Universitätsklinikum Ulm
Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Brambs

# Bestimmung der Lebereisenkonzentration per Magnetresonanztomografie - Ergebnisse bei Einsatz der Relaxationsrate R2*

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Antje Wegener
aus Hamburg

2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Freund

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Holger Cario

Tag der Promotion: 26.06.2014

Meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben,

und

Alex, der immer an mich glaubt

# Inhaltsverzeichnis

**Inhaltsverzeichnis**..... I
**Abkürzungsverzeichnis**..... III

**1. Einleitung**.....1
1.1 Eisenspeicherkrankheiten.....1
1.2 Relevanz der Eisenbestimmung.....3
1.3 Messmethoden zur Bestimmung des im Körper gespeicherten Eisens.....5
1.3.1 Biochemische Labortests.....5
1.3.2 Leberbiopsie.....5
1.3.3 Indirekte Lebereisenmessung.....6
1.4 Fragestellung.....10

**2. Material und Methoden**.....12
2.1 Studiendesign.....12
2.2 Patientenselektion.....12
2.3 MRT.....12
2.3.1 Geräte.....12
2.3.2 Untersuchung.....13
2.3.3 Auswertung der GRE-T2*-Sequenzen.....14
2.3.4 Auswertung der SE-Sequenzen.....16
2.4 Patientenbezogene Daten.....16
2.5 Statistische Methoden.....17

**3. Ergebnisse**.....20
3.1 Univariate Statistik.....20
3.1.1 Patientenkollektiv.....20
3.1.2 Klinische Parameter.....21
3.1.3 MRT.....24
3.2 Bivariate Statistik.....30
3.2.1 Bestimmung der LIC aus der Leber-R2*.....30

3.2.2 Ermittlung des Einflusses möglicher Störgrößen auf die Beziehung zwischen R2* und LIC..... 32
3.2.3 Vergleich der R2*-Messungen der Leber zwischen den beiden FAs 20° und 90°..... 38
3.2.4 Analyse der Korrelation zwischen LIC und SF..... 39
3.2.5 Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen R2 der paraspinalen Muskulatur und LIC..... 40
3.2.6 Prüfung auf Unterschiede zwischen zu inhomogenen und ausreichend homogenen T2*-Maps..... 42

**4. Diskussion**..... 47
4.1 Bisherige Resultate der nicht invasiven Lebereisenmessung..... 47
4.2 Eigene Ergebnisse..... 49
4.2.1 Patientenkollektiv..... 49
4.2.2 Klinische Parameter..... 51
4.2.3 Einsatz der R2* zur LIC-Bestimmung..... 54
4.2.4 Ergebnisse der weiteren Fragestellungen..... 60
4.2.5 Limitationen..... 62
4.3 Schlussfolgerung..... 64

**5. Zusammenfassung**..... 66

**6. Literaturverzeichnis**..... 68

**Danksagung**..... 81
**Lebenslauf**..... 82

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| 2D | zweidimensional |
| AEE | Anämie mit effektiver Erythropoese |
| AIE | Anämie mit ineffektiver Erythropoese |
| ALL | akute lymphatische Leukämie |
| AML | akute myeloische Leukämie |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| ASH | American Society of Hematology |
| BC | Körperspule (Body Coil) |
| C282Y | Cystein-282-Tyrosin-Mutation |
| CDA | kongenitale dyserythropoetische Anämie |
| CLL | chronisch lymphatische Leukämie |
| CMML | chronisch myelomonozytäre Leukämie |
| DBA | Diamond-Blackfan-Anämie |
| DIN EN | deutsche Fassung der europäischen Norm |
| FA | Flip-Winkel |
| FDA | Food and Drug Administration (Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA) |
| FOV | Sichtfeld |
| Fpn | Ferroportin |
| GDF15 | Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15 |
| GRE | Gradientenecho |
| H63D | Histidin-63-Asparagin-Mutation |
| HAMP | Hepcidin-Antimikrobielles-Peptid |
| HCC | hepatozelluläres Karzinom |
| HF | Hochfrequenz |
| HFE | High-Fe-Gen |
| HH | Hereditäre Hämochromatose |
| HVJ | Hämojuvelin |
| ISO | Internationale Organisation für Standardisierung |
| K.-Kl | Krankheitsklasse |
| KD | Krankheitsdauer |
| KI | Kontraindikationen |
| L/M | Leber-zu-Muskel |

| | |
|---|---|
| LIC | Lebereisenkonzentration |
| ln | natürlicher Logarithmus |
| LPI | labiles Plasmaeisen |
| m | männlich |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MR | Magnetresonanz |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MTA | medizinisch-technische/r Assitent/in |
| NBTI | nicht-Transferrin-gebundenes Serumeisen |
| NIDDK | Nationales Institut der USA für Diabetes, Verdauungs- und Nierenerkrankungen |
| OE | Universitätsklinikum Ulm Oberer Eselsberg |
| OF | Oberflächenspule (Phased array Multicoil) |
| PACS | Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem |
| ROI | Bereich von Interesse |
| ROS | reaktive Sauerstoffspezies |
| SCA | Sichelzellenänamie |
| SB | Universitätsklinikum Ulm Safranberg |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Spinecho |
| SEOA | sonstige Erkrankung ohne Anämie |
| SF | Serumferritin |
| SIR | Signalintensitätsverhältnis |
| SQUID | Lebersuszeptometrie (Superconducting Quantum Interference Device) |
| TA | Akquisitionszeit |
| TBI | Gesamtkörpereisengehalt |
| TE | Echozeit |
| Tf | Transferrin |
| TfR2 | Transferrin-Rezeptor-2 |
| TGA | Therapeutic Goods Administration (Arzneimittel-zulassungsbehörde Australiens) |
| TR | Repetitionszeit |
| TWSG1 | Twisted-Gastrulation-Protein |
| w | weiblich |

# 1. Einleitung:

## 1.1 Eisenspeicherkrankheiten:

Pathophysiologie:

Der menschliche Körper verfügt über keine aktiven Möglichkeiten zur Eisenausscheidung [6,22,38,80,98], sodass es bei zu hoher Zufuhr unweigerlich zu einer Eisenüberladung kommt. Diese kann alimentär, durch chronische Leber-Erkrankungen [101], regelmäßige Transfusions-Therapie bei meist angeborenen Anämien oder eine verstärkte Eisenabsorption sowohl im Rahmen ineffektiver Erythropoese als auch genetischer Mutationen auftreten [18,80,101].

Primäre Eisenspeicherkrankheiten:

Die **Hereditäre Hämochromatose** (HH) zählt mit einer Prävalenz von 2 - 5/1000 zu den häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen bei hellhäutigen Menschen [39]. Hierbei führt ein Mangel an Hepcidin, welches durch Bindung von Ferroportin (Fpn) die Eisenfreisetzung aus Enterozyten, Makrophagen und Hepatozyten hemmt, zur gesteigerten Eisenresorption und Speicherung [42]. 90 % der Patienten tragen eine homozygote Cystein-282-Tyrosin-Mutation (C282Y) im High-Fe-Gen (HFE), weitere fünf Prozent sind compound-heterozygot für eine C282Y/Histidin-63-Asparagin-Mutation (H63D) [39]. Andere seltene Mutationen betreffen Hämojuvelin (HVJ) [39], Hepcidin-Antimikrobielles-Peptid (HAMP) [39], Transferrin-Rezeptor-2 (TfR2) [16,39] oder Fpn [38,39]. Die Penetranz all dieser Mutationen ist sehr variabel [39,80,81], sodass eine Beeinflussung des klinischen Phänotyps durch genetische Zusatzfaktoren und Umweltauswirkungen sehr wahrscheinlich erscheint [38,71,80]. Die Krankheit beginnt bei den adulten Formen meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [38,39] mit unspezifischen Symptomen wie Erschöpfung, Unwohlsein, abdominalen Schmerzen und Arthralgien [38,87]. Häufig sind auch ein Transaminasenanstieg und Hepatomegalie [80,87]. Wenn die Eisenüberladung zunimmt, treten oft Herzerkrankungen wie Arrhythmien, Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathien sowie Diabetes mellitus, hypogonadotroper Hypogonadismus oder Hypothyreose im Rahmen einer Endokrinopathie und eine atypische Arthritis auf [80]. Das klassische Vollbild aus der Symptom-Trias Diabetes mellitus, Leberzirrhose und dunkle Hautpigmentierung findet man heute i. d. R. nicht mehr [87]. Die juvenile Variante zeigt einen früheren Beginn im Alter zwischen zehn und 30 Jahren mit einer schnelleren Progression, wobei hier im stärkeren Ausmaß Herz und

endokrine Organe betroffen sind [80]. Im Gegensatz zur adulten HH, bei der Männer neun Mal häufiger als Frauen erkranken, ist bei der juvenilen das Verhältnis ausgeglichen [80,87]. Die einfachste Form der HH-Therapie ist die Phlebotomie [11,87,98].

Weitere **extrem seltene Krankheiten mit angeborener Eisenüberladung** sind die neonatale Hämochromatose oder auch kongenitale Alloimmun-Hepatitis [122], die wahrscheinlich immun vermittelt [121] oder durch genetische Mutationen ausgelöst wird [70], sowie Hypotransferrinämie [56], Acoeruloplasminämie [79], Hämoxygenase-1-Defizienz [69], Divalenter-Metall-Transporter-1-Gendefekte [77] oder Ferritin-schwere-Kettenmutation [68].

Sekundäre Eisenspeicherkrankheiten***:***

Eine **alimentär** bedingte Eisenüberladung kann z. B. unter jahrelanger Eisentherapie bei verkannter Thalassämia minor [18] oder in Kombination mit genetischen Fpn-Polymorphismen wie bei der Bantu-Siderose auftreten [38,48].

Im Rahmen **chronischer Lebererkrankungen** kommt es meist zu einer reduzierten Hepcidin-Bildung, die bereits für Hepatitis C [78] sowie Leberschäden durch Porphyria cutanea tarda [2] und Alkohol [55] nachgewiesen werden konnten. Bei einer nichtalkoholischen Steatohepatitis funktioniert dagegen die Hepcidin-Anpassung an die Steigerung des Lebereisens, entsprechend mild ist hier meist die Eisenüberladung ausgeprägt [1]. Die Therapie besteht i. d. R. im Aderlass [1,2,38].

**Transfusionsbedingte Eisenüberladung** kann entstehen, wenn Patienten mit chronischer Anämie wegen einer verminderten Erythrozyten-Produktion z. B. im Rahmen einer Leukämie [80,101] oder aplastischen Anämie [101] sowie einer gesteigerten Hämolyse wie z. B. bei der Sichelzellenanämie (SCA) [80] regelmäßige Bluttransfusionen benötigen. Ein Erythrozytenkonzentrat enthält mit ca. 200 mg Eisen [22,62,65,87,89] mehr als das 100-fache der Menge, die täglich ausgeschieden werden kann [34]. Die Speicherkapazitäten der Makrophagen sind somit schnell erreicht [101] und ab einer Sättigung des Transferrins (Tf) von 75% kann nicht-Tf-gebundenes Serumeisen (NBTI) im Plasma erscheinen [18]. NBTI selbst ist wahrscheinlich nicht toxisch, sondern nur eine instabile Unterform von ihm, das sogenannte labile Plasmaeisen (LPI) [32]. Seine unkontrollierte Aufnahme durch Zellen [18,38,98] resultiert in Organschäden, die denen der HH ähnlich sind [111]. Wenn primär Makrophagen von der Eisenakkumulation betroffen sind, besteht außerdem eine höhere Infektanfälligkeit und

möglicherweise auch Krebsgefahr [80,119]. Die Phlebotomie als Therapieoption ist hier wegen der zugrunde liegenden Erkrankungen nicht sinnvoll, sodass hauptsächlich Eisenchelatoren eingesetzt werden [18,38,80].

Bei den **Anämien mit ineffektiver Erythropoese** liegt bereits intramedullär eine Apoptose [38,99,110] unreifer Erythrozytenvorläufer vor, die Anhäufung von Hämoglobinkomponenten verstärkt diese durch oxidativen Stress zusätzlich [88,93,99]. Die folgende Knochenmarksexpansion und extramedulläre Hämatopoese [93] ist mit einer vermehrten Proliferation und verringerten Differenzierung der Erythrozytenvorläufer assoziiert [99]. So besteht trotz erhöhter Erythropoese eine Imbalance zwischen Erythrozytenangebot und Bedarf [110], dessen Kompensation nicht realisierbar ist. Das infolge der Erythropoesesteigerung zunehmende Eisen kann aber nicht in Form von Hämoglobin in Erythrozyten in die Zirkulation freigesetzt werden, sondern akkumuliert ohne Funktion [43]. Dabei entsteht NTBI [38,90,93], zu dessen Aufnahme die Erythroblasten nicht fähig sind [38,75], sodass es v. a. in Hepatozyten und Myozyten in beschleunigter Weise eingelagert wird [38,42]. So ist es möglich, dass es zu einer parenchymatösen Eisenüberladung auch ohne Bluttransfusionen kommt [110]. Allerdings sind diese aufgrund der vom Körper nicht beherrschten Anämie nicht selten nötig und fördern so noch zusätzlich die Eisenvermehrung, denn trotz der resultierenden Eisenüberladung wird die erhöhte Eisenabsorption über aus den Erythroblasten stammenden Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15 (GDF15) [92,108] und das Twisted-Gastrulation-Protein (TWSG1) [109] vermittelte Hepcidin-Repression beibehalten [108]. Thalassämien sind die häufigsten Krankheiten mit einer ineffektiven Erythropoese [110], aber auch sideroblastische [80] und kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA) [18] sowie das Myelodysplastische Syndrom (MDS) [62,80] gehören zu ihnen.

Es sind mehr als 300 Mutationen bekannt [45], die in der Regel durch autosomal rezessive Vererbung zu quantitativen Störungen in der Globinkettensynthese führen können [116]. Je nachdem, ob die Alpha- oder Beta-Globinketten hiervon betroffen sind, liegt eine Alpha- oder Beta-**Thalassämie** vor [19,116].

## 1.2 Relevanz der Eisenbestimmung:

Eine Eisenbestimmung ist für die **Diagnosestellung** einer Eisenüberladung [18] notwendig, denn häufig sind deren Symptome in der Frühphase noch unspezifisch

[38,81] und werden erst bei bereits aufgetretenen Organschäden manifest, sodass eine frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten wichtig ist [101]. Auch bei der Entscheidung über einen Therapiebeginn [8,18] sowie für ein optimales **Therapiemanagement** anschließend ist die Kenntnis des Eisengehalts erforderlich [15,18,65] um Verlauf und adäquate Anpassung der Art und Dosierung [8,18] zu ermöglichen. Insbesondere eine Chelationstherapie bedarf hier einem genauen Monitoring, da die Konsequenzen ihrer Unter- als auch Überdosierung beide gleichsam toxisch sein können [84].

LPI kann aufgrund seiner katalytischen Eigenschaft als Redoxmittel verschiedenste **reaktive Sauerstoffspezies** (ROS) generieren, unter denen die Hydroxylradikale besonders reaktiv sind [52]. Der Körper benutzt eine Reihe von Abwehrmechanismen gegen oxidative Schäden wie verschiedene Enzyme, die die ROS degradieren, sowie Antioxidanzien, Reparaturprozesse und Eisenspeichermechanismen [53], bei einer Eisenüberladung wird deren Kapazität aber überschritten [38].

So kommt es in der **Leber**, dem Eisenhauptspeicherorgan [80], zur Fibrose [10,15] und Zirrhose [5,15], in fortgeschrittenen Fällen auch zur indirekten Förderung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) [15]. Dies kann bis zum Organversagen führen [101].

Im **Herz** sind für die Myozyten bereits extrem geringe Mengen an freiem Eisen toxisch [101], denn sie stören die Funktion der Atmungskette in den Mitochondrien [6,58]. Resultierende Kardiomyopathien [15], kongestives Herzversagen, Arrhythmien und Herztod sind mit fast 70 % die häufigste Todesursache bei Thalassämien [12]. Auch eine Myokardfibrose mit diastolischer Dysfunktion und verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ist im Rahmen einer Eisenüberladung möglich [74].

**Endokrine Organe** besitzen vermutlich eine intrinsische Sensitivität für Eisen [101], denn der häufigste und früheste Hinweis der toxischen Effekte einer Eisenüberladung ist eine endokrine Dysfunktion [103].

Zudem besteht ein positiver Zusammenhang zwischen erhöhtem Körpereisengehalt und **Tumorgenese** [117].

Die Akkumulation von exzessivem Eisen in Geweben ist mit einem erhöhten Risiko eines negativen **klinischen Verlaufs** in verschiedensten Krankheiten assoziiert, sowohl bei einer zugrunde liegenden Eisenspeicherkrankheit [9,15,97] als auch im Rahmen anderer Grunderkrankungen [40,47,72,113]. Es resultiert

eine gesteigerte Morbidität und Mortalität, die direkt mit dem Grad der Eisenüberladung verbunden ist [82,100].

## 1.3 Messmethoden zur Bestimmung des im Körper gespeicherten Eisens:

Übersicht:

Die Ermittlung des Gesamtkörpereisengehalts (TBI) ist *indirekt* über biochemische Labortests oder bildgebende Verfahren und die *direkte* Messung der Lebereisenkonzentration (LIC) möglich [37,101]. Da die Leber das Hauptspeicherorgan für Eisen mit 70-90% des TBI bei einer Eisenüberladung darstellt, spiegelt die LIC den TBI akkurat wieder [37]. Auch die Eisendepletion durch Chelatoren oder Phlebotomie kann in der Leber am genausten beobachtet werden [37]. Denn während die Messungen im Blut nur eine Momentaufnahme der augenblicklichen Situation darstellen, können in der Leber die Langzeitauswirkungen des Eisenstoffwechsels durch die Eisenablagerung in Form von Ferritin und Hämosiderin beobachtet werden.

### 1.3.1 Biochemische Labortests:

Zu den biochemischen Labortests zählen neben der Konzentrationsmessung von **Ferritin** im Serum oder Plasma [18,37,38,39,101,124], die in der klinischen Routine am häufigsten zur Ermittlung des Eisengehalts eingesetzt wird [124], auch die Bestimmung von LPI [38,124], Hepcidin [37], Serumeisen [39,124], Serumferritineisen [57], Tf-Rezeptor [71] und die Ermittlung der Tf-Sättigung [38,39,124] bzw. Eisenbindungskapazität [124]. Viele dieser indirekten Parameter zur Abschätzung des TBI sind für quantitative Bestimmungen bei normalem Eisengehalt oder Eisenmangel gut geeignet, versagen aber in Situationen der Eisenüberladung [37] aufgrund vielfältiger möglicher Interaktionen (s. auch Kapitel 4.2.4).

### 1.3.2 Leberbiopsie:

Über Jahre ist die quantitative spektrofotometrische Analyse [84] einer Leberbiopsieprobe die beste Methode für die direkte Messung der LIC gewesen [8,86]. Die Leberbiopsie ermöglicht zudem noch eine Beurteilung der histopathologischen Veränderungen [18] wie Fibrose [104,124] oder Zirrhose [104], die wichtige Auswirkungen auf das Überleben und eine HCC-Entwicklung

haben [104]. Allerdings sind LIC-Bestimmung und der Nachweis einer Fibrose einer relativ hohen Variabilität durch Stichprobenfehler unterworfen [101], die hauptsächlich durch die geringe Größe der Biopsie im Verhältnis zur gesamten Leber verursacht wird [28]. Diese Variabilität liegt insgesamt bei 16 bis 22 % und steigt bei Entwicklung einer Leberzirrhose auf bis zu 50 bis 80 % [28,73] sowie mit zunehmender Eisenüberladung weiter an [28]. So wird ein minimales Trockengewicht von 1 mg ohne nennenswerte Zirrhose für eine Biopsieprobe empfohlen [7]. Außerdem ist diese Prozedur teuer [101,124] und trägt ein 4,5 %iges Risiko einer schweren Blutung [112]. Die häufigste Komplikation bei einer perkutanen Leberbiopsie sind aber Schmerzen nach dem Eingriff [95] bei bis zu 84 % der Patienten [27]. Pneumothorax, Hämatothorax, Perforationen viszeraler Organe, biliäre Peritonitis, Infektionen wie Bakteriämie, Abszess oder Sepsis, Hämobilie, Neuralgie [95] und in seltenen Fällen bei transvenöser Biopsie ventrikuläre Arrhythmien sind weitere berichtete mögliche Komplikationen [67]. Dies resultiert in einer geringen Patienten-Akzeptanz [15,124] und schließt auch wegen des invasiven Charakters eine kontinuierliche Anwendung aus [15,20,65,98,104], insbesondere bei jungen Kindern.

### 1.3.3 Indirekte Lebereisenmessung:

#### 1.3.3.1 Lebersuszeptometrie (Superconducting Quantum Interference Device (SQUID)):

2001 entschied der internationale Workshop des **Nationalen Institutes für Diabetes, Verdauungs- und Nierenerkrankungen der USA (NIDDK)**, dass die magnetische Suszeptibilitätsmessung des Lebereisens als absolute quantitative Methode für die LIC-Bestimmung kalibriert und validiert ist [15]. Bei der praktischen Anwendung wird gewöhnlich die Differenzmethode eingesetzt, die den Unterschied der magnetischen Volumensuszeptibilität zwischen Thorax inklusive Leber mit dem paramagnetischen Ferritin und Hämosiderin und dem diamagnetischen Referenzmedium Wasser misst [33]. Die Änderung des magnetischen Flusses beim Absenken des Patienten innerhalb eines sehr schwachen, aber gleichmäßig graduierten Magnetfelds wird als Spannungswechsel erfasst [35,37], woraus die LIC abgeleitet werden kann. Die SQUID wurde an Feuchtgewicht-Biopsien validiert [13] und zeigte eine hohe Spezifität in der LIC-Quantifizierung [20]. Zudem wird sie gut von Patienten toleriert, was besonders wichtig bei pädiatrischen und klaustrophobischen

Patienten ist [20]. So konnte bei den meisten Kindern unter 4 Jahren wegen der offenen Gerätearchitektur [35] auf eine Sedierung verzichtet werden [30]. Ferner wird bei der SQUID das Volumen auf 20-60 $cm^3$ durch die Konfiguration der Sensoreinheit bestimmt, bei einer Biopsie werden dagegen nur ca. 0,01 $cm^3$ erfasst [35]. Auch liegt für das Verhalten der paramagnetischen Substanzen wie Ferritin und Hämosiderin im Magnetfeld mit der Magnetostatik eine exakt fundierte Theorie vor, während dies für die Wechselwirkungen des Elektron-Paramagnetismus des Ferritineisens mit der Protonenresonanz beim Kernspinmagnetismus nicht genau bekannt ist [35]. Aber da die SQUID-Untersuchung technisch sehr aufwendig [15] und teuer ist [15,124], ist sie weltweit nur sehr eingeschränkt verfügbar, in Deutschland gibt es zurzeit lediglich einen Standort [36]. Dies verhindert einen routinemäßigen Einsatz in der klinischen Praxis. Ebenso ist der Nutzen limitiert, weil nur in Leber und Milz die Eisenkonzentration gemessen wird [124].

1.3.3.2 Magnetresonanztomografie (MRT):

Funktionsweise:

In der MRT kann die Eisenkonzentration eines Gewebes durch die paramagnetischen Eigenschaften von Eisen dargestellt werden, die das Protonenresonanzverhalten beeinflussen [65]. Dieses äußert sich in einer Verkürzung der Relaxationszeiten T1, T2 und T2* [123], wobei die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht komplett verstanden werden [104]. Es wurden hierzu zwei verschiedene Theorien entwickelt, die aber auch beide gleichermaßen auf eisenüberladene Gewebe zutreffen könnten [104]. Dem einen Modell nach führt ein Austausch zwischen den Protonen von hydrierten Eisen(III)-Oxyhydroxid-Kernen der Ferritinoberfläche und denen des umgebenden Wassers zur verstärkten Relaxation [49]. Die andere Hypothese geht davon aus, dass die Diffusion von Protonen in den Magnetfeldinhomogenitäten, die v. a. durch die ungleichmäßige Verteilung des Hämosiderins in der Leber entstehen, den Signalabfall hervorruft [63].

Methoden:

Für die Bestimmung der LIC mittels MRT wurden entweder die absoluten Relaxationszeiten T2 [15,86,104] bzw. T2* [6] oder die Signalintensitäts-verhältnisse (SIR) zwischen Leber und einer Referenz basierend auf T2 [15,64,86]

oder T2* [15,41] ermittelt [8,65,98]. Da die Beziehung zwischen T1 und LIC wesentlich schwächer ist [29], wurden hierzu nur wenige Studien unternommen.

