe; % = Spaltenprozent

Die neonatale HS (n = 5) setzte sich aus 4 männlichen und einem weiblichen Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter bei initialer Sonographie lag bei 19,8 Tagen. Im Schnitt wurde die NH im Alter von 19,8 Tagen diagnostiziert. Die mittlere Laufzeit der NH bis zur initialen sonographischen Untersuchung belief sich auf 0 Tage (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Geschlechts- und Altersverteilung der neonatalen Hämochromatose-Stichprobe (HS).

Neonatale HS n=5		
	Anzahl	%
<b>Männlich</b>	4	80,0
<b>Weiblich</b>	1	20,0
<b>Alter [Tage]</b> <i>Median (Range)</i>	14,0 (4,0 - 52,0)	
<b>Alter bei Diagnose [Tage]</b> <i>Median (Range)</i>	21,0 (0,0 – 52,0)	
<b>Laufzeit bis zur initialen Sonographie [Tage]</b> <i>Median (Range)</i>	1,0 (-16,0 – 14,0)	

**Anmerkungen:** HS = Hämochromatose-Stichprobe; % = Spaltenprozent

### 3.1.3 Klinische Daten im Beobachtungszeitraum

Die im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018) dokumentierten Vorerkrankungen in der erwachsenen HS und der erwachsenen Kontrollgruppe können in Tabelle 15 eingesehen werden. Am häufigsten konnte bei den Patienten mit HH das Fatigue-Syndrom mit 22,4 % (17/76) und arthropathische Auffälligkeiten mit 39,5 % (30/76) beobachtet werden. Des Weiteren fällt eine Häufung der hämatologischen Erkrankungen in der Kontrollgruppe (25,3 %; 23/91) im Vergleich zur erwachsenen HS (2,6 %, 2/76) auf. Außerdem erfolgte die Erstdiagnose der HH nach der Erstdiagnose bzw. Erstmanifestation der Leberzirrhose, des HCC sowie der Arthropathien.

**Tabelle 15:** Dargestellt sind die dokumentierten Vorerkrankungen im gesamten Beobachtungszeitraum (2005 – 2018) in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle). Zusätzlich sind die Latenzzeiten zwischen der Erstdiagnose der Hämochromatose (HH) und der Erstdiagnose anderer Vorerkrankungen mit Mittelwert und Spannweite (Range) enthalten. Die Latenzzeiten sind nur dann angegeben, wenn das Datum der Erstdiagnose der Vorerkrankung bekannt war.

	Erwachsene HS n = 76		Kontrolle n = 91	
	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Steatosis hepatis</b>	17	22,4	22	24,2
<b>Latenz zwischen HH und Steatosis hepatis [Jahre]</b> <i>Mittelwert (Range)</i>	-0,1 <sup>a</sup> (-4,0 – 2,3)			
<b>HCC</b>	7	9,2	5	5,5

<b>Latenz zwischen HH und HCC [Jahre]</b> Mittelwert (Range)		-0,2 <sup>b</sup> (-7,9 – 4,2)			
<b>Leberzirrhose</b>		12	15,8	17	18,7
<b>Latenz zwischen HH und Leberzirrhose [Jahre]</b> Mittelwert (Range)		-0,4 <sup>c</sup> (-7,9 – 4,2)			
<b>Child-Klassifikation</b>	Nicht angegeben	2	16,7	7	41,2
	A	6	50,0	5	29,4
	B	3	25,0	2	11,8
	C	1	8,3	3	17,6
<b>Virushepatitis</b>		2	2,7	7	7,7
<b>Diabetes Mellitus</b>		14	18,4	18	19,8
<b>Diabetes Mellitus Typ</b>	Nicht angegeben	1	7,1	2	11,1
	1	1	7,1	0	0
	2	12	85,7	15	83,3
	3	0	0	1	5,6
<b>Kardiale Auffälligkeiten</b>		17	22,4	21	23,1
<b>Latenz zwischen HH und kardialen A. [Jahre]</b> Mittelwert (Range)		3,7 <sup>d</sup> (-4,3 – 21,2)			
<b>Arthropathie</b>		30	39,5	16	17,6
<b>Latenz zwischen HH und Arthropathie [Jahre]</b> Mittelwert (Range)		-1,1 <sup>e</sup> (-17,0 – 14,8)			
<b>Impotenz</b>		2	2,6	1	1,1
<b>Alkoholabusus</b>		5	6,6	9	9,9
<b>Fatigue-Syndrom</b>		17	22,4	15	16,7
<b>Endokrinologische Auffälligkeiten</b>		7	9,2	8	8,8
<b>Hämatologische Erkrankungen</b>		2	2,6	23	25,3
<b>Neurologische Erkrankungen</b>		13	17,1	12	13,2
<b>Latenz zwischen H. und neurologische E. [Jahre]</b> Mittelwert (Range)		5,0 <sup>f</sup> (-6,0 – 21,2)			
<b>CCC</b>		0	0	4	4,4

**Anmerkungen:** % = Spaltenprozent; HS = Hämochromatose-Stichprobe; HH = hereditäre Hämochromatose; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; A. = Auffälligkeiten; E. = Erkrankung; CCC = Cholangiozelluläres Karzinom <sup>a</sup>n = 16 <sup>b</sup>n = 5 <sup>c</sup>n = 10 <sup>d</sup>n = 11 <sup>e</sup>n = 9 <sup>f</sup>n = 7

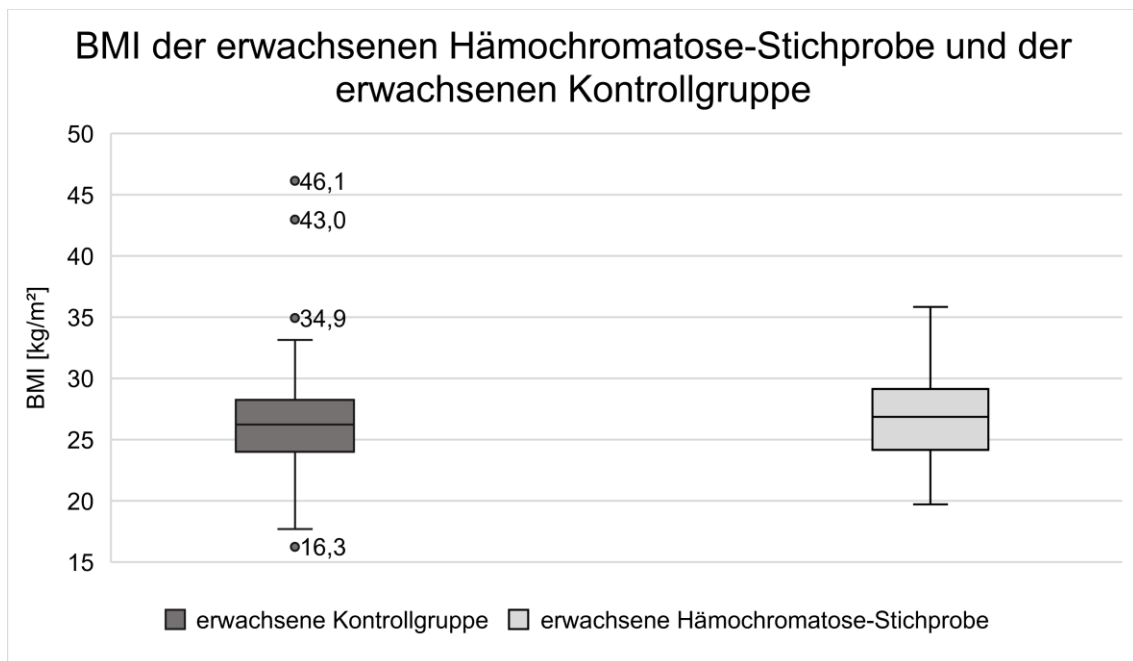
In der kindlichen HS hatten im gesamten Beobachtungszeitraum 2 der 4 Patienten (50,0 %) eine dokumentierte Vorerkrankung. Dabei wurde eine arthropathische Auffälligkeit und ein Fatigue-Syndrom dokumentiert.

Bei 2 der 5 Patienten (40,0 %) mit NH wurde im Beobachtungszeitraum je eine

Vorerkrankung dokumentiert. Hier hatte ein Patient eine endokrinologische Auffälligkeit in Form einer Hypothyreose und ein weiterer eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie.

Wie Abbildung 2 zeigt, lag der durchschnittliche BMI bei initialer Sonographie in der erwachsenen HS bei 26,9 kg/m<sup>2</sup> (Durchschnittsgewicht = 82,8 kg; Durchschnittsgröße = 1,75 m) und in der erwachsenen Kontrollgruppe bei 26,4 kg/m<sup>2</sup> (Durchschnittsgewicht = 79,7 kg; Durchschnittsgröße = 1,73 m).

Die kindliche HS wies im Schnitt eine Größe von 1,62 m und ein Gewicht von 51,9 kg auf. In der neonatalen HS betrug die Durchschnittsgröße 0,50 m und das Durchschnittsgewicht 3,6 kg.



**Abbildung 2:** BMI der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe und der erwachsenen Kontrollgruppe bei initialer Sonographie

## 3.2 Diagnostik

### 3.2.1 Bildgebung

#### 3.2.2 Sonographie der erwachsenen HS

Insgesamt hatten 73,7 % (56/76) der erwachsenen Patienten mit HH eine auffällige Leberveränderung bei initialer Sonographie am UKT (Tabelle 16). Dabei wiesen 34,2 % (26/76) eine fokale Leberläsion auf. Hier konnte allerdings kein Trend beobachtet werden (Tabelle 17). Es bestand im Vergleich zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,005$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 0,380$ ). Außerdem fällt auf, dass beide Gruppen in etwa gleich viele Zeichen der Leberzirrhose aufwiesen (erwachsene HS: 48,7 %; 37/76 und Kontrollgruppe: 49,5 %; 45/91;  $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,921$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 1,000$ ). Bei 6,6 % (5/76) der HH-Patienten wurde ein HCC und bei 57,9 % (44/76) Zeichen der Steatosis hepatis festgestellt.

**Tabelle 16:** Häufigkeiten der sonographischen Kategorien der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle) bei initialer Sonographie am UKT.

	Erwachsene HS n = 76		Kontrolle n = 91		p-Wert <sup>1</sup>
	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	56	73,7	59	64,8	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	3	3,9	1	1,1	1,000 <sup>2</sup>
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	5	6,6	3	3,3	1,000 <sup>2</sup>
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	37	48,7	45	49,5	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	44	57,9	40	44,0	1,000
<b>HCC</b>	5	6,6	1	1,1	1,000 <sup>2</sup>
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	50	65,8	49	53,8	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	26	34,2	14	15,4	0,380
<b>Auffällige Lebergröße</b>	8	10,5	13	14,3	1,000
<b>Lebergröße in der MCL [cm] Median (Q1 – Q3)</b>	13,8 <sup>a</sup> (12,1 – 14,7)		13,9 <sup>a</sup> (12,2 – 15,0)		1,000 <sup>3</sup>
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	10 <sup>b</sup>	20,8	8 <sup>b</sup>	16,7	1,000

**Anmerkungen:** HS = Hämochromatose-Stichprobe; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; MCL = Medioclavicularlinie; Q1 – Q3 = Interquartilsabstand; % = Spaltenprozent <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test <sup>2</sup>exakter Test nach Fisher <sup>3</sup>Mann-Whitney-U-Test <sup>a</sup>n = 55 <sup>b</sup>n = 48

In der initialen Sonographie wurden als häufigste Variablen ein echoreiches Leberparenchym (56,6 %; 43/76), ein abgerundeter kaudaler Leberrand (34,2 %; 26/76) und die Steatosis hepatis (31,6 %; 24/76) dokumentiert. In der Kontrollgruppe fiel auf, dass der Verdacht der Leberzirrhose mit 15,4 % (14/91) häufiger geäußert wurde als in der erwachsenen HS (3,9 %; 3/76) (Tabelle 17). Des Weiteren wurde bei 20,9 % (10/48) der HH-Patienten Parenchymveränderungen des Pankreas festgestellt. In der Kontrollgruppe war dies nur bei 12,5 % (6/48) der Fall.



**Tabelle 17:** Häufigkeiten der einzelnen sonographischen Variablen der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle) bei initialer Sonographie am UKT.

Die Tabelle ist um die in beiden Gruppen nicht vorkommenden Variablen bereinigt.

Kategorie	Variable	Erwachsene HS n = 76		Kontrolle n = 91		
		Anzahl	%	Anzahl	%	
Zeichen der Leberzirrhose	Zirrhose	3	3,9	14	15,4	
	Höckerige Leberoberfläche	3	3,9	14	15,4	
	Unregelmäßige Leberoberfläche	6	7,9	6	6,6	
	Abgerundeter kaudaler Leberrand	26	34,2	32	35,2	
	Inhomogenes Leberparenchym	16	21,1	25	27,5	
	Regeneratknoten	4	5,3	2	2,2	
	Vergrößerter Lobus caudatus	1	1,3	1	1,1	
	Aszites	5	6,6	11	12,1	
	Lebervenen	Schmal	4	5,3	7	7,7
		Irregulär	3	3,9	0	0
		Rarefiziert	4	5,3	5	5,5
		Peripher verzogen	4	5,3	10	11,0
	Pfortader	Schmal	0	0	1	1,1
Thrombus		0	0	3	3,3	
Portale Hypertension		4	5,3	9	9,9	
	Rekanalisierung der V. umbilicalis	0	0	1	1,1	
Zeichen der Steatosis hepatis	Steatosis hepatis	24	31,6	24	26,4	
	Echoreiches Leberparenchym	43	56,6	38	41,8	
	Dorsale Schallauslöschung	13	17,1	15	16,5	
	Fokale Mehrverfettung	3	3,9	1	1,1	
	Fokale Minderverfettung	5	6,6	3	3,3	
Diffuse Leberveränderung	Fibrose	1	1,3	0	0	
	Zirrhose	3	3,9	14	15,4	
	Steatosis hepatis	24	31,6	24	26,4	
	Leberumbauzeichen	9	11,8	5	5,5	

	Leberparenchymveränderungen		11	14,5	3	3,3	
	Leberparenchym	Echoreich	43	56,6	38	41,8	
		Echoarm	1	1,3	1	1,1	
		Inhomogen	16	21,1	25	27,5	
<b>Fokale Leberläsion</b>	Fokale Mehrverfettung		3	3,9	1	1,1	
	Fokale Minderverfettung		5	6,6	3	3,3	
	Hämangiom		4	5,3	4	4,4	
	HCC		5	6,6	1	1,1	
	CCC		0	0	1	1,1	
	Infarzierung		0	0	1	1,1	
	Nekrose		0	0	1	1,1	
	Zyste		1	1,3	2	2,2	
	Verkalkung		2	2,6	0	0	
		Raumforderung	Nicht näher beschrieben	4	5,3	1	1,1
			Echoreich	10	13,2	7	7,7
			Echoarm	10	13,2	3	3,3
		Echofrei	4	5,3	2	2,2	
<b>Auffällige Lebergröße</b>	Hepatomegalie		7	9,2	13	14,3	
	Linker Leberlappen hypertrophiert		3	3,9	0	0	
	Rechter Leberlappen atrophiert		1	1,3	0	0	
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	Parenchymveränderungen		10 <sup>a</sup>	20,9	6 <sup>a</sup>	12,5	
	Wellige Oberfläche		1 <sup>a</sup>	2,1	0 <sup>a</sup>	0	
	Zyste		0 <sup>a</sup>	0	1 <sup>a</sup>	2,1	
	Pankreaslipomatose		2 <sup>a</sup>	4,2	2 <sup>a</sup>	4,2	

**Anmerkungen:** % = Spaltenprozent; HS = Hämochromatose-Stichprobe; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; CCC = Cholangiozelluläres Karzinom <sup>a</sup>n = 48

### 3.2.2.1 Sonographie bei unterschiedlicher Laufzeit der HH

Um die initialen sonographischen Kategorien anhand der Laufzeit der HH bei initialer Sonographie zu vergleichen, wurde die erwachsene HS anhand von fünf-Jahres-Schritten in vier Gruppen unterteilt: Gruppe A ( $\leq 0$  Jahre), Gruppe B (0 – 5 Jahre), Gruppe C (5 – 10 Jahre) und Gruppe D ( $\geq 10$  Jahre).

Tabelle 18 zeigt die Häufigkeiten der sonographischen Kategorien anhand der Laufzeit der HH. Es konnten in Gruppe A in 63,6 % (7/11), in Gruppe B in 77,8 % (35/45), in Gruppe C in 72,7 % (8/11) und in Gruppe D in 66,7 % (6/9) der Untersuchungen auffällige sonographische Leberveränderungen festgestellt werden. So kommen in allen Gruppen auffällige Leberveränderungen in etwa gleich häufig vor ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,754$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 1,000$ ). Insbesondere bei Betrachtung der Zeichen der Leberzirrhose konnte eine Häufung in Gruppe B (60,0 %; 27/45) und in Gruppe C (54,5 %; 6/11) beobachtet werden. Dabei war der Unterschied zu den Gruppen nicht signifikant ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,022$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 1,000$ ).

**Tabelle 18:** Aufteilung der Hämochromatose-Stichprobe anhand der Laufzeit der hereditären Hämochromatose von der Erstdiagnose bis zur initialen Sonographie am UKT. Dargestellt sind die Häufigkeitsverteilungen der sonographischen Kategorien bei initialer Sonographie.

	Gruppe A ≤0 Jahre n = 11		Gruppe B 0 - 5 Jahre n = 45		Gruppe C 5 - 10 Jahre n = 11		Gruppe D ≥10 Jahre n = 9		p-Wert <sup>1</sup>
	A.	%	A.	%	A.	%	A.	%	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	7	63,6	35	77,8	8	72,7	6	66,7	1,000 <sup>2</sup>
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	1	9,1	2	4,4	0	0	0	0	1,000
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	0	0	3	6,7	1	9,1	1	11,1	1,000
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	3	27,3	27	60,0	6	54,5	1	11,1	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	7	63,6	25	55,6	8	72,7	4	44,4	1,000
<b>HCC</b>	0	0	4	8,9	0	0	1	11,1	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	7	63,6	29	64,4	8	72,7	6	66,7	1,000 <sup>2</sup>
<b>Fokale Leberläsion</b>	1	9,1	18	40,0	3	27,3	4	44,4	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0	0	7	15,6	1	9,1	0	0	1,000
<b>Lebergröße in der MCL [cm] Median (Q1 – Q3)</b>	14,3 <sup>a</sup> (10,7 – 14,7)		13,6 <sup>b</sup> (12,4 – 14,6)		13,4 <sup>c</sup> (12,1 – 15,6)		13,8 <sup>d</sup> (11,3 – 15,4)		1,000 <sup>3</sup>
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	3 <sup>e</sup>	30,0	7 <sup>f</sup>	24,1	0 <sup>g</sup>	0	0 <sup>h</sup>	0	1,000

**Anmerkungen:** A. = Anzahl; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; MCL = Medioclavicularlinie; Q1 – Q3 = Interquartilsabstand; % = Spaltenprozent <sup>1</sup>exakter Test nach Fisher <sup>2</sup>Chi-Quadrat-Test <sup>3</sup>Kruskal-Wallis-Test <sup>a</sup>n = 7 <sup>b</sup>n = 35 <sup>c</sup>n = 8 <sup>d</sup>n = 5 <sup>e</sup>n = 10 <sup>f</sup>n = 29 <sup>g</sup>n = 5 <sup>h</sup>n = 4

### 3.2.2.2 Verlauf der Sonographie im Beobachtungszeitraum

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018) 232 sonographische Untersuchungen in der erwachsenen HS aufgenommen. Die initiale und letzte Sonographie lag pro Patient im Mittel 3,1 Jahre (Spannweite: 0,0 – 13,3 Jahre) auseinander. Dabei erhielten 35 Patienten (46,1 %; 35/76) nur eine sonographische Untersuchung. Die meisten Untersuchungen erhielten 2 Patienten (2,6 %; 2/76) mit 11 Sonographien.