Die gewebespezifische **T2-Relaxationszeit** ist messbar bei Anwendung von **Spinecho (SE)-Sequenzen** mit langer Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE), in denen dem anregenden 90°-Impuls nach TE/2 ein 180°-Impuls folgt [98]. Dieser rephasiert die durch die Magnetfeldinhomogenitäten außer Phase geratenen Protonen wieder [65], wenn deren Einfluss vor und nach dem 180°-Impuls gleich ist, so dass lokale Magnetfeldinhomogenitäten z.B. durch eisenhaltige Moleküle das Signal wenig beeinflussen. Gradientenecho (**GRE)-Sequenzen** rephasieren dagegen per Umkehr des Frequenzkodiergradienten die außer Phase geratenen Protonen nicht, es wird nur der Effekt von äußeren Gradientenpulsen invertiert, die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten können nicht ausgeglichen werden und tragen daher zum Bildeindruck bzw. Signal bei. Man erzielt bei langer TE eine **T2***-gewichtete Aufnahme.

Durch kurze TRs verkürzt sich die Akquisitionsdauer. Dies ist möglich aufgrund des fehlenden Refokussierungspulses und Flip-Winkel (FAs) < 90° [98].

Das Auslesen der SE- und GRE-Sequenzen ist sowohl mit nur einem einzelnen als auch mit multiplen Echos pro Exzitation zur weiteren Verringerung der Messdauer möglich [125]. Die T2*-Werte bleiben bei Verwendung multipler Echos fast identisch [120], SE-Akquisitionen zeigen dagegen ein komplizierteres Verhalten [44,63].

**SIR**-Methoden wurden entwickelt, weil das MRT-Signal nicht direkt mit der LIC korreliert werden kann, sondern komparative Daten benötigt [41]. Durch die Bildung des Verhältnisses der Signalintensität der Leber zu einer Referenz werden Einflüsse auf diese, die nicht von den paramagnetischen Eigenschaften des Eisens stammen, eliminiert [65]. Als Referenz wurde die Skelettmuskulatur [8,65], Fett [8,65], das Hintergrundrauschen [8] oder ein Phantom mit einer Lösung bekannter Signalintensität verwendet [23].

Die bisher vielversprechendste Methode für die Bestimmung der LIC mittels Leber-zu-Muskel(L/M)-SIRs wurde laut St. Pierre et al. von Gandon et al. 2004 entwickelt [104]. Sie erarbeiteten einen Algorithmus aus fünf verschiedenen GRE-Sequenzen mit zunehmender T2-Wichtung [41].

**Relaxation**smethoden bestimmen die absoluten T2- oder T2*-Zeiten bzw. deren Reziprokwerte, die Relaxationsraten R2 oder R2*. Es gibt (noch) keinen Konsensus, welche von ihnen am besten für die LIC-Messung geeignet ist [8,26].

Im klinischen Alltag wird bereits das etablierte Verfahren von St. Pierre et al. [104] (FerriScan®) erfolgreich eingesetzt. 2005 entwarfen sie in ihrer Studie durch die Untersuchung der Korrelation zwischen Biopsie-LIC und Leber-R2 eine Kalibrationskurve für die Umrechnung der R2 in die LIC in einem Bereich von 0,3 bis 42,7 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [104]. Dabei wurden für die R2-Ermittlung der Leber mehrere T2-gewichtete Single-SE-Sequenzen mit verschiedenen TEs eingesetzt, deren verwendete Parameter denen der SE-T2-Sequenzen in **Tabelle 2** (Kapitel 2.3.2) entsprechen [104]. Die Validierung dieser Methode wurde 2010 von St. Pierre et al. auf der 52. Versammlung der American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition vorgestellt [105].

Nachteile und Kontraindikationen (KI) der MRT:

Das bei der MRT verwendete starke Magnetfeld wirkt auf ferromagnetische Gegenstände anziehend, sodass alle Implantate mit diesen Materialeigenschaften sowie Metallsplitter in kritischen Lokalisationen Kontraindikationen für eine MRT darstellen [59,114]. Auch lose Metallobjekte in der Nähe des Magnetresonanz(MR)-Gerätes sind potenzielle Gefahrenquellen [59,114]. Außerdem können interne elektrische Geräte wie Herzschrittmacher oder Defibrillatoren sowie Cochlea-Implantate in ihrer Funktion durch die Wechselwirkungen mit dem Magnetfeld gestört werden [59,114]. Bei Patienten mit schwerer Klaustrophobie und denen, die nicht ohne Bewegungen längere Zeit liegen können wie z. B. jungen Kindern, kann eine Sedierung oder Narkose für die Untersuchung notwendig sein [114]. Eine Schwangerschaft im ersten Trimenon stellt eine relative Kontraindikation dar, weil die Erfahrungen zur Wirkung auf den Feten noch begrenzt sind [59]. Schließlich ist eine Erwärmung durch die elektromagnetische Hochfrequenz-Strahlung möglich und durch den Wechsel der Magnetfeldgradienten kommt es zur Lärmentwicklung [59,114]. Eine mögliche Stimulation peripherer Muskeln und Nerven durch sehr schnelle Gradientenwechsel wird durch strenge Kontrollsysteme in der klinischen Patientenuntersuchung verhindert [59,114].

Eine weitere Einschränkung stellen die Variationen im Feucht-zu-Trockengewicht-Konversionsfaktor dar, die die Kalibration und Validation der LIC-Messung durch die MRT mittels LIC-Bestimmung aus Lebertrockenbiopsien beeinträchtigen [18,37]. Zusätzlich wird die Übereinstimmung zwischen MRT- und

Biopsieeisenermittlung durch die Heterogenität der Eisenablagerungen in der Leber negativ beeinflusst [123].

Da das MR-Signal neben den Gewebeeigenschaften aber ebenfalls von vielen Akquisitionsvariablen abhängig ist, kann die LIC nur indirekt aus ihm bestimmt werden [41].

Auch ist die Suche nach der optimalen MRT-Methode zur LIC-Abschätzung noch immer nicht abgeschlossen um Präzision, Wiederholbarkeit und den detektierbaren LIC-Bereich zu verbessern [65].

Vorteile der MRT:

Die MRT bietet das akkurateste weit verfügbare Bildgebungsverfahren zur LIC-Messung [124]. Zwei Studien mit unterschiedlichen MRT-Techniken haben bereits die Exaktheit dieser Methode in großen Patientengruppen validiert [96]. Da sie nichtinvasiv ist [124] und auch keine bekannten schädigenden Wirkungen besitzt [114], weist sie eine hohe Patientenakzeptanz auf [123] und ermöglicht beliebig viele Wiederholungen der Messung, resultierend in einer verbesserten Überwachung des Therapieverlaufs [123]. Im Prinzip ist die Beurteilung der Gewebeeisenkonzentration in allen Organen, die von einer Eisenüberladung auch während einer adäquaten Chelation [124] betroffen sein können, möglich [65,98]. Außerdem erlaubt sie die Bewertung einer transversalen Schicht der gesamten Leber und die Signalintensitätsmessungen in Bereichen von Interesse (ROIs) beinhalten größere Gewebevolumina als bei einer Biopsie [41]. Deshalb wird vermutet, dass die MRT eine höhere Reliabilität hätte, insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose [41].

## 1.4 Fragestellung:

Die MRT bietet eine nichtinvasive, weit verfügbare und verlässliche Möglichkeit zur Bestimmung der LIC, deren regelmäßige Kenntnis für eine optimale Therapieüberwachung von Eisenspeicherkrankheiten unerlässlich ist [18]. Im klinischen Alltag wird hierfür bereits die etablierte MRT-Methode von St. Pierre (FerriScan®) erfolgreich eingesetzt, jedoch benötigen die dabei verwendeten SE-Sequenzen eine relativ lange Akquisitionsdauer [104]. Daraus folgen Bewegungs- und Atmungsartefakte [6,65,98]. Zusätzlich kann die Auswertung der Daten nur zentral erfolgen [104]. Das in Australien ansässige Unternehmen erfordert die Zusendung der Daten per Internet, diese werden dann vor Ort ausgewertet [104].

Hierdurch entstehen weitere Kosten [18] und eine zusätzliche Verzögerung der Diagnose [26].
Die von Gandon et al. entwickelte MRT-Methode basiert auf der Akquirierung von GRE-Sequenzen [41]. Sie ermöglicht somit eine wesentliche Verkürzung der Untersuchungszeit und eine selbstständige internetbasierte Analyse direkt durch den Radiologen vor Ort [96]. Bisherige Studien zur Verwendung von GRE-Sequenzen zeigten jedoch eine gewisse Ungenauigkeit, die mit steigender LIC zunahm, allerdings wiesen sie nur kleine Fallzahlen auf oder setzen wie Gandon et al. SIR-Techniken ein [6,41,54,96,123].

Hauptzielgröße dieser Arbeit ist deshalb die Frage, ob durch Messung der Relaxationsrate R2* eine ausreichend präzise Ermittlung der LIC über den gesamten klinisch relevanten Rahmen realisierbar ist. Dazu soll eine Kalibrationskurve aus der Umkehrfunktion der Regressionsvorschrift von R2* zur FerriScan®- LIC generiert und die resultierenden LIC-Werte aus R2* mit denen des als Referenz dienenden FerriScan®-Verfahrens verglichen werden.

Des Weiteren soll untersucht werden ob evtl. bestimmte Ursachen für eine mögliche Abweichung zwischen den LICs der beiden MRT-Verfahren wie z. B. die Grunderkrankung existieren.
Die R2*-Messungen sollen zusätzlich jeweils mit einem 20°- und einem 90°-FA durchgeführt und verglichen werden, um den unterschiedlichen Ernst-Winkeln bei verschiedenen Geweberelaxationszeiten gerecht zu werden. So müsste bei kurzer T2* (und T1) der große, für lange T2* (und T1) dagegen der kleine FA besser geeignet sein.
Außerdem soll die Korrelation der LIC mit der aktuellen Serumferritin(SF)-Konzentration analysiert werden, da diese häufig als Routineparameter für die Therapieüberwachung im klinischen Alltag dient.
Schließlich soll bei allen Probanden auch R2* der paraspinalen Muskulatur bestimmt werden, um dessen Wert als Referenz bei den SIR-Methoden zu überprüfen.

## 2. Material und Methoden:

### 2.1 Studiendesign:

Im Rahmen dieser retrospektiven, verbundenen Querschnittsstudie sollte vorrangig die R2* als ausreichend präzises Instrument zur LIC-Bestimmung untersucht werden. Als Referenzstandard dienten die von FerriScan® der Firma Resonance Health (Claremont, Australien) generierten LIC-Werte. Neben den für die FerriScan® nötigen SE-Sequenzen waren in derselben Untersuchung schnelle GRE-Sequenzen akquiriert worden, die zur Berechnung der T2* und R2* herangezogen werden konnten.

### 2.2 Patientenselektion:

Eingeschlossen wurden alle Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 1.3.2008 bis zum 1.3.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten haben. Weitere Einschlusskriterien waren die Verwendbarkeit der akquirierten Sequenzen für FerriScan®, die Erhebung beider FAs und das Vorhandensein der Bilddaten im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS) IMPAX der Firma Agfa (Mortsel, Belgien). Von Patienten, bei denen im Verlauf mehrere MRTs zur LIC-Abschätzung während der Studiendauer stattfanden, konnte aufgrund der Notwendigkeit von unabhängigen Daten für die anschließende Regressionsanalyse nur eine MRT verwendet werden. Generell wurde hier die erste MRT im Intervall genutzt. So entsprach ein Patient und nicht jede MRT genau einer Untersuchungseinheit, um auszuschließen, dass charakteristische Eigenschaften des Patienten die MRT beeinflussen konnten.

### 2.3 MRT:

#### 2.3.1 Geräte:

Die MRT-Untersuchung wurde am Universitätsklinikum Ulm Safranberg (SB) an einem MAGNETOM Symphony (Siemens Medical, Erlangen), am Universitätsklinikum Ulm Oberer Eselsberg (OE) an einem MAGNETOM Avanto (Siemens Medical, Erlangen) durchgeführt. Beide MR-Tomografen besitzen eine Feldstärke von 1,5 T. Relevante Unterschiede der zwei Geräte ergeben sich aus **Tabelle 1**.

**Tab. 1 Gerätedaten der verwendeten MR-Tomografen der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

MR=Magnetresonanz, MRT=Magnetresonanztomografie, FOV=Sichtfeld, SB=Universitätsklinikum Ulm Safranberg, OE=Universitätsklinikum Ulm Oberer Eselsberg, 2D=zweidimensional

T=Tesla, mT=Millitesla, m=Meter, s=Sekunden, µs=Mikrosekunden, cm=Zentimeter, mm=Millimeter, µm=Mikrometer

| **Gerätedaten** | **MAGNETOM Symphony** | **MAGNETOM Avanto** |
|---|---|---|
| klinische Anwendung | Ganzkörpertomograf | Ganzkörpertomograf |
| Standort | SB | OE |
| Magnetfeldstärke | 1,5 T | 1,5 T |
| Gradientenstärke | 20/35 mT/m Standard, 30/52 mT/m optional | 45 mT/m |
| Anstiegsgeschwindigkeit | 50 T/m/s oder 240 µs | 200 T/m/s |
| FOV | 0,5-50 cm | 0,5-50 cm |
| Schichtdicke | min. 0,1 mm (2D) | min. 0,1 mm (2D) |
| Matrix | 64x64-1024x1024 | 64x64-1024x1024 |
| räumliche Auflösung | 21 µm in der Ebene, 11 µm optional | 10 µm in der Ebene |

Als Empfangsspule wurde für die GRE-Sequenzen eine Körperspule (Body Coil) (BC) entsprechend dem Protokoll von Gandon et al. [41] oder in seltenen Fällen wegen eines Kommunikationsfehlers mit den medizinisch-technischen Assistenten/innen (MTAs) wie standardmäßig für die SE-Sequenzen eine Oberflächenspule (Phased array Multicoil) (OF) eingesetzt.

### 2.3.2 Untersuchung:

Der Ablauf einer Lebereisenmessung mittels MRT erfolgte am Universitätsklinikum Ulm gemäß einem bestimmten Routinevorgehen. Nach der Aufklärung des Patienten und dem Ausschluss von KI wurde der Patient in Rückenlage gelagert und seitlich an seinem linken Oberbauch eine 500-ml-Kunststoffflasche mit isotoner Kochsalz-Lösung 0,9 % (Braun, Melsungen) positioniert. Diese diente als Referenz für die FerriScan®-Messungen.

Die Bilderhebung geschah nach einem Standardprogramm für die Eisenquantifizierung der Leber, beginnend mit zwei transversalen Übersichtsaufnahmen, alle anschließenden Sequenzen wurden ebenfalls in dieser Ebene erhoben. Nach den SE-Sequenzen gemäß St. Pierres Protokoll [104] für

die LIC-Bestimmung durch FerriScan® folgten vier GRE-T2*-Sequenzen in Atemstillstand mit einem FA=90° sowie danach FA=20°. Die gewonnenen Bildsequenzen wurden schließlich durch den/die MTA an das PACS geschickt und standen so zur weiteren Nachverarbeitung zur Verfügung.

Die für diese Studie entscheidenden Parameter sind in **Tabelle 2** wiedergegeben.

**Tab. 2 Technische Untersuchungsparamter der relevanten MRT-Sequenzen SE und GRE-T2* der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

SE=Spinecho, GRE=Gradientenecho, MRT=Magnetresonanztomografie, HF=Hochfrequenzimpuls, TE=Echozeit, TR=Repetitionszeit, TA=Akquisitionszeit, FA=Flip-Winkel, FOV=Sichtfeld, SB=Universitätsklinikum Ulm Safranberg, bzw.=beziehungsweise, OE=Universitätsklinikum Ulm Oberer Eselsberg, OF=Oberflächenspule, BC=Körperspule
ms=Millisekunden, min=Minuten, °=Grad, mm=Millimeter, cm=Zentimeter
(*) laut St. Pierre-Protokoll [104]
(**) individuell an den abdominalen Durchmesser des Patienten angepasst

| **Technische Untersuchungsparameter** | **SE-Sequenzen** | **GRE-T2*-Sequenzen** |
|---|---|---|
| Wichtung | T2 | T2* |
| HF-Anzahl | 1 | 1 |
| TE | 6, 9, 12, 15 & 18 ms (*) | 4,8, 9,5, 14,3 & 19,1 ms |
| TR | 2500 ms (*) | 120 ms |
| TA | 3:37 min | 0:16 min |
| FA | 90° | 20° & 90° |
| Matrix | 256 (*) | 128x256 |
| FOV | 350-400 mm (*)(**) | 300-450 mm (**) |
| Schichtanzahl | 19 (*) | 3 (SB) bzw. 5 (OE) |
| Schichtdicke | 5 mm (*) | 10 mm |
| Atemstillstand | nein | ja |
| Verwendete Spule | OF | BC bzw. bei n=13 OF |

### 2.3.3 Auswertung der GRE-T2*-Sequenzen:

Die Analyse der GRE-T2*-Sequenzen wurde mit dem Viewer-Tool der Siemens-MR-Software durchgeführt. Dabei wurden für jeden Patienten zunächst aus den verschiedenen Schichten zwei identische für die beiden FAs (20° und 90°) ermittelt, die wenig sichtbare Blutgefäße und Gallengänge sowie möglichst viel Lebergewebe enthielten. Für diese Schichten wurde dann aus den vier verwendeten TEs jeweils eine T2*-Map mit einem Rauschpegel von 10 erstellt. Dieser legt einen Schwellenwert fest, ab welcher Intensität Pixel zur Auswertung

herangezogen werden. So entstanden pro Patient vier Maps (zwei Schichten für jeweils 20° und 90°), in denen deckungsgleich jeweils zwei möglichst große kreisförmige ROIs (>50 Pixel) im rechten Leberlappen platziert wurden. Diese durften keine sichtbaren Blutgefäße sowie Gallengänge oder die Leberkapsel beinhalten. In der paraspinalen Muskulatur wurden unter Vermeidung von Fett- oder Blutgefäßeinschlüssen ebenfalls jeweils zwei ROIs (>zehn Pixel) äquivalent in jeder Map eingezeichnet (s. **Abb. 1**).

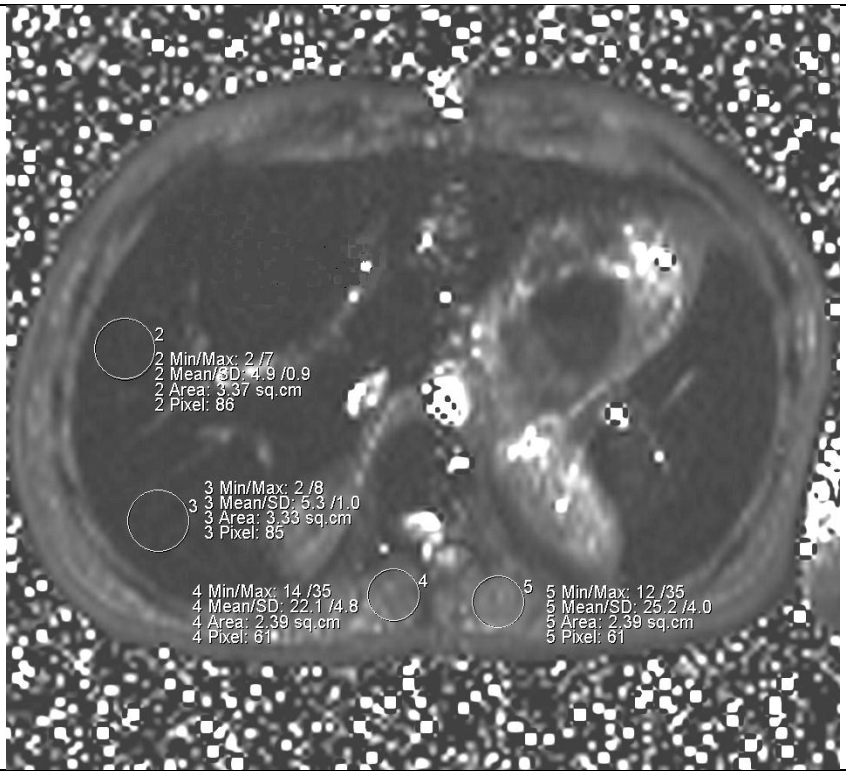



**Abb. 1 Exemplarische T2*-Map der Leber mit eingezeichneten ROIs für die MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

ROI= Bereiche von Interesse (Regions-of-Interest), MRT=Magnetresonanztomografie

Die Mittelwerte der angegebenen Haupt-T2* aus den zwei ROIs pro Map für Leber und Muskulatur wurden anschließend in eine mit Microsoft Office Excel 2007 (Redmond, USA) erstellte Tabelle eingetragen und in R2* umgerechnet. Dies geschah durch die einfache Konvertierungsformel R2*=1/T2*x1000. Der Umrechnungsfaktor 1000 wurde dabei eingesetzt um die Einheit ms der T2* in die gebräuchlichen Hz für R2* umzuwandeln. Anschließend wurden die R2*-Werte aus den zwei Schichten zu einem für jeden Winkel gemittelt.

Wenn in den T2*-Maps die angezeigte T2*-Standardabweichung für diverse ROIs in der Leber über zehn lag, war eine eindeutige T2*-Bestimmung für diesen Fall nicht realisierbar. In der Tabelle wurde stattdessen „zu inhomogen“ vermerkt.

Zusätzlich wurden außerdem die eingesetzte Spulenart und die technische Qualität der Bilder dokumentiert, wobei hier subjektiv zwischen „gut“, „mittel“ und „schlecht“ hinsichtlich der Schärfe, dem Auftreten von Bewegungs- oder Atmungsartefakten, dem Kontrast und dem Gesamteindruck unterschieden wurde. Diese gesamten Arbeitsschritte erfolgten in Unkenntnis aller weiteren erfassten klinischen Parameter, insbesondere der durch FerriScan® ermittelten LICs. Die Messungen wurden von einer einzelnen Person durchgeführt, um eine Variabilität zwischen verschiedenen Beobachtern auszuschließen.

### 2.3.4 Auswertung der SE-Sequenzen:

Die SE-Sequenzen mussten für die LIC-Bestimmung durch FerriScan® nicht weiter aufbereitet werden.

Ihre Weiterverarbeitung erfolgte zentral durch FerriScan®. Es handelt sich hierbei um ein patentiertes R2-Relaxationsverfahren, das eine Marktzulassung für die klinische LIC-Abschätzung von der **Food and Drug Administration** (FDA), **Therapeutic Goods Administration** (TGA), europäischen CE-Kennzeichnung, Medsafe und Health Canada erhalten hat und den Anforderungen der Internationalen Organisation für Standardisierung (ISO) 13485 entspricht [60]. 2005 wurde es von St. Pierre et al. entwickelt [96]. Die gemäß ihres Protokolls akquirierten SE-T2-Sequenzen (s. auch **Tab. 2** unter SE-T2-Sequenzen in Kapitel 2.3.2) wurden online über einen Log-in in das sog. FAST-System auf der Website https://secure.ferriscan.com hochgeladen und durch FerriScan® ausgewertet. Nach ca. zwei Tagen konnten die ermittelten LIC-Werte dort abgerufen werden.

## 2.4 Patientenbezogene Daten:

Um mögliche Ursachen für eventuelle Abweichungen zwischen den zwei LIC-Bestimmungsmethoden untersuchen zu können, wurden von den Patienten potenzielle Einflussfaktoren bestimmt. Diese beinhalteten Alter, Geschlecht, Krankheit, Krankheitsdauer und Transfusionshäufigkeit. Auch die SF-Konzentration wurde erfasst, da deren Nutzen als Routineüberwachungsparameter der TBI bei Eisenspeicherkrankheiten im klinischen Alltag überprüft werden sollte.

Diese Daten wurden nach der R2*-Ermittlung der klinikinternen SAP-Patientendatenbank (Walldorf/Deutschland) entnommen, sofern sie dort vorhanden waren, und in einer Excel-Tabelle dokumentiert.