In der Kontrollgruppe wurden 159 sonographische Untersuchungen erfasst. Hier betrug der Abstand zwischen erster und letzter Sonographie pro Patient im Schnitt 1,1 Jahre (Spannweite: 0,0 – 12,0 Jahre). 59 Patienten hatten (64,8 %; 59/91) lediglich eine sonographische Untersuchung am UKT. Die meisten Sonographien wurde mit 11 Untersuchungen bei einem Patienten (1,1 %; 1/91) erreicht.

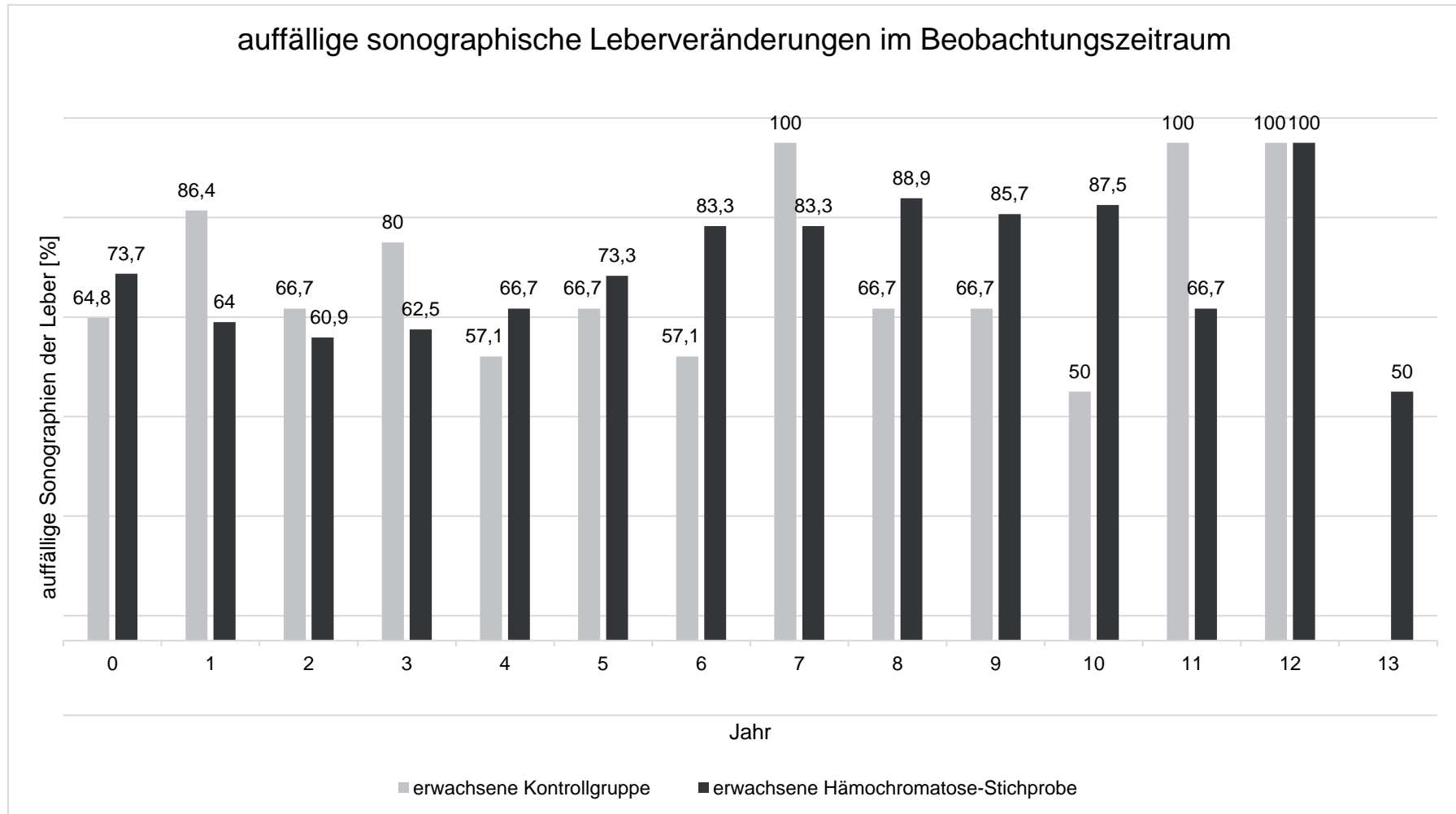
Die Anzahl der sonographischen Untersuchungen in Abhängigkeit der Jahre kann in Tabelle 19 eingesehen werden.

Die zeitlichen Verläufe der auffälligen sonographischen Leberveränderungen, der sonographischen Zeichen der Leberzirrhose und der Steatosis hepatis in der erwachsenen HS und der Kontrollgruppe können in den Abbildungen 3 – 5 eingesehen werden. Hier lässt sich ein leicht ansteigender Trend für die sonographischen Zeichen der Leberzirrhose und der Steatosis hepatis in der erwachsenen HS darstellen. Allerdings lässt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen drei Kategorien kein Muster erkennen.

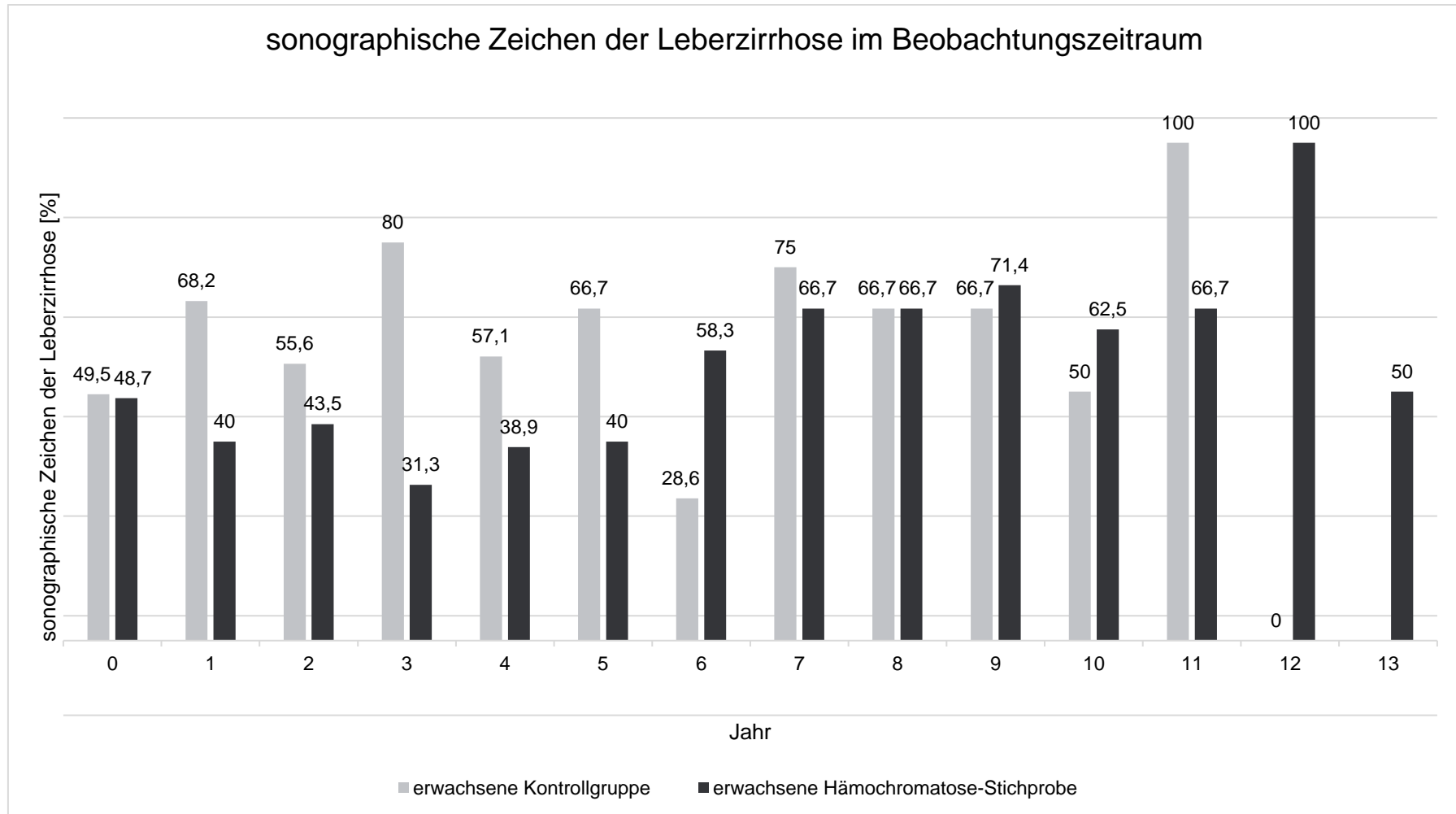
**Tabelle 19:** Anzahl der durchgeführten sonographischen Untersuchungen in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) und der erwachsenen Kontrollgruppe (Kontrolle) im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018). Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT.

Jahre	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>Erwachsene HS</b>	76	25	23	16	18	15	12	12	9	7	8	6	3	2
<b>Kontrolle</b>	91	22	9	5	7	3	7	4	3	3	2	2	1	0

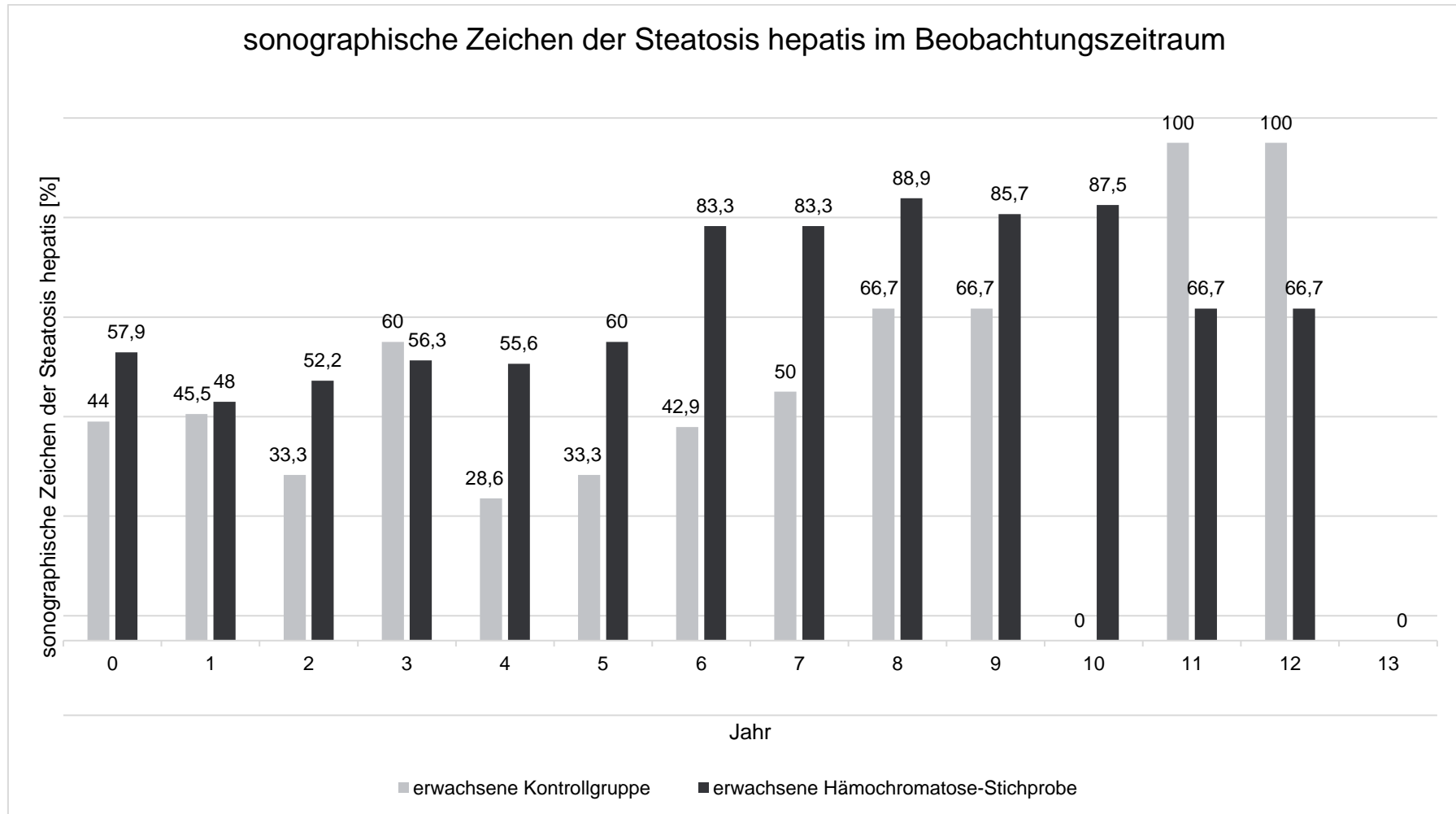
**Anmerkung:** HS = Hämochromatose-Stichprobe



**Abbildung 3:** Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten der auffälligen sonographischen Leberveränderungen in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe und der erwachsenen Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT.



**Abbildung 4:** Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten der sonographischen Zeichen der Leberzirrhose in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe und der erwachsenen Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT.



**Abbildung 5:** Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten der sonographischen Zeichen der Steatosis hepatis in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe und der erwachsenen Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT



### 3.2.3 Vergleich zwischen Sonographie und MRT bei der HH

Für den Vergleich zwischen Sonographie und MRT wurde ein zeitlicher Abstand von maximal 28 Tagen gewählt. Im Schnitt lagen die Untersuchungen 11,4 Tage (Spannweite: 0,0 – 24,0 Tage) auseinander. Dabei konnten insgesamt 10 Sonographien mit 10 MRT-Untersuchungen in der erwachsenen HS verglichen werden.

Es konnte zwischen Sonographie und MRT hinsichtlich der fokalen Leberläsionen eine hohe Übereinstimmung beobachtet werden (Cohens Kappa K = 1,000). Die weiteren Cohens Kappa-Werte können in Tabelle 20 eingesehen werden.

**Tabelle 20:** Vergleich zwischen Sonographie und MRT in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe mittels Cohens Kappa (n = 10).

	Übereinstimmung [%]	K <sup>1</sup>
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	100	_*
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	100	_*
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	90,0	_*
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	60,0	0,286
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	60,0	0,200
<b>HCC</b>	70,0	0,444
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	70,0	0,211
<b>Fokale Leberläsion</b>	100	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	70,0	0,490
<b>Auffällige Pankreasveränderungen</b>	_**	_**

**Anmerkungen:** HCC = Hepatozelluläres Karzinom; <sup>1</sup>K = Cohens Kappa \*\_Cohens Kappa kann nicht berechnet werden, da mindestens eine Variable konstant ist \*\*wurde in einer Sonographie und in keiner MRT-Untersuchung dokumentiert

### 3.2.4 Vergleich zwischen Sonographie und CT bei der HH

Für den Vergleich zwischen Sonographie und CT wurde ein zeitlicher Abstand von maximal 28 Tagen gewählt. Im Schnitt lagen die Untersuchungen 9,3 Tage (Spannweite: 0,0 – 28,0 Tage) auseinander. Hier konnten insgesamt 12 Sonographien mit 12 CT-Untersuchungen in der erwachsenen HS verglichen werden.

Zwischen Sonographie und CT konnte bei den fokalen Leberläsionen eine hohe Übereinstimmung festgestellt werden (Cohens Kappa K = 0,833). Die restlichen Cohens Kappa-Werte sind in Tabelle 21 aufgelistet.

**Tabelle 21:** Vergleich zwischen Sonographie und CT in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe mittels Cohens Kappa (n = 12).

	Übereinstimmung [%]	K*
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	75,0	0,308
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	100	-*
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	100	-*
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	75,0	0,500
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	50,0	-*
<b>HCC</b>	75,0	0,500
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	50,0	0,200
<b>Fokale Leberläsion</b>	91,7	0,833
<b>Auffällige Lebergröße</b>	91,7	-*
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	75,0 <sup>a</sup>	0,500

**Anmerkungen:** HCC = Hepatozelluläres Karzinom; <sup>1</sup>K = Cohens Kappa <sup>a</sup>n = 4 \*Cohens Kappa kann nicht berechnet werden, da mindestens eine Variable konstant ist

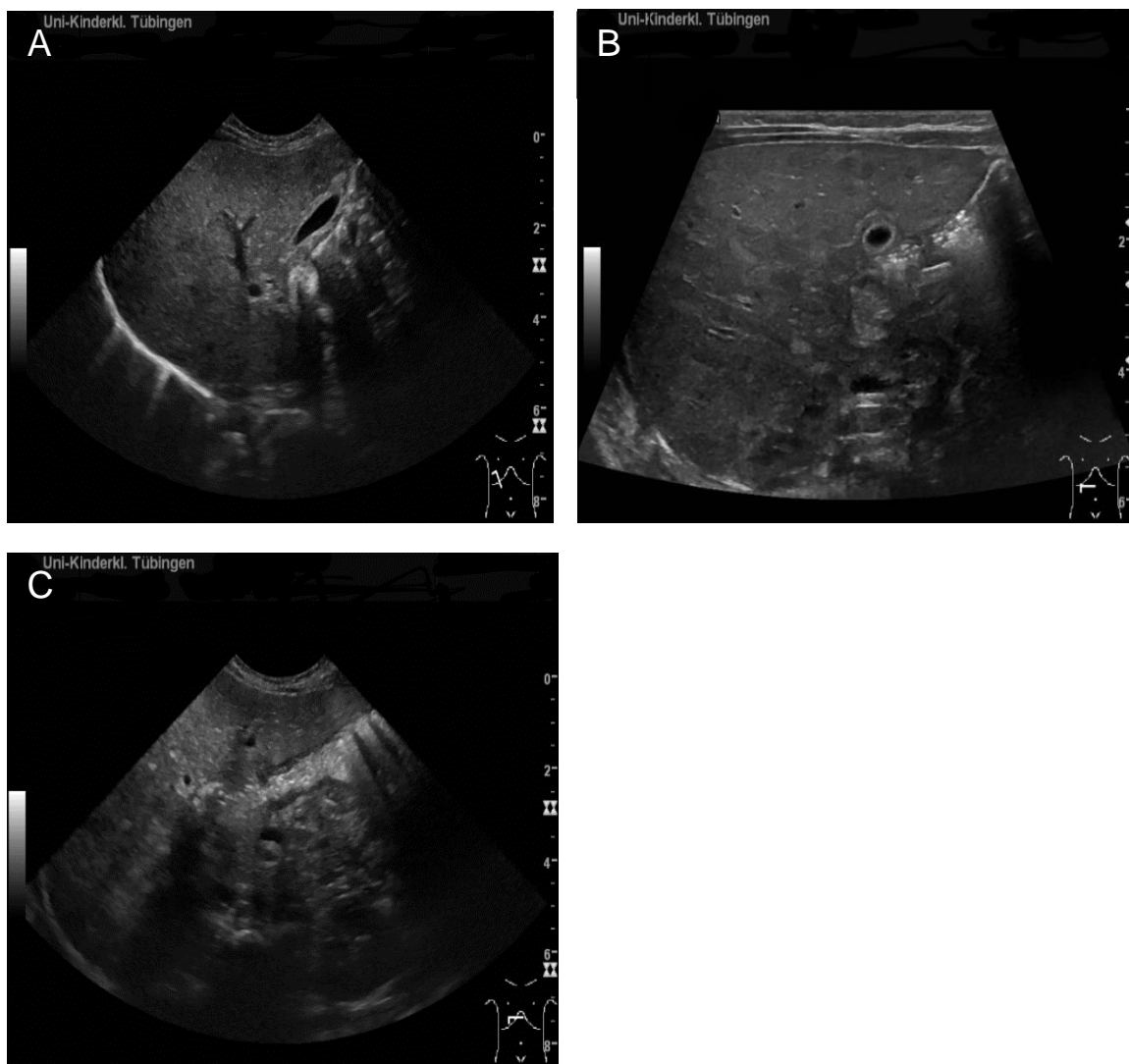
### 3.2.5 Sonographie der kindlichen HS

Insgesamt wurden in der kindlichen HS 16 Sonographien aufgenommen. Im Schnitt lagen die initiale und letzte Sonographie pro Patient 3,8 Jahre (Spannweite: 0,0 – 10,4 Jahre) auseinander. Davon erhielt ein Patient nur eine Sonographie. Die anderen Patienten erhielten jeweils 4; 5 und 6 Untersuchungen. Dabei fiel bei einer sonographischen Untersuchung eine Hepatomegalie auf. Alle anderen Sonographien waren unauffällig.