Mit dem Ziel, die verschiedenen zugrunde liegenden Krankheiten der vermehrten Eisenspeicherung zu klassifizieren, wurden sie in die Gruppen „HH“, „Anämie mit ineffektiver Erythropoese“, „Anämie mit effektiver Erythropoese“ und „sonstige Erkrankungen“ unterteilt. Zu „Anämien mit ineffektiver Erythropoese“ zählten die in Kapitel 1.1 beschriebenen Krankheiten. „Anämien mit effektiver Erythropoese“ waren Erkrankungen, bei denen eine Anämie für den Krankheitsverlauf typisch ist, diese jedoch nicht mit einer ineffektiven Erythropoese einhergeht. Die Gruppe „sonstige Erkrankungen“ enthielt alle Krankheiten, die klassischerweise nicht mit einer Anämie assoziiert sind.

Die Krankheitsdauer wurde anhand des Datums der Erstdiagnose berechnet.

Bei der Transfusionshäufigkeit wurden die Klassen „regelmäßig“, „gelegentlich“ und „nie“ gebildet. Dabei entsprach „regelmäßig“ einem festen Transfusionsschema. Die Bedeutung von „gelegentlich“ war, dass Transfusionen nur bei akutem Bedarf in unregelmäßigen Abständen erfolgten. „Nie“ hieß, dass die Patienten im Verlauf ihrer Eisenspeicherkrankheit noch keine Transfusionen benötigt hatten, aber Transfusionen aufgrund anderer Indikationen grundsätzlich nicht ausgeschlossen waren.

Die SF-Konzentration stammte aus einer laborchemischen Bestimmung des Universitätsklinikums Ulm möglichst zeitnah zum Untersuchungsdatum der MRT. Hierfür wurde ein heterogener Sandwich-Enzymimmunoassay am Dimension RxL der Firma Dade-Behring (Chicago/USA) aus einer Probe Lithium-Heparin-Plasma in den jeweiligen Bereichslaboren OE, SB bzw. Michelsberg der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie durchgeführt. Diese ist nach der deutschen Fassung der europäischen Norm (DIN EN) ISO 15189 akkreditiert [61].

## 2.5 Statistische Methoden:

Für jedes erhobene Merkmal wurden in der univariaten Analyse je nach Skalierung Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder die absoluten Klassenhäufigkeiten ermittelt. Wenn sich in den Histogrammen der quantitativen Merkmale eine ungleiche Verteilung zeigte, wurden zusätzlich Median sowie die mittlere Abweichung vom Median bestimmt, denn der Median ermöglicht hier eine bessere Interpretation als der Mittelwert [3]. Bei qualitativen Merkmalen erfolgte die Darstellung der Verteilung per Balkendiagramme. Falls eine weitere bivariate Untersuchung eines stetigen Merkmals geplant war, wurde mittels Kolmogoroff-

Smirnov-Test überprüft, ob seine Normalverteilung als Voraussetzung für die Feststellung des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten auszuschließen war.

Die bivariate Analyse erstreckte sich auf die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen LIC und R2* von Leber und Muskel sowie LIC und SF. Hierzu wurden für einen ersten Überblick die entsprechenden Punktewolken angefertigt. Die Quantifizierung der Stärke der jeweiligen Konnexion geschah durch die Berechnung des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten bzw. Korrelationskoeffizienten nach Spearman für nicht normalverteilte Merkmale. Bei signifikanter Korrelation folgte anschließend eine einfache Regressionsanalyse. Lieferte diese für eine Potenzfunktion das höchste Bestimmtheitsmaß $R^2$, war gegebenenfalls eine natürlicher Logarithmus(ln)-Transformation auf Linearität notwendig. Im Falle der Bestimmung der LIC aus R2* wurden danach die Regressionsvorschriften in ihre Umkehrfunktionen umgewandelt, um eine Kalibrierungskurve für die Prognose der LIC aus R2* zu generieren. Außerdem erfolgte die Feststellung ihrer 95 %-Konfidenzintervalle.

Des Weiteren wurden als grundlegende Effizienzmaße eines diagnostischen Tests [4] die Sensitivität und Spezifität der LIC-Abschätzung durch R2* an klinisch relevanten LIC-Schwellen [10,83] mit denen der Referenzmethode verglichen. Aufgrund der aufgetretenen kleinen Fallzahlen bzw. extremen Werte war für die Kalkulation ihrer 95 %-Konfidenzintervalle die Berechnung exakter Konfidenzintervalle sinnvoll. Hierfür wurde die Internetseite http://statpages.org/confint.html genutzt.

Um den Einfluss von eventuellen Störgrößen auf die Beziehung zwischen LIC und R2* untersuchen zu können, wurde die Differenz zwischen der aus R2* kalkulierten LIC und der durch FerriScan® ermittelten LIC gebildet und ihre Häufigkeiten in Histogrammen für die einzelnen Merkmale visuell nach möglichen Auffälligkeiten beurteilt. Quantitative Merkmale wurden hierfür anhand ihres Medians in je zwei Klassen unterteilt. Damit in den einzelnen Klassen eines qualitativen Merkmals mindestens eine absolute Anzahl von zehn vorlag, wurden sie teilweise nicht berücksichtigt oder ggf. zusammengefasst, sodass auch hier nur noch eine binäre Ausprägung vorherrschte.

Dies galt auch für die Untersuchung nach möglichen Ursachen für die in einigen Fällen zu große Inhomogenität der T2*-Maps für eine genaue R2*-Erfassung. Dazu wurden zunächst für quantitative Merkmale Boxplots bzw. für qualitative Balkendiagramme erstellt und anschließend auf einen Zusammenhang mit der

aufgetretenen Inhomogenität getestet. Bei quantitativen Parametern erfolgte jenes per Median-Test. Der t- bzw. U-Test von Mann und Whitney besitzen zwar eine höhere Power [118], allerdings auch strengere Voraussetzungen, die aber nicht eingehalten werden konnten. Wenn qualitative Merkmale vorlagen, kam der $Chi^2$-Unabhängigkeitstest bzw. bei Nichterfüllung seiner Anforderungen Fishers exakter Test zur Anwendung.

Anlässlich des Vergleichs der beiden verwendeten FAs 20° und 90° fand außerdem eine Bland-Altman-Analyse statt. Dabei handelt es sich um ein einfaches grafisches Verfahren, das die Verzerrung und die Streuung der Daten berücksichtigt [51]. So können systematische Abweichungen, Ausreißer sowie Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte beurteilt werden [51].

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit dem Plug-In WinSTAT (Version 2009.1, R. Fitch Software, Bad Krozingen/Deutschland) für Microsoft Office Excel.

Als Signifikanzniveau wurde stets $p \leq 0{,}05$ gewählt.

# 3. Ergebnisse:

## 3.1 univariate Statistik:

### 3.1.1 Patientenkollektiv:

Für diese Arbeit standen n=147 Fälle zur Verfügung. Da 1/147 MRT für FerriScan® nicht verwertbar war, existierte hier kein Referenzwert für die LIC. Bei 46/146 Fällen fehlte die Erhebung des 90°-FAs, ein weiterer Fall musste wegen fehlender Archivierung der MRT-Bilder ausgeschlossen werden. Von Patienten, bei denen im Verlauf mehrere MRTs zur LIC-Abschätzung während der Studiendauer stattfanden (n=12), wurde generell die erste vorliegende MRT im Intervall genutzt.

Letztendlich ergab sich eine endgültige Fallzahl von n=87.

Darunter waren n=38 weiblichen und n=49 männlichen **Geschlechts** (s. **Abb. 2**) mit einem **Alter** zwischen einem Jahr und 79 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 30,7 ± 21,06 Jahren (s. **Abb. 3**).

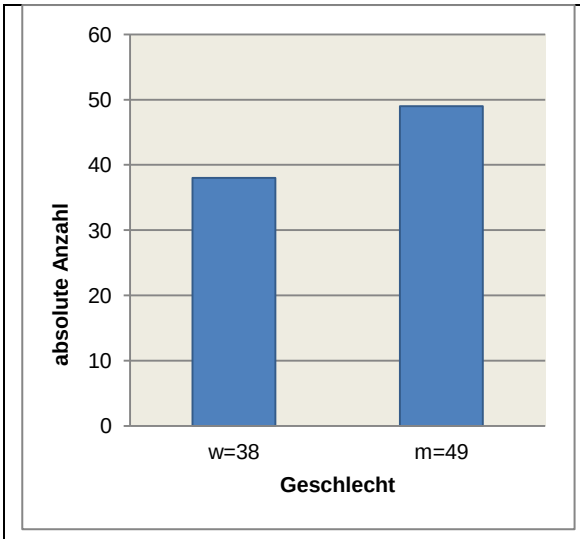



**Abb. 2 Balkendiagramm des Merkmals Geschlecht der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

w=weiblich, m=männlich

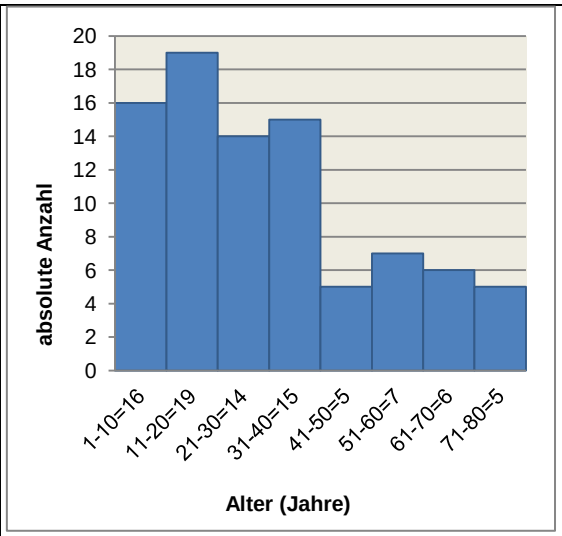



**Abb. 3 Histogramm des Merkmals Alter der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

3.1.2 Klinische Parameter:

Bei den **Erkrankungen** der Patienten war die Klasse „Anämie mit ineffektiver Erythropoese“ mit n=50 am öftesten vertreten, wovon n=34 an einer Thalassämia major litten. In n=26 Fällen lag die Klasse „Anämie mit effektiver Erythropoese“ vor, bei n=2 Patienten eine „HH“. Einmalig wurde die Klasse „sonstige Erkrankung ohne Anämie“ belegt und in n=8 Fällen war die Erkrankung nicht zu eruieren (s. **Abb. 4**). Eine Übersicht der absoluten Häufigkeiten aller Krankheiten in den zusammengefassten Klassen ist in **Tabelle 3** dargestellt.

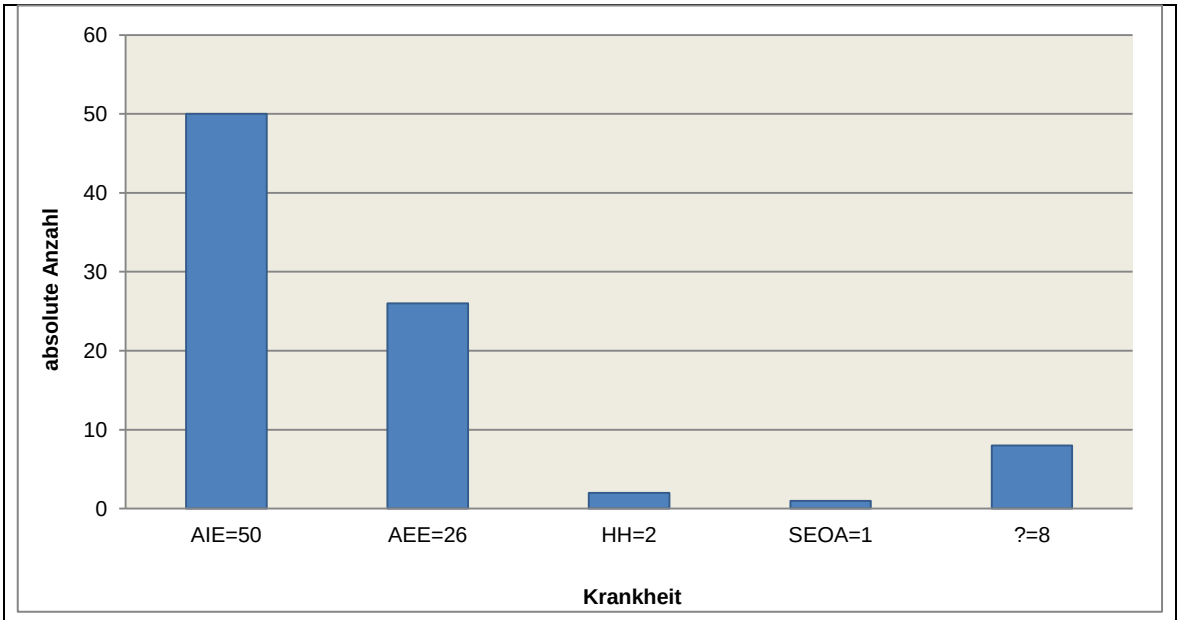



**Abb. 4 Balkendiagramm des Merkmals Krankheit der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

AIE=Anämie mit ineffektiver Erythropoese, AEE=Anämie mit effektiver Erythropoese, HH=Hereditäre Hämochromatose, SEOA=sonstige Erkrankung ohne Anämie, ?=Erkrankung unbekannt

**Tab. 3 Übersicht der absoluten Häufigkeiten aller Krankheiten der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben) in den zusammengefassten Krankheitsklassen**

MRT=Magnetresonanztomografie

AIE=Anämie mit ineffektiver Erythropoese, AEE=Anämie mit effektiver Erythropoese, SEOA=sonstige Erkrankung ohne Anämie

ALL=akute lymphatische Leukämie, AML=akute myeloische Leukämie, CDA=kongenitale dyserythropoetische Anämie, CLL=chronisch lymphatische Leukämie, CMML=chronisch myelomonozytäre Leukämie, DBA=Diamond-Blackfan-Anämie, MDS=myelodysplastisches Syndrom, SCA=Sichelzellenanämie

| **AIE** | **AEE** | **SEOA** |
|---|---|---|
| Thalassämia major n=34 | Sonstige Anämien n=10 | V. a. äthyltoxische Leberzirrhose n=1 |
| MDS n=8 | DBA n=5 | |
| Thalassämia intermedia n=4 | AML n=4 | |
| CDA n=2 | ALL n=2 | |
| CMML n=1 | CLL n=2 | |
| Sideroblastische Anämie n=1 | SCA n=2 | |
| | Thalassämia minor n=1 | |
| | alpha-Thalassämien n=0 | |

Die **Erkrankungsdauer** lag zwischen einem und 442 Monat(en) mit einem Durchschnitt (± Standardabweichung SD) von 134,2 ± 114,31 Monaten (n=62). Es ergab sich ein Median von 106 Monaten, die mittlere Abweichung von ihm betrug 81,61 Monate (s. **Abb. 5**).

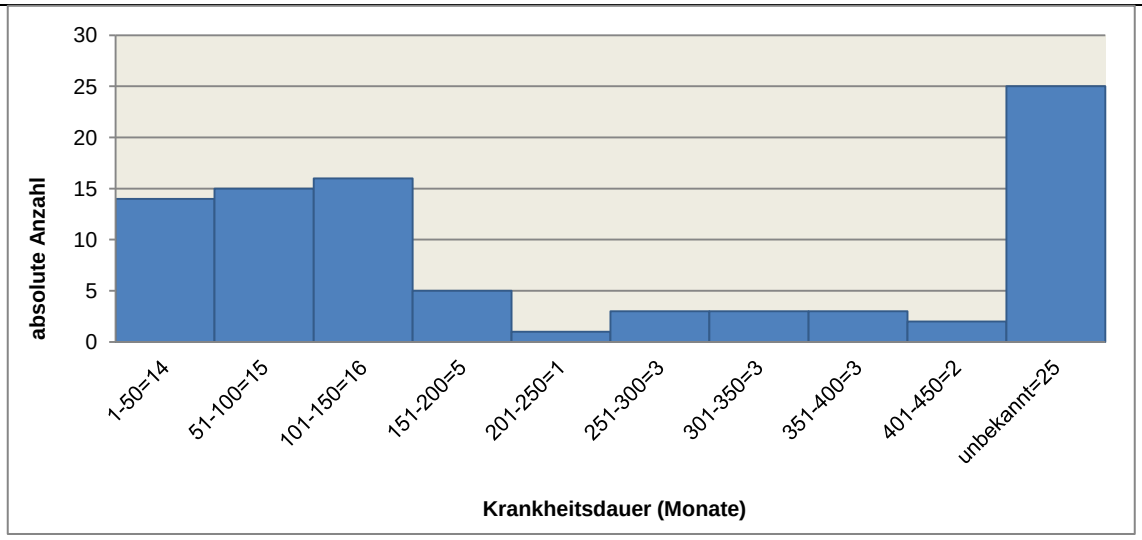



**Abb. 5 Histogramm des Merkmals Krankheitsdauer der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

Bezüglich der **Transfusionshäufigkeit** wurden n=42 der Patienten „regelmäßig“, n=8 „gelegentlich“ und n=2 „nie“ transfundiert. Bei n=35 konnte sie nicht erhoben werden (s. **Abb. 6**).

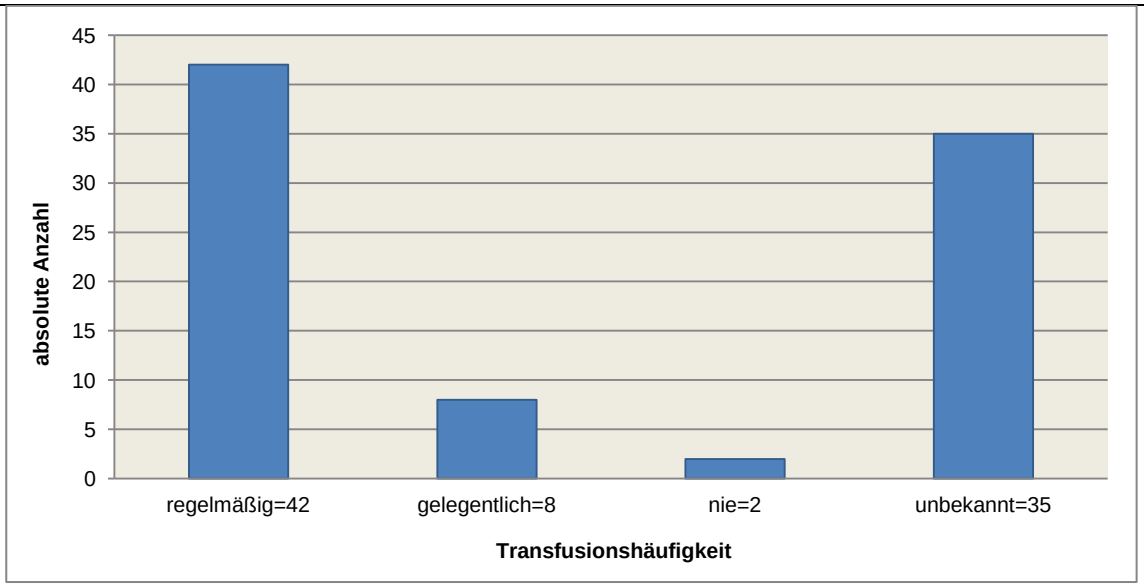



**Abb. 6 Balkendiagramm des Merkmals Transfusionshäufigkeit der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

Die **SF-Konzentration** belief sich auf Werte zwischen 20 und 16603 µg/l. Dabei ergab sich ein mittlerer Wert von 2715,7 ± 2759,42 µg/l (n=81). Es war nachweisbar keine Normalverteilung vorhanden (p=0,025). Der Median bezifferte sich auf 1931 µg/l bei einer mittleren Abweichung von 1732,81 µg/l zu ihm (s. **Abb. 7**). Lediglich für n=3 lagen die SF-Konzentrationen in der alters- und geschlechtsspezifischen Norm.

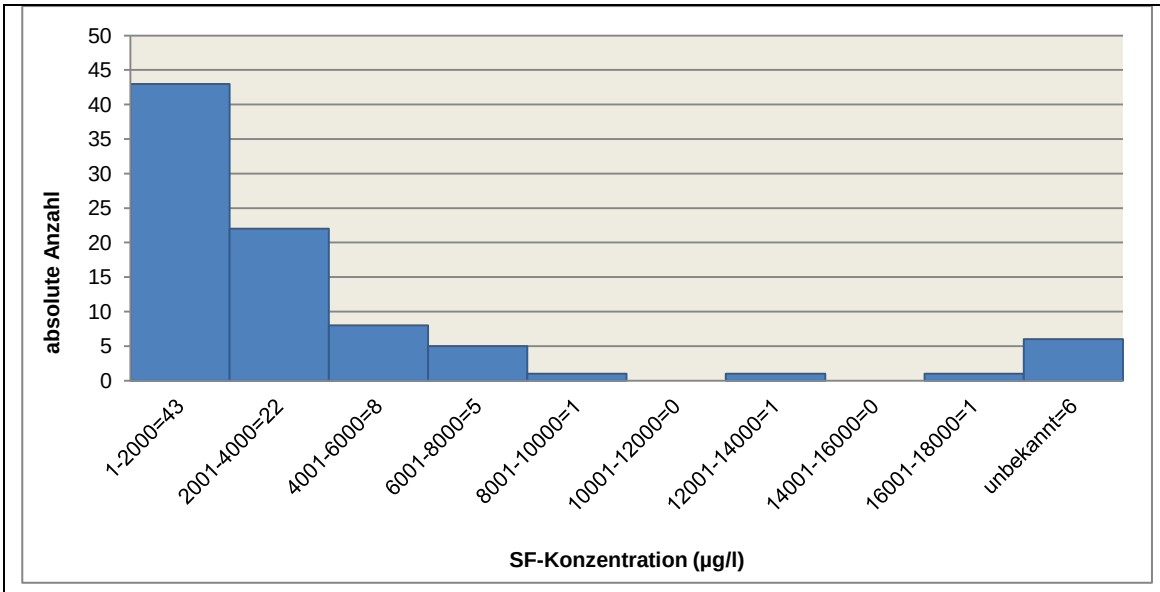



**Abb. 7 Histogramm des Merkmals SF-Konzentration der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie, SF=Serumferritin

µg=Mikrogramm, l=Liter

### 3.1.3 MRT:

In Bezug auf den **Ort**, an dem die MRT erfolgte, wurden n=34 Untersuchungen am OE (Siemens Avanto, 1,5 T) und n=53 am SB (Siemens Symphony, 1,5 T) durchgeführt (s. **Abb. 8**).

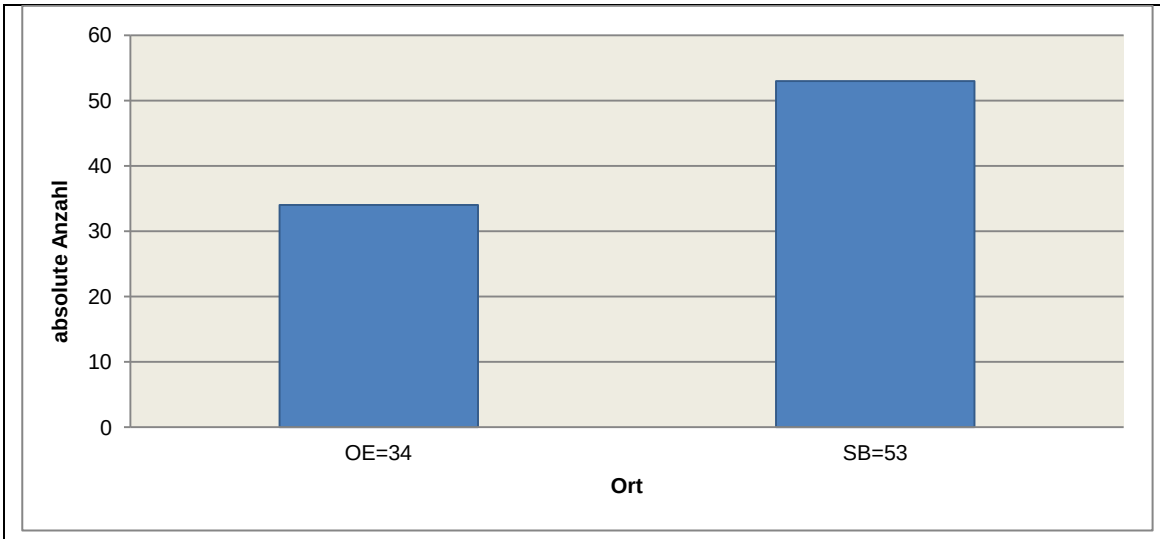



**Abb. 8 Balkendiagramm des Merkmals Untersuchungsort der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

MRT=Magnetresonanztomografie

OE=Universitätsklinikum Ulm Oberen Eselsberg, SB=Universitätsklinikum Ulm Safranberg

Dabei fand in n=74 Fällen bei den GRE-Sequenzen die BC als **Spule** Verwendung, bei n=13 Patienten wurde dagegen eine OF eingesetzt (s. **Abb. 9**).

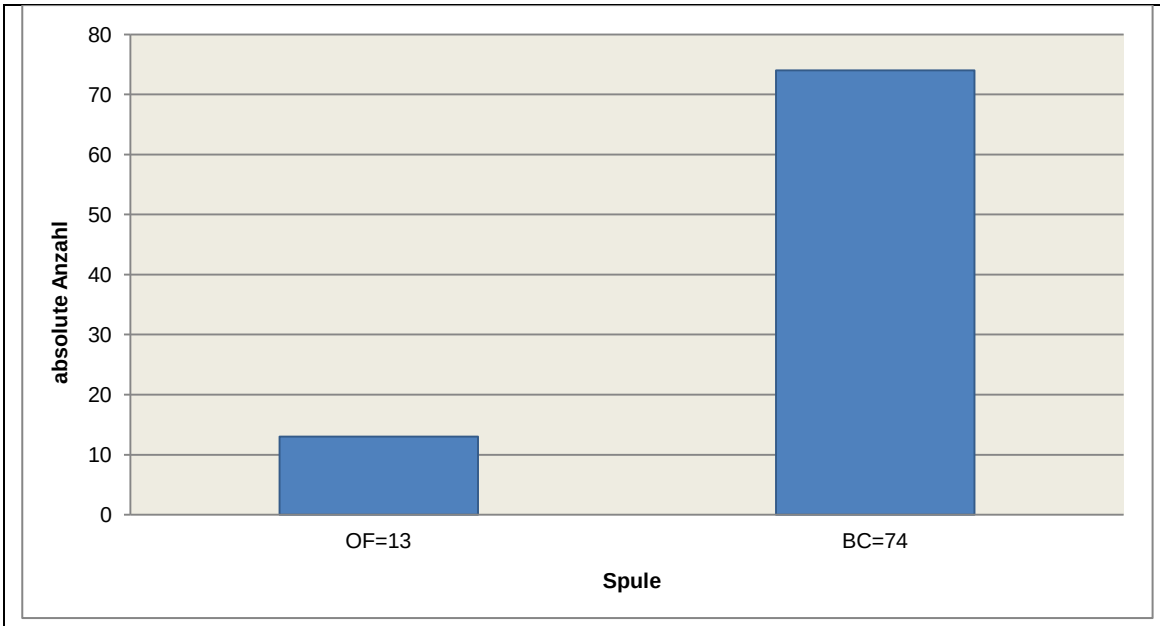



**Abb. 9 Balkendiagramm des Merkmals verwendete Spulenart der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

MRT=Magnetresonanztomografie

OF=Oberflächenspule, BC=Körperspule

Die subjektive **Qualität der MR-Bilder** wurde in n=70 Fällen mit „gut“ bewertet, bei n=13 Untersuchungen mit „mittel“ und für n=4 Aufnahmen mit „schlecht“ (s. **Abb. 10**).

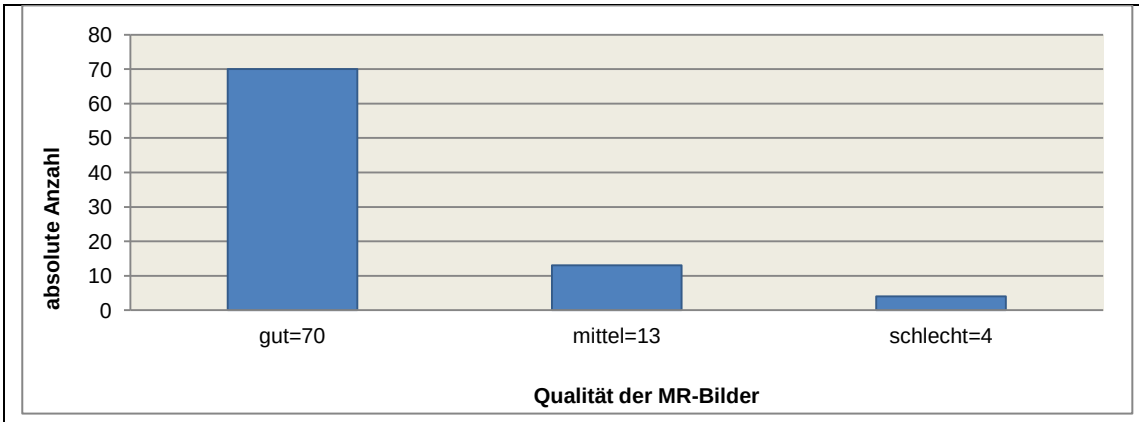



**Abb. 10 Balkendiagramm des Merkmals Qualität der MR-Bilder der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

MR=Magnetresonanz, MRT=Magnetresonanztomografie

Für die **R2* der Leber** beliefen sich die gemessenen Werte bei einem **FA=20°** auf 30 bis 500 Hz mit einem Mittelwert von 169,1 ± 97,79 Hz (n=71). Eine Normalverteilung bestand nicht (p=0,001). Der Median war mit 154 Hz zu verzeichnen, die mittlere Abweichung von ihm mit 59,39 Hz (s. **Abb. 11**).

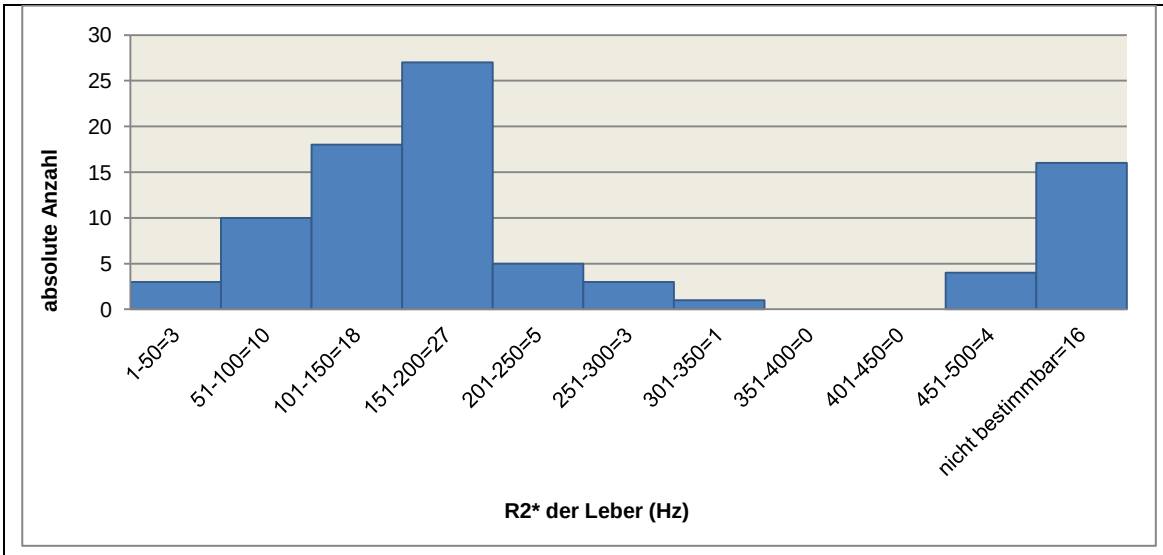



**Abb. 11 Histogramm des Merkmals R2* der Leber für FA=20° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz

Für einen **FA=90°** lagen die Leber-R2*-Werte zwischen 39 und 500 Hz. Der durchschnittliche Wert bezifferte sich hier auf 180,9 ± 93,44 Hz (n=71). Die Werte folgten keiner Normalverteilung (p=0,008). Der Median stellte sich mit einem Wert von 174 Hz dar. Die Abweichung von ihm betrug 57,99 Hz (s. **Abb. 12**).

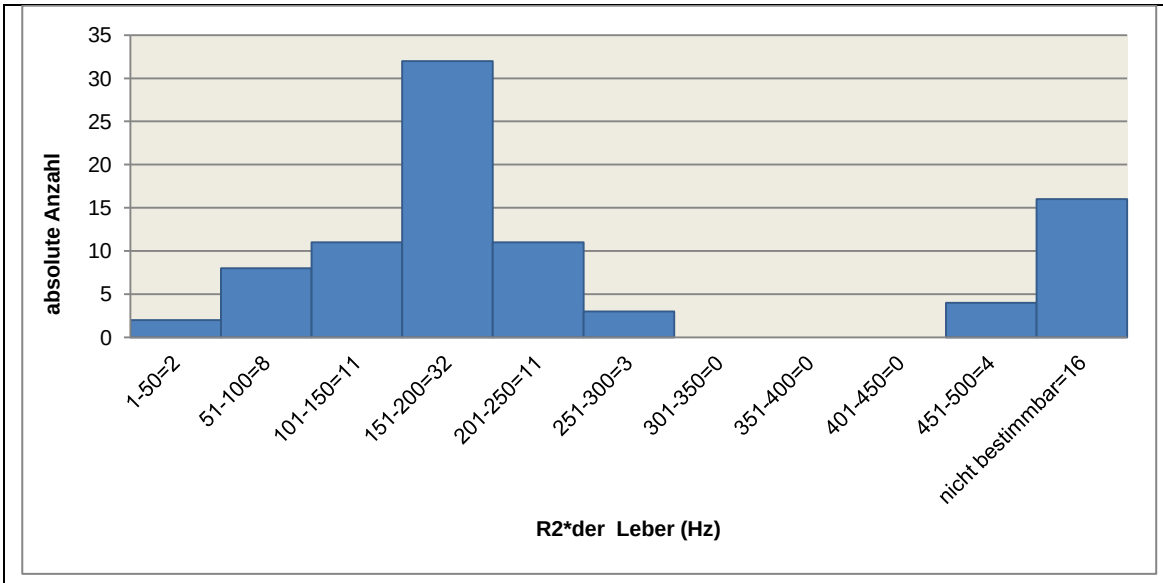



**Abb. 12 Histogramm des Merkmals R2* der Leber für FA=90° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

FA= Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz

Die **R2* der paraspinalen Muskulatur** reichte von minimal 29 Hz bis maximal 91 Hz bei einem **FA=20°**. Für den mittleren Wert kamen dabei 40,3 ± 9,75 Hz heraus (n=71). Eine Normalverteilung lag nicht vor (p=0,0003). Der Median belief sich auf 38 Hz mit einer mittleren Abweichung von 4,86 Hz zu ihm (s. **Abb. 13**).

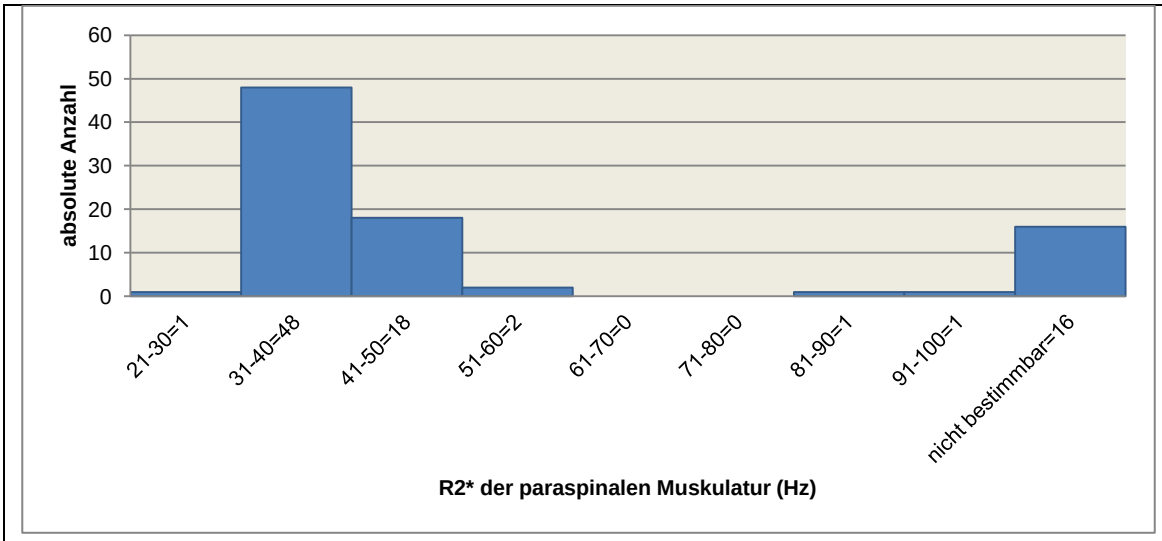



**Abb. 13 Histogramm des Merkmals R2* der paraspinalen Muskulatur für FA=20° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz

Wenn der **FA=90°** war, ergaben sich Werte zwischen 31 Hz und 74 Hz mit einem Mittelwert von 41,7 ± 7,04 Hz (n=71). Hier konnte eine Normalverteilung nicht ausgeschlossen werden (p=0,162), das Histogramm lieferte hierfür jedoch keine Anhaltspunkte. Der Median lag bei 40 Hz, die mittlere Abweichung von ihm bei 5,03 Hz (s. **Abb. 14**).

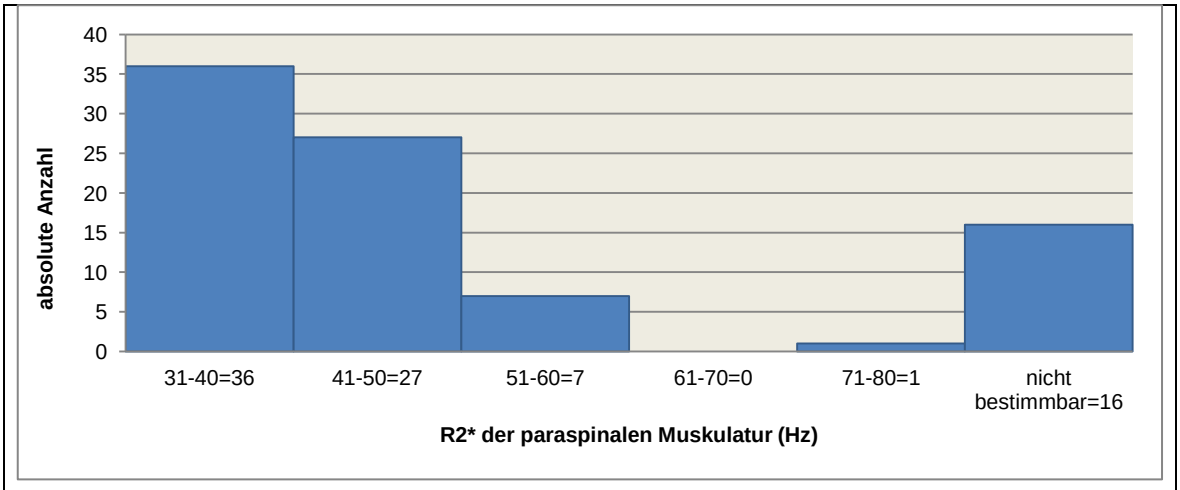



**Abb. 14 Histogramm des Merkmals R2* der paraspinalen Muskulatur für FA=90° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz

In n=16 Fällen lag die vom ViewerTool angegebene SD für T2* in diversen ROIs der Leber über zehn sodass diese als **zu inhomogen** für eine genaue Erfassung der R2* gewertet wurden und nicht mit in die Regressionsanalyse eingehen konnten (s. **Abb. 15**).

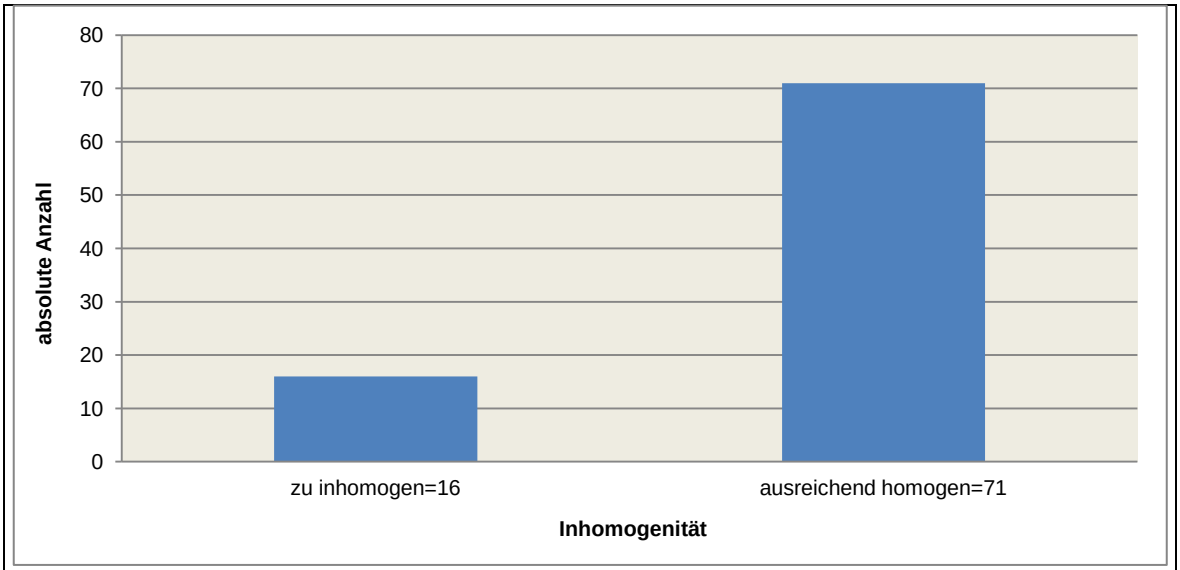



**Abb. 15 Balkendiagramm des Merkmals Inhomogenität der T2*-Maps der Leber der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

MRT=Magnetresonanztomografie

Die durch FerriScan® bestimmte **LIC** reichte von 6 bis 769 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht. Der Mittelwert lag bei 234,4 ± 218,64 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht, im Median bei 149 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht bei einer mittleren Abweichung von 159,46 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht (s. **Abb. 16**). Die erhaltenen Werte folgten nicht einer Normalverteilung (Kolmogoroff-Smirnov-Test: p=0,005).

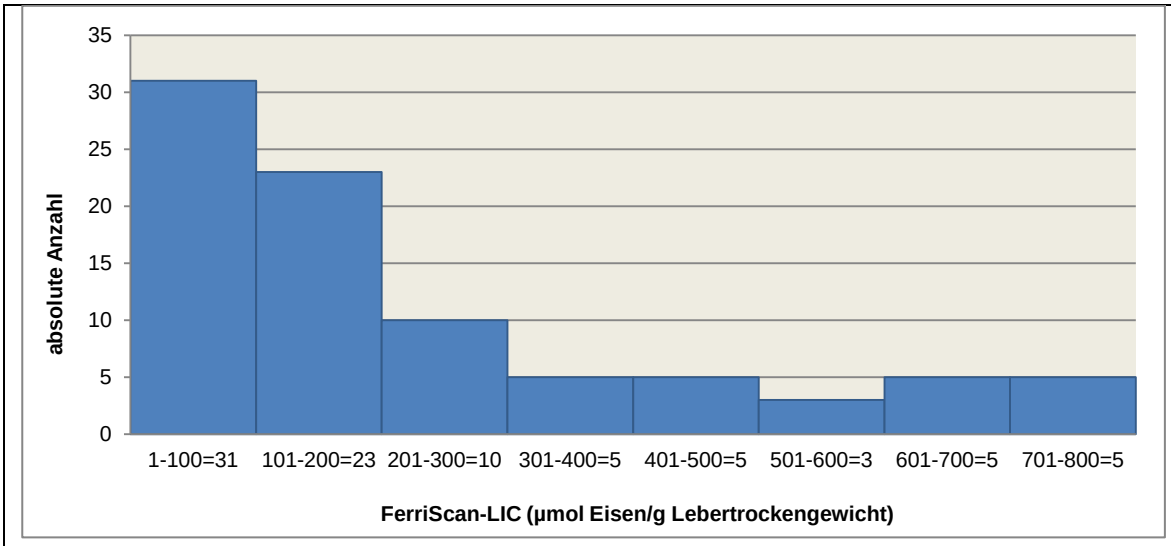



**Abb. 16 Histogramm des Merkmals FerriScan®-LIC der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

LIC=Lebereisenkonzentration, MRT=Magnetresonanztomografie

µmol=Mikromol, g=Gramm

## 3.2 bivariate Statistik:

### 3.2.1 Bestimmung der LIC aus der Leber-R2*:

In der jeweiligen Punktewolke der Leber-R2* über der FerriScan®-LIC für FA=20° und FA=90° war ein positiver Zusammenhang ersichtlich (s. Abb. **17a** & **b**). Dies bestätigte ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von 0,71 (p=2,265*10^-12) für FA=20° bzw. 0,72 (p=6,488*10^-13) für FA=90°. Die einfache Regressionsanalyse dieser signifikanten Korrelationen ergab im Falle des FA=20° für die Potenzfunktion **R2*=18,29*LIC^0,43** das höchste Bestimmtheitsmaß mit $R^2$=0,58, für FA=90° lieferte die Potenzfunktion **R2*=21,16*LIC^0,42** das maximal erreichbare Bestimmtheitsmaß von $R^2$=0,63 (s. **Abb. 17a** & **b**).

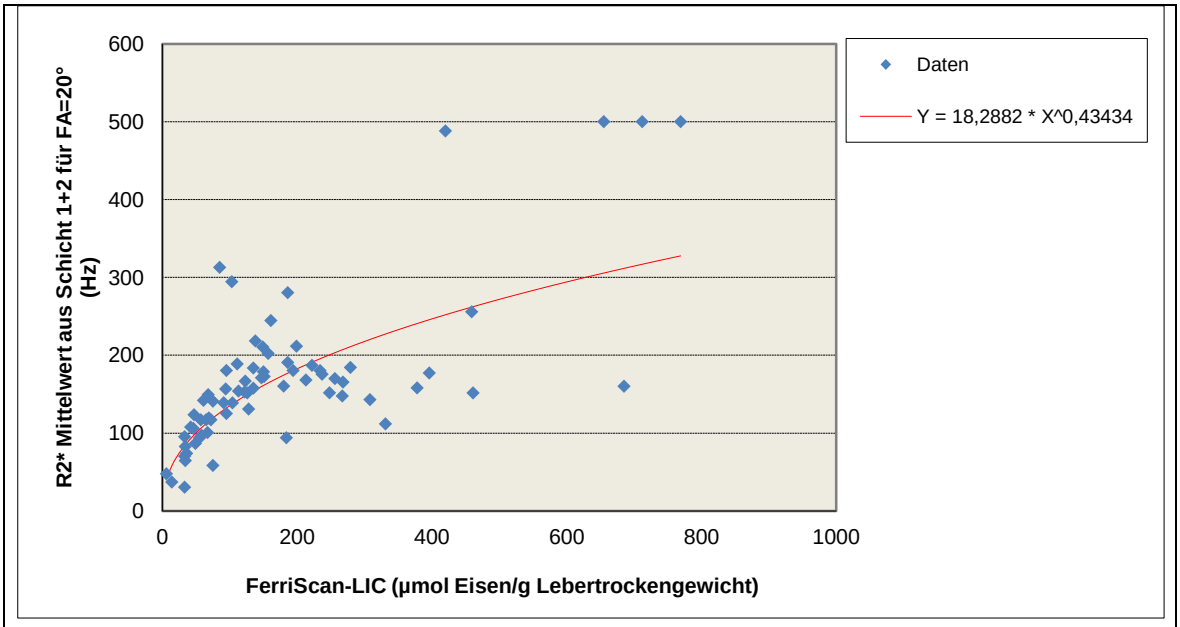



**Abb. 17a Punktewolke der R2* über der FerriScan®-LIC mit Regressionsgrafen für FA=20° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz, µmol=Mikromol, g=Gramm

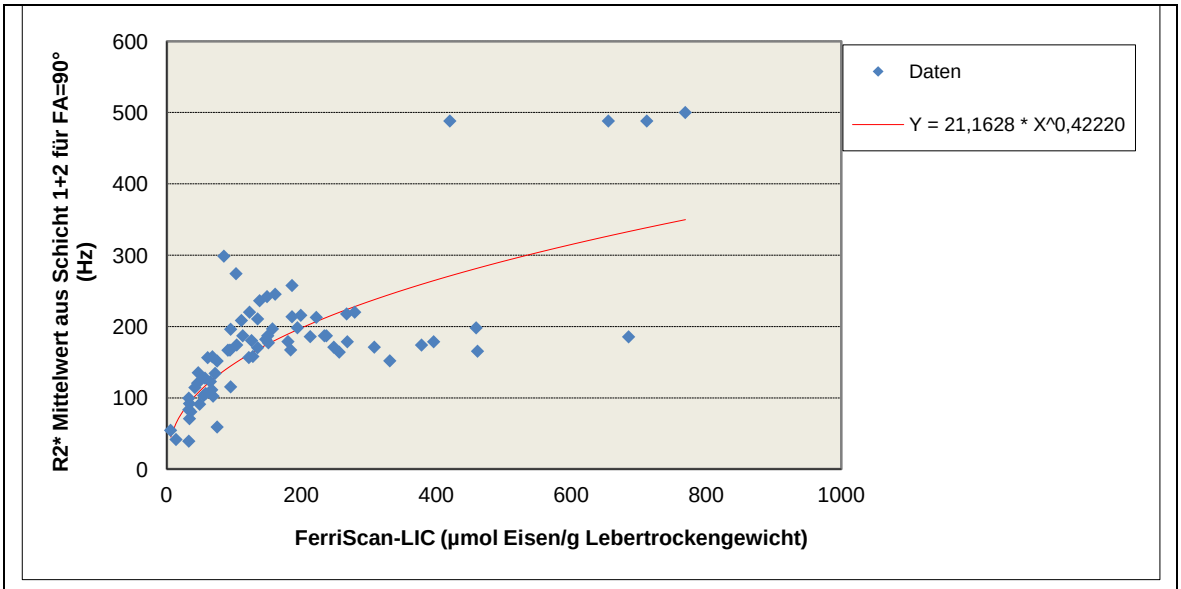



**Abb. 17b Punktewolke der R2* über der FerriScan®-LIC mit Regressionsgrafen für FA=90° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz, µmol=Mikromol, g=Gramm

Die Kalibrierungskurve für die Vorhersage der LIC aus der jeweiligen gemessenen R2* lautete für FA=20° **LIC=exp(a+b*ln(R2*))** mit **a=-6,69** [-8,48; -4,90] und **b=2,30** [1,95; 2,66] für α=0,05. Bezüglich des FA=90° galt **LIC=exp(a+b*ln(R2*))** mit **a=-7,23** [-9,00; -5,46] und **b=2,37** [2,02; 2,72] für α=0,05.