### 3.2.6 Sonographie der neonatalen HS

In der neonatalen HS wurden im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018) insgesamt 10 Sonographien erfasst. Die erste und die letzte Untersuchung lagen dabei 0,7 Jahre (Spannweite: 0,0 – 1,4 Jahre) auseinander. Dabei waren bei 2 Patienten jeweils eine Untersuchung, bei einem Patienten 2 und bei 2 Patienten 3 Untersuchungen dokumentiert.

In Abbildung 6 sind die sonographischen Bilder eines Patienten mit NH bei Z. n. Austauschtransfusion und IVIG-Therapie dargestellt.



**Abbildung 6:** Sonographische Bilder der Leber eines 2,5 Monate alten Patienten mit neonataler Hämochromatose bei Zustand nach Austauschtransfusion und IVIG-Therapie. A – C: Darstellung einer inhomogenen Leber mit mehreren echoreichen sowie echoarmen Rundherden, die am ehesten Regeneratknoten entsprechen.

Quelle: Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Tabelle 22 zeigt den zeitlichen Verlauf der sonographischen Kategorien in der neonatalen HS. Dabei ist das Jahr 0 das Jahr der initialen Sonographie am UKT. Bei 4 Patienten (80,0 %; 4/5) konnte eine auffällige Leberveränderung in der ersten Sonographie festgestellt werden. Dabei hatten 4 Patienten (80,0 %; 4/5) sonographische Zeichen der Leberzirrhose. Ein Jahr nach initialer Sonographie konnte in 2 Untersuchungen (66,7 %; 2/3) sowohl eine auffällige Veränderung der Leber als auch sonographische Zeichen der Leberzirrhose nachgewiesen werden. Bei der letzten Untersuchung wurde bei einer vorhandenen Sonographie eine fokale Leberläsion dokumentiert (100 %; 1/1).

**Tabelle 22:** Häufigkeiten der sonographischen Kategorien in der neonatalen Hämochromatose-Stichprobe im zeitlichen Verlauf.

Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT. Die Tabelle ist um die nicht vorkommenden Kategorien bereinigt.

<b>Jahr</b>	<b>0</b>		<b>0,5</b>		<b>1</b>		<b>1,5</b>	
<b>Anzahl durchgeführter Sonographien</b>	5		1		3		1	
	A.	%	A.	%	A.	%	A.	%
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	4	80,0	0	0	2	66,7	0	0
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	4	80,0	0	0	2	66,7	0	0
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	1	20,0	0	0	0	0	0	0
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	2	40,0	0	0	0	0	0	0
<b>Fokale Leberläsion</b>	0	0	0	0	1	33,3	1	100
<b>Auffällige Lebergröße</b>	4	80,0	0	0	1	33,3	0	0

Anmerkungen: A. = Anzahl; % = Spaltenprozent

Tabelle 23 zeigt die sonographischen Variablen der neonatalen HS im zeitlichen Verlauf. Bei initialer Sonographie wurden am häufigsten ein abgerundeter Leberrand und Aszites nachgewiesen (jeweils 60,0 %; 3/5).

**Tabelle 23:** Häufigkeiten der sonographischen Variablen in der neonatalen Hämochromatose-Stichprobe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Sonographie am UKT. Die Tabelle ist um die nicht vorkommenden Variablen bereinigt.

Jahr		0		0,5		1		1,5	
		5		1		3		1	
Anzahl durchgeführter Sonographien		A.	%	A.	%	A.	%	A.	%
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	Zirrhose	2	40,0	0	0	0	0	0	0
	Höckerige Leberoberfläche	2	40,0	0	0	0	0	0	0
	Abgerundeter kaudaler Leberrand	3	60,0	0	0	0	0	0	0
	Inhomogenes Leberparenchym	2	40,0	0	0	0	0	0	0
	Aszites	3	60,0	0	0	0	0	0	0
	Leberatrophy	2	40,0	0	0	0	0	0	0
	Lebervenen rarefiziert	1	20,0	0	0	0	0	0	0
	Portocavale Anastomosen	1	20,0	0	0	0	0	0	0
	Pfortaderturbulenzen	0	0	0	0	1	33,3	0	0
	Portale Hypertension	1	20,0	0	0	1	33,3	0	0
	V. umbilicalis rekanalisiert	1	20,0	0	0	0	0	0	0
	Ductus Venosus-Thrombose	1	20,0	0	0	0	0	0	0
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	Echoreiches Leberparenchym	1	20,0	0	0	0	0	0	0
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	Echoreiches Leberparenchym	1	20,0	0	0	0	0	0	0
<b>Fokale Leberläsion</b>	Zyste	0	0	0	0	1	33,3	1	100
<b>Auffällige Lebergröße</b>	Leberatrophy	2	40,0	0	0	0	0	0	0
	Hepatomegalie	2	40,0	0	0	1	33,3	0	0

**Anmerkungen:** A. = Anzahl; % = Spaltenprozent; V. = Vena

### 3.2.7 Labor

Es wurden nur die initialen Labore ausgewertet, die einen maximalen Abstand von 14 Tagen zur initialen Sonographie aufwiesen. Alle anderen Laboruntersuchungen wurden zwar aufgenommen, aber nicht ausgewertet. Dadurch konnten in der erwachsenen HS n = 69 Labore mit einem mittleren Abstand von 0,5 Tagen (Spannweite: 0,0 – 11,0 Tage) und in der Kontrollgruppe n = 77 Labore mit einem mittleren Abstand von 1,3 Tagen (Spannweite: 0,0 - 13,0 Tage) zur Sonographie berücksichtigt werden. Dabei wurde eine Unterteilung in männlich und weiblich vorgenommen.

Im Schnitt waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der HS das initiale SF und die initiale TfS im Vergleich zu den Referenzwerten erhöht (Tabelle 24). In der Kontrollgruppe ist das SF mit im Schnitt 583 µg/dl (♂) bzw. 69 µg/dl (♀) deutlich höher als in der erwachsenen HS mit durchschnittlich 74 µg/dl (♂) bzw. 30 µg/dl (♀). Die TfS ist im Schnitt mit 55 % (♂) bzw. 61 % (♀) bei Patienten mit HH höher als in der Kontrolle mit 45 % (♂) bzw. 42 % (♀). Außerdem ist die GGT (Gamma-Glutamyltransferase) mit 94 U/l (♂) bzw. 51 U/l (♀) in der HS oberhalb des Referenzwertes.

**Tabelle 24:** Laborparameter bei initialer Sonographie in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe (HS) (n = 69) und in der Kontrollgruppe (Kontrolle) (n = 77) getrennt nach männlich und weiblich.

Berücksichtigt wurden nur Labore, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zur initialen Sonographie aufwiesen. Angegeben sind Mittelwert (MW), Median und Spannweite als MW und Median (Range).

	Erwachsene HS n <sub>gesamt</sub> = 69 (n <sub>♂</sub> = 48, n <sub>♀</sub> = 21)				Kontrolle n <sub>gesamt</sub> = 77 (n <sub>♂</sub> = 55; n <sub>♀</sub> = 22)			
Eisen-Parameter								
		n	MW	Median (Range)	n	MW	Median (Range)	
<b>SF [µg/dl]</b> ♂ 3 – 30 ♀ 1 – 20	♂	43	74	46 (1 – 479)	48	583	72 (1 – 17496)	
	♀	20	30	25 (1 – 139)	22	69	57 (1 – 303)	
<b>TfS [%]</b> ♂+♀ 16 – 45	♂	28	55	50 (9 – 108)	34	45	38 (4 – 105)	
	♀	20	61	58 (4 – 103)	17	42	32 (10 – 107)	
<b>Eisen [µg/dl]</b> ♂ 70 – 160 ♀ 60 – 150	♂	39	149	146 (29 – 286)	41	124	110 (11 – 330)	
	♀	20	167	166 (16 – 348)	22	119	109 (11 – 282)	
<b>Transferrin [mg/dl]</b> ♂+♀ 200 – 360	♂	30	211	209 (101 – 292)	34	218	219 (64 – 334)	
	♀	20	201	201 (151 – 318)	17	218	221 (109 – 428)	
Transaminasen								
<b>ALT/GPT [U/l]</b> ♂ <50 ♀ <34	♂	43	45	38 (14 – 164)	49	115	43 (11 – 2171)	
	♀	21	36	27 (12 – 114)	21	74	33 (7 – 647)	
<b>AST/GOT [U/l]</b> ♂ <50 ♀ <35	♂	42	37	29 (16 – 161)	49	221	39 (15 – 7707)	
	♀	21	28	24 (15 – 66)	21	72	34 (9 – 742)	

Cholestase-Parameter							
		n	MW	Median (Range)	n	MW	Median (Range)
<b>AP [U/l]</b> ♂ 40 – 130 ♀ 35 – 105	♂	39	83	70 (35 – 405)	48	111	72 (35 – 408)
	♀	19	74	70 (38 – 120)	17	107	89 (42 – 315)
<b>GGT [U/l]</b> ♂ <60 ♀ <40	♂	42	94	42 (8 – 1365)	49	122	51 (9 – 706)
	♀	21	51	23 (10 – 217)	21	120	63 (10 – 793)
<b>ges. Bilirubin [mg/dl]</b> ♂+♀ <1,1	♂	42	1,0	0,8 (0,4 – 4,1)	51	2,3	1,0 (0,3 – 35,4)
	♀	19	0,8	0,7 (0,5 – 1,4)	22	2,1	0,8 (0,3 – 20,6)
<b>dir. Bilirubin [mg/dl]</b> ♂+♀ <0,3	♂	25	0,4	0,3 (0,1 – 2,6)	40	1,7	0,3 (0,1 – 32,6)
	♀	13	0,2	0,2 (0,1 – 0,5)	14	0,7	0,3 (0,1 – 3,0)
Sonstige Parameter							
<b>Hämoglobin [g/dl]</b> ♂ 14 – 18 ♀ 12 – 16	♂	45	15,0	15,2 (12,4 – 17,2)	54	13,7	14,6 (7,2 – 18,5)
	♀	21	14,4	14,9 (11,0 – 16,8)	22	12,0	13,3 (6,7 – 16,8)
<b>Albumin [g/dl]</b> ♂+♀ 3,0 – 5,0	♂	30	4,5	4,6 (3,4 – 5,2)	31	3,9	4,2 (2,2 – 5,4)
	♀	17	4,4	4,6 (1,4 – 4,8)	13	3,7	4,0 (2,4 – 5,0)
<b>CRP [mg/dl]</b> ♂+♀ <0,5	♂	42	0,59	0,15 (0,01 – 11,65)	44	1,76	0,20 (0,01 – 35,04)
	♀	19	0,81	0,19 (0,01 – 11,60)	20	1,25	0,29 (0,01 – 6,79)
<b>α-1-Fetoprotein [µg/l]</b> ♂+♀ <8	♂	12	3,2	2,5 (1,0 – 10,0)	9	9,7	3,0 (2,0 – 59,0)
	♀	3	3,3	2,0 (2,0 – 6,0)	4	4,0	5,0 (1,0 – 5,0)

**Anmerkungen:** HS = Hämochromatose-Stichprobe; MW = Mittelwert; SF = Serum-Ferritin; TfS = Transferrin-Sättigung; ALT/GPT = Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST/GOT = Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; AP = Alkalische Phosphatase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; ges. = gesamt; dir. = direkt; CRP = C-reaktives Protein



In der kindlichen HS konnten bei einem maximalen Abstand von 14 Tagen zwischen Labor und initialer Sonographie alle Labore (n = 4) berücksichtigt werden. Alle Laboruntersuchungen wurden am Tag der Sonographie durchgeführt. Hier fällt auf, dass das SF durchschnittlich mit 28 µg/dl (♂) und die TfS mit 70 % (♂) oberhalb der Referenzwerte liegen. Des Weiteren kann ein erhöhtes Gesamtbilirubin mit durchschnittlich 1,5 mg/dl (♂) beobachtet werden (Tabelle 25).

**Tabelle 25:** Laborparameter bei initialer Sonographie in der kindlichen Hämochromatose-Stichprobe (HS) (n = 4). Berücksichtigt wurden nur Labore, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zur initialen Sonographie aufwiesen. Angegeben sind Mittelwert (MW), Median und Spannweite als MW und Median (Range).

<b>Kindliche HS</b>				
<b>n<sub>gesamt</sub> = 4 (n♂ = 4)</b>				
<b>Eisen-Parameter</b>				
		n	MW	Median (Range)
<b>SF [µg/dl]</b> ♂ 1 – 13	♂	4	28	19 (2 – 70)
<b>TfS [%]</b> ♂ 16 – 45	♂	2	70	70 (40 – 99)
<b>Eisen [µg/dl]</b> ♂ 70 – 160	♂	4	186	202 (103 – 237)
<b>Transferrin [mg/dl]</b> ♂ 200 – 360	♂	2	165	165 (148 – 181)
<b>Transaminasen</b>				
<b>ALT/GPT [U/l]</b> ♂ <44	♂	4	21	19 (11 – 35)
<b>AST/GOT [U/l]</b> ♂ <39	♂	4	27	24 (18 – 40)
<b>Cholestase-Parameter</b>				
<b>AP [U/l]</b> ♂ 170 – 565	♂	4	213	211 (116 – 312)
<b>GGT [U/l]</b> ♂ <40	♂	4	16	15 (13 – 21)
<b>ges. Bilirubin [mg/dl]</b> ♂ <1,1	♂	4	1,5	1,4 (0,4 – 3,0)
<b>dir. Bilirubin [mg/dl]</b> ♂ <0,3	♂	2	0,6	0,6 (0,2 – 1,0)

Sonstige Parameter				
		n	MW	Median (Range)
<b>Hämoglobin [g/dl]</b> ♂ 12,8 – 16,8	♂	4	15,9	15,7 (13,6 – 18,6)
<b>Albumin [g/dl]</b> ♂ 3,0 – 5,0	♂	3	4,3	4,1 (4,0 – 4,8)
<b>CRP [mg/dl]</b> ♂ <0,5	♂	3	0,1	0,1 (0,1 – 0,1)
<b>α-1-Fetoprotein [µg/l]</b> ♂ <8	♂	0	-*	-*

**Anmerkungen:** HS = Hämochromatose-Stichprobe; MW = Mittelwert; SF = Serum-Ferritin; TfS = Transferrin-Sättigung; ALT/GPT = Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST/GOT = Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; AP = Alkalische Phosphatase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; ges. = gesamt; dir. = direkt; CRP = C-reaktives Protein \*wurde initial nicht erhoben

In der neonatalen HS konnten ebenfalls alle initialen Labore (n = 5) berücksichtigt werden. Dabei lag der mittlere zeitliche Abstand zwischen Labor und Sonographie bei 2,6 Tagen (Spannweite: 0 – 10,0 Tage).

Bei den Patienten mit NH sind im Schnitt die Transaminasen ALT/GPT (Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase) mit 54 U/l (♂) bzw. 380 U/l (♀) und AST/GOT (Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) mit 117 U/l (♂) bzw. 704 U/l (♀) über die Referenzwert erhöht (Tabelle 26).

**Tabelle 26:** Laborparameter bei initialer Sonographie in der neonatalen Hämochromatose-Stichprobe (HS) (n = 5) getrennt nach männlich und weiblich. Berücksichtigt wurden nur Labore, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zur initialen Sonographie aufwiesen. Angegeben sind Mittelwert (MW), Median und Spannweite als MW und Median (Range).

Neonatale HS				
n <sub>gesamt</sub> = 5 (n <sub>♂</sub> = 4, n <sub>♀</sub> = 1)				
Eisen-Parameter				
		n	MW	Median (Range)
<b>SF [µg/dl]</b> ♂+♀ 10 – 45	♂	4	148	145 (103 – 199)
	♀	1	1027	1027
<b>TfS [%]</b> ♂+♀ 16 – 45	♂	1	99	99
	♀	0	-*	-*
<b>Eisen [µg/dl]</b> ♂+♀ 50 – 200	♂	2	139	139 (102 – 175)
	♀	0	-*	-*
<b>Transferrin [mg/dl]</b> ♂+♀ 60 – 320	♂	2	85	85 (73 – 97)
	♀	0	-*	-*

<b>Transaminasen</b>				
		n	MW	Median (Range)
<b>ALT/GPT [U/l]</b> ♂+♀ <39	♂	4	54	27 (23 – 138)
	♀	1	380	380
<b>AST/GOT [U/l]</b> ♂+♀ <69	♂	4	117	85 (65 – 233)
	♀	1	704	704
<b>Cholestase-Parameter</b>				
<b>AP [U/l]</b> ♂ 190 – 865 ♀ 175 – 820	♂	4	831	802 (236 – 1483)
	♀	0	-*	-*
<b>GGT [U/l]</b> ♂+♀ <180	♂	4	44	30 (24 – 91)
	♀	1	33	33
<b>Ges. Bilirubin [mg/dl]</b> ♂+♀ 0,1 – 1,0	♂	4	12,9	11,7 (5,7 – 22,5)
	♀	1	4,6	4,6
<b>dir. Bilirubin [mg/dl]</b> ♂+♀ <0,3	♂	3	3,9	3,7 (1,6 – 6,5)
	♀	1	4,3	4,3
<b>Sonstige Parameter</b>				
<b>Hämoglobin [g/dl]</b> ♂+♀ 12,7 – 18,7	♂	4	11,1	9,8 (9,1 – 15,7)
	♀	1	13,8	13,8
<b>Albumin [g/dl]</b> ♂+♀ 3,2 – 4,2	♂	3	2,1	2,3 (1,4 – 2,5)
	♀	1	0,8	0,8
<b>CRP [mg/dl]</b> ♂+♀ <0,16	♂	4	0,20	0,18 (0,08 – 0,38)
	♀	0	-*	-*
<b>α-1-Fetoprotein [µg/l]</b> ♂+♀ 50 – 100000	♂	0	-*	-*
	♀	0	-*	-*

**Anmerkungen:** HS = Hämochromatose-Stichprobe; MW = Mittelwert; SF = Serum-Ferritin; TfS = Transferrin-Sättigung; ALT/GPT = Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST/GOT = Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; AP = Alkalische Phosphatase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; ges. = gesamt; dir. = direkt; CRP = C-reaktives Protein \*wurde initial nicht erhoben

### 3.2.7.1 Labor und Sonographie

Um SF und TfS mit den initialen sonographischen Kategorien vergleichen zu können, wurde ebenfalls ein maximaler zeitlicher Abstand von 14 Tagen gewählt. Hier wurden jeweils die initialen Sonographien in der erwachsenen HS verglichen. Dadurch konnten n = 63 Patienten mit einem SF-Wert und n = 48 Patienten mit einem TfS-Wert berücksichtigt werden.

Die Patienten wurden anhand des initialen SF in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A mit SF <100 µg/dl (n = 52) und Gruppe B SF >100 µg/dl (n = 11). Wie in Tabelle 27 dargestellt, konnten in fast allen sonographischen Untersuchungen in Gruppe B auffällige Leberveränderungen festgestellt werden (90,9 %; 10/11). Im Gegensatz dazu wurden in Gruppe A nur in 63,5 % (33/52) der Untersuchungen eine auffällige Leber dokumentiert. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p vor Adjustierung = 0,076; p nach Adjustierung = 1,000).

**Tabelle 27:** Vergleich der initialen Sonographien in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe anhand des initialen Serum-Ferritins (SF). Es wurden nur die initialen Sonographien berücksichtigt, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zum Labor hatten.

	Gruppe A SF <100µg/dl n=52		Gruppe B SF >100µg/dl n=11		p-Wert <sup>1</sup>
	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	33	63,5	10	90,9	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	3	5,8	0	0	1,000 <sup>2</sup>
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	5	9,6	0	0	1,000 <sup>2</sup>
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	21	40,4	8	72,7	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	26	50,0	9	81,8	1,000
<b>HCC</b>	2	3,8	1	9,1	1,000 <sup>2</sup>
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	28	53,8	10	90,9	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	17	32,7	4	36,4	1,000 <sup>2</sup>
<b>Auffällige Lebergröße</b>	4	7,7	3	27,3	1,000 <sup>2</sup>
<b>Lebergröße in der MCL [cm] Median (Q1 – Q3)</b>	13,6 <sup>a</sup> (12,0 – 14,6)		13,3 <sup>b</sup> (12,7 – 14,5)		1,000 <sup>3</sup>
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	6 <sup>c</sup>	17,6	3 <sup>d</sup>	37,5	1,000 <sup>2</sup>

**Anmerkungen:** SF = Serum-Ferritin; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; MCL = Medioclavicularlinie; Q1 – Q3 = Interquartilsabstand; % = Spaltenprozent <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test <sup>2</sup>exakter Test nach Fisher <sup>3</sup>Mann-Whitney-U-Test <sup>a</sup>n = 41 <sup>b</sup>n = 8 <sup>c</sup>n = 34 <sup>d</sup>n = 8

Anhand der TfS wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe A TfS <45 % (n = 19) und Gruppe B TfS >45 % (n = 29).

Es konnten hinsichtlich der TfS keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Tabelle 28 zeigt die Häufigkeiten der sonographischen Kategorien beider Gruppen bei initialer sonographischer Untersuchung am UKT.

**Tabelle 28:** Vergleich der initialen Sonographien in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe anhand der initialen Transferrin-Sättigung (TfS). Es wurden nur die initialen Sonographien berücksichtigt, die einen zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zum Labor hatten.

	Gruppe A TfS <45% n = 19		Gruppe B TfS >45% n = 29		p-Wert <sup>1</sup>
	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	12	63,2	22	75,9	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	1	5,3	2	6,9	1,000 <sup>2</sup>
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	2	10,5	1	3,4	1,000 <sup>2</sup>
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	8	42,1	15	51,7	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	9	47,4	18	62,1	1,000
<b>HCC</b>	1	5,3	0	0	1,000 <sup>2</sup>
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	11	57,9	19	65,5	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	5	26,3	12	41,4	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	3	15,8	3	10,3	1,000 <sup>2</sup>
<b>Lebergröße in der MCL [cm] Median (Q1 – Q3)</b>	14,0 <sup>a</sup> (12,5 – 14,9)		13,5 <sup>b</sup> (12,6 – 14,5)		1,000 <sup>3</sup>
<b>Auffällige Pankreasveränderungen</b>	1 <sup>c</sup>	7,7	7 <sup>d</sup>	31,8	1,000 <sup>2</sup>

**Anmerkungen:** TfS = Transferrin-Sättigung; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; MCL = Medio-clavicularlinie; Q1 – Q3 = Interquartilsabstand; % = Spaltenprozent <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test <sup>2</sup>exakter Test nach Fisher <sup>3</sup>Man-Whitney-U-Test <sup>a</sup>n = 17 <sup>b</sup>n = 24 <sup>c</sup>n = 13 <sup>d</sup>n = 22

### 3.2.7.2 Zeitlicher Verlauf des SF und der TfS

Bei einem zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zwischen Sonographie und Labor konnten insgesamt 182 Labore mit SF-Werten und 132 Labore mit TfS berücksichtigt werden (Tabelle 29).

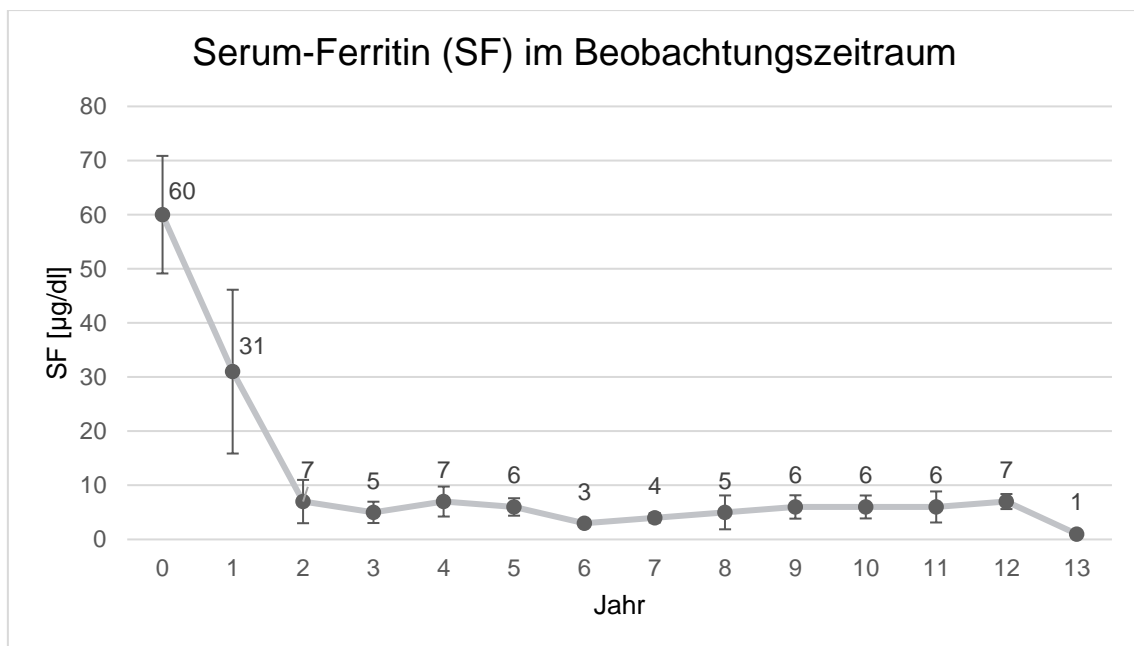
**Tabelle 29:** Anzahl der vorhandenen Serum-Ferritin- (SF) und Transferrin-Sättigungswerte (TfS) im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018).

Das Jahr 0 beschreibt das Jahr der initialen Laboruntersuchung am UKT. Berücksichtigt wurden nur Labore, die einen maximalen Abstand von 14 Tagen zur Sonographie hatten.

Jahr	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Anzahl der vorhandenen SF	63	20	16	11	12	10	9	10	8	6	7	5	3	2
Anzahl der vorhandenen TfS	48	16	9	8	8	4	6	7	5	5	7	5	2	2

**Anmerkungen:** SF = Serum-Ferritin; TfS = Transferrin-Sättigung

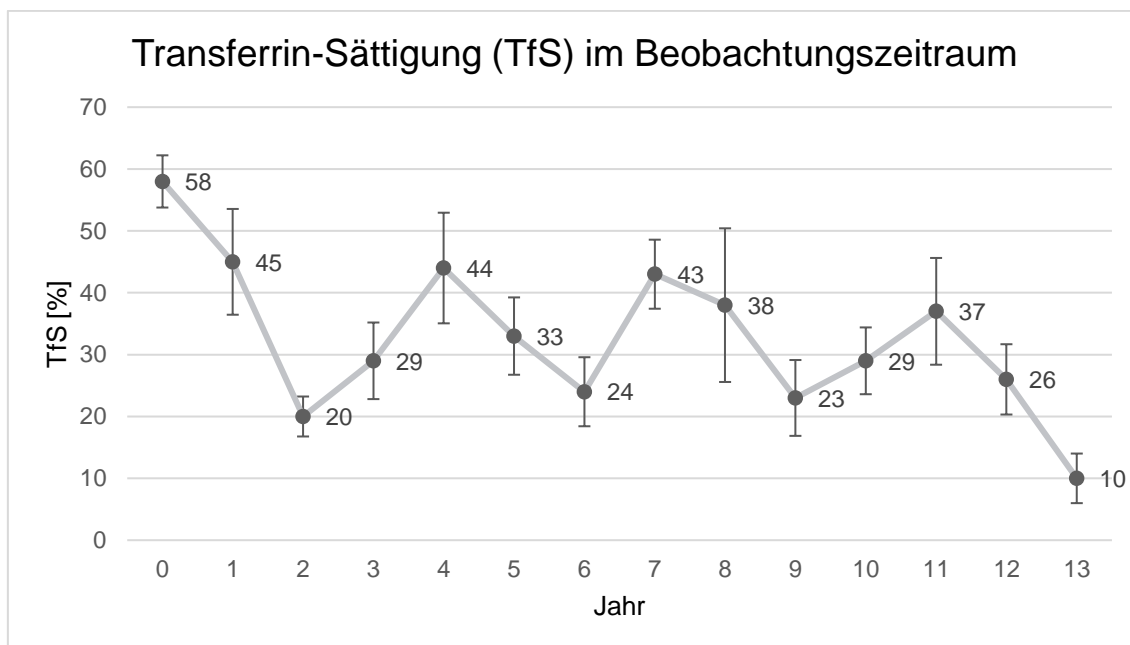
In Abbildung 7 ist der zeitliche Verlauf des SF (Mittelwerte und Standardfehler) in der erwachsenen HS dargestellt. Hier kann ein fallender Verlauf des SF im Zeitraum der Beobachtung verfolgt werden.



**Abbildung 7:** Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardfehler des Serum-Ferritins (SF) in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe im Beobachtungszeitraum.

Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Laboruntersuchung am UKT. Es wurden nur SF-Werte berücksichtigt, die einen maximalen Abstand von 14 Tagen zur Sonographie hatten. SF = Serum-Ferritin

In Abbildung 8 kann der zeitliche Verlauf der TfS (Mittelwerte und Standardfehler) in der erwachsenen HS eingesehen werden. Es kann ein periodisch schwankender Verlauf der TfS beobachtet werden.



**Abbildung 8:** Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardfehler der Transferrin-Sättigung (TfS) in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe im Beobachtungszeitraum. Das Jahr 0 ist das Jahr der initialen Laboruntersuchung am UKT. Es wurden nur TfS-Werte berücksichtigt, die einen maximalen Abstand von 14 Tagen zur Sonographie hatten. TfS = Transferrin-Sättigung

### 3.2.7.3 Genetik

68,4 % (52/76) der erwachsenen HH-Patienten waren C282Y-homozygot und 31,6 % (24/76) C282Y/H63D-compound-heterozygot. In der kindlichen HS hatten 75,0 % (3/4) der Patienten eine C282Y-Homozygotie und ein Patient (25,0 %; 1/4) hatte die C282Y/H63D-Mutation. In beiden Stichproben kamen keine anderen Mutationsformen vor. Ein Vergleich der initialen Sonographien zwischen C282Y-Homozygotie und C282Y/H63D-compound-Heterozygotie erfolgte in der erwachsenen HS.

15,4 % (8/52) der C282Y-homozygoten Patienten wiesen eine auffällige Lebergröße auf (Tabelle 30). In der Gruppe der C282Y/H63D-compound-heterozygoten Patienten wurde dies in keiner Untersuchung festgestellt. Allerdings war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,050$ ;  $p$

nach Adjustierung = 1,000). Im Mittel betragen die Lebergrößen in der MCL in der C282Y-Gruppe 14,1 cm (Spannweite: 10,0 – 21,5 cm) und in der C282Y/H63D-Gruppe 13,0 cm (Spannweite: 9,9 – 15,5 cm). Ein signifikanter Unterschied bestand nicht ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,088$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 1,000$ ). Auffällig war des Weiteren eine nicht signifikante Häufung des HCC in der C282Y-Gruppe. Dieses wurde in 9,6 % (5/52) der sonographischen Untersuchungen nachgewiesen. In der C282Y/H63D-Gruppe kam kein HCC vor ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,173$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 1,000$ ).

**Tabelle 30:** Vergleich der initialen sonographischen Untersuchungen am UKT zwischen C282Y-homozygoten und C282Y/H63D-compound-heterozygoten Patienten in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe.

	C282Y-homozygot n = 52		C282Y/H63D-compound-heterozygot n = 24		p-Wert <sup>1</sup>
	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	39	75,0	17	70,8	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	2	3,8	1	4,2	1,000 <sup>2</sup>
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	3	5,8	2	8,3	1,000 <sup>2</sup>
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	27	51,9	10	41,7	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	28	53,8	16	66,7	1,000
<b>HCC</b>	5	9,6	0	0	1,000 <sup>2</sup>
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	34	65,4	16	66,7	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	20	38,5	6	25,0	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	8	15,4	0	0	1,000 <sup>2</sup>
<b>Lebergröße in der MCL [cm] Median (Q1 – Q3)</b>	14,0 <sup>a</sup> (12,6 – 14,9)		13,3 <sup>b</sup> (11,8 – 14,3)		1,000 <sup>3</sup>
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	6 <sup>c</sup>	17,6	4 <sup>d</sup>	28,6	1,000 <sup>2</sup>

**Anmerkungen:** HCC = Hepatozelluläres Karzinom; MCL = Medioclavicularlinie; Q1 – Q3 = Interquartilsabstand; % = Spaltenprozent <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test <sup>2</sup>exakter Test nach Fisher <sup>3</sup>Mann-Whitney-U-Test <sup>a</sup>n = 37 <sup>b</sup>n = 18 <sup>c</sup>n = 34 <sup>d</sup>n = 14



### 3.2.8 Histologie

Insgesamt erhielten 22,4 % (17/76) der erwachsenen Patienten mit HH eine histologische Untersuchung der Leber. Davon hatten 64,7 % (11/17) ein leberhistologisches Ergebnis, bei dem die eingelagerte Eisenmenge der Leber mit einer HH vereinbar ist (positiv für HH). Im Mittel betrug der zeitliche Abstand zwischen Sonographie und leberhistologischer Untersuchung in dieser Gruppe 25,1 Tage (Spannweite: 0 – 72,0 Tage).

In der neonatalen HS erhielten alle Patienten (100 %; 5/5) eine Biopsie der kleinen Speicheldrüsen. Davon konnte in 3 Biopsien eine extrahepatische Eisenablagerung im Sinne einer NH gefunden werden (60,0 %; 3/5).

Wie in Tabelle 31 dargestellt, bestand zwischen beiden Gruppen der erwachsenen HS kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der sonographischen Kategorien. Allerdings konnte eine Häufung der sonographischen Zeichen der Leberzirrhose in der Gruppe der Patienten mit positivem Ergebnis beobachtet werden (63,6 %; 7/11). In der Gruppe mit negativem Ergebnis konnten diese Zeichen in 33,3 % (2/6) der Fälle gesehen werden ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,335$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 1,000$ ).

**Tabelle 31:** Vergleich der sonographischen Untersuchungen zwischen Patienten der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe mit leberhistologischer Untersuchung. Dabei bedeutet ein positives Ergebnis, dass die Eisenüberladung der Leber zu einer hereditären Hämochromatose (HH) passt. Bei einem negativen Ergebnis liegt keine Eisenüberladung im Sinne einer HH vor.

	Negativ für HH n = 6		Positiv für HH n = 11		p-Wert <sup>1</sup>
	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	4	66,7	9	81,8	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	0	0	1	9,1	1,000
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	0	0	0	0	-.*
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	2	33,3	7	63,6	1,000
<b>Zeichen der Steatosi hepatitis</b>	3	50,0	6	54,5	1,000
<b>HCC</b>	2	33,3	1	9,1	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	4	66,7	7	63,6	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	2	33,3	3	27,3	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	2	33,3	2	18,2	1,000
<b>Lebergröße in der MCL [cm] Median (Q1 – Q3)</b>	12,2 <sup>a</sup> (10,4 – 19,2)		13,4 <sup>b</sup> (12,1 – 14,7)		1,000 <sup>2</sup>
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	0 <sup>c</sup>	0	1 <sup>d</sup>	9,1	1,000

**Anmerkungen:** HH = hereditäre Hämochromatose; HCC = Hepatozelluläres Karzinom; MCL = Medioclavicularlinie; Q1 – Q3 = Interquartilsabstand; % = Spaltenprozent <sup>1</sup>exakter Test nach Fisher <sup>2</sup>Mann-Whitney-U-Test <sup>a</sup>n = 4 <sup>b</sup>n = 6 <sup>c</sup>n = 3 <sup>d</sup>n = 6 \*Berechnung der Signifikanz nicht möglich

### 3.3 Therapie

In der erwachsenen HS war bei 69,7 % (53/76) der Patienten eine HH-spezifische Therapie dokumentiert. Hiervon hatten 98,1 % (52/53) eine Phlebotomie. Ein Patient bekam zusätzlich zur Phlebotomie einen Eisenchelator (1,9%, 1/53). Die mittlere Therapiedauer betrug 8,2 Jahre (Spannweite: 0,0 – 42,5 Jahre). 75,0 % (3/4) der Patienten in der kindlichen HS hatten eine Therapie der HH. Dabei erhielten alle Patienten eine Phlebotomie (100 %, 3/3). Hier lag die durchschnittliche Therapiedauer bei 5,0 Jahren (Spannweite: 2,4 – 10,0 Jahre). 80,0 % (4/5) der Patienten mit NH erhielten eine Therapie in Form von Austauschtransfusion, IVIG- oder antioxidativer Therapie. Davon erhielten 3 Patienten eine Austauschtransfusion in Kombination mit IVIG (75,0 %; 3/4) und ein Patient erhielt eine antioxidative Therapie (25,0 %; 1/4).

Für den Vergleich zwischen sonographischem Befund und Therapie wurden nur die Patienten berücksichtigt, deren Therapie im Beobachtungszeitraum (2005 – 2018) begonnen wurde und deren letzte dokumentierte Sonographie zeitlich hinter dem Therapiebeginn lag. Dieser zeitliche Abstand wurde als beobachtete Therapiedauer definiert. Insgesamt traf dies auf  $n = 15$  Patienten in der erwachsenen HS zu. Zusätzlich wurden alle Patienten mit HH ohne spezifische Therapie berücksichtigt ( $n = 23$ ). Im Schnitt betrug die beobachtete Therapiedauer 6,4 Jahre (Spannweite: 0,5 – 13,1 Jahre). Hiervon erhielten 100 % (15/15) der Patienten eine Phlebotomie. Hierbei wurden die letzten Sonographien im Beobachtungszeitraum in der erwachsenen HS verglichen.

93,3 % (14/15) der Patienten mit Therapie hatten eine auffällige Leberveränderung in ihrer letzten Sonographie am UKT. Im Gegensatz dazu hatten 69,6 % (16/23) der Patienten ohne Therapie auffällige Leberveränderungen ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,079$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 1,000$ ). In der Gruppe der Patienten mit Therapie wurden in 80,0 % (12/15) Zeichen der Leberzirrhose festgestellt. Im Vergleich hatten in der Gruppe der Patienten ohne Therapie 30,4 % (7/23) Zeichen der Leberzirrhose. Dabei war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,003$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 0,288$ ). Tabelle 32 zeigt die Häufigkeiten der Kategorien hinsichtlich der Therapie.

**Tabelle 32:** Vergleich der letzten sonographischen Untersuchungen zwischen erwachsenen Hämochromatose-Patienten mit (n = 15) und ohne (n = 23) Phlebotomie. Berücksichtigt wurden nur die Patienten deren Phlebotomie im Beobachtungszeitraum begonnen wurde und deren letzte dokumentierte Sonographie zeitlich hinter dem Therapiebeginn lag.