Die Sensitivität und Spezifität sowie deren 95 %-Konfidenzintervalle dieser Kalibrierungskurven an klinisch relevanten LIC-Schwellen [10,83] sind in **Tabelle 4** dargestellt:

**Tab. 4: Sensitivität und Spezifität inklusive ihrer 95 %-Konfidenzintervalle der gemessenen R2* zur Beschreibung der LIC für FA=20° und FA=90° an klinisch relevanten LIC-Schwellen [10,83] der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

%=Prozent, °=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm

| *LIC-Schwelle (µmol/g Lebertrockengewicht)* | *Sensitivität [95 %-Konfidenzintervall]* | | *Spezifität [95 %-Konfidenzintervall]* | |
|---|---|---|---|---|
| | *FA=20°* | *FA=90°* | *FA=20°* | *FA=90°* |
| *32* | 63/69=**0,91** [0,82; 0,97] | 62/69=**0,90** [0,80; 0,96] | 2/2=**1,00** [0,16; 1,00] | 2/2=**1,00** [0,16; 1,00] |
| *57* | 53/57=**0,93** [0,83; 0,98] | 52/57=**0,91** [0,81; 0,97] | 11/14=**0,79** [0,49; 0,95] | 11/14=**0,79** [0,49; 0,95] |
| *125* | 32/37=**0,86** [0,71; 0,95] | 35/37=**0,95** [0,82; 0,99] | 25/34=**0,74** [0,56; 0,87] | 25/34=**0,74** [0,56; 0,87] |
| *269* | 5/12=**0,42** [0,15; 0,72] | 4/12=**0,33** [0,10; 0,65] | 52/59=**0,88** [0,77; 0,95] | 53/59=**0,90** [0,79; 0,96] |

### 3.2.2 Ermittlung des Einflusses möglicher Störgrößen auf die Beziehung zwischen R2* und LIC:

Die Histogramme, die die Häufigkeiten der Differenzen zwischen der aus der R2* berechneten und der durch FerriScan® ermittelten LIC bezüglich der verwendeten **Spulenart** darstellen, ließen vermuten, dass es bei Benutzung der OF eher zu einer Überschätzung der LIC kommt (s. **Abb. 18**). Die Anwendung der BC schien dagegen zu negativen Abweichungen zu tendieren, wobei der Fokus hier bei den beiden kleinsten Differenzen lag (s. **Abb. 18**).

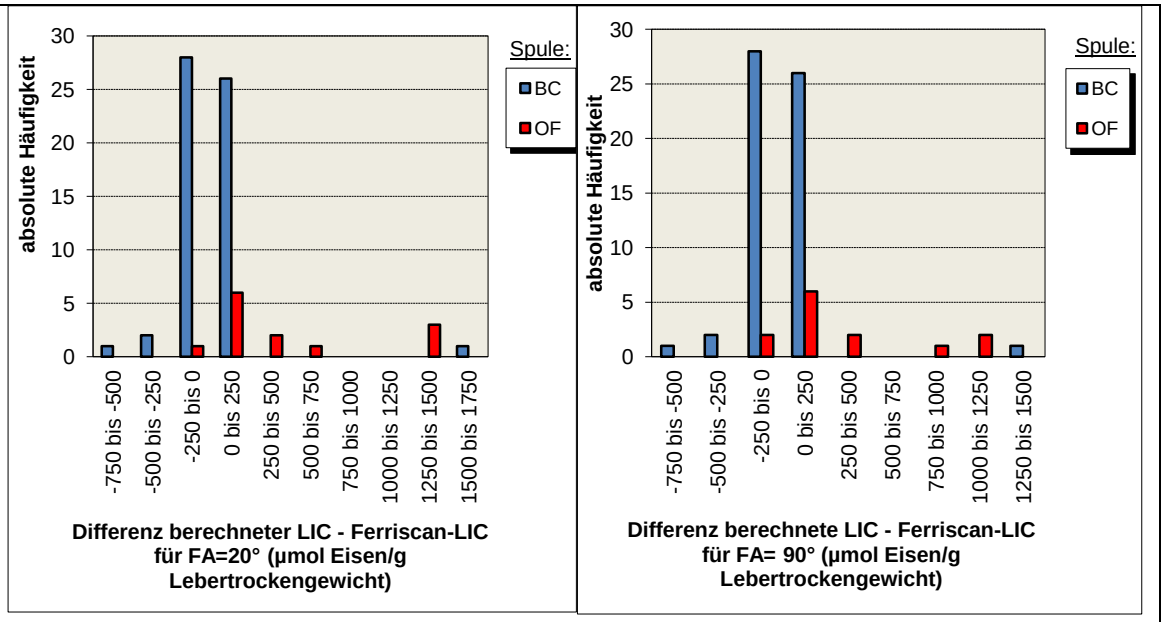
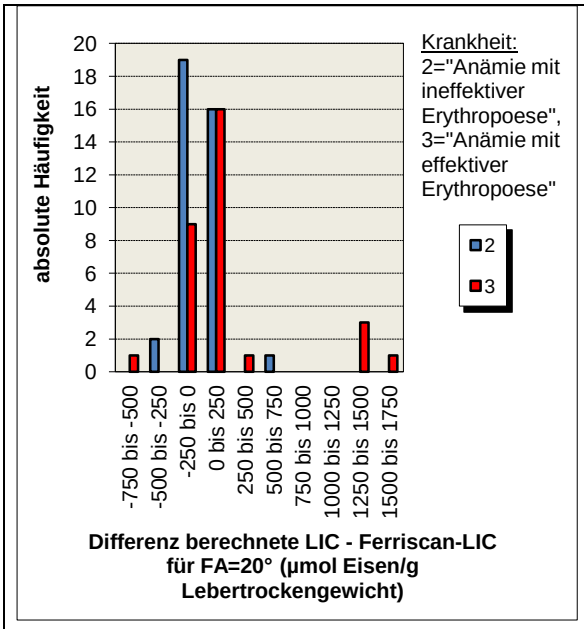



**Abb. 18 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan®-LIC für das Merkmal verwendete Spulenart für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, BC=Körperspule, OF=Oberflächenspule, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm

Auch hinsichtlich des Merkmals **Krankheiten** wäre es aufgrund der Histogramme möglich davon ausgehen, dass die Ausprägung „Anämie mit effektiver Erythropoese“ zu insgesamt stärkeren Abweichungen tendiert als bei einer „Anämie mit ineffektiver Erythropoese“ (s. **Abb. 19**).



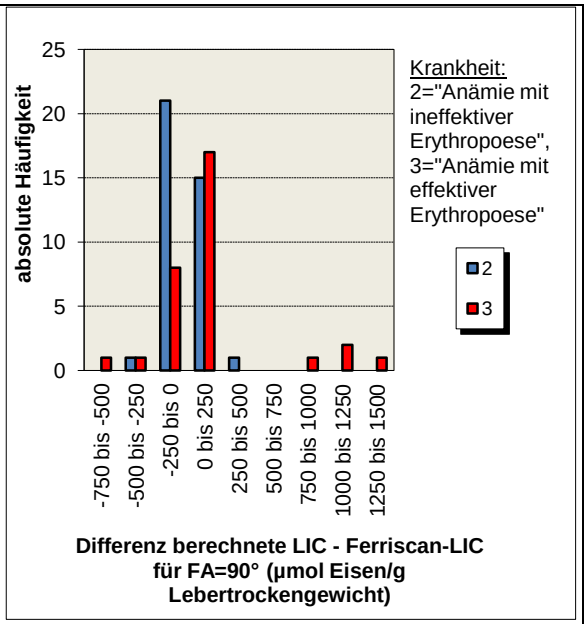




**Abb. 19 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan®-LIC für das Merkmal Krankheit für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm

Die Histogramme der Merkmale subjektive **Qualität** der MR-Bilder (s. **Abb. 20**), **Geschlecht** (s. **Abb. 21**), **Transfusionshäufigkeit** (s. **Abb. 22**) und **Untersuchungsort** (s. **Abb. 23**) sowie **Krankheitsdauer** (s. **Abb. 24**), **Alter** (s. **Abb. 25**) und **SF** (s. **Abb. 26**) wiesen keine Auffälligkeiten in Bezug auf die absoluten Häufigkeiten der Differenzen zwischen den LICs auf.

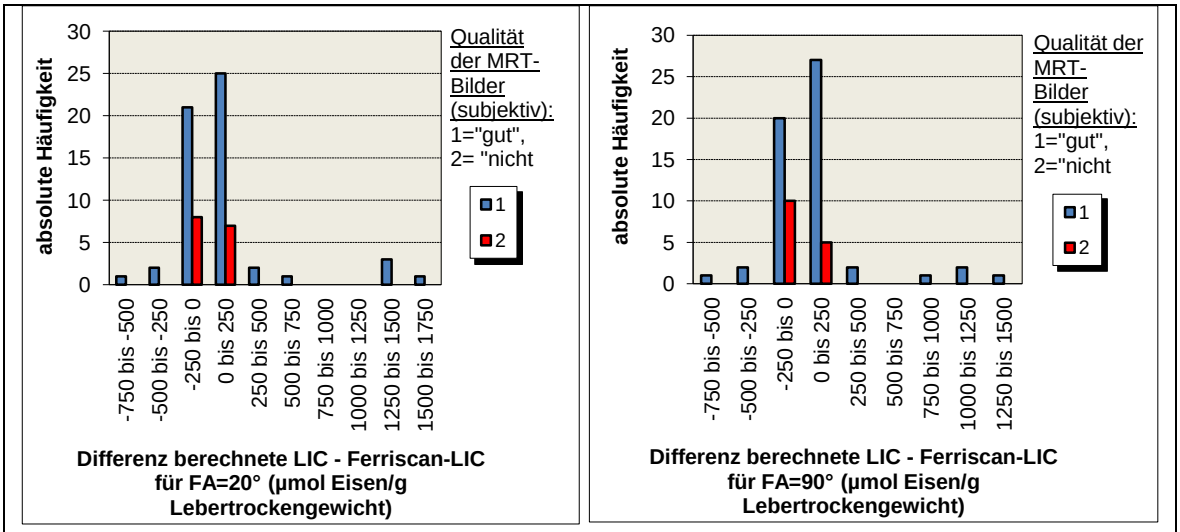



**Abb. 20 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan-LIC für das Merkmal subjektive Qualität der MR-Bilder für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm

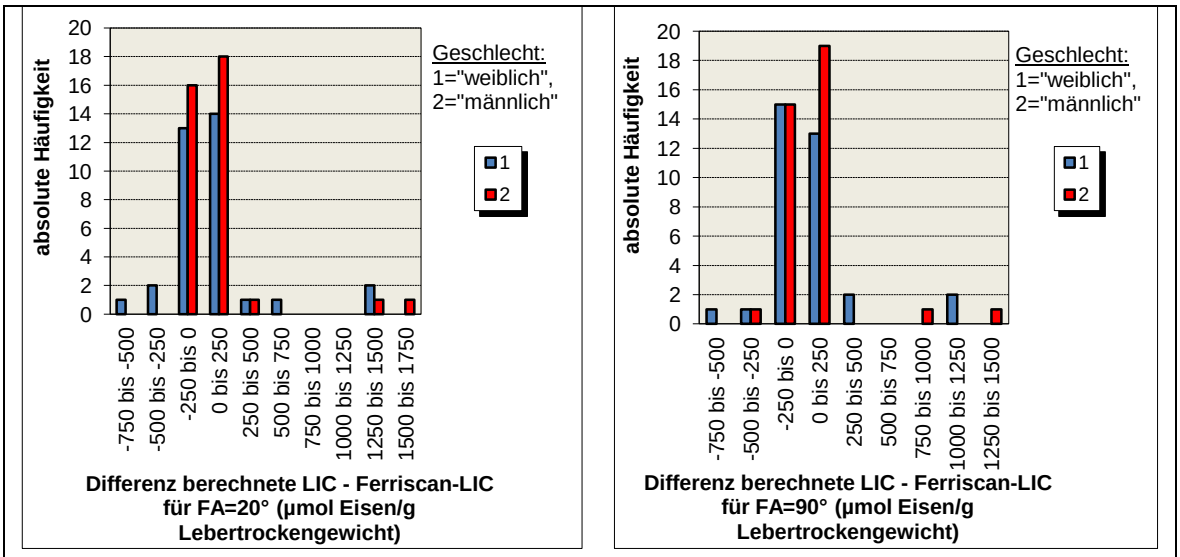



**Abb. 21 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan-LIC für das Merkmal Geschlecht für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm

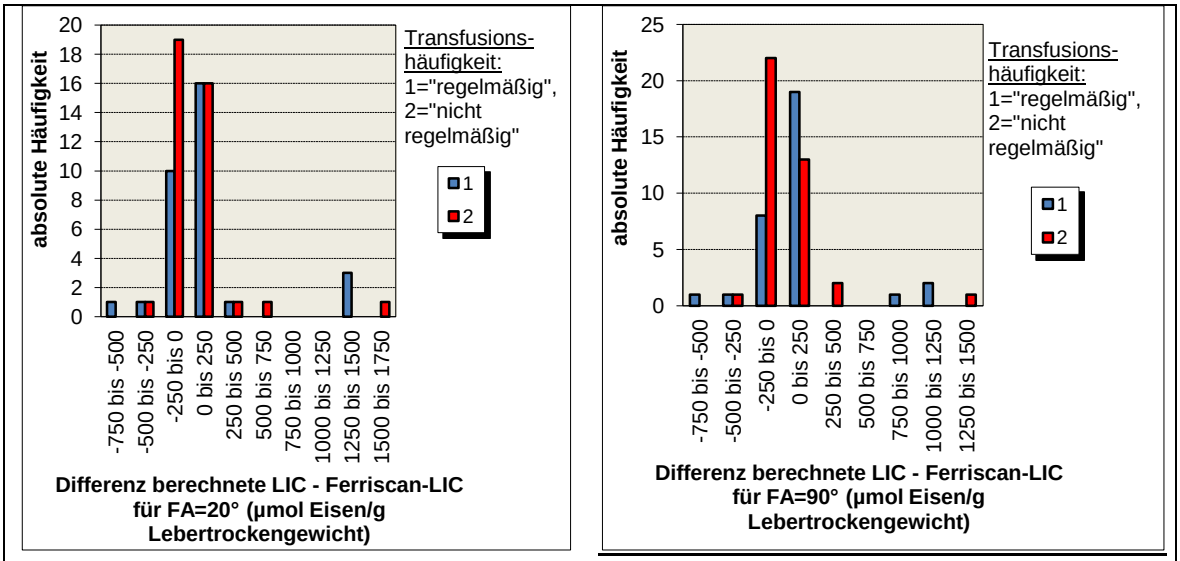



**Abb. 22 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan-LIC für das Merkmal Transfusionshäufigkeit für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm

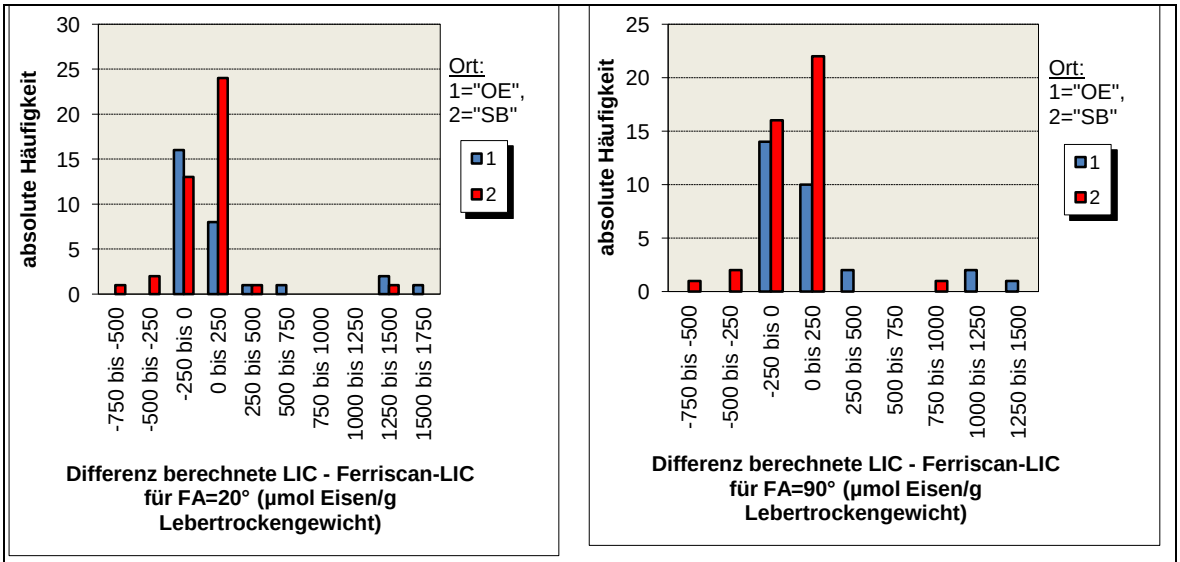
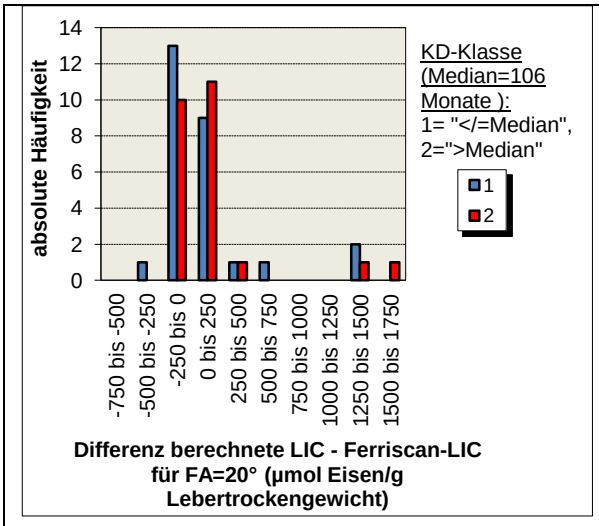



**Abb. 23 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan-LIC für das Merkmal Untersuchungsort für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, OE=Universitätsklinikum Ulm Oberer Eselsberg, SB=Universitätsklinikum Ulm Safranberg, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm



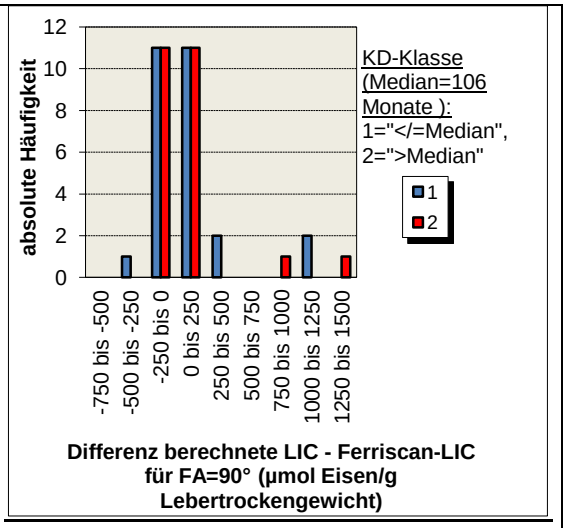
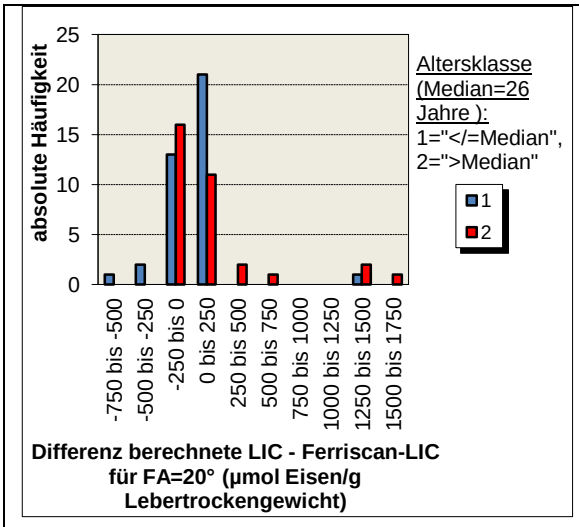




**Abb. 24 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan-LIC für das Merkmal Krankheitsdauer für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie, KD-Klasse=Krankheitsdauer-Klasse

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm

</==kleiner als oder gleich, >=größer als



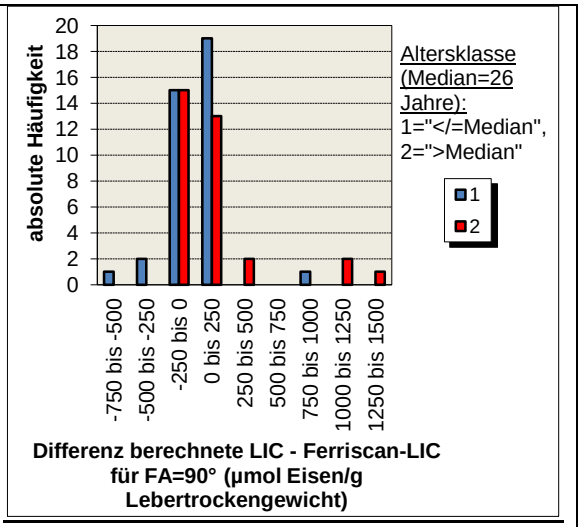




**Abb. 25 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan-LIC für das Merkmal Lebensalter für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm

</==kleiner als oder gleich, >=größer als

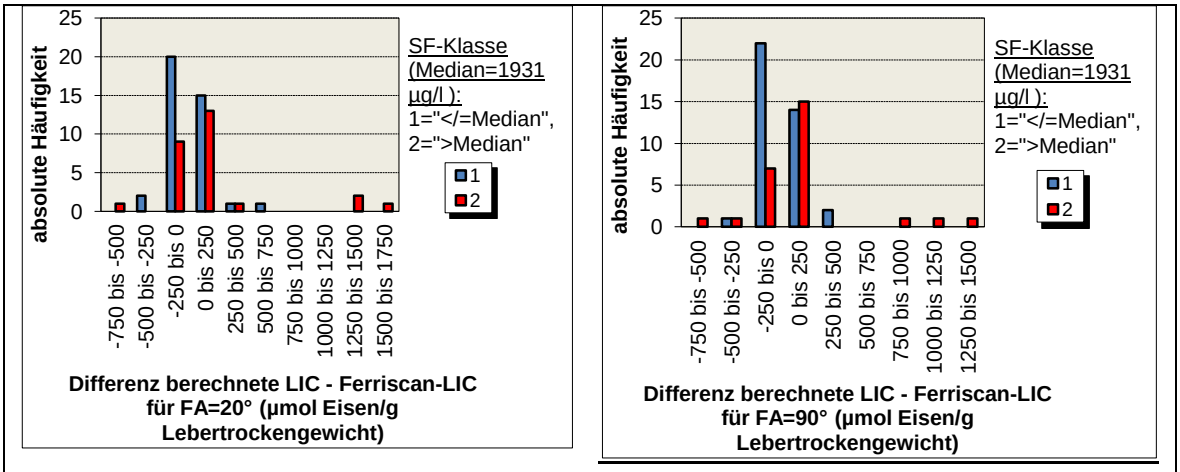



**Abb. 26 Histogramme der Differenz zwischen aus R2* berechneter und FerriScan-LIC für das Merkmal SF-Konzentration für FA=20° (links) & FA=90° (rechts) der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, SF=Serumferritin, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanz-tomografie

°=Grad, µmol=Mikromol, g=Gramm, µg=Mikrogramm, l=Liter

</==kleiner als oder gleich, >=größer als

### 3.2.3 Vergleich der R2*-Messungen der Leber zwischen den beiden FAs 20° und 90°:

Bereits die Darstellung von den jeweiligen Werten der Leber-R2* der beiden verwendeten FAs von 20° und 90° in einer Punktewolke ließ auf eine hohe Übereinstimmung schließen (s. **Abb. 27a**).