	Keine Phlebotomie n = 23		Phlebotomie n = 15		p-Wert <sup>1</sup>
	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	16	69,6	14	93,3	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	0	0	0	0	-*
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	1	4,3	0	0	1,000 <sup>2</sup>
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	7	30,4	12	80,0	0,288
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	13	56,5	11	73,3	1,000
<b>HCC</b>	2	8,7	0	0	1,000 <sup>2</sup>
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	13	56,5	13	86,7	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	7	30,4	2	13,3	1,000 <sup>2</sup>
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0	0	1	6,7	1,000 <sup>2</sup>
<b>Lebergröße in der MCL [cm] Median (Q1 – Q3)</b>	13,7 <sup>a</sup> (12,6 – 14,6)		14,3 <sup>b</sup> (13,0 – 15,1)		1,000 <sup>3</sup>
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	3 <sup>c</sup>	21,4	2 <sup>d</sup>	20,0	1,000 <sup>2</sup>

**Anmerkungen:** HCC = Hepatozelluläres Karzinom; MCL = Medioclavicularlinie; Q1 – Q3 = Interquartilsabstand; % = Spaltenprozent <sup>1</sup>Chi-Quadrat-Test <sup>2</sup>exakter Test nach Fisher <sup>3</sup>Mann-Whitney-U-Test <sup>a</sup>n=16 <sup>b</sup>n=8 <sup>c</sup>n=14 <sup>d</sup>n=10 \*Berechnung der Signifikanz nicht möglich

### **3.3.1 Lebertransplantation in der erwachsenen HS**

In der erwachsenen HS erhielten 5,3 % (4/76) der Patienten eine Lebertransplantation. Im Schnitt erfolgte die Lebertransplantation 3,8 Jahre (Spannweite: 0,8 – 11,5 Jahre) nach der Erstdiagnose der HH. 50,0 % (2/4) der Patienten erhielten die Lebertransplantation infolge einer Leberzirrhose. Zwei Patienten (50,0 %, 2/4) wurde aufgrund einer Leberzirrhose mit HCC transplantiert. Die erste und letzte sonographische Untersuchung der lebertransplantierten Patienten lagen durchschnittlich 4,6 Jahre (Spannweite = 0,2 – 7,8 Jahre) auseinander.

Wie in Tabelle 33 dargestellt, war von den vier lebertransplantierten Patienten bei drei die initiale Sonographie vor der Lebertransplantation. Dabei fällt bei zwei Patienten (C und D) eine nicht näher beschriebene echoarme Raumforderung auf. Laut histologischem Ergebnis konnte bei Patient C ein HCC gesichert werden. Der Verdacht auf ein HCC konnte bei Patient D histologisch nicht bestätigt werden. Gemeinsam hatten alle drei Patienten ein inhomogenes Leberparenchym. Drei der vier Patienten hatten ihre letzte sonographische Untersuchung im Beobachtungszeitraum nach der Lebertransplantation. Dabei fiel bei zwei Patienten ein auffälliger sonographischer Befund der Leber mit einem echoreichen Leberparenchym und einer unregelmäßigen Leberoberfläche auf.

**Tabelle 33:** Sonographische Variablen der lebertransplantierten Patienten in der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe bei initialer und letzter Sonographie am UKT. Zusätzlich sind Grund der Lebertransplantation, Serum-Ferritin (SF) und Transferrin-Sättigung (TfS) bei initialer Sonographie und Mutationsart angegeben.

	<b>Patient C</b>	<b>Patient D</b>	<b>Patient E</b>	<b>Patient F</b>
	<b>Grund LTX: Leberzirrhose und HCC</b> Initiales SF: 4,2 µg/dl Initiale TfS: 37,8 % Mutationsart: C282Y-homozygot	<b>Grund LTX: Leberzirrhose</b> Initiales SF: 149 µg/dl Initiale TfS: 94,8 % Mutationsart: C282/H63D-compound-heterozygot	<b>Grund LTX: Leberzirrhose</b> Initiales SF: -* Initiale TfS: -* Mutationsart: C282/H63D-compound-heterozygot	<b>Grund LTX: Leberzirrhose und HCC</b> Initiales SF: 175 µg/dl Initiale TfS: -* Mutationsart: C282Y-homozygot
<b>Initiale Sonographie</b>	<b>4 Monate vor LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unklare echoarme Raumforderung</li> <li>• Leberumbauzeichen</li> <li>• Unregelmäßige Oberfläche</li> <li>• Inhomogenes Leberparenchym</li> <li>• Irreguläre Lebervenen</li> </ul>	<b>9 Monate vor LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unklare echoarme Raumforderung</li> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• Echoreiches und inhomogenes Leberparenchym</li> <li>• Peripher verzogene Lebervenen</li> <li>• Aszites</li> <li>• Abgerundeter kaudaler Leberrand</li> <li>• Höckerige Oberfläche</li> </ul>	-**	<b>2 Monate vor LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• HCC</li> <li>• Echoreiches und inhomogenes Leberparenchym</li> <li>• Rarefizierte Lebervenen</li> <li>• Portale Hypertension</li> <li>• Abgerundeter kaudaler Leberrand</li> <li>• Höckerige Oberfläche</li> </ul>
<b>Letzte Sonographie</b>	<b>7 Jahre und 4 Monate nach LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unauffällige Sonographie der Leber</li> </ul>	<b>5 Jahre und 4 Monate nach LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Echoreiches Leberparenchym</li> </ul>	<b>4 Jahre und 1 Monate nach LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unregelmäßige Leberoberfläche</li> </ul>	-***

**Anmerkungen:** SF = Serum-Ferritin; TfS = Transferrin-Sättigung; LTX = Lebertransplantation; HCC = Hepatozelluläres Karzinom V. a. = Verdacht auf  
 \*initial nicht erhoben \*\*keine initiale Sonographie im Beobachtungszeitraum vor Lebertransplantation vorhanden \*\*\*keine Sonographie im Beobachtungszeitraum nach Lebertransplantation vorhanden

### 3.3.2 Lebertransplantation in der neonatalen HS

Insgesamt erhielten 40,0 % (2/5) der Patienten mit NH ein Lebertransplantat. Sowohl Patient A als auch Patient B hatte infolge der NH ein Leberversagen. Patient A erhielt die Lebertransplantation 8 Tage und Patient B 21 Tage nach der Erstdiagnose der NH.

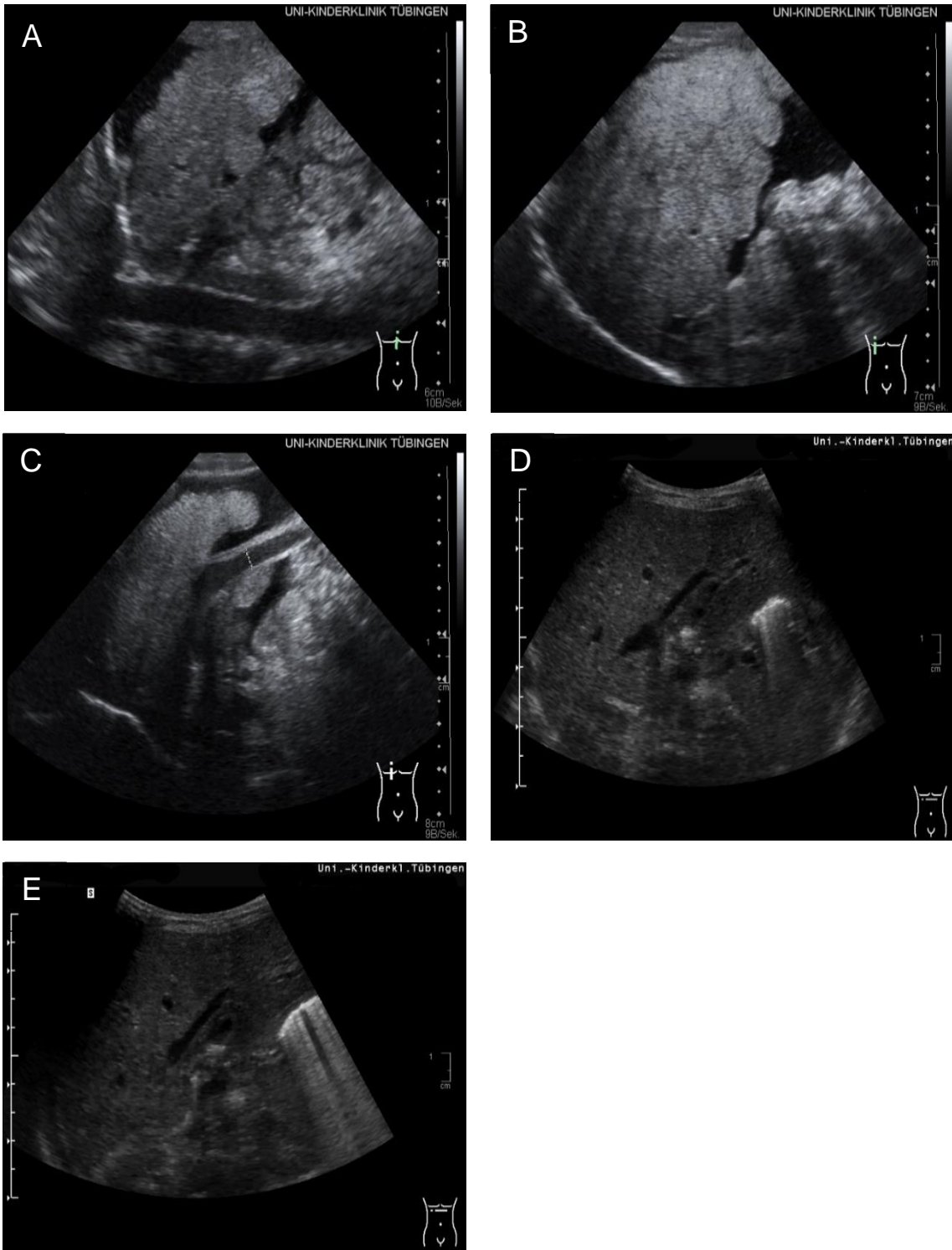
Je 7 Tage vor Lebertransplantation erfolgte bei beiden Patienten eine sonographische Untersuchung. Dabei fiel bei beiden Patienten eine Leberzirrhose mit höckeriger Leberoberfläche, abgerundetem kaudalem Leberrand und inhomogenem Leberparenchym auf. Lediglich Patient B hatte im Beobachtungszeitraum eine sonographische Untersuchung nach der Lebertransplantation. Hier fiel eine turbulente Strömung der Pfortader und eine Hepatomegalie auf (Tabelle 34).

In Abbildung 9 sind die sonographischen Bilder der Leber eines Patienten mit NH vor und nach Lebertransplantation dargestellt.

**Tabelle 34:** Sonographische Befunde der lebertransplantierten Patienten mit neonataler Hämochromatose bei initialer und letzter Sonographie am UKT. Zusätzlich sind Grund der Lebertransplantation, Serum-Ferritin (SF) und Transferrin-Sättigung (TfS) bei initialer Sonographie angegeben.

	<b>Patient A</b>	<b>Patient B</b>
	<b>Grund LTX: akutes neonatales Leberversagen bei NH</b> Initiales SF: 199 µg/dl Initiale TfS: -*	<b>Grund LTX: akutes neonatales Leberversagen bei NH</b> Initiales SF: 183 µg/dl Initiale TfS: 99,1 %
<b>Initiale Sonographie</b>	<b>7 Tage vor LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• Echoreiches und inhomogenes Leberparenchym</li> <li>• Aszites</li> <li>• Abgerundeter kaudaler Leberrand</li> <li>• Höckerige Oberfläche</li> <li>• Hepatomegalie</li> <li>• Portale Hypertension</li> <li>• Rekanalisierte V. umbilicalis</li> </ul>	<b>7 Tage vor LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• Höckerige Oberfläche</li> <li>• Aszites</li> <li>• Abgerundeter kaudaler Leberrand</li> <li>• Inhomogenes Leberparenchym</li> <li>• Atrophie der Leber</li> <li>• Portocavale Anastomosen</li> </ul>
<b>Letzte Sonographie</b>	_**	<b>1 Jahr nach LTX:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalie</li> <li>• Turbulente Strömung der Pfortader</li> </ul>

**Anmerkungen:** NH = neonatale Hämochromatose, SF = Serum-Ferritin; TfS = Transferrin-Sättigung; LTX = Lebertransplantation \*initial nicht erhoben \*\*keine Sonographie im Beobachtungszeitraum nach Lebertransplantation vorhanden



**Abbildung 9:** Sonographische Bilder der Leber eines Patienten mit neonataler Hämochromatose vor (A – C) und nach (D – E) Lebertransplantation. A – C: 26 Tage nach der Geburt: Dargestellt ist eine zirrhotisch veränderte Leber mit knotigem und inhomogenem Parenchym umgeben von Aszites. C: Retrograde Reperfusion der Vena umbilicalis als Zeichen einer porto-cavalen Anastomose. D – E: 47 Tage nach der Geburt: Darstellung einer sonographisch unauffälligen Transplantatleber.

Quelle: Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen



## 4 Diskussion

### 4.1 Limitationen

Die vorliegende Arbeit ist monozentrisch und retrospektiv, somit waren zum Teil Daten unvollständig oder gar nicht vorhanden. So wurden 39 von den 124 aufgenommenen Patienten mit HH bzw. NH aufgrund fehlender Daten bezüglich dieser Erkrankungen ausgeschlossen (Abbildung 1). Die Patientendaten wurden durch die Abteilung Dokumentation und Medizincontrolling des UKT nach ICD-10 E83.1 im Zeitraum von 2005 – 2018 ausgegeben und wurden aus der jeweiligen digitalen Patientenakte entnommen. Dadurch hing diese Arbeit maßgeblich von einer richtigen Kodierung und von der vollständigen Erfassung der Patientendaten ab. Einflussfaktoren (Bias) auf die vorhandenen Datensätze konnten somit nur bedingt überprüft werden. Die sonographischen Daten wurden aus den Befundberichten übernommen und nicht nachbefundet. Aufgrund der Untersucherabhängigkeit der Sonographie, war die Standardisierung der Befunderhebung nicht gegeben. Zeitliche Verläufe konnten nur deskriptiv abgebildet werden, da die HH-Patienten unterschiedlich häufig sonographische Untersuchungen am UKT erhielten. Ein Großteil der HH-Patienten wurde nur im Rahmen der Diagnosestellung im UKT betreut und die weitere Betreuung erfolgte im ambulanten Bereich. Demnach wurde bei 46,1 % (35/76) lediglich eine sonographische Untersuchung im Zeitraum von 2005 – 2018 durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) aus dieser Arbeit auf die Grundgesamtheit wird durch die kleine Fallzahl (erwachsene HS n = 76; kindliche HS n = 4; neonatale HS n = 5) erschwert. Aufgrund dieser geringen Fallzahl wurden die sonographischen Variablen zu sonographischen Kategorien zusammengefasst. Dadurch war es möglich statistische Tests anzuwenden und eine bessere Übersichtlichkeit zu erreichen. Um verschiedene Blickwinkel zu berücksichtigen, überschneiden sich einzelne Variablen in den verschiedenen Kategorien.

Des Weiteren tritt das Problem des multiplen Testens (Alphafehler-Kumulierung) auf, da insgesamt 77 Hypothesen an einem Datensatz getestet wurden (Victor et al., 2010). Dies erforderte eine Anpassung des Signifikanzniveaus.

Das Vergleichskollektiv wurde aus der E83.1-Datenbereitstellung rekrutiert. Hier wurden Patienten ausgewählt, bei denen keine HH bzw. NH diagnostiziert war. Da in dieser ICD-10-Kodierung neben der HH bzw. NH auch andere Erkrankungen wie die sekundäre Hämochromatose enthalten sind, bestand die Kontrollgruppe nicht nur aus falsch positiv kodierten Patienten (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2019). Zudem beeinflussen viele andere Erkrankungen den Eisenstoffwechsel und führen demzufolge zur sekundären Hämochromatose (Kowdley et al., 2019). In der Kontrollgruppe war der Anteil chronischer Erkrankungen wie der Leberzirrhose mit 18,7 % (17/91), dem Diabetes Mellitus mit 19,8 % (18/91) oder hämatologischer Erkrankungen mit 25,3 % (23/91) höher als in der erwachsenen HS (Leberzirrhose: 15,8 %; 12/76; Diabetes Mellitus: 18,4 %; 14/76; hämatologische Erkrankungen: 2,6 %; 2/76) (Tabelle 15). So könnte die Zusammenstellung der Kontrollgruppe mit ein Grund dafür gewesen sein, dass keine signifikanten Unterschiede zur HS ausgemacht werden konnten.

#### **4.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so gewählt, dass möglichst viele Patienten mit einer HH bzw. NH aufgenommen und statistisch ausgewertet werden konnten. Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Sonographie. Deshalb wurden nur Patienten eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum eine sonographische Untersuchung erhalten haben. Neben den sonographischen Aspekten wurden noch weitere Fragen bezüglich Epidemiologie, Klinik, Labor und Therapie bearbeitet. Dementsprechend waren das Datum der Erstdiagnose sowie die Art der Mutation ebenso essenziell für die Bearbeitung der Fragestellungen.

Der zeitliche Unterschied zwischen Sonographie und Labor wurde auf  $\pm 14$  Tage und zwischen Sonographie und CT bzw. MRT auf  $\pm 28$  Tage festgesetzt. Damit

sollten auf der einen Seite möglichst viele Kombinationen berücksichtigt werden, auf der anderen Seite sollte der zeitliche Faktor auf körperliche Veränderungen möglichst gering gehalten werden.

### 4.3 Epidemiologische Daten

Als Erkrankungsalter der HH wird in der Literatur ein Alter von 30 – 50 Jahren angegeben (Brissot et al., 2018). Im Tübinger Patientenkollektiv lag das mittlere Alter bei Erstdiagnose bei 48,3 Jahren. Allerdings wurde ein hoher Anteil an weiblichen Patienten mit 31,6 % (24/76) beobachtet (Verhältnis Männer zu Frauen: ca. 2,2:1). Bei Frauen manifestiert sich die HH seltener und später als bei Männern (Brissot et al., 2018). Nach Allen et al. (2008) wird die C282Y-Mutation bei 28,4 % der Männer und bei 1,2 % der Frauen klinisch manifest, wodurch ein Verhältnis von ca. 23,6:1 (Männer zu Frauen) entsteht. Üblicherweise sind bei der *HFE*-Gen assoziierten HH vor allem Männer im Alter von 30 – 40 Jahren betroffen (Brissot et al., 2018). Bedingt durch die Menstruation manifestiert sich bei Frauen die HH normalerweise erst nach Eintreten der Menopause (Crownover and Covey, 2013). Wodurch die Verschiebung im Geschlechterverhältnis entstanden ist, lässt sich nicht eindeutig zurückverfolgen. Allerdings sind ebenso Patienten berücksichtigt, die lediglich biochemische Auffälligkeiten hatten. Nach Adams et al. (2005) und Allen et al. (2008) wird die HH in 75 % bei Männern und in 50 % bei Frauen biochemisch auffällig. Somit entsteht ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,5:1.

Im Vergleich zur erwachsenen Kontrollgruppe sind Geschlechterverteilung und das durchschnittliche Alter bei initialer Sonographie am UKT ähnlich.

Auffällig ist, dass 4 Kinder mit HH aufgenommen wurden. Dafür kann es verschiedene Gründe geben. Zum einen kann die *HFE*-Gen assoziierte HH auch im Kindesalter auftreten (Delatycki et al., 2004). Zum anderen kann eine juvenile Hämochromatose (Typ 2) durch eine Mutation im *HJV*- oder *HAMP*-Gen vorliegen. Diese führt üblicherweise vor dem 20. Lebensjahr zur Manifestation (Bardou-Jacquet and Brissot, 2014). Für beide Erkrankungen stellt das Universitätsklinikum eine Anlaufstelle dar.

Feldman and Whittington (2013) geben für die NH ein Erkrankungsalter von 18 Wochen nach der Gestation bis zu 3 Monaten nach der Geburt an. Dies konnte in der neonatalen HS mit einem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose von 19,8 Tagen bestätigt werden. Zur Geschlechterverteilung liegen in der Literatur keine Daten vor.

#### **4.4 Klinische Daten**

Bezogen auf die HH konnten in Tübingen am häufigsten, wie auch in der Literatur angegeben, Arthropathien und Fatigue beobachtet werden (Tabelle 15) (Adams et al., 2005, Gasser et al., 2014).

Schwerwiegende Erkrankungen wie die Leberzirrhose werden heutzutage aufgrund besserer Diagnostik nur noch selten gesehen (Pietrangelo, 2010). Dennoch konnten in der erwachsenen HS bei 15,8 % (12/76) eine Leberzirrhose, bei 9,2 % (7/76) ein HCC und bei 18,4 % (14/76) ein Diabetes Mellitus beobachtet werden. Vor der Möglichkeit der Typisierung des *HFE*-Gens konnten bei 57 – 94 % der Patienten eine Leberzirrhose und bei 6 – 55 % ein Diabetes Mellitus festgestellt werden (Niederau et al., 1985, Edwards et al., 1980, Milder et al., 1980). Aktuelle Prävalenzen für die Leberzirrhose liegen bei 14,2 % und für den Diabetes Mellitus bei 21,9 % (O'Sullivan et al., 2008). Für das HCC bei Patienten mit HH wird eine Häufigkeit von 8 – 10 % angegeben (Kew, 2014). Demzufolge entsprechen die Häufigkeiten in Tübingen, den in der Literatur angegebenen Werten.

Für die Leberzirrhose, das HCC sowie für Arthropathien erfolgte die Erstdiagnose bzw. Erstmanifestation vor der Erstdiagnose der HH. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die HH noch immer ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild ist, wodurch zunächst deren Komplikationen erkannt werden (Bacon et al., 2011).

In der erwachsenen Kontrollgruppe kann ein ähnlicher Anteil schwerer Erkrankungen beobachtet werden (HCC mit 5,5 %; 5/91; Leberzirrhose mit 18,7 %;

17/91; Diabetes Mellitus mit 19,8 %; 18/91). Dies ist wohl auf die Zusammenstellung des Vergleichskollektivs zurückzuführen (vgl. Kapitel 4.1). In etwa ein Viertel der Kontrollgruppe (25,3 %; 23/91) hatte eine hämatologische Vorerkrankung. So ist eine sekundäre Hämochromatose häufig auf hämatologische Erkrankungen durch erhöhte intestinale Absorption oder durch häufige Bluttransfusionen zurückzuführen (Cullis et al., 2018).

## **4.5 Diagnostik**

### **4.5.1 Bildgebung**

Hauptziel der Studie war es, sonographische Zeichen der HH bzw. NH zu ermitteln. Bezogen auf diese Fragestellung konnten zwischen der erwachsenen HS und der erwachsenen Kontrollgruppe bei initialer Sonographie am UKT hinsichtlich der Kategorien keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden. Dies könnte zum einen auf die Zusammenstellung der Kontrollgruppe mit einem Leberzirrhoseanteil von 18,7 % (17/91) (Tabelle 15) und zum anderen auf die Anpassung des Signifikanzniveaus zurückzuführen sein. So waren vor der Adjustierung 5 Hypothesen signifikant (vgl. Kapitel 8.1).

Allerdings findet sich bisher nur wenig Literatur zu sonographischen Veränderungen bei Patienten mit HH (Barreiros et al., 2014). So konnte gezeigt werden, dass bei initialer Sonographie 48,7 % (37/76) der Patienten Zeichen der Leberzirrhose aufwiesen (Tabelle 16). Diese Erkrankung stellt eine Komplikation der HH dar (Kowdley et al., 2019, Fitzsimons et al., 2018, Bacon et al., 2011). Des Weiteren konnte bei mehr als der Hälfte der HH-Patienten (57,9 %; 44/76) sonographische Zeichen der Steatosis hepatis beobachtet werden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die HH eine sekundäre Ursache einer Steatosis hepatis sein kann (Keitel et al., 2020, Ye et al., 2016, Powell et al., 2005). Außerdem führt die C282Y/H63D-Mutation nur in Kombination mit Begleiterkrankungen wie einer Steatosis hepatis zur Eisenüberladung (Walsh et al., 2006). Somit könnten die sonographischen Zeichen der Leberzirrhose und der Steatosis hepatis als unspezifische Zeichen der HH gedeutet werden.

Die nach Barreiros et al. (2014) beschriebenen sonographischen Zeichen konnten zum Teil bestätigt werden. So war die häufigste sonographische Variable in der erwachsenen HS ein echoreiches Leberparenchym (56,6 %; 43/76) (Tabelle 17). Allerdings konnte die in der Literatur häufig beschriebene Hepatomegalie nur bei 9,2 % (7/76) nachvollzogen werden (Barreiros et al., 2014, McElroy, 2009). Ein möglicher Grund dafür könnte die Untersucherabhängigkeit der Sonographie darstellen. In Anbetracht des retrospektiven Studiendesigns wurden solche Einflussfaktoren nicht überprüft.

Die HH kann auch zu einer Eisenakkumulation des Pankreas führen (Pelusi et al., 2016). Eine direkte Eisentoxizität gegenüber den pankreatischen  $\beta$ -Zellen wird angenommen, wodurch eine verminderte Insulinsekretion resultiert (Utzschneider and Kowdley, 2010). Bei 20,9 % (10/48) der HH-Patienten konnten sonographische Parenchymveränderungen des Pankreas festgestellt werden (Tabelle 17). Ob diese nun auf die Eisentoxizität zurückzuführen ist bleibt unklar.

Bei Betrachtung der sonographischen Variablen (Tabelle 17) zeigt sich, dass in der Kontrollgruppe wesentlich häufiger der sonographische Verdacht einer Leberzirrhose geäußert wurde als in der erwachsenen HS (HS: 3,9 %; 3/76; Kontrollgruppe: 15,4 %; 14/91). Somit scheint die Leberzirrhose in der Kontrollgruppe überrepräsentiert. Dies bestätigt, dass sich in der Kontrollgruppe nicht nur falsch kodierte Patienten befanden.

Bezogen auf die Laufzeit konnte eine nicht signifikante Häufung der sonographischen Zeichen der Leberzirrhose in den Gruppen mit einer HH-Laufzeit von 0 – 5 Jahren (Gruppe B) und 5 - 10 Jahren (Gruppe C) beobachtet werden (Tabelle 18) ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,022$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 1,000$ ). Eine lange Dauer der Eisenexposition der Leber kann eine Leberfibrose begünstigen (Olynyk et al., 2005). Auffallend ist, dass Gruppe D mit der längsten Laufzeit ( $\geq 10$  Jahre) am wenigsten sonographische Zeichen der Leberzirrhose aufweist. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass für die Aufteilung der Laufzeitgruppen lediglich die Zeit zwischen Erstdiagnose der HH und initialer Sonographie als Maßstab

verwendet wurde und andere Faktoren wie die Dauer der Phlebotomie nicht berücksichtigt wurden. Dadurch könnte die Häufung rein zufällig entstanden sein. Aufgrund der kleinen Fallzahl ( $n = 76$ ) wurden keine weiteren Unterteilungen in Kombination mit der Laufzeit angewendet.

Im zeitlichen Verlauf konnte für die Zeichen der Leberzirrhose und die Zeichen der Steatosis hepatis ein leicht ansteigender Trend beobachtet werden (Abbildung 4 und Abbildung 5). Die HH kann für beide Erkrankungen eine sekundäre Ursache darstellen (Keitel et al., 2020, Bacon et al., 2011). Somit könnte der leichte Anstieg dieser Erkrankungen einen Progress der HH darstellen. Im zeitlichen Verlauf nimmt jedoch der Anteil der Patienten mit vorhandener Sonographie von initial 76 auf 2 im letzten Jahr ab (Tabelle 19). Dadurch werden Einflüsse einzelner Patienten gegen Ende relativ groß. Des Weiteren wird Patienten mit HH bedingter Leberzirrhose ein halbjährliches HCC-Screening empfohlen (Fitzsimons et al., 2018, European Association for the Study of the Liver, 2010). Dies könnte ebenfalls zu einer Überrepräsentation der Zeichen der Leberzirrhose im zeitlichen Verlauf führen. Aufgrund der inhomogenen Verteilung der Sonographien konnten zwischen erwachsener HS und Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf keine Testungen auf statistische Unterschiede erfolgen.

Für den Vergleich zwischen MRT bzw. CT mit der Sonographie wurde Cohens Kappa als Maß für die Urteilsübereinstimmung angewendet. Hier konnte vor allem für die fokalen Leberläsionen sowohl zwischen MRT und Sonographie (Cohens Kappa  $K = 1,000$ ) als auch zwischen CT und Sonographie (Cohens Kappa  $K = 0,833$ ) eine hohe Übereinstimmung ermittelt werden (Tabelle 20 und Tabelle 21). Diesem Ergebnis wird allerdings keine große Gewichtung gegeben, da zum einen die Fallzahlen für beide Untersuchungen sehr gering sind (MRT  $n = 10$ ; CT  $n = 12$ ). Zum anderen misst Cohens Kappa lediglich die Übereinstimmung und gibt keine Informationen über die Richtigkeit der Verfahren (Kwiecien et al., 2011). Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Sonographie in Bezug auf die HH war nicht möglich, da die Eisenüberladung aufgrund physikalischer Limitationen in der Sonographie nicht erkannt werden kann (Brissot et al., 2018).

In der Gruppe der Kinder mit HH konnte im gesamten Beobachtungszeitraum nur in einer sonographischen Untersuchung eine Hepatomegalie beobachtet werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass sich in dieser Altersgruppe noch keine Organmanifestationen entwickelt haben. Vor dem 40. Lebensjahr wird eine HH selten symptomatisch (Crownover and Covey, 2013).

Die Neugeborenen mit NH zeigten in fast allen initialen Sonographien am UKT Zeichen der Leberzirrhose (80,0 %; 4/5) (Tabelle 22). Zusätzlich wurden bei jeweils 3 der 5 Patienten (60,0 %) als häufigste sonographische Zeichen der Leberzirrhose Aszites und ein abgerundeter Leberrand festgestellt (Tabelle 23). In den meisten Fällen der NH kann eine Leberzirrhose beobachtet werden (Ekong et al., 2008, Taylor and Whittington, 2016). Die sonographischen Zeichen der Leberzirrhose könnten bei Neugeborenen als Hinweis auf eine NH gewertet werden.

Ein persistierender offener Ductus venosus, wie in der Literatur beschrieben, konnte bei keinem der 5 Patienten mit NH beobachtet werden (Oddone et al., 1999, Tsai et al., 2009). Es fiel jedoch eine Thrombose im Bereich des Ductus venosus bei einem Patienten auf (Tabelle 23). Nach Tsai et al. (2009) wird der offene Ductus venosus als Zeichen einer portalen Hypertension gewertet. Andere Zeichen der portalen Hypertension konnten in Tübingen jedoch beobachtet werden. So waren je einmal eine rekanalisierte V. umbilicalis und nicht näher bezeichnete portocavale Anastomosen und zusätzlich direkt eine portale Hypertension in der neonatalen HS dokumentiert. Die Relevanz dieser Zeichen bei der NH bleibt unklar.

#### **4.5.2 Labor**

Im Rahmen einer HH können das SF und die TfS erhöht sein (Kowdley et al., 2019, Bacon et al., 2011). Diese Konstellation konnte auch in Tübingen beobachtet werden (Tabelle 24). Dabei lag das durchschnittliche SF mit 74 µg/dl (♂) bzw. 30 µg/dl (♀) und die durchschnittliche TfS mit 55 % (♂) bzw. 61 % (♀) über den Referenzwerten. Des Weiteren können bei der HH durch Schädigung



der Hepatozyten die Transaminasen erhöht sein (Kwo et al., 2017). Im Tübinger Kollektiv waren die Transaminasen normwertig. Allerdings konnte eine Erhöhung der GGT mit im Mittel 94 U/l (♂) bzw. 51 U/l (♀) beobachtet werden. Andere Cholestase-Parameter wie die AP oder das gesamte Bilirubin waren nicht erhöht. Eine isolierte Erhöhung der GGT kann im Rahmen eines Alkoholismus auftreten (Kwo et al., 2017). In Tübingen wurde bei 6,6 % (5/76) der HH-Patienten ein Alkoholmissbrauch dokumentiert (Tabelle 15). Dieser Anteil kann die isolierte Erhöhung nicht ausreichend erklären. Allerdings fällt auf, dass die GGT in beiden Geschlechtern eine hohe Spannweite aufweist (♂: 8 – 1365 U/L; ♀: 10 – 217 U/l). Der Mittelwert als Lageparameter ist anfällig für Ausreißer. Wahrscheinlich ist die isolierte Erhöhung zufällig entstanden, da bei Betrachtung des Medians die GGT-Werte bei beiden Geschlechtern im Referenzbereich liegen (♂: 42 U/l; ♀: 23 U/l).

Zusätzlich wurde die erwachsene HS hinsichtlich eines SF-Werts < bzw. >100 µg/dl und hinsichtlich einer TfS < bzw. >45 % unterteilt (Tabelle 27 und Tabelle 28). Hierbei wurden die initialen Sonographien verglichen. Nach Allen et al. (2008) und Powell et al. (2006) nimmt bei C282Y-homozygoten Patienten ab einem SF-Wert >100 µg/dl das Risiko für die Leberzirrhose und für das HCC zu. Bei initialer Sonographie am UKT konnte gezeigt werden, dass bei einem SF >100 µg/dl auffällige sonographische Leberveränderungen bei fast allen Patienten vorkamen (90,9 %; 10/11). Darüber hinaus wurden bei 72,7 % (8/11) sonographische Zeichen der Leberzirrhose festgestellt. Im Falle der Unterteilung anhand der TfS konnten zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede festgestellt werden. Allerdings ist hier anzumerken, dass die Sonographie lediglich Hinweise auf Erkrankungen wie eine Leberzirrhose geben kann und somit die Bewertung der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist.

Im Beobachtungszeitraum kann für das mittlere SF in der Gruppe der erwachsenen Patienten mit HH ein fallender Verlauf dargestellt werden (Abbildung 7). Das SF ist als Eisenspeicherprotein ein Marker für den Eisenhaushalt des Körpers (Cullis et al., 2018). Deswegen wird es für die Therapiesteuerung bei der

HH verwendet (Kowdley et al., 2019). Der fallende Verlauf kann sich durch die Einleitung einer adäquaten Therapie erklären lassen.

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der TfS fällt ein periodisch schwankender Verlauf auf (Abbildung 8). Die TfS setzt sich aus Plasmaeisen und Transferrin zusammen und stellt somit einen Marker für den Eisenmetabolismus dar (Elsayed et al., 2016). Das Plasmaeisen unterliegt täglichen Schwankungen, die sich somit auch auf die TfS auswirken (Sinniah et al., 1969). Dadurch könnte sich der schwankende Verlauf der TfS erklären lassen. Möglich wäre auch eine Überrepräsentation von Patienten mit hoher bzw. niedriger TfS, so dass eine Schwankung im zeitlichen Verlauf entsteht. Die Anzahl der vorhandene TfS nimmt im zeitlichen Verlauf stark ab (Tabelle 29), wodurch einzelne Patienten einen größeren Einfluss haben.

In der Gruppe der Kinder mit HH wurden ebenfalls eine SF-Erhöhung mit durchschnittlich 28 µg/dl (♂) und eine Erhöhung der TfS mit durchschnittlich 70 % (♂) beobachtet (Tabelle 25). In einer polnischen Studie mit 100 Kindern mit einer *HFE*-Genmutation wurden erhöhte SF-Werte und erhöhte TfS im Vergleich zum Wildtyp festgestellt. Dabei hatten vor allem männliche Träger des *HFE*-Gens höhere Werte als weibliche (Kaczorowska-Hac et al., 2017). Allerdings gibt es nur wenig Literatur zu biochemischen Veränderungen bei Kindern mit *HFE*-Genmutation. Dies liegt wohl daran, dass nach Leitlinien zunächst die Eltern getestet werden sollten und sofern dies nicht möglich ist, sollte die Typisierung des *HFE*-Gens aufgrund einer seltenen Manifestation in der Kindheit auf die späte Jugend hinausgezögert werden (Delatycki et al., 2004, Kowdley et al., 2019).

Die NH kann mit dem typischen laborchemischen Bild eines Leberversagens mit Hypalbuminämie, Hyperbilirubinämie und erhöhtem SF sowie erhöhter TfS einhergehen (Murray and Kowdley, 2001, Feldman and Whittington, 2013, Lee et al., 2001). In Tübingen präsentierte sich das Leberversagen ebenfalls in dieser Konstellation (Tabelle 26). In der Literatur wird außerdem beschrieben, dass die Transaminasen üblicherweise erniedrigt sind (Feldman and Whittington,

2013, Murray and Kowdley, 2001, Knisely et al., 2003). Nach Murray and Kowdley (2001) liegt dies am Verlust der Hepatozyten. Im Gegensatz dazu konnte in Tübingen eine Erhöhung der Transaminasen beobachtet werden. Dies könnte wohl an unterschiedlichen Referenzwerten liegen. In dieser Arbeit werden die Referenzwerte des UKT verwendet.

### **4.5.3 Genetik**

68,4 % (52/76) der erwachsenen HH-Patienten in Tübingen waren C282Y-homozygot und 31,6 % (24/76) C282Y/H63D-compound-heterozygot. Außerdem waren 75,0 % (3/4) der Kinder mit HH C282Y-homozygot und 25,0 % (1/4) hatten die C282Y/H63D-Mutation. In der Literatur wird die Prävalenz der C282Y-Homozygotie bei der HH mit 80,6 % und die der C282Y/H63D-compound-Heterozygotie mit 5,3 % angegeben (European Association for the Study of the Liver, 2010). Damit ist die Prävalenz in Tübingen deutlich zu Gunsten der C282Y/H63D-Mutation verschoben. Diese Mutationsform führt jedoch nur mit Komorbiditäten wie bspw. einem Diabetes Mellitus, einer Steatosis hepatis oder eines Alkoholmissbrauchs zur klinisch relevanten Erkrankung (Walsh et al., 2006, Lim et al., 2004). Hier wurde allerdings keine weitere Analyse der Komorbiditäten in Abhängigkeit der Mutationsform gemacht. Der hohe Anteil der C282Y/H63D-compound-heterozygoten Patienten könnte sich dadurch erklären lassen, dass solche Komorbiditäten häufig durch Spezialisten behandelt werden und das UKT eine solche Anlaufstelle darstellt. Außerdem handelt es sich um eine kleine Stichprobe, wodurch einzelne Patienten bereits eine hohe Gewichtung haben.

Zwischen beiden Mutationsformen wurden die initialen Sonographien verglichen (Tabelle 30). Hier konnte bei 15,4 % (8/52) der C282Y-homozygoten Patienten sonographische Auffälligkeiten in der Lebergröße und bei 9,6 % (5/52) ein HCC nachgewiesen werden. In der C282Y/H63D-Gruppe wurde keine dieser Veränderungen beobachtet. Die klinische Penetranz liegt am höchsten bei der C282Y-Homozygotie (Fitzsimons et al., 2018). Am häufigsten liegt bei Patienten

mit HH und HCC eine C282Y-homozygote Mutation vor (Kew, 2014). So wurde am UKT im Zeitraum von 2005 – 2018 bei 9,2 % (7/76) der HH-Patienten das Auftreten eines HCC beobachtet (Tabelle 15). Alle Patienten waren homozygot für eine C282Y-Mutation. Demzufolge könnte das HCC in der Sonographie auf eine C282Y-Homozygotie hinweisen.

#### **4.5.4 Histologie**

In Tübingen erhielten 22,4 % (17/76) der Patienten mit HH eine leberhistologische Untersuchung. Dabei hatten 64,7 % (11/17) ein positives Ergebnis für die HH. Nach Kowdley et al. (2019) und Bacon et al. (2011) wird eine Leberpunktion zur Bestimmung des Fibrosegrads und der hepatischen Eisenkonzentration bei C282Y-homozygoten Patienten mit SF-Werten >100 µg/dl oder mit erhöhten Leberenzymen empfohlen. In dieser Arbeit wurden alle leberhistologischen Untersuchungen aufgenommen. Dementsprechend wurden auch Leberteileresektionen oder -transplantationen berücksichtigt. Dies wäre eine mögliche Erklärung des hohen Anteils an negativen histologischen Ergebnissen von 35,3 % (6/17).

Die Patienten wurden anhand ihres positiven oder negativen Ergebnisses für die HH in zwei Gruppen unterteilt und es wurden die sonographischen Untersuchungen verglichen (Tabelle 31). Hier bestand hinsichtlich aller Kategorien ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen beiden Gruppen. Demzufolge könnte angenommen werden, dass sonomorphologische Veränderungen unabhängig des leberhistologischen Ergebnisses vorkommen. Diesem Ergebnis wird allerdings keine große Gewichtung gegeben, da es sich um eine sehr geringe Fallzahl (n = 17) handelt.