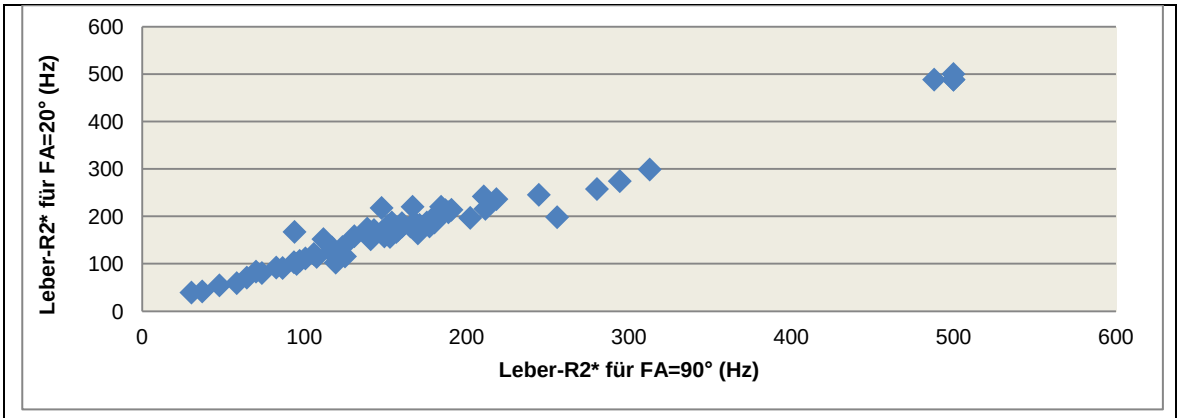



**Abb. 27a Punktewolke der Leber-R2* für FA=20° über der Leber-R2* für FA=90° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz

In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich eine mittlere Differenz zwischen den Leber-R2*-Werten für 20° und 90° von -11,90 ± 19,2 Hz. Somit lieferte die R2*-Messung mit einem FA=20° im Mittel einen Wert, der 11,90 Hz kleiner war als der anhand eines FA=90° erhobenen Messwerts. Dies trat vor allem im Bereich von 100-200 Hz auf. Die 95 %-Übereinstimmungsgrenzen beliefen sich auf -50,28 Hz und 26,48 Hz, d.h. in 95 % der Fälle resultierte die R2*-Messung bei einem FA=20° in einem Wert, der bis zu 50,28 Hz kleiner bzw. 26,48 Hz größer war als die über einen FA=90° ermittelte R2*. Wie im Bland-Altman-Plot (s. **Abb. 27b**) ersichtlich, lagen 4/71 Werte außerhalb der 95 %-Übereinstimmungsgrenzen.

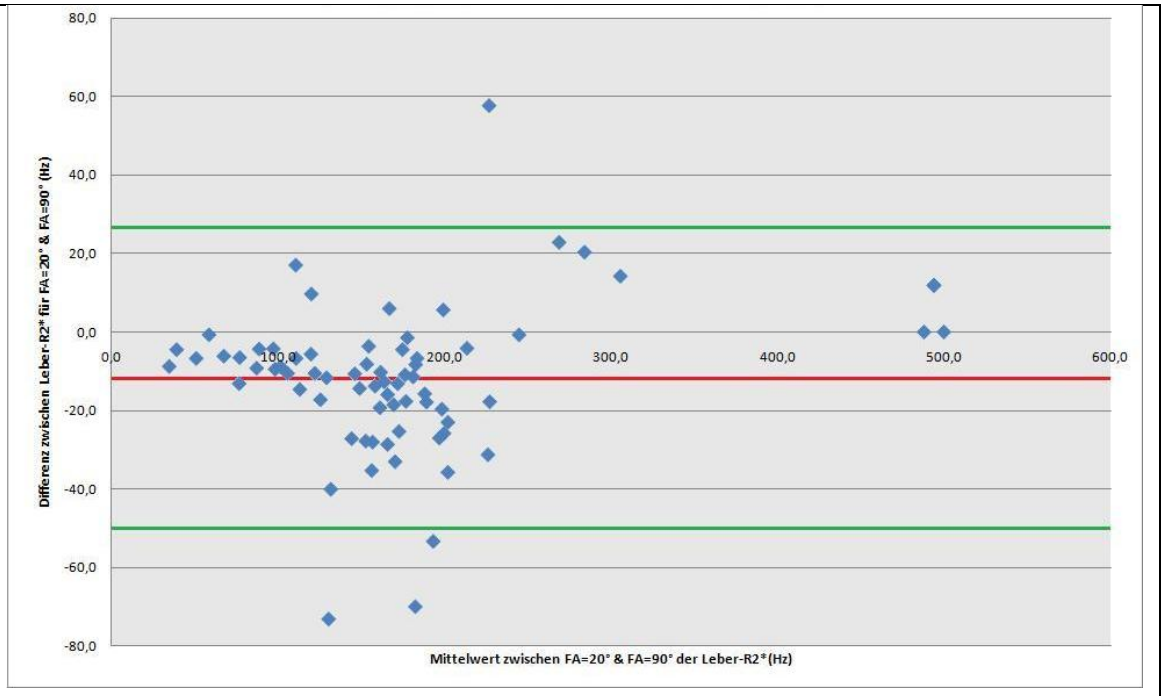



**Abb. 27b Bland-Altman-Plot der Leber-R2* für FA=20° und FA=90° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

- =95 %-Übereinstimmungsgrenze, -=mittlere Differenz

FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz, %=Prozent

### 3.2.4 Analyse der Korrelation zwischen LIC und SF:

Die Punktewolke, in der die SF-Konzentration über der durch FerriScan® bestimmten LIC aufgetragen wurde, deutete auf einen schwachen positiven Zusammenhang zwischen ihnen hin (s. **Abb. 28**). Für den Korrelationskoeffizienten nach Spearman ergab sich ein dementsprechender Wert von 0,63 (p=1,192*10^-10). Aufgrund der Signifikanz des Zusammenhangs

erfolgte eine einfache Regressionsanalyse, deren Bestimmtheitsmaß $R^2$ für die Potenzfunktion **SF=44,17*LIC^0,73** mit 0,44 am höchsten war (s. **Abb. 28**).

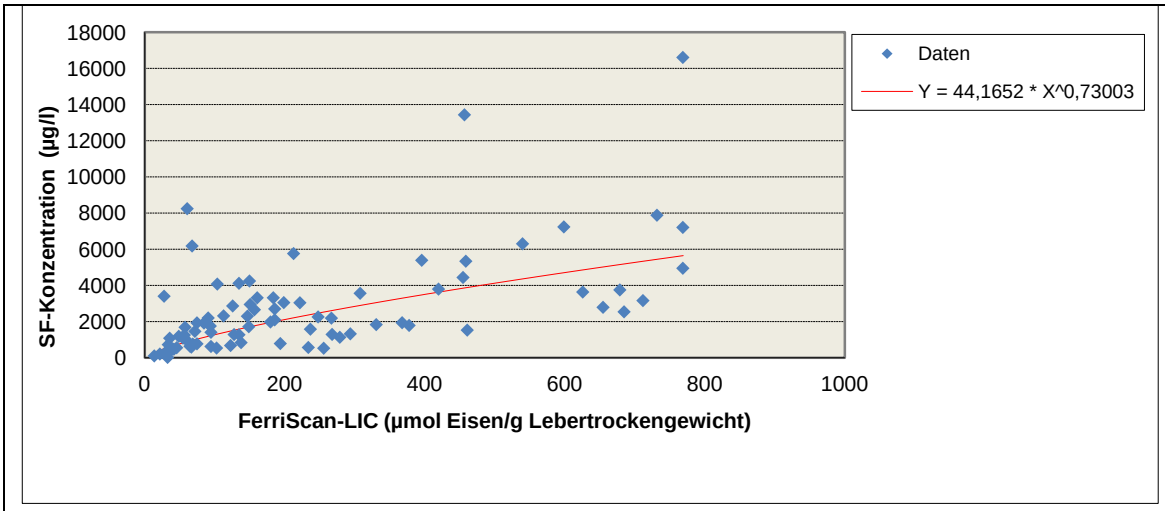



**Abb. 28 Punktewolke der SF-Konzentration über der FerriScan®-LIC mit Regressionsgrafen der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

SF=Serumferritin, LIC=Lebereisenkonzentration, MRT=Magnetresonanztomografie

µg=Mikrogramm, l=Liter, µmol=Mikromol, g=Gramm

### 3.2.5 Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen R2* der paraspinalen Muskulatur und LIC:

In den Punktewolken von R2* der paraspinalen Muskulatur und LIC waren für jeweils beide FAs keine Hinweise auf eine Beziehung zwischen ihnen erkennbar (s. **Abb. 29a** & **b**). Dies bestätigte die Korrelationsanalyse nach Spearman, denn sowohl bei einem FA=20° (p=0,42) als auch im Falle eines FA=90° (p=0,22) konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

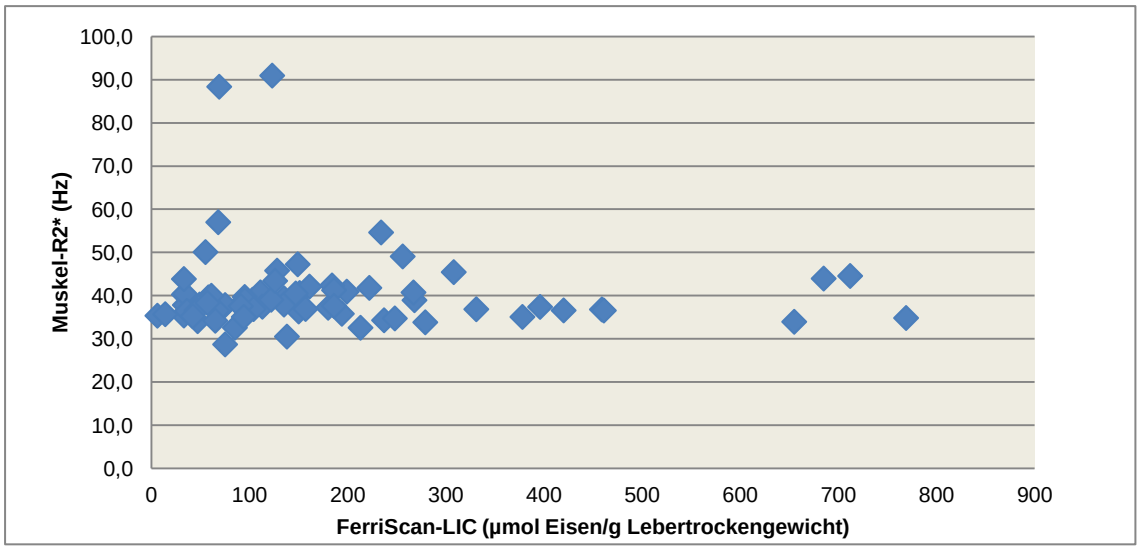



**Abb. 29a Punktewolke der Muskel-R2* über der FerriScan®-LIC für FA=20° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz, µmol=Mikromol, g=Gramm

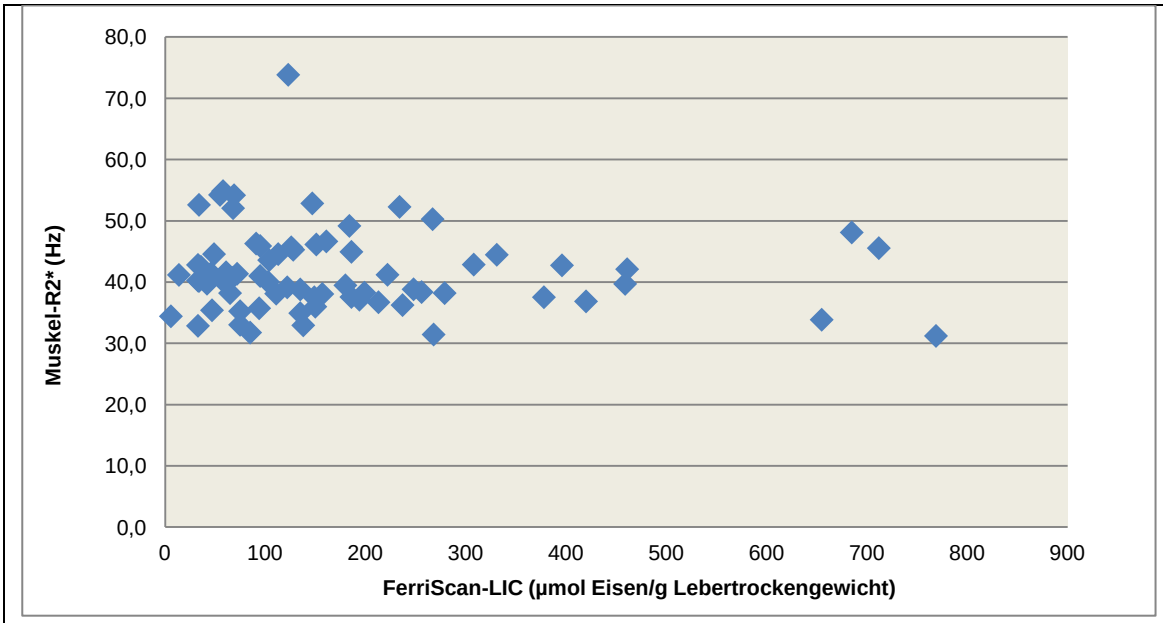



**Abb. 29b Punktewolke der Muskel-R2* über der FerriScan®LIC für FA=90° der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

LIC=Lebereisenkonzentration, FA=Flipwinkel, MRT=Magnetresonanztomografie

°=Grad, Hz=Hertz, µmol=Mikromol, g=Gramm

### 3.2.6 Prüfung auf Unterschiede zwischen zu inhomogenen und ausreichend homogenen T2*-Maps:

Die Darstellung im Boxplot zeigte, dass die **LIC** bei als zu inhomogen bewerteten T2*-Maps höher war als bei denen, die für eine T2*-Messung verwendet wurden (s. **Abb 30**).

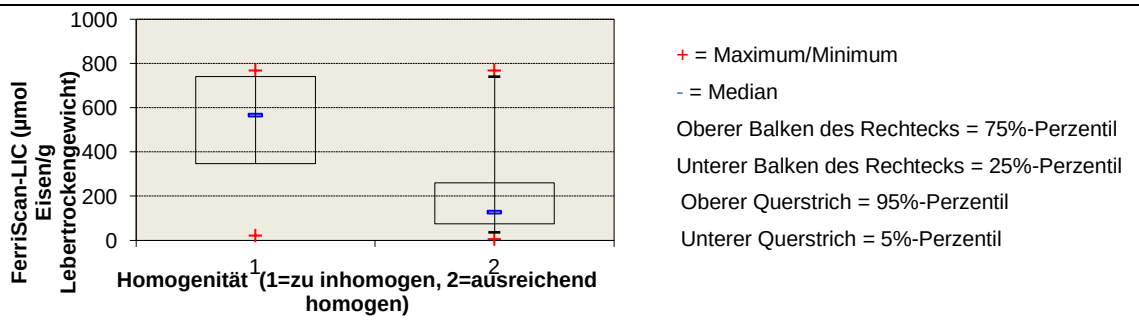



**Abb. 30 Boxplot für das Alternativmerkmal Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf die FerriScan®-LIC der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

LIC=Lebereisenkonzentration, MRT=Magnetresonanztomografie

µmol=Mikromol, g=Gramm, %=Prozent

Der Mediantest bewies dann einen signifikanten Unterschied in der LIC zwischen der zu inhomogenen und der ausreichend homogenen Gruppe (p=0,005).

Auch in Bezug auf die **SF-Konzentration** erlaubte der Boxplot auf einen höheren Wert für die zu inhomogenen T2*-Maps im Vergleich zu den verwertbaren zu schließen (s. **Abb. 31**).

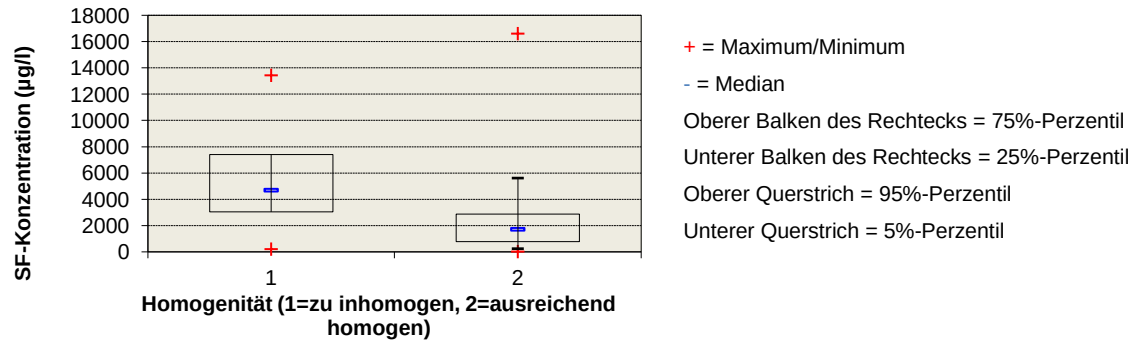



**Abb. 31 Boxplot für das Alternativmerkmal Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf die SF-Konzentration der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

SF=Serumferritin, MRT=Magnetresonanztomografie

µmol=Mikromol, l=Liter, %=Prozent

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen ihnen (p=0,003).

Für einen Unterschied im **Alter** der beiden Gruppen war im Boxplot kein Hinweis erkennbar (s. **Abb. 32**).

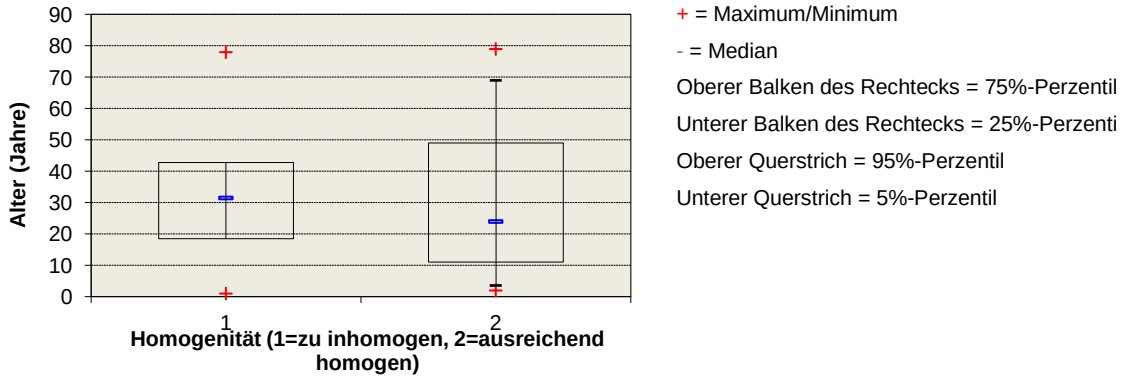



**Abb. 32 Boxplot für das Alternativmerkmal Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf das Lebensalter der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

%=Prozent

Es entstand kein signifikanter Unterschied (p=0,25).

Der Boxplot schien auf eine längere **Krankheitsdauer** bei den zu inhomogenen als bei den ausreichend homogenen T2*-Maps hinzudeuten (s. **Abb. 33**).

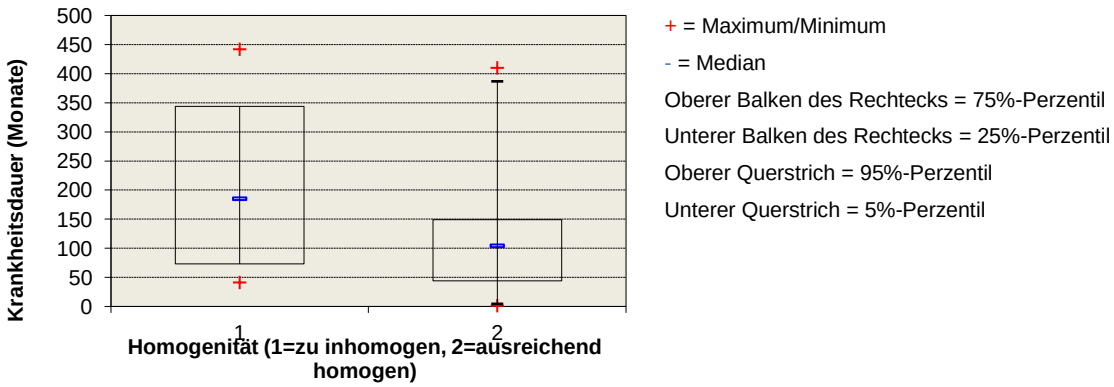



**Abb. 33 Boxplot für das Alternativmerkmal Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf die Krankheitsdauer der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

%=Prozent

Allerdings war der Unterschied nicht signifikant (p=0,32).

Laut dem Balkendiagramm des Merkmals **Geschlecht** konnte man vermuten, dass als zu inhomogen eingestufte T2*-Maps bei Männern eventuell häufiger als bei Frauen wären (s. **Abb. 34**).

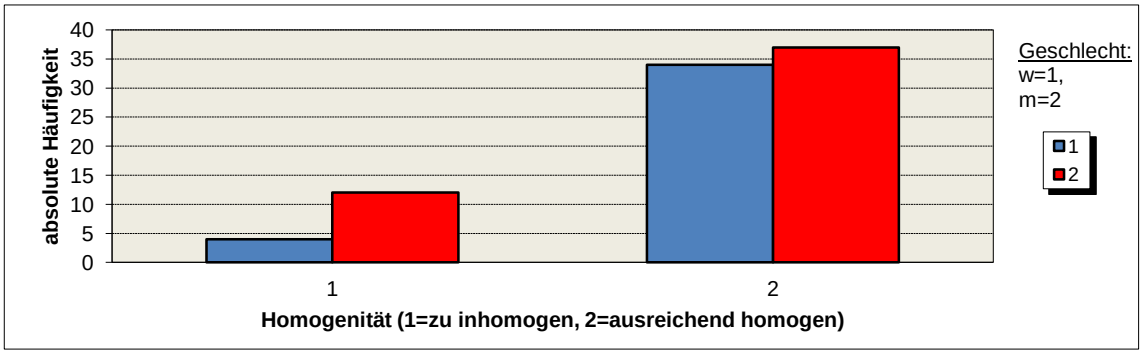



**Abb. 34 Balkendiagramm des Alternativmerkmals Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf das Geschlecht der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

w=weiblich, m=männlich

Der Chi²-Unabhängigkeitstest konnte jedoch keine signifikante Abhängigkeit zwischen diesen Kennzeichen aufweisen (p=0,10).

Im Balkendiagramm der **Anämien mit ineffektiver oder effektiver Erythropoese** war nicht ersichtlich, ob eine dieser Krankheitsklassen mit den zu inhomogenen T2*-Maps zusammenhängt (s. **Abb. 35**).

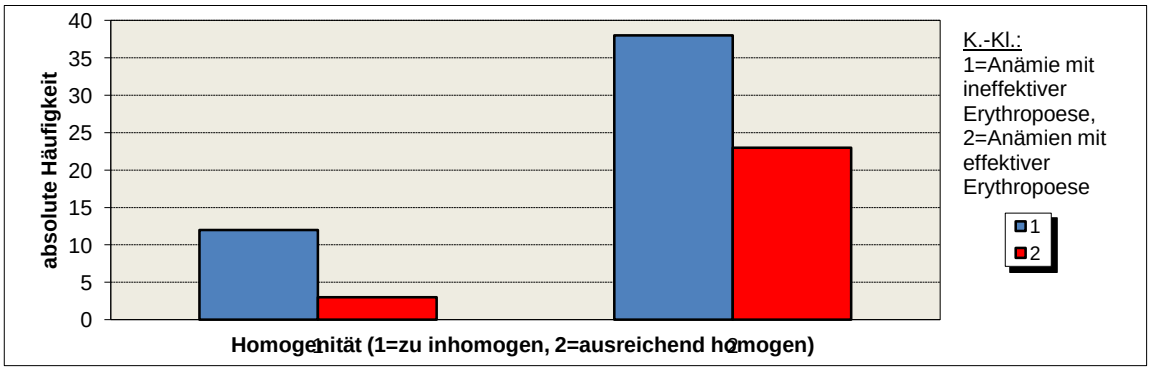



**Abb. 35 Balkendiagramm des Alternativmerkmals Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf die Erkrankung der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

K.-Kl=Krankheitsklasse,

Letztendlich stellte sich keine signifikante Abhängigkeit heraus (p=0,20).

Hinsichtlich des **Ortes** der MRT signalisierte das Balkendiagramm keinen Zusammenhang der Homogenität mit dem MRT-Gerätetyp (s. **Abb. 36**).

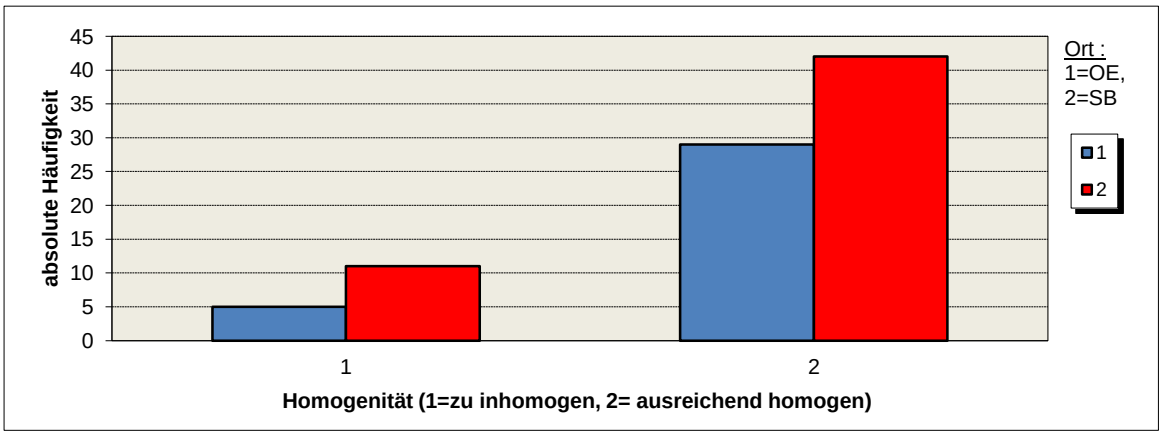



**Abb. 36 Balkendiagramm des Alternativmerkmals Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf den Untersuchungsort der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

MRT=Magnetresonanztomografie

OE=Universitätsklinikum Ulm Oberer Eselsberg, SB=Universitätsklinikum Ulm Safranberg

Es konnte auch keine signifikante Abhängigkeit nachgewiesen werden (p=0,48).

Das Balkendiagramm für die **Transfusionshäufigkeit** offenbarte, dass nur bei regelmäßig Transfundierten zu inhomogene T2*-Maps für die R2*-Ermittlung erhoben wurden (s. **Abb. 37**).

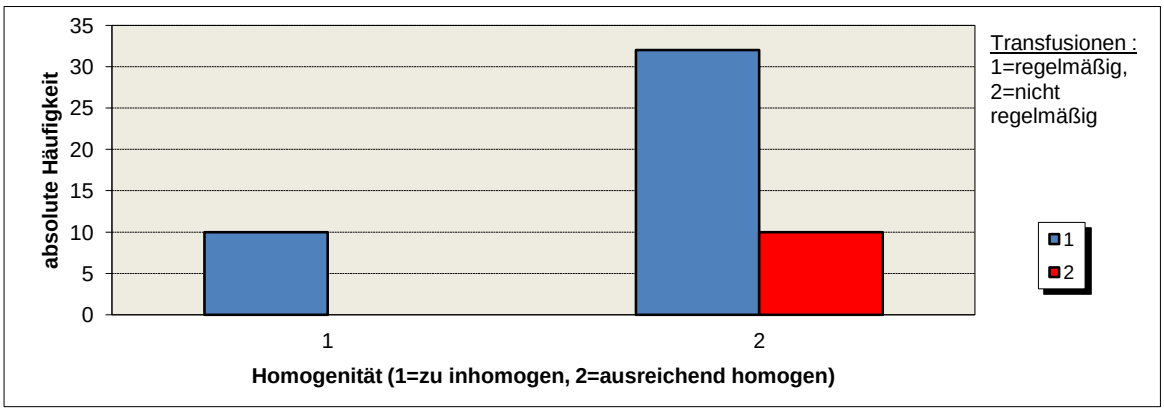



**Abb. 37 Balkendiagramm des Alternativmerkmals Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf die Transfusionshäufigkeit der Studienteilnehmer (Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 eine MRT zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® erhalten und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben)**

MRT=Magnetresonanztomografie

Die Überprüfung auf einen Unterschied erbrachte keine Signifikanz (p=0,09).

Ob die verwendete **Spule** Einfluss auf die Inhomogenität hatte, war anhand des Balkendiagramms nicht absehbar (s. **Abb. 38**).

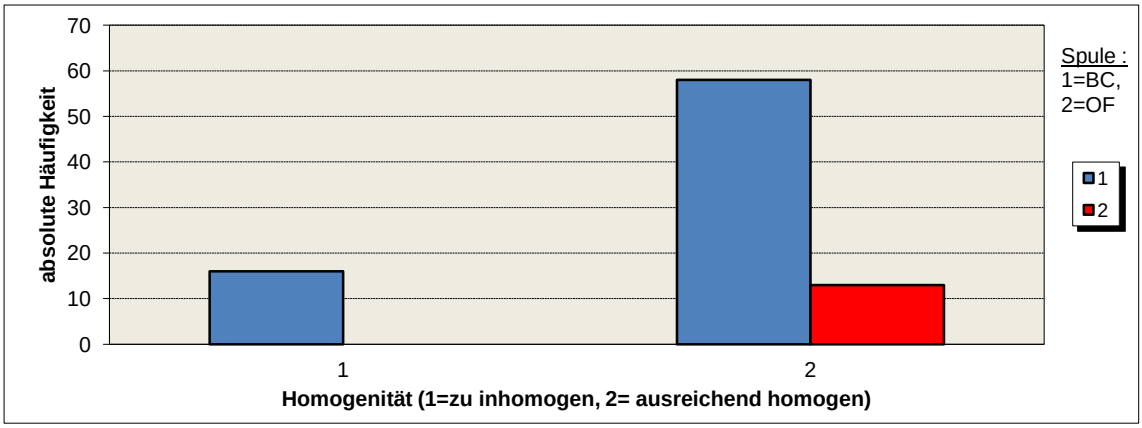



**Abb. 38 Balkendiagramm des Alternativmerkmals Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf die verwendete Spulenart der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

MRT=Magnetresonanztomografie

BC=Körperspule, OF=Oberflächenspule

Schließlich konnte kein signifikanter Unterschied belegt werden (p=0,06).

Im Balkendiagramm für das Merkmal **Qualität** des MR-Bildes gab es keinen Hinweis für eine Abhängigkeit bezüglich der zu inhomogenen T2*-Maps (s. **Abb. 39**).

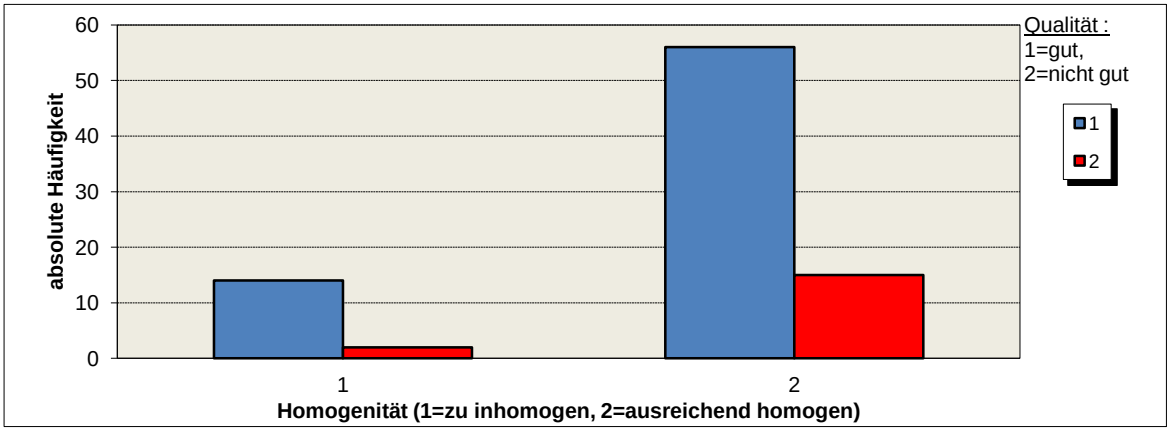



**Abb. 39 Balkendiagramm des Alternativmerkmals Homogenität der T2*-Map der Leber in Bezug auf die Qualität der MR-Bilder der MRTs zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® am Universitätsklinikum Ulm, die im Zeitraum vom 01.03.2008 bis zum 01.03.2010 durchgeführt wurden und die weiteren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllt haben**

MRT=Magnetresonanztomografie

In der Tat war kein signifikanter Unterschied vorlegbar (p=0,35).

# 4. Diskussion:

## 4.1 Bisherige Resultate der nicht invasiven Lebereisenmessung:

Derzeit stehen zwei Methoden zur nicht-invasiven LIC-Bestimmung zur Verfügung: Die SQUID und die MRT [18]. Da die SQUID nur sehr eingeschränkt verfügbar ist und es in Deutschland lediglich einen Standort gibt [36], stellt die MRT - da sie weitläufig vorhanden ist [65] - eine sinnvolle Alternative dar [15].

Zur LIC-Messung mittels MRT werden entweder die absoluten Relaxationszeiten T2 [15,86,104] bzw. T2* [6] oder die Signalintensitätsverhältnisse zwischen Leber und einer Referenz (meist Muskel, daher L/M-SIR) basierend auf Messwerten für T2 [15,64,86] oder T2* [15,41] ermittelt [8,65].

Das bisher vielversprechendste Verfahren für die Bestimmung der LIC mittels L/M-**SIR**s wurde von *Gandon et al.* entwickelt [104]. Sie erarbeiteten einen Algorithmus aus fünf verschiedenen **GRE**-Sequenzen mit zunehmender T2*-Wichtung [41]. Das Auftreten einer Sättigungsschwelle ergab jedoch nur einen maximalen Detektionsrahmen von 375 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht.
Da hohe LICs oberhalb von 300 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht allerdings regelmäßig bei Patienten mit posttransfusionsbedingter Eisenüberladung auftreten, entwarfen *Rose et al.* eine Zusatzsequenz mit einer kürzeren TE zu Gandon et al.`s Protokoll, um die Sensitivität und Genauigkeit dieser Methode für den einfachen Einsatz in der klinischen Praxis zu verbessern [96]. Hauptlimitation einer kurzen TE ist jedoch die Akquisition der nicht in Phase befindlichen Wasser- und Fettprotonen, weshalb die Signalintensität der Leber während dieser Sequenz durch Fettinfiltration vermindert sein kann [96]. Um eine Signalauslöschung zwischen Wasser und Fett zu verhindern, muss die TE bei GRE-Sequenzen deshalb bei 1,5 T Feldstärke ein Vielfaches von 4,76 ms betragen [66].
Der Einsatz von **SE**-Sequenzen zur Bestimmung der **T2** in der **SIR**-Technik wurde aufgrund der besseren Ergebnisse bei den Relaxationsverfahren wieder relativ schnell aufgegeben [86].
Allgemein ist die geringere Präzision im Vergleich zu den auf den absoluten Relaxationszeiten basierenden Methoden ein Nachteil der SIR-Technik [104]. Ebenso ist bei der Verwendung der paraspinalen Muskulatur als bestmögliche Referenz [8,64] ihre potenzielle Abhängigkeit vom Grad der Eisenüberladung

ungünstig [65]. Zwar zeigten T2-Messungen des Skelettmuskel-Gewebeeisens von Patienten mit Eisenspeicherkrankheiten keine signifikant gesteigerte Skelettmuskeleisenkonzentrationen im Vergleich zu normalen Kontrollen bis 600 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht [64], aber ein signifikanter Anstieg der Skelettmuskel-Eisenkonzentration bei höheren LICs konnte nicht ausgeschlossen werden [65]. Außerdem sind Relaxationsverfahren im Gegensatz zu SIR-Technik zwischen verschiedenen MR-Tomografen transferierbar [26,115]. Insofern sollten in unserer Arbeit die absoluten **Relaxationsraten** zur Anwendung kommen.

Hier hat sich bereits das FerriScan®-Verfahren von *St. Pierre et al.* im klinischen Alltag etabliert. Sie benutzen hierfür **SE**-Sequenzen zur Ermittlung der **T2**.
Aufgrund der Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [18], des bereits routinemäßigen Einsatzes im klinischen Alltag und der Zulassung seitens der FDA, TGA, europäischen CE-Kennzeichung, Medsafe und Health Canada sollte FerriScan® als Referenzstandard bei unserer Arbeit eingesetzt werden. Vorteile dieser Methode sind die zentrale Datenanalyse, die eine Qualitätskontrolle ermöglicht und nicht die Ausbildung vieler Radiologen erfordert [104]. Allerdings kann sie dadurch nicht direkt durch den Radiologen vor Ort erfolgen und es entstehen zusätzliche Kosten [26,96]. Daneben ist eine jährliche Kalibration durch FerriScan® notwendig [60] und die Dauer der Datenakquisition beträgt 20 min gegenüber nur einigen wenigen min für GRE-Techniken [66].
Gandon et al. postulierten, dass **T2*** kalkuliert aus einer Atemstillstand-Multiecho-**GRE**-Sequenz theoretisch die beste Technik zur Messung der paramagnetischen Eiseneffekte wäre, falls sie in allen MR-Geräten existieren würde [41]. Westwood et al. wiesen jedoch auch eine gute Korrelation von r=0,97 und eine durchschnittliche Differenz von -0,2 ms (95-%-Konfidenzintervall=[-0,8 ms; 0,4 ms]) zwischen Einzelecho- und Multiechotechnik zur T2*-Messung nach [120]. Allerdings fehlt bis heute eine validierte Methode, mit der eine schnelle und kostengünstige nicht-invasive LIC-Bestimmung per R2* im Relaxationsverfahren über eine ausreichend weite LIC-Spanne möglich ist und die an einem genügend großen Patientenkollektiv erprobt wurde. Dies sollte in unserer Arbeit realisiert werden. Dazu wurde eine Kalibrationskurve aus der Umkehrfunktion der Regressionsvorschrift von R2* zur Ferriscan®-LIC generiert und die resultierenden LIC-Werte aus R2* mit denen des als Referenz dienenden Ferriscan®-Verfahrens

verglichen. Bei den GRE-Sequenzen kamen die von Gandon et al. benutzten Einstellungen [41] zur Anwendung, denn hierbei handelt es sich um ein bereits gut etabliertes, schnelles und routinemäßiges Vorgehen für den einfachen Einsatz in der klinischen Anwendung [96].

## 4.2 Eigene Ergebnisse:

### 4.2.1 Patientenkollektiv:

Da alle Patienten des Universitätsklinikums Ulm, die eine MRT zur LIC-Bestimmung erhielten, in unsere Arbeit eingeschlossen wurden, entsprach dieses Kollektiv dem der täglichen klinischen Routine. Deshalb konnte von einer Repräsentativität ausgegangen werden. In den vorausgegangenen Studien wurden die Kriterien stets enger gefasst, um eine spezifische Aussage für ein bestimmtes homogenes Patientengut erhalten zu können und mögliche Störfaktoren weitestgehend auszuschalten. Der Vorteil in der Erfassung eines möglichst großen Kollektivs war jedoch die allgemeine Gültigkeit der erfassten Parameter und damit die breite Anwendbarkeit.

Die **Anzahl der Studienteilnehmer** stimmte mit ursprünglich 147 Fällen im Wesentlichen mit den bisherigen Werken überein, selbst nach Wegfall der nicht verwertbaren standen für eine nicht multizentrisch durchgeführte Arbeit verhältnismäßig viele Daten zur Verfügung. *St. Pierre et al.* erreichten insgesamt eine Fallzahl von 105 für die R2-LIC-Kalibrierung und 10 zur Testung auf Reproduzierbarkeit [104]. *Gandon et al.* konnten 191 Patienten in einer Doppel-Zentren-Studie rekrutieren [41]. Davon bildeten 149 die Studien- und 42 die Validierungsgruppe [41]. Bei *Rose et al*. wurde an nur 18 Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt, dabei teilweise mehrfach, sodass sich eine Fallzahl von 27 ergab [96]. An der Studie von *Wood et al.* nahmen 102 Patienten mit 132 durchgeführten MRTs und 13 Kontrollfälle teil [123]. In 22 Fällen fand hier außerdem eine Leberbiopsie statt [123]. *Anderson et al*. verglichen in lediglich 30 Fällen die LIC, die durch eine Biopsie bestimmt wurde, mit der R2* der Leber [6]. In *Juchems et al.*`s Werk wurden 68 Fälle untersucht [66]. *Hankins et al.* erreichten eine Fallzahl von 43 [54].

Die **Geschlechterverteilung** unserer Studie entsprach der ausgeglichenen geschlechtsspezifischen Prävalenz der klassischen Eisenspeicherkrankheiten wie

der Beta-Thalassämie [17]. *St. Pierre et al.* berichteten nicht über das Geschlecht ihrer Patienten [104]. Bei *Gandon et al.* befanden sich in der Studien- als auch in der Validierungsgruppe mit 104 bzw. 28 Männern ein deutlich höherer Anteil als in unserer Arbeit [41], welches eventuell auf den Einschluss von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und deren höheren Prävalenz bei Männern zurückzuführen ist [94]. *Rose et al.* wiesen eine ausgewogene Geschlechterverteilung mit 10 männlichen und 8 weiblichen Teilnehmern auf [96]. Bei *Wood et al.* fanden sich keine Angaben zum Geschlecht der Patienten [123]. Auch in *Anderson et al.*`s Werk war die Geschlechterverteilung mit 12 Frauen und 18 Männern relativ symmetrisch [6]. *Juchems et al.* schilderten nichts über das Geschlecht ihrer Teilnehmer [66]. In *Hankins et al.*`s Studie waren 22 der Probanden männlich [54], sodass auch hier ein Gleichgewicht vorlag.

Bei der **Altersverteilung** fällt der verhältnismäßig geringe Durchschnitt bzw. Median auf, dies ist jedoch gut mit dem niedrigen Alter bei der Diagnosestellung einer klassischen Eisenspeicherkrankheit wie der Beta-Thalassämie und dem damit verbundenen jungen Patientengut vereinbar [19,93]. Sowohl bei *St. Pierre et al.* als auch bei *Gandon et al.* fehlten Angaben zum Alter der Studienteilnehmer [41,104]. *Rose et al*.`s Studienkollektiv war im Median mit 36 und einem mittleren Durchschnitt von 42 Jahren älter [96]. Unter der Berücksichtigung, dass nur Erwachsene teilnahmen [96], ist aber eine ähnliche Verteilung wie in unserer Arbeit erkennbar. Auch *Wood et al.* machten keine Angaben zum Alter ihrer Patienten [123]. Bei *Anderson et al*. war der Altersdurchschnitt ebenso niedrig wie in unserer Studie [6], obwohl wie auch bei *Rose et al.* nur über 18-Jährige mitwirkten [6,96]. Es handelte sich hierbei indessen ausschließlich um Patienten mit einer Beta-Thalassämie [6], während bei *Rose et al*. auch MDS-Erkrankte mit deutlich höherem mittlerem Erkrankungsalter [46] eingeschlossen wurden [96]. In *Juchems et al*.`s Werk lag der Altersdurchschnitt mit 24 Jahren im Rahmen unserer Arbeit [66]. *Hankins et al.*`s Studienkollektiv wies ein deutlich jüngeres Alter zwischen 7-35 Jahren mit einem Median von 14 Jahren auf [54] als in unserer Arbeit. Auch hier ist die Ursache vermutlich im Krankheitsspektrum zu suchen, denn bei *Hankins et al.* wurden überwiegend Patienten mit SCA eingeschlossen [54].

4.2.2 Klinische Parameter:

Die in unserer Arbeit erfassten **LIC**s umspannten einen großen klinischen Rahmen einschließlich gravierenden Fällen der Eisenüberladung. Die rechtsschiefe Verteilung, die häufig bei medizinischen Merkmalen auftritt, führte jedoch dazu, dass diese eher eine Seltenheit waren. Der Schwerpunkt der LICs lag somit unterhalb der Schwelle schwerer kardialer Erkrankungen von 269 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht [83]. Daher war es durchaus annehmbar, dass diese den Bereich der LICs des klinischen Alltags bei Patienten mit Eisenspeicherkrankheiten gut widerspiegeln und eine Repräsentativität vorlag. Dies wurde auch durch die hohe Übereinstimmung mit den verwendeten LIC-Schwellen, deren klinische Relevanz bereits von Olivieri und Brittenham [10,83] nachgewiesen wurde, bestärkt.

Bei *St. Pierre et al.* herrschten mit LICs zwischen 0,3-42,7 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [104] (ca. 5-765 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) ähnliche Werte vor. Auch *Gandon et al.* analysierten LICs von 3-709 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht [41]. Die hohen LICs in *Rose et al.*`s Werk von 1,4-54 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [96] (etwa 25-967 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) waren wahrscheinlich dem Ziel ihrer Arbeit, einer Zusatzsequenz für schwerwiegende Eisenüberladungen zu entwickeln, geschuldet. Ihr Median rangierte mit 9,4 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [96] (ca. 168 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) jedoch nicht wesentlich über dem unserer Studie. Bei *Wood et al.* reichte die Spanne der LICs von 1,2-57,3 mg Eisen/g Lebertrockengewicht (etwa 21-1026 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) mit einem dementsprechend deutlich größeren Mittelwert von 13,1 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [123] (ca. 235 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht). Mit ihrer Annahme eines Werts von 1,17 mg Eisen/g Lebertrockengewicht (etwa 21 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) als Norm [123] lagen sie allerdings auch etwas hoch bei 32 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht als obere 95 % der Regel [10]. In *Anderson et al.*`s Werk waren die LICs nur anhand der Abbildungen ersichtlich, sie umfassten Dimensionen von ca. 2-27 mg Eisen/g Lebetrockengewicht [6] (etwa 36-483 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht). Diese geringere Spanne konnte der niedrigen Fallzahl zugrunde liegen. *Juchems et al.* erhielten mit St. Pierre`s Protokoll LIC-Werte von 5-830 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht [66], die denen unserer Arbeit nahe kamen. Bei *Hankins et al.* herrschten LICs von 0,6-27,6 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [54] (ca. 11-493 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht)

vor. Trotz der niedrigeren Dimensionen lag ein etwas höherer Median von 10,3 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [54] (etwa 186 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) vor. Dies könnte durch die kleinere Fallzahl mit überwiegend SCA verursacht worden sein, da so eine relativ homogene Gruppe mit regelmäßigem Transfusionsbedarf bei *Hankins et al.* im Gegensatz zu unserer Arbeit bestand.
Es kann also davon ausgegangen werden, dass trotz der teilweise divergierenden LIC-Werte in anderen Studien unsere erfassten LICs plausibel und repräsentativ sind.