Bei 60,0 % (3/5) der Patienten mit NH konnte eine Eisenakkumulation der Speicheldrüsen per Biopsie nachgewiesen werden. Die Biopsie der Speicheldrüsen stellt ein sicheres und effektives Verfahren dar, eine extrahepatische Eisenüberladung zu sichern (Smith et al., 2004). Allerdings ist die NH lediglich das häufigste Erscheinungsbild des dahinterliegenden GALD (Feldman and Whittington, 2013, Taylor and Whittington, 2016). Es gibt Fallberichte, bei denen keine

Eisenakkumulation vorlag (Tsunoda et al., 2015, Debray et al., 2012). Dies ist eine mögliche Erklärung für die beiden Patienten (40,0 %; 2/5) bei denen sich in der Speicheldrüsenbiopsie keine Eisenüberladung präsentierte.

#### **4.6 Therapie**

In der Therapie der HH hat sich die Phlebotomie bewährt (European Association for the Study of the Liver, 2010, Kowdley et al., 2019). Das Gesamtüberleben kann durch eine adäquate Phlebotomie deutlich gesteigert werden (Milman et al., 2001). Insgesamt waren in Tübingen 69,7 % (53/76) der erwachsenen HH-Patienten in Behandlung. Davon erhielten 98,1 % (52/53) eine alleinige Phlebotomie und 1,9 % (1/53) eine Kombination aus Phlebotomie und Chelat-Therapie (Deferipron). Die Kombinationstherapie erhielt ein Patient mit beidseitiger HH-assoziierten Eisenablagerungen des Nucleus dentatus. Eisenchelatoren können bei der HH ebenfalls effektiv sein (Cançado et al., 2015, Phatak et al., 2010). Die alleinige Therapie wird jedoch nur Patienten angeraten, die eine Phlebotomie nicht tolerieren (Adams et al., 2018).

Dementsprechend erhielten 30,3 % (23/76) der erwachsenen HH-Patienten keine Phlebotomie. Dies könnten daran liegen, dass die Phlebotomie bereits vor dem Beobachtungszeitraum (2005 – 2018) erfolgte. Es gibt demzufolge Hinweise, dass nach erfolgter Phlebotomie eine erneute Eisenüberladung über die Referenzwerte ausbleibt, auch wenn die Phlebotomie nicht weitergeführt wird (Adams et al., 1993). Zusätzlich können auch Protonen-Pumpen-Inhibitoren die Eisenabsorption verringern und sich somit auf die Phlebotomie-Rate auswirken (Hutchinson et al., 2007). Ein weiterer Anteil könnte sich durch den retrospektiven Charakter der Studie erklären lassen: Sofern keine Therapie dokumentiert war, wurde diese als nicht dokumentiert kodiert. Welche Faktoren schlussendlich zu einem Anteil von 30,3 % geführt haben, wurden in dieser Arbeit nicht weiter analysiert.

Zwischen den HH-Patienten mit Phlebotomie und den -Patienten ohne Therapie wurden die letzten sonographischen Untersuchungen verglichen (Tabelle 32).

Hier konnte bei fast allen Patienten mit Phlebotomie eine sonographisch auffällige Leber beobachtet werden (93,3 %; 14/15). Bei 80,0 % (12/15) wurden sonographische Zeichen der Leberzirrhose dokumentiert ( $p_{\text{vor Adjustierung}} = 0,003$ ;  $p_{\text{nach Adjustierung}} = 0,288$ ). Eine mögliche Erklärung für diesen hohen Anteil in der Phlebotomie-Gruppe könnte die Irreversibilität einer höhergradigen Leberzirrhose sein (Powell et al., 2016). Demgegenüber stehen Fallberichte, die von einer Regression der Leberzirrhose bei Patienten mit HH durch Phlebotomie berichten (Knauer et al., 1965, Powell and Kerr, 1970, Blumberg et al., 1988). Die Stadien der Leberzirrhosen im sonographischen Vergleich wurden nicht berücksichtigt.

60,0 % (3/5) der Patienten mit NH erhielten eine Austauschtransfusion in Kombination mit IVIG und ein Patient erhielt eine antioxidative Therapie. Die konventionelle Therapie bestand aus Chelatoren und Antioxidantien (Flynn et al., 2003). Dabei war das Ergebnis mit Überlebensrate von 10 – 20 % schlecht (Feldman and Whittington, 2013, Whittington, 2007). Nach der Entdeckung des zu Grunde liegenden alloimmunen Pathomechanismus durch Pan et al. (2010) fand ein Wechsel zur Austauschtransfusion in Kombination mit IVIG statt (Feldman and Whittington, 2013). Dadurch konnten wesentlich bessere Überlebensraten und niedrigere Lebertransplantationsraten erreicht werden (Rand et al., 2009). So benötigte keiner der Patienten, die am UKT mit Austauschtransfusion und IVIG therapiert wurden, eine Lebertransplantation. Die erste größere Studie zur besseren Überlebensrate bei der NH durch Austauschtransfusion in Kombination mit IVIG im Vergleich zur antioxidativen Therapie wurde 2009 publiziert (Rand et al., 2009). Der antioxidativ therapierte Patient erhielt seine Therapie im Jahr 2005. Somit war zu diesem Zeitpunkt der Benefit der Kombinationstherapie noch nicht bekannt. Da die Antioxidantien nicht anschlagen, wurde eine Lebertransplantation bei diesem Patienten durchgeführt.

Sowohl bei der HH als auch bei der NH stellt die Lebertransplantation die letzte Therapiestufe dar (Feldman and Whittington, 2013, Kowdley et al., 2019). In Tübingen erhielten 5,3 % (4/76) der erwachsenen Patienten mit HH und 40,0 % (2/5) der Patienten mit NH ein Lebertransplantat. Im Falle der HH wird eine

Lebertransplantation nötig, wenn im Verlauf ein HCC oder eine fortgeschrittene Leberzirrhose auftritt (Bacon et al., 2011, Kowdley et al., 2019). So wurden im Tübinger Patientenkollektiv zwei Transplantationen aufgrund einer Leberzirrhose und zwei weitere aufgrund einer Leberzirrhose mit HCC durchgeführt (Tabelle 33).

Patienten mit NH sollten frühzeitig für eine Lebertransplantation gelistet werden (Sheflin-Findling et al., 2015, Heffron et al., 2007). Nach Taylor and Whittington (2016) ist der alleinige Grund für eine Lebertransplantation in der neonatalen Phase das akute Leberversagen. In Tübingen mussten beide Patienten infolge des akuten neonatalen Leberversagens transplantiert werden (Tabelle 34).

Insgesamt ist die Fallzahl der Lebertransplantierten mit HH bzw. NH mit insgesamt vier bzw. zwei Fällen zu gering, um statistische Aussagen zu treffen. Darüber hinaus hatten nur zwei lebertransplantierte Patienten mit HH und lediglich ein Patient mit NH sowohl vor als auch nach erfolgter Lebertransplantation eine dokumentierte sonographische Untersuchung. Dementsprechend kann keine Aussage getroffen werden, inwiefern sich der sonographische Befund nach Transplantation verändert. Allerdings normalisieren sich die Hepcidin-Werte und somit der Eisenhaushalt nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HH (Bardou-Jacquet et al., 2014). Ob dies auch auf den sonographischen Befund zutrifft, kann hier nicht abschließend geklärt werden.

#### 4.7 Schlussfolgerung

In Tübingen konnte das typische Erstmanifestationsalter der HH mit 48,3 Jahre beobachtet werden. Das typische Erkrankungsalter der NH konnte bestätigt werden. Arthropathien und das Fatigue-Syndrom wurden als häufigste Symptome der HH beobachtet. Die sonographischen Zeichen der Leberzirrhose (48,7 %; 37/76) sowie der Steatosis hepatis (57,9 %; 44/76) wurden bei initialer Sonographie als unspezifische Zeichen der HH am häufigsten dargestellt (Tabelle 16). Somit sollte bei Vorliegen dieser Zeichen und erhöhten Eisenparametern wie der TfS die HH als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Zur Sicherung der HH sollte als weiterer Schritte das *HFE*-Gen bestimmt werden. Bei fast allen Patienten mit NH konnten initial sonographische Zeichen der Leberzirrhose nachgewiesen werden (80,0 %; 4/5) (Tabelle 22). So sollte bei Vorliegen solcher Zeichen die NH als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. 100 % (7/7) der HH-Patienten mit HCC waren homozygot für die C282Y-Mutation. Das HCC bei HH-Patienten in der Sonographie kann demzufolge Hinweise auf die C282Y-Homozygotie geben. Die typische Laborkonstellation der HH mit erhöhter TfS und SF sowie der NH mit laborchemischen Zeichen des akuten Leberversagens wurden nachvollzogen. Die vorherrschende Therapie der primären Form stellt nach wie vor die Phlebotomie dar. Eine Austauschtransfusion in Kombination mit IVIG könnte die Lebertransplantationsrate bei der NH senken.



## 5 Zusammenfassung

Das Hauptziel dieser Studie war es, sonographische Zeichen der hereditären Hämochromatose (HH) und der neonatalen Hämochromatose (NH) zu untersuchen. Des Weiteren sollten die Epidemiologie und die Klinik sowie der Zusammenhang zwischen sonographischen Zeichen mit der Laufzeit, der laborchemischen Konstellation, der eingelagerten Lebereisenmenge, der Veränderung unter Therapie und nach Lebertransplantation sowie der Vergleich der sonographischen Befunde mit denen der CT und MRT untersucht werden.

Hierzu wurden die Daten von 230 Patienten mit einer ICD-10-Kodierung E83.1 im Zeitraum von 2005 – 2018 aufgenommen. Es wurden 76 Erwachsene sowie 4 Kinder mit HH, 5 Neugeborene mit NH und 91 erwachsene Patienten mit einer anderen zur ICD-10-Kodierung E83.1 führenden Erkrankung wie einer sekundären Hämochromatose als Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Daten umfassten epidemiologische, klinische, diagnostische sowie therapeutische Aspekte. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm wurde durchgeführt.

In Tübingen konnte das typische Erstmanifestationsalter der HH nachvollzogen werden (48,3 Jahre). Bei 4 Kindern wurde eine HH beobachtet. Auffällig war ein hoher Frauenanteil mit einer HH (♂: 68,4 %; 52/76; ♀: 31,6 %; 24/76). Das typische Manifestationsalter der NH mit durchschnittlich 19,8 Tagen konnte ebenfalls bestätigt werden. Als häufigste klinische Symptome der HH konnten Arthropathie (39,5 % 30/76) und Fatigue (22,4 %; 17/76) nachgewiesen werden. Am häufigsten zeigten sich in der erwachsenen HH-Gruppe bei initialer Sonographie Zeichen der Leberzirrhose (48,7 %; 37/76) und der Steatosis hepatis (57,9 %; 44/76). In der Gruppe der Patienten mit NH konnten ebenfalls am häufigsten Zeichen einer Leberzirrhose (80,0 %, 4/5) beobachtet werden. Im Gegensatz zur C282Y/H63D-compound-heterozygoten Gruppe kam in der C282Y-homozygoten Gruppe das HCC (9,6 %; 5/52) in der initialen Sonographie vor. Der zeitliche Verlauf offenbarte einen leichten Anstieg der

sonographischen Zeichen der Leberzirrhose und der Steatosis hepatis in der erwachsenen HH-Gruppe. Ein Zusammenhang der durch Biopsie nachgewiesenen eingelagerten Lebereisenmenge und der Sonographie konnte nicht festgestellt werden. Im Vergleich zwischen Sonographie und CT bzw. MRT konnte eine hohe Übereinstimmung der fokalen Leberläsionen beobachtet werden (MRT: K = 1,000; CT K = 0,833). Bei den Erwachsenen sowie den Kindern mit HH und den Neugeborenen mit NH waren im initialen Labor das SF und die TfS erhöht. 69,7 % (53/76) der Patienten mit HH hatten eine Phlebotomie, davon einer in Kombination mit Eisenchelatoren. Bei den Kindern mit HH hatten 75,0 % (3/4) eine Phlebotomie. In der NH-Gruppe erhielten 60,0 % (3/5) eine Austauschtransfusion mit IVIG und ein Patient erhielt eine antioxidative Therapie. Fast alle erwachsenen HH-Patienten mit Phlebotomie wiesen sonographische Zeichen der Leberzirrhose auf (80,0 %; 12/15). 5,3 % (4/76) mit HH und 40,0 % (2/5) mit NH wurden lebertransplantiert. Nicht beantwortet werden konnte, inwieweit sich der sonographische Befund nach Lebertransplantation ändert.

Zusammenfassend können die sonographischen Zeichen der Leberzirrhose und der Steatosis hepatis beim Erwachsenen Hinweise auf die HH liefern. Bei Vorliegen dieser Zeichen mit erhöhten Eisenparametern sollte die HH als mögliche wenn auch seltene Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Das HCC im Rahmen der sonographischen Untersuchung erwachsener Patienten mit HH kann auf eine C282Y-Homozygotie hindeuten. Sofern bei Neugeborenen sonographische Zeichen der Leberzirrhose auffallen, sollte die NH bzw. der zu Grunde liegende GALD als häufigere Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Abschließend kann gesagt werden, dass die HH sowie die NH nach wie vor komplexe Krankheitsbilder darstellen und weiterhin mehrere diagnostische Modalitäten in der Erkennung dieser Krankheitsbilder eingesetzt werden müssen.

**Keywords:** Hereditary Hemochromatosis; Neonatal Hemochromatosis; GALD; Ultrasonography; Therapy; C282Y; H63D

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adams, P., Altes, A., Brissot, P., Butzeck, B., Cabantchik, I., Cançado, R., Distante, S., Evans, P., Evans, R., Ganz, T., Girelli, D., Hultcrantz, R., McLaren, G., Marris, B., Milman, N., Nemeth, E., Nielsen, P., Pineau, B., Piperno, A., Porto, G., Prince, D., Ryan, J., Sanchez, M., Santos, P., Swinkels, D., Teixeira, E., Toska, K., Vanclooster, A., White, D., Contributors & Hemochromatosis International, T. 2018. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatology International*, 12, 83-86.
2. Adams, P. C., Kertesz, A. E. & Valberg, L. S. 1993. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. *Journal of clinical gastroenterology*, 16, 207-210.
3. Adams, P. C., Reboussin, D. M., Barton, J. C., McLaren, C. E., Eckfeldt, J. H., McLaren, G. D., Dawkins, F. W., Acton, R. T., Harris, E. L. & Gordeuk, V. R. 2005. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *New England Journal of Medicine*, 352, 1769-1778.
4. Adhoute, X., Foucher, J., Laharie, D., Terrebonne, E., Vergniol, J., Castéra, L., Lovato, B., Chanteloup, E., Merrouche, W., Couzigou, P. & de Lédinghen, V. 2008. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: A prospective study. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32, 180-187.
5. Allen, K. J., Gurrin, L. C., Constantine, C. C., Osborne, N. J., Delatycki, M. B., Nicoll, A. J., McLaren, C. E., Bahlo, M., Nisselle, A. E., Vulpe, C. D., Anderson, G. J., Southey, M. C., Giles, G. G., English, D. R., Hopper, J. L., Olynyk, J. K., Powell, L. W. & Gertig, D. M. 2008. Iron-Overload-Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis. *New England Journal of Medicine*, 358, 221-230.
6. Bacon, B. R., Adams, P. C., Kowdley, K. V., Powell, L. W., Tavill, A. S. & American Association for the Study of Liver, D. 2011. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 54, 328-343.
7. Bardou-Jacquet, E. & Brissot, P. 2014. Diagnostic Evaluation of Hereditary Hemochromatosis (HFE and Non-HFE). *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28, 625-635.
8. Bardou-Jacquet, E., Morcet, J., Manet, G., Lainé, F., Perrin, M., Jouanolle, A.-M., Guyader, D., Moirand, R., Viel, J.-F. & Deugnier, Y. 2015. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *Journal of Hepatology*, 62, 682-689.
9. Bardou-Jacquet, E., Philip, J., Lorho, R., Ropert, M., Latournerie, M., Housset-Debry, P., Guyader, D., Loréal, O., Boudjema, K. & Brissot, P.

2014. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology*, 59, 839-47.
10. Barreiros, A. P., Chiorean, L., Braden, B. & Dietrich, C. F. 2014. Ultrasound in rare diffuse liver disease. *Z Gastroenterol*, 52, 1247-56.
  11. Beaton, M., Guyader, D., Deugnier, Y., Moirand, R., Chakrabarti, S. & Adams, P. 2002. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology*, 36, 673-678.
  12. Blumberg, R. S., Chopra, S., Ibrahim, R., Crawford, J., Farraye, F. A., Zeldis, J. B. & Berman, M. D. 1988. Primary hepatocellular carcinoma in idiopathic hemochromatosis after reversal of cirrhosis. *Gastroenterology*, 95, 1399-1402.
  13. Bonilla, S., Prozialeck, J. D., Malladi, P., Pan, X., Yu, S., Melin-Aldana, H. & Whittington, P. F. 2012. Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *Journal of Hepatology*, 56, 1351-1355.
  14. Brissot, P., Pietrangelo, A., Adams, P. C., de Graaff, B., McLaren, C. E. & Loréal, O. 2018. Haemochromatosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18016.
  15. Cançado, R., Melo, M. R., de Moraes Bastos, R., Santos, P. C. J. L., Guerra-Shinohara, E. M., Chiattoni, C. & Ballas, S. K. 2015. Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study. *European Journal of Haematology*, 95, 545-550.
  16. Cottier, H. & Vogt, W. 1957. Über ein der Hämochromatose vergleichbares Krankheitsbild bei Neugeborenen. *Schweiz Med Wochenschr*, 37, 39-43.
  17. Crownover, B. K. & Covey, C. J. 2013. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician*, 87, 183-90.
  18. Cullis, J. O., Fitzsimons, E. J., Griffiths, W. J., Tsochatzis, E., Thomas, D. W. & Haematology, t. B. S. f. 2018. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British Journal of Haematology*, 181, 331-340.
  19. Debray, F.-G., de Halleux, V., Guidi, O., Detrembleur, N., Gaillez, S., Rausin, L., Goyens, P., Pan, X. & Whittington, P. F. 2012. Neonatal Liver Cirrhosis Without Iron Overload Caused by Gestational Alloimmune Liver Disease. *Pediatrics*, 129, e1076.
  20. Delatycki, M. B., Powell, L. W. & Allen, K. J. 2004. Hereditary Hemochromatosis Genetic Testing of At-Risk Children: What Is the Appropriate Age? *Genetic Testing*, 8, 98-103.
  21. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. 2019. *ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 20. September 2019* [Online]. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). Available:

- <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/downloads/> Datiname: icd10gm2020syst\_referenz\_20190920.pdf [Accessed 05.07. 2020].
22. Distanto, S., Robson, K. J. H., Graham-Campbell, J., Arnaiz-Villena, A., Brissot, P. & Worwood, M. 2004. The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Human Genetics*, 115, 269-279.
  23. Durand, P., Debray, D., Mandel, R., Baujard, C., Branchereau, S., Gauthier, F., Jacquemin, E. & Devictor, D. 2001. Acute liver failure in infancy: A 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *The Journal of Pediatrics*, 139, 871-876.
  24. Edwards, C. Q., Cartwright, G. E., Skolnick, M. H. & Amos, D. B. 1980. Homozygosity for Hemochromatosis: Clinical Manifestations. *Annals of Internal Medicine*, 93, 519-525.
  25. Egawa, H., Berquist, W., Garcia-Kennedy, R., Cox, K., Knisely, A. S. & Esquivel, C. O. 1996. Rapid development of hepatocellular siderosis after liver transplantation for neonatal hemochromatosis. *Transplantation*, 62, 1511-3.
  26. Ekong, U. D., Melin-Aldana, H. & Whittington, P. F. 2008. Regression of Severe Fibrotic Liver Disease in 2 Children With Neonatal Hemochromatosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 46.
  27. Elmberg, M., Hultcrantz, R., Ebrahim, F., Olsson, S., Lindgren, S., Lööf, L., Stål, P., Wallerstedt, S., Almer, S., Sandberg-Gertzén, H., Ekbom, A. & Askling, J. 2009. Increased Mortality Risk in Patients With Phenotypic Hereditary Hemochromatosis But Not in Their First-Degree Relatives. *Gastroenterology*, 137, 1301-1309.
  28. Elsayed, M. E., Sharif, M. U. & Stack, A. G. 2016. Chapter Four - Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker. In: MAKOWSKI, G. S. (ed.) *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier.
  29. European Association for the Study of the Liver 2010. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *Journal of Hepatology*, 53, 3-22.
  30. Falize, L., Guillygomarc'h, A., Perrin, M., Laine, F., Guyader, D., Brissot, P., Turlin, B. & Deugnier, Y. 2006. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*, 44, 472-7.
  31. Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W., Tsuchihashi, Z., Ruddy, D. A., Basava, A., Dormishian, F., Domingo, R., Ellis, M. C., Fullan, A., Hinton, L. M., Jones, N. L., Kimmel, B. E., Kronmal, G. S., Lauer, P., Lee, V. K., Loeb, D. B., Mapa, F. A., McClelland, E., Meyer, N. C., Mintier, G. A., Moeller, N., Moore, T., Morikang, E., Prass, C. E., Quintana, L., Starnes, S. M., Schatzman, R. C., Brunke, K. J., Drayna, D. T., Risch, N. J., Bacon, B. R. & Wolff, R. K. 1996. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics*, 13, 399-408.
  32. Feldman, A. G. & Whittington, P. F. 2013. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*, 3, 313-20.

33. Fitzsimons, E. J., Cullis, J. O., Thomas, D. W., Tsochatzis, E. & Griffiths, W. J. H. 2018. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol*, 181, 293-303.
34. Flynn, D. M., Mohan, N., McKiernan, P., Beath, S., Buckels, J., Mayer, D. & Kelly, D. A. 2003. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 88, F124.
35. Fröhlich, E., Wild, K. & Strunk, H. 2002. *Klinikleitfaden Sonographie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.*
36. Gasser, B., Courtois, F., Hojjat-Assari, S., Sauleau, E. A., Buffet, C. & Brissot, P. 2014. Hémochromatose héréditaire : circonstances de découverte et délais diagnostiques. *La Revue de Médecine Interne*, 35, 160-165.
37. Grosse, S. D., Gurrin, L. C., Bertalli, N. A. & Allen, K. J. 2018. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. *Genetics in Medicine*, 20, 383-389.
38. Heffron, T., Pillen, T., Welch, D., Asolati, M., Smallwood, G., Hagedorn, P., Fasola, C., Solis, D., Rodrigues, J., DePaolo, J., Spivey, J., Martinez, E., Henry, S. & Romero, R. 2007. Medical and surgical treatment of neonatal hemochromatosis: Single center experience. *Pediatric Transplantation*, 11, 374-378.
39. Hermine, O., Dine, G., Genty, V., Marquet, L.-A., Fumagalli, G., Tafflet, M., Guillem, F., Van Lierde, F., Rousseaux-Blanchi, M.-P., Paliarne, C., Lapostolle, J.-C., Cervetti, J.-P., Frey, A., Jouven, X., Noirez, P. & Toussaint, J.-F. 2015. Eighty percent of French sport winners in Olympic, World and Europeans competitions have mutations in the hemochromatosis HFE gene. *Biochimie*, 119, 1-5.
40. Hollerer, I., Bachmann, A. & Muckenthaler, M. U. 2017. Pathophysiological consequences and benefits of &emph;HFE&emph; mutations: 20 years of research. *Haematologica*, 102, 809.
41. Hutchinson, C., Geissler, C. A., Powell, J. J. & Bomford, A. 2007. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut*, 56, 1291.
42. Kaczorowska-Hac, B., Luszczuk, M., Antosiewicz, J., Ziolkowski, W., Adamkiewicz-Drozynska, E., Mysliwiec, M., Milosz, E. & Kaczor, J. J. 2017. HFE Gene Mutations and Iron Status in 100 Healthy Polish Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 39.
43. Keitel, V., Vom Dahl, S. & Häussinger, D. 2020. [Secondary causes of fatty liver disease - an update on pathogenesis, diagnosis and treatment strategies]. *Dtsch Med Wochenschr*, 145, 140-145.
44. Kew, M. C. 2014. Hepatic Iron Overload and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 3, 31-40.
45. Knauer, C. M., Gamble, C. N. & Monroe, L. S. 1965. The Reversal of Hemochromatotic Cirrhosis by Multiple Phlebotomies: Report of a case. *Gastroenterology*, 49, 667-671.

46. Knisely, A. S., Mieli-Vergani, G. & Whittington, P. F. 2003. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 32, 877-889.
47. Kowdley, K. V., Brandhagen, D. J., Gish, R. G., Bass, N. M., Weinstein, J., Schilsky, M. L., Fontana, R. J., McCashland, T., Cotler, S. J., Bacon, B. R., Keeffe, E. B., Gordon, F. & Polissar, N. 2005. Survival After Liver Transplantation in Patients With Hepatic Iron Overload: The National Hemochromatosis Transplant Registry. *Gastroenterology*, 129, 494-503.
48. Kowdley, K. V., Brown, K. E., Ahn, J. & Sundaram, V. 2019. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *American Journal of Gastroenterology*, 114, 1202-1218.
49. Kwiecien, R., Kopp-Schneider, A. & Blettner, M. 2011. Concordance Analysis. *Dtsch Arztebl International*, 108, 515-521.
50. Kwo, P. Y., Cohen, S. M. & Lim, J. K. 2017. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 112.
51. Lee, W. S., McKiernan, P. J. & Kelly, D. A. 2001. Serum ferritin level in neonatal fulminant liver failure. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 85, F225.
52. Lim, E. M., Rossi, E., De Boer, W. B., Reed, W. D. & Jeffrey, G. P. 2004. Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations. *Liver International*, 24, 631-636.
53. McElroy, V. 2009. Hemochromatosis: A Literature Review. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 25, 325-328.
54. McHugh, M. L. 2012. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochimica medica*, 22, 276-282.
55. McLaren, C. E., McLachlan, G. J., Halliday, J. W., Webb, S. I., Leggett, B. A., Jazwinska, E. C., Crawford, D. H. G., Gordeuk, V. R., McLaren, G. D. & Powell, L. W. 1998. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: Relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology*, 114, 543-549.
56. Milder, M. S., Cook, J. D., Stray, S. & Finch, C. A. 1980. Idiopathic Hemochromatosis, an Interim Report. *Medicine*, 59.
57. Milman, N., Pedersen, P., á Steig, T., Byg, K. E., Graudal, N. & Fenger, K. 2001. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948–1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Annals of Hematology*, 80, 737-744.
58. Morrison, E. D., Brandhagen, D. J., Phatak, P. D., Barton, J. C., Krawitt, E. L., El-Serag, H. B., Gordon, S. C., Galan, M. V., Tung, B. Y., Ioannou, G. N. & Kowdley, K. V. 2003. Serum Ferritin Level Predicts Advanced Hepatic Fibrosis among U.S. Patients with Phenotypic Hemochromatosis. *Annals of Internal Medicine*, 138, 627-633.
59. Murray, K. F. & Kowdley, K. V. 2001. Neonatal Hemochromatosis. *Pediatrics*, 108, 960.
60. Niederau, C., Fischer, R., Sonnenberg, A., Stremmel, W., Trampisch, H. J. & Strohmeyer, G. 1985. Survival and Causes of Death in Cirrhotic and in Noncirrhotic Patients with Primary Hemochromatosis. *New England Journal of Medicine*, 313, 1256-1262.

61. O'Sullivan, E. P., McDermott, J. H., Murphy, M. S., Sen, S. & Walsh, C. H. 2008. Declining prevalence of diabetes mellitus in hereditary haemochromatosis—The result of earlier diagnosis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 81, 316-320.
62. Oddone, M., Bellini, C., Bonacci, W., Bartocci, M., Toma, P. & Serra, G. 1999. Diagnosis of neonatal hemochromatosis with MR imaging and duplex Doppler sonography. *European Radiology*, 9, 1882-1885.
63. Oliveira, M., Fernandes, A., Silva, A., Moreira, R., Azevedo, A. & Da Silva, L. 1998. A case of neonatal haemochromatosis. *Acta Paediatrica*, 87, 102-104.
64. Olynyk, J. K., St Pierre, T. G., Britton, R. S., Brunt, E. M. & Bacon, B. R. 2005. Duration of hepatic iron exposure increases the risk of significant fibrosis in hereditary hemochromatosis: a new role for magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*, 100, 837-41.
65. Pan, X., Kelly, S., Melin-Aldana, H., Malladi, P. & Whittington, P. F. 2010. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology*, 51, 2061-2068.
66. Pelusi, C., Gasparini, D. I., Bianchi, N. & Pasquali, R. 2016. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39, 837-847.
67. Phatak, P., Brissot, P., Wurster, M., Adams, P. C., Bonkovsky, H. L., Gross, J., Malfertheiner, P., McLaren, G. D., Niederau, C., Piperno, A., Powell, L. W., Russo, M. W., Stoelzel, U., Stremmel, W., Griffel, L., Lynch, N., Zhang, Y. & Pietrangelo, A. 2010. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology*, 52, 1671-1779.
68. Pietrangelo, A. 2010. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, 139, 393-408.e2.
69. Porto, G., Brissot, P., Swinkels, D. W., Zoller, H., Kamarainen, O., Patton, S., Alonso, I., Morris, M. & Keeney, S. 2016. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *European Journal of Human Genetics*, 24, 479-495.
70. Powell, E. E., Ali, A., Clouston, A. D., Dixon, J. L., Lincoln, D. J., Purdie, D. M., Fletcher, L. M., Powell, L. W. & Jonsson, J. R. 2005. Steatosis Is a Cofactor in Liver Injury in Hemochromatosis. *Gastroenterology*, 129, 1937-1943.
71. Powell, L. W., Dixon, J. L., Ramm, G. A., Purdie, D. M., Lincoln, D. J., Anderson, G. J., Subramaniam, V. N., Hewett, D. G., Searle, J. W., Fletcher, L. M., Crawford, D. H., Rodgers, H., Allen, K. J., Cavanaugh, J. A. & Bassett, M. L. 2006. Screening for Hemochromatosis in Asymptomatic Subjects With or Without a Family History. *Archives of Internal Medicine*, 166, 294-301.
72. Powell, L. W. & Kerr, J. F. R. 1970. Reversal of "Cirrhosis" in Idiopathic Haemochromatosis Following Long-term Intensive Venesection Therapy. *Australasian Annals of Medicine*, 19, 54-57.



73. Powell, L. W., Seckington, R. C. & Deugnier, Y. 2016. Haemochromatosis. *The Lancet*, 388, 706-716.
74. Ramakrishna, R., Gupta, S., Sarathy, K. & Bowen, A. 2013. Phenotypic and clinical manifestations of compound heterozygous genetic haemochromatosis (CHGH): a non-invasive approach to clinical management. *Internal Medicine Journal*, 43, 254-261.
75. Rand, E. B., Karpen, S. J., Kelly, S., Mack, C. L., Malatack, J. J., Sokol, R. J. & Whittington, P. F. 2009. Treatment of Neonatal Hemochromatosis with Exchange Transfusion and Intravenous Immunoglobulin. *The Journal of Pediatrics*, 155, 566-571.e1.
76. Rombout-Sestrienkova, E., Winkens, B., Essers, B. A. B., Nieman, F. H. M., Noord, P. A. H., Janssen, M. C. H., van Deursen, C. T. B. M., Boonen, A., Reuser-Kaasenbrood, E. P. J. M., Heeremans, J., van Kraaij, M., Masclee, A. & Koek, G. H. 2016. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion*, 56, 261-270.
77. Sciard, C., Collardeau-Frachon, S., Atallah, A., Combourieu, D., Massardier, J., Heissat, S., Gaucherand, P., Guibaud, L. & Massoud, M. 2019. Prenatal imaging features suggestive of liver gestational allo immune disease. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48, 61-64.
78. Sheflin-Findling, S., Annunziato, R. A., Chu, J., Arvelakis, A., Mahon, D. & Arnon, R. 2015. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis: Analysis of the UNOS database. *Pediatric Transplantation*, 19, 164-169.
79. Sheldon, J. 1934. Haemochromatosis. *The Lancet*, 224, 1031-1036.
80. Sinniah, R., Doggart, J. R. & Neill, D. W. 1969. Diurnal Variations of the Serum Iron in Normal Subjects and in Patients with Haemochromatosis. *British Journal of Haematology*, 17, 351-358.
81. Skaife, T., Callen, P. W. & Coakley, F. 2000. Prenatal sonographic findings in fetal cirrhosis secondary to hemochromatosis. *J Ultrasound Med*, 19, 285-8.
82. Smith, S. R., Shneider, B. L., Magid, M., Martin, G. & Rothschild, M. 2004. Minor Salivary Gland Biopsy in Neonatal Hemochromatosis. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 130, 760-763.
83. Taylor, S. A., Kelly, S., Alonso, E. M. & Whittington, P. F. 2018. The Effects of Gestational Alloimmune Liver Disease on Fetal and Infant Morbidity and Mortality. *The Journal of Pediatrics*, 196, 123-128.e1.
84. Taylor, S. A. & Whittington, P. F. 2016. Neonatal acute liver failure. *Liver Transplantation*, 22, 677-685.
85. Trousseau, A. 1865. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, Baillière.
86. Tsai, A., Paltiel, H. J., Sena, L. M., Kim, H. B., Fishman, S. J. & Alomari, A. I. 2009. Neonatal hemochromatosis and patent ductus venosus: clinical course and diagnostic pitfalls. *Pediatr Radiol*, 39, 823-7.
87. Tsunoda, T., Inui, A., Kawamoto, M., Sogo, T., Komatsu, H., Kasahara, M., Nakazawa, A. & Fujisawa, T. 2015. Neonatal liver failure owing to gestational alloimmune liver disease without iron overload. *Hepatology Research*, 45, 601-605.

88. Utzschneider, K. M. & Kowdley, K. V. 2010. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nature Reviews Endocrinology*, 6, 26-33.
89. Victor, A., Elsässer, A., Hommel, G. & Blettner, M. 2010. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International*, 107, 50-56.
90. Von Recklinghausen, F. D. 1889. Über Hamochromatose. *Tageblatt der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Heidelberg*, 62, 234-235.
91. Walsh, A., Dixon, J. L., Ramm, G. A., Hewett, D. G., Lincoln, D. J., Anderson, G. J., Subramaniam, V. N., Dodemaide, J., Cavanaugh, J. A., Bassett, M. L. & Powell, L. W. 2006. The Clinical Relevance of Compound Heterozygosity for the C282Y and H63D Substitutions in Hemochromatosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4, 1403-1410.
92. Whittington, P. F. 2007. Neonatal Hemochromatosis: A Congenital Alloimmune Hepatitis. *Semin Liver Dis*, 27, 243-250.
93. Wood, J. C. 2014. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology*, 2014, 210-215.
94. Ye, Q., Qian, B. X., Yin, W. L., Wang, F. M. & Han, T. 2016. Association between the HFE C282Y, H63D Polymorphisms and the Risks of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 5,758 Cases and 14,741 Controls. *PLoS One*, 11, e0163423.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Abteilung Innere Medizin 1 unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. N. P. Malek durchgeführt.

Die Konzeption und Umsetzung der Studie erfolgten in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. E. Fröhlich als Mentor.

Sämtliche Auswertungen sowie die Aktendurchsicht wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie und nach Anleitung durch Frau Dr. phil. B. Brendel durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Fröhlich verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 03.07.2022



Fabian A. Gaus

## 8 Anhang

### 8.1 P-Werte vor und nach Adjustierung nach Bonferroni-Holm

<b>3.2.2 Sonographie der erwachsenen Hämochromatose-Stichprobe</b>		
	p-Wert vor Adjustierung	p-Wert nach Adjustierung
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	0,219	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	0,331	1,000
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	0,471	1,000
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	0,921	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	0,073	1,000
<b>HCC</b>	0,093	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	0,118	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	0,005	0,380
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0,466	1,000
<b>Lebergröße in der MCL</b>	0,508	1,000
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	0,601	1,000
<b>3.2.2.1 Sonographische Kategorien bei unterschiedlicher Laufzeit der Hämochromatose</b>		
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	0,754	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	0,798	1,000
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	0,730	1,000
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	0,022	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	0,629	1,000
<b>HCC</b>	0,578	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	0,961	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	0,221	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0,529	1,000
<b>Lebergröße in der MCL</b>	0,996	1,000
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	0,512	1,000
<b>3.2.7.1 Labor und sonographische Kategorien (Serum-Ferritin)</b>		
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	0,076	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	1,000	1,000
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	0,576	1,000
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	0,051	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	0,054	1,000
<b>HCC</b>	0,443	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	0,022	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	1,000	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0,095	1,000
<b>Lebergröße in der MCL</b>	0,968	1,000
<b>Auffällige Pankreasveränderung</b>	0,336	1,000

<b>3.2.7.1 Labor und sonographische Kategorien (Transferrin-Sättigung)</b>		
	p-Wert vor Adjustierung	p-Wert nach Adjustierung
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	0,344	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	1,000	1,000
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	0,554	1,000
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	0,514	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	0,315	1,000
<b>HCC</b>	0,396	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	0,594	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	0,286	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0,669	1,000
<b>Lebergröße in der MCL</b>	0,569	1,000
<b>Auffällige Pankreasveränderungen</b>	0,210	1,000
<b>3.2.7.3 Genetik</b>		
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	0,701	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	1,000	1,000
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	0,648	1,000
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	0,406	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	0,293	1,000
<b>HCC</b>	0,173	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	0,913	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	0,250	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0,050	1,000
<b>Lebergröße in der MCL</b>	0,088	1,000
<b>Auffällige Pankreasveränderungen</b>	0,448	1,000
<b>3.2.8 Leberhistologie</b>		
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	0,584	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	-*	-*
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	-*	-*
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	0,335	1,000
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	1,000	1,000
<b>HCC</b>	0,515	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	1,000	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	1,000	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0,584	1,000
<b>Lebergröße in der MCL</b>	0,476	1,000
<b>Auffällige Pankreasveränderungen</b>	-*	-*

\*Berechnung der Signifikanz nicht möglich

<b>3.3 Therapie</b>		
	p-Wert vor Adjustierung	p-Wert nach Adjustierung
<b>Auffällige Leberveränderung</b>	0,079	1,000
<b>Fokale Mehrverfettung der Leber</b>	-*	-*
<b>Fokale Minderverfettung der Leber</b>	1,000	1,000
<b>Zeichen der Leberzirrhose</b>	0,003	0,231
<b>Zeichen der Steatosis hepatis</b>	0,294	1,000
<b>HCC</b>	0,509	1,000
<b>Diffuse Leberveränderung</b>	0,051	1,000
<b>Fokale Leberläsion</b>	0,273	1,000
<b>Auffällige Lebergröße</b>	0,395	1,000
<b>Lebergröße in der MCL</b>	0,383	1,000
<b>Auffällige Pankreasveränderungen</b>	1,000	1,000

\*Berechnung der Signifikanz nicht möglich

## 9 Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. N. P. Malek für die Betreuung bei dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E. Fröhlich für die hervorragende Betreuung. Ohne ihn wäre diese Arbeit und die Durchführung nicht möglich gewesen. Er stand jederzeit für Fragen und Rat zur Seite.

Für die Bereitstellung des verwendeten Bildmaterials möchte ich der Abteilung Kindersonographie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Haber danken.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung dabei möchte ich mich vor allem bei Frau Dr. phil. Brendel herzlich bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während des Studiums und der Promotion stets unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt meiner Cousine, Frau Dr. rer. nat. L. Hermsdorf, für das Korrekturlesen meiner Arbeit.