Die Mehrzahl der Patienten wies in unserer Untersuchung eine Thalassämia major als **Ursache der Eisenüberladung** auf. Thalassämien sind die häufigste Ursache einer ineffektiven Erythropoese [110]. Da insbesondere die Thalassämia major einerseits transfusionsbedürftig ist, andererseits aufgrund ihrer Pathogenese zudem zu einer vermehrten Speicherung des so zugeführten Eisens führt (s. auch Kapitel 1.1), war dieses Ergebnis nicht verwunderlich. Zwar ist die HH die häufigste Eisenspeicherkrankheit [102], jedoch ist sie durch die Phlebotomie einfach zu therapieren. Dadurch resultieren nur noch selten schwere Verläufe, welches die geringe Anzahl der hier auftretenden Fälle erklärt. Die Anämien mit effektiver Erythropoese platzierten sich erwartungsgemäß dazwischen, denn sie speichern das in den Bluttransfusionen enthaltene Eisen nicht übermäßig, sind aber auf diese angewiesen und verbieten somit eine Phlebotomie.
*St. Pierre et al.* schlossen ebenfalls überwiegend Patienten mit einer Beta-Thalassämie bzw. der Kombination Beta-Thalassämie/Hämoglobin E ein [104]. Außerdem bildeten sie eine Gruppe ohne Eisenüberladung mit Hepatitis sowie eine HH-Gruppe [104], um diese miteinander vergleichen zu können. So entstand eine bestimmte Vorselektion, welches durch die Notwendigkeit einer Leberbiopsie als Einschlusskriterium unterstützt wurde. Eine Gegenüberstellung sollte möglich sein, da trotz des Fehlens einer expliziten Gruppe ohne Eisenüberladung in unserer Arbeit ähnliche LIC-Werte auftraten. Bei *Gandon et al.* nahmen Patienten teil, bei denen aufgrund einer Hepatitis C oder des Verdachts auf eine Eisenüberladung eine Leberbiopsie durchgeführt wurde [41]. Nähere Angaben wurden nicht gemacht. Auch hier herrschte eine Diskrepanz zu unserer Studie durch die unterschiedlichen Indikationen einer MRT zur LIC-Bestimmung bzw. der Durchführung einer Leberbiopsie vor, jedoch wiederum mit analoger LIC-Spanne. In *Rose et al.*`s Werk lagen mit überwiegend Beta-Thalassämien und einigen

MDS-Fällen nur Erkrankungen mit einer ineffektiven Erythropoese vor, denn das Hauptinteresse galt dort den schweren Eisenüberladungen [96]. Somit ist die Vergleichbarkeit mit unserer Untersuchung eingeschränkt. Bei *Wood et al.* nahm die Thalassämia major auch die größte Rate der Erkrankungen an, es kamen aber wesentlich mehr Fälle der Sichelzellanämie vor [123]. Insgesamt bestanden etwa analoge Verhältnisse. *Anderson et al.* analysierten nur Patienten mit Thalassämia major [6], dementsprechend bestand ein gewisses Gefälle zu unserer Arbeit. *Juchems et al.*`s Studie erwähnte die Erkrankungen der Teilnehmer nicht [66]. An *Hankins et al*.`s Arbeit nahmen überwiegend Patienten mit einer SCA teil [54], sodass auch hier nur von einer verminderten Ähnlichkeit ausgegangen werden konnte.
Diese Unterschiede hinsichtlich der teilnehmenden Erkrankungen spiegeln die große Bandbreite der Eisenspeicherkrankheiten wider, die auch in unserer Studie durch den Wegfall von einschränkenden Einschlusskriterien diesbezüglich erfasst werden konnte.

Hinsichtlich der **Erkrankungsdauer** fielen die vielen fehlenden Daten auf, auch waren oft nur ungenaue Angaben möglich. Dies war dem Studiendesign geschuldet. Insgesamt stellte sich die Erkrankungsdauer als relativ lange fortbestehend dar, dem chronischen Verlauf der Eisenspeicherkrankheiten durchaus entsprechend.
In der bisherigen Literatur wurde die Erkrankungsdauer der Eisenspeicherkrankheiten im Zusammenhang mit der LIC-Bestimmung noch nicht ermittelt.
Da in unserer Arbeit lediglich Tendenzen erkannt werden konnten (s. a. Kap. 4.2.3), wären hier weitere Forschungen wünschenswert.

Die **Transfusionshäufigkeit** konnte wegen der retrospektiven Datenlage oft nicht bestimmt werden. In den meisten Fällen wurden „regelmäßige“ Transfusionen durchgeführt, die Klasse „nie“ trat dagegen extrem selten auf. Aufgrund der Pathogenese der Eisenspeicherkrankheiten überraschten diese Ergebnisse keinesfalls.
Bei *St. Pierre et al.* überwog dagegen der Anteil der nicht regelmäßig Transfundierten [104]. *Gandon et al*. äußerten sich nicht zur Transfusionshäufigkeit ihrer Studienteilnehmer [41] wie auch *Anderson et al.* [6]

und *Juchems et al.* [66]. In *Rose et al.*`s Werk wurden nur monatlich Transfundierte eingeschlossen [96] um die LIC-Bestimmung per MRT in schweren Fällen der Eisenüberladung beurteilen zu können. *Wood et al.* machten keine näheren Angaben zur Transfusionshäufigkeit ihrer Probanden, allerdings schien Transfusionsbedarf zu bestehen [123]. In *Hankins et al.*`s Studie wurde nur die Transfusionsdauer erfasst [54], die eine Unterscheidung zwischen regelmäßigem und gelegentlichem Transfusionsbedarf jedoch nicht erlaubte.
Somit war die Vergleichbarkeit hinsichtlich dieses Kriteriums mit anderen Arbeiten nicht gegeben.

Die ermittelten **SF-Konzentrationen** umfassten eine große Spanne bei im Ganzen hohen Werten, deren Häufigkeit jedoch mit zunehmender Größe sank. Die Mehrheit der Fälle lag hierbei oberhalb der Schwelle von > 1000 µg/l, ab der bei regelmäßiger Bestimmung und Ausschluss eines vorübergehenden, z.B. inflammationsbedingten Anstiegs, eine Eiseneliminationstherapie begonnen werden sollte [18]. Dies war gut mit der Indikation zur LIC-Bestimmung per MRT zu vereinbaren.
*St. Pierre et al.*, *Gandon et al.*, *Wood et al.* und *Juchems et al.* berichteten nicht über die SF-Konzentrationen in ihren Studien [41,66,104,123]. Bei *Rose et al.* herrschten Werte von 246-8127 µg/l vor [96]. Damit war die Bandbreite geringer bei fast analogem Median von 1833 µg/l, welches am ehesten der kleineren Teilnehmerzahl geschuldet war. In *Anderson et al.*`s Arbeit wurden die SF-Konzentrationen der Fälle, in denen die LIC bestimmt wurde, nicht gesondert aufgeführt [6]. *Hankins et al.* bestimmten SF-Konzentrationen von 351-9845 µg/l mit einem leicht höherem Median von 2127 µg/l [54] in Analogie zu deren LIC-Werten.
Insofern war hinsichtlich der SF-Konzentrationen in unserer Studie von Repräsentativität auszugehen.

### 4.2.3 Einsatz der R2* zur LIC-Bestimmung:

Die rechtsschiefe **Verteilung der R2*-Werte** der Leber entsprach durchaus einem klinischen Parameter, der die Schwere einer Erkrankung in einem Patientenkollektiv widerspiegelt. Die Häufung hinsichtlich des Maximalbetrags von 500 Hz erklärte sich durch Rundungsfehler bei der Erhebung der R2*-Werte: Die berechneten T2*-Ergebnisbilder enthielten nur ganze Zahlen. Eine T2* von 2 ms

war dabei der minimal zu ermittelnde Wert. Bei höheren T2*-Werten steigerte sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachbarvoxel andere Werte annehmen und der Mittelwert einer ROI somit Nachkommastellen haben würde. Deshalb entstanden hier eher kontinuierliche Kehrwerte als bei niedrigen T2*-Werten.

*Wood et al.* erhoben laut Abbildungen mit R2*-Werten von ca. 10-1690 Hz eine wesentlich größere Spanne, die eventuell in den ebenfalls weiter gestreuten LICs begründet wäre. Die gesunden Kontrollen wiesen eine mittlere R2* von 39,9 ± 2,8 Hz auf [123]. Bei *Anderson et al.* lagen die T2*-Werte in den Abbildungen zwischen 23 und 1 ms (43-1000 Hz) auch deutlich breiter verteilt vor, wohingegen ein geringeres LIC-Intervall gegeben war [6]. Dies trat ebenfalls bei *Hankins et al.* mit R2*-Werte von ca. 80-900 Hz (laut Abbildungen) [54] auf. Das Auftreten der kleineren R*-Bandbreite trotz teilweise höheren LICs ist auf den minimalen Wert der T2* von 2 ms in unserer Arbeit zurückzuführen, der R2*-Werte oberhalb von 500 Hz verhinderte. Gründe für die Diskrepanz in der minimalen T2* könnten in den unterschiedlichen Verfahren zur T2*-Bestimmung liegen: *Wood et al.* nutzten kürzere TEs=0,8-4,8 ms & TR=25 ms [123], *Anderson et al.* setzten andere TEs=2,2-20,1 ms und eine längere TR=200 ms [6] ein. Bei *Hankins et al.* wurde eine Atemstillstand-Multiechosequenz mit niedrigeren TEs von 1,1 bis 17,3 ms verwendet [54].

Die minimale T2* in unserer Arbeit stellte demnach einen limitierenden Faktor dar, der vermutlich durch die Verwendung der von Gandon et al. verwendeten Akquisitionsparameter entstand.

Die zwar relativ schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen der LIC und Leber-R2* führte bei beiden FAs jeweils für Potenzfunktionen zu dem höchsten **Bestimmtheitsmaß**, sodass von einem kurvenförmigen Verlauf der Beziehung zwischen LIC und Leber-R2* auszugehen war.

Dieses Bestimmtheitsmaß erreichte auch im Vergleich zu *Hankins et al.* ($R^2$=0,68-0,72 für ein lineares Verhältnis zwischen R2* und LIC [54]) jedoch nur niedrige Werte, die für FA=90° unbedeutend höher ausfielen. Daher konnte lediglich ein geringer Präzisionsgrad hinsichtlich der Vorhersage der Leber-R2* aus der LIC und somit im Umkehrschluss auch für die Kalibrierungskurve zur Berechnung der LIC aus der Leber-R2* erzielt werden. Dies spiegelte sich ebenfalls in ihren breiten 95 %-**Konfidenzintervallen** wider. Ursächlich hierfür waren zum einen die durch die Auswerte-Software bedingten Rundungsfehler bei der T2*-Berechnung (s. o.).

Eine weitere mögliche Erklärung wäre der Einsatz eines SE-Verfahrens (FerriScan®) zur LIC-Bestimmung, da T2 und T2* sich hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber Eisen unterscheiden [123] (s. a. Kapitel 1.3.3.2). Dies bestätigte *Juchems et al.*`s Werk, in dem ungleiche Ergebnisse zwischen GRE- und SE-Technik festgestellt wurden [66]. Sie stellten das Verfahren von St Pierre et al. dem von Gandon et al. in Kombination mit Rose et al.`s Zusatzsequenz zur LIC-Bestimmung gegenüber [66]. Hierbei entdeckten sie, dass diese zu verschiedenen Ergebnissen trotz einer signifikanten Korrelation von r=0,88 führten [66]. Die GRE-Methode schien die LIC im Vergleich zur SE-Technik zu überschätzen [66]. Die gleiche Tendenz ließ sich bei Wood et al. erkennen [123]. Sie verglichen 2005 in einer Studie R2- und R2*-Verfahren zur Eisenabschätzung [123]. Die Übereinstimmung zwischen der LIC ermittelt durch R2 und R2* war entgegen den Erwartungen gut (r=0,94), jedoch zeigte sich eine Abweichung von -11% der durch St. Pierre et al.´s R2-Verfahren bestimmten LIC gegenüber der LIC, die per R2* anhand der über Leberbiopsien generierten Kalibrierungskurve geschätzt wurde [123]. Somit schienen die Abweichungen nicht durch den Gebrauch des SIR-Verfahrens bei Juchems et al. entstanden zu sein, vor allem da durch eine eventuelle Eisenspeicherung in der paraspinalen Muskulatur niedrigere LICs im Vergleich zu St. Pierre et al.`s Methode zu erwarten gewesen wären. In Castiella et al.`s Werk kam es ebenfalls zu einer Überschätzung der LIC durch Gandon et al.`s Methode im Gegensatz zur Biopsie [21]. Insgesamt wies dies auf die größere Anfälligkeit der GRE- gegenüber den SE-Sequenzen für äußere Störgrößen [123] hin. W*ood et al.* erhielten für die Abweichung zwischen der durch St. Pierre et al.´s R2-Verfahren bestimmten LIC gegenüber der LIC, die per R2* anhand der über Leberbiopsien generierten Kalibrierungskurve geschätzt wurde, wie auch unsere Studie extrem weite Konfidenzintervalle [-66%; 43%] [123]. Zusätzlich wies die größere Abweichung zueinander als zur Biopsie [123] auf die Verschiedenheit der beiden Techniken hin. Der generelle Anstieg der Variabilität zwischen den beiden Verfahren mit zunehmender LIC [123] wurde in unserer Arbeit ebenfalls in den Punktewolken sowie den abnehmenden Sensitivitäten und Spezifitäten beobachtet.

*St. Pierre et al.* wiesen eine hoch signifikante **Korrelation** von r=0,98 zwischen Leber-R2 und Biopsie-LIC für Werte von 0,3 bis 42,7 mg Eisen/g Lebertrockengewicht (ca. 5-765 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) nach [104]. In

*Gandon et al.*`s Werk zeigten sich signifikante Korrelationen von r=0,87-0,92 zwischen abfallender L/M-SIR und ansteigender Biopsie-LIC in jeder untersuchten MR-Sequenz für LICs von 3-375 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht [41]. *Rose et al.* erhielten mit Gandon et al.`s Protokoll einen Korrelationskoeffizienten von r=0,74 bei LICs zwischen 1,4 und 54 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [96] (etwa 25-967 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht). Bei einer LIC kleiner als 16,8 mg Eisen/g Lebertrockengewicht (ca. 300 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) konnte eine etwas bessere Korrelation von r=0,80 erlangt werden, wohingegen LICs über 11,2 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [96] (etwa 200 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) zu einer mäßigen Korrelation von nur r=0,52 führten [96]. Mit ihrer Zusatzsequenz erhielten sie einen Korrelationskoeffizienten von r=0,83 für LICs zwischen 1,4 und 54 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [96] (etwa 25-967 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht). *Wood et al.* erarbeiteten Korrelationen von 0,97 zwischen R2* und LIC und 0,98 zwischen R2 und LIC im Bereich von 1,3-32,9 mg Eisen/g Lebertrockengewicht [123] (ca. 23-589 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht). Zu den durch Biopsie bestimmten LICs wurde bei Anwendung von St. Pierre et al.`s Kalibrierungskurve eine Korrelation von 0,97 nachgewiesen [123]. Bei *Anderson et al.*`s bestand eine signifikante Korrelation von r=0,81 zwischen LIC und T2* für LICs von ca. 2 bis 27 mg Eisen/g Lebetrockengewicht [6] (etwa 36-483 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht). In *Hankins et al.*`s Werk wurden Korrelationen von r=0,96-0,98 zwischen R2* und Biopsie-LIC für LICs von 0,6-27,6 mg Eisen/g Lebertrockengewicht (etwa 11-493 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht) durch drei unabhängige Gutachter mittels einer Atemstillstand-Multiecho-GRE-Sequenz ermittelt [54].

Damit wurden grundsätzlich höhere Korrelationen als in unserer Arbeit erreicht. Hierbei musste allerdings berücksichtigt werden, dass in den erwähnten Werken bei Einsatz von GRE-Sequenzen niedrigere LICs, kleinere Fallzahlen und andere Akquisitionsparameter, in der Regel kürzere TEs ohne Anpassung an die mögliche Signalauslöschung zwischen Wasser und Fett, zur Anwendung kamen. Insofern stellte die von *Rose et al.* gefundene Korrelation bei Einsatz von Gandon et al.`s Protokoll [96] eine gut vergleichbare Größe für unsere Untersuchung dar, welches auch durch das knappe Heranreichen unserer gefundenen Korrelationen an deren Wert bestätigt wurde.

In die 95 %-Intervalle von *Hankins et al.*`s linearem **Kurvenverhältnis** zwischen LIC und R2* fiel auch Wood et al.`s Kurve. [54]. Für Anderson et al.`s Regressionsgerade wurde dagegen eine geringere Steigung festgestellt, welche *Hankins et al.* mit den systematischen Unterschieden der MRT- und Biopsie-Technik erklärten [54]. *Wood et al.* begründeten ihr und *Anderson et al*.`s lineares Verhältnis zwischen Leber-R2* und Leberbiopsie-Eisen [123] in der Robustheit der R2* gegenüber größeren Magnetfeldinhomogenitäten bei höheren LICs im Vergleich zur R2 [107]. Allerdings betonten sie selber, wie schwierig es wäre, bei kleinen Fallzahlen und geringer LIC-Spanne den kurvenförmigen Verlauf des R2/LIC-Verhältnisses darzustellen [123]. Insofern wäre es durchaus denkbar, dass R2* ebenso ein Verhalten, wie es auch in unserer Arbeit auftrat, besitzen könnte. Denn bereits *Gandon et al.* wiesen auf das Auftreten einer Sättigungsschwelle ab einer LIC von 375 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht hin [41]. *Rose et al.* bestätigten diesen Sättigungseffekt und erwähnten dabei gleichfalls, dass die Beziehung zwischen Lebersignalintensität und LIC nicht vollständig linear wäre [96].

Der von *Wood et al.* beschriebene **y-Achsenabschnitt** von 23,7 Hz in der Darstellung der R2* über der LIC [123] lag in unserer Arbeit etwas niedriger, wobei der lineare Kurvenverlauf in *Wood et al*.`s Abhandlung in Gegensatz zum kurvenförmigen unserer Studie beachtet werden musste.

Bei der Interpretation der **Sensitivität und Spezifität** der R2*-Messung zur LIC-Bestimmung an klinisch relevanten LIC-Schwellen mussten die kleinen Fallzahlen in den Extremklassen berücksichtigt werden, sodass hier nur eine eingeschränkte Aussagekraft bestand. Auffallend war trotz alledem der massive Abfall der Sensitivität bei LIC-Werten oberhalb von 269 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht. Somit wäre die Ermittlung der LIC durch die R2* in diesem Bereich nicht mehr zuverlässig zu gewährleisten.
*St. Pierre et al.* wiesen für die verschiedenen LIC-Schwellen mit Ausnahme der Sensitivität bei LIC-Werten oberhalb von 269 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht ähnliche Werte mit deutlich engeren Konfidenzintervallen nach (s. **Tab. 5**) [104].

**Tab. 5:** ***St. Pierre et al.*`s Werte für Sensitivität und Spezifität der Leber-R2*-Messungen zur Beschreibung der durch Biopsie gewonnenen LICs an klinisch relevanten LIC-Schwellen [10,83] inklusive ihrer 95 %-Konfidenzintervalle [104]**

R2*=Relaxationsrate R2*, LIC=Lebereisenkonzentration,
%=Prozent, µmol=Mikromol, g=Gramm

| *LIC-Schwelle (µmol/g Lebertrockengewicht)* | *Sensitivität [95 %-Konfidenzintervall]* | *Spezifität [95 %-Konfidenzintervall]* |
|---|---|---|
| *32* | 0,94 [0,86; 0,97] | 1,00 [0,88; 1,00] |
| *57* | 0,94 [0,85; 0,98] | 1,00 [0,91; 1,00] |
| *125* | 0,89 [0,79; 0,95] | 0,96 [0,86; 0,99] |
| *269* | 0,85 [0,70; 0,94] | 0,92 [0,83; 0,96] |

Wegen der in unserer Arbeit vorherrschenden kleinen Fallzahlen und der damit verbundenen extremen Werte musste jedoch für die Kalkulation der Konfidenzintervalle der Sensitivität und Spezifität die konservative Methode von Clopper und Pearson benutzt werden. Dem zufolge waren die Konfidenzintervalle zwar sehr weit, die Einhaltung des Konfidenzniveaus war allerdings garantiert gewährleistet. Des Weiteren lag die Spezifität in *St. Pierre et al.*`s Verfahren teilweise deutlich über der unserer Studie, welches eventuell durch die größere Anfälligkeit der GRE- gegenüber den SE-Sequenzen für äußere Störgrößen [123] bedingt war. In *Gandon et al.*`s Werk zeigte die am stärksten T2-gewichtete Sequenz T2++ bei einer L/M-SIR-Schwelle von 0,88 die höchste Sensitivität mit 89 % (95-%-Konfidenzintervall=[67 %; 98 %]) und eine Spezifität von 80 % (95-%-Konfidenzintervall=[52 %; 95 %]) für den Nachweis jeder klinisch relevanten Eisenüberladung über 60 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht [41]. Somit wurden in unserer Arbeit bei Benutzung der gleichen Sequenzen fast eine identische Spezifität und höhere Werte für die Sensitivität auch für größere LIC-Schwellen erzielt. Einen möglichen Vorteil in der Anwendung von Relaxationsraten gegenüber den L/M-SIR-Methoden müsste in weiteren Studien verifiziert werden und konnte hier allenfalls als ein potenzieller Hinweis gewertet werden. Für das Verfahren von *Anderson et al.* gaben St. Pierre et al. schätzungsweise eine Sensitivität von ca. 100 % und Spezifität von etwa 90 % zur Detektion von LICs über 57 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht an, für die weiteren klinisch relevanten LIC-Schwellen von 32 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht wurden dagegen nur 88 % und 33 % bzw. für 125 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht 70 % und 88 % veranschlagt [104]. Diese Schätzwerte waren aufgrund der niedrigen Fallzahl und

der damit verbundenen geringeren LIC-Spanne [6] nicht für eine Gegenüberstellung geeignet.

4.2.4 Ergebnisse der weiteren Fragestellungen:

Im **Vergleich der beiden FAs** ließ sich kein Vorteil des kleineren Winkels bei langer T2* oder des größeren Winkels bei kurzer T2* nachweisen, wie es dem Verhalten der Ernst-Winkel für T1 entsprechen würde [31] und auch im Protokoll von Gandon et al. berücksichtigt wurde [41]. Durch das grundsätzlich etwas höhere Signal bei Verwendung eines FA=90° als bei einem FA=20° würde sogar ein Vorteil beim Einsatz eines FA=90° für niedrigere LICs entstehen. Denn möglicherweise kam es im Bereich zwischen 100-200 Hz bei der Verwendung des FA=20° aufgrund des geringeren Signals zu einem stärkeren Rauschen als bei FA=90°, sodass das Signal artifiziell angehoben wurde und dadurch rechnerisch zu künstlich verminderten R2*-Werten führte. Bei R2*-Werten über 200 Hz könnte dieser Effekt dann auch zunehmend bei einem FA=90° aufgetreten sein, weil das Signal hier aufgrund der großen LIC nun ebenfalls nicht mehr ausreichte und vom Rauschen überdeckt wurde. Demnach sollte sich dann der Effekt des geringen Eisengehalts durch die Signalsteigerung beim Einsatz des FA=90° deutlicher herauskehren.

Gemäß den Erwartungen zeigte sich zwischen **LIC und SF** eine schwache, aber signifikante Korrelation [14,54,96]. Brittenham at al. wiesen für Thalassämia major zwischen LIC und SF eine Korrelation von 0,76, für SCA eine Korrelation von 0,75 nach [14]. Jedoch scheinen nur 57 % der Änderungen im TBI zu Variationen der SF-Konzentration zu führen [14]. SF wird als Gradmesser der Eisenkonzentration in den Zellen des retikuloendothelialen Systems angesehen, obwohl der genaue Ursprung des Ferritins im Serum noch unbekannt ist [37]. Die Messungen sind kostengünstig [37,101,124], weltweit verfügbar [37,101,124], relativ gut standardisiert [37], und damit reliabel sowie validiert [124]. Da Ferritin aber zugleich ein Akut-Phase-Protein der Leber darstellt [18,80], wird es neben Entzündung [15,37,39,80,124] auch durch Vitamin C-Mangel [15,37,124], oxidativen Stress [37], Malignität [80] und chronische Lebererkrankungen wie Hepatitis C [80] beeinflusst. Dieses alles sind Situationen, die bei einer Eisenüberladung häufig auftreten können [14,15].

*St. Pierre et al*., *Gandon et al.*, *Wood et al.*, *Anderson et al.* und *Juchems et al.* führten keine Analyse der Korrelation zwischen LIC und SF durch [6,41,66,104,123]. Hankins et al. Korrelationskoeffizient belief sich nur auf 0,41-0,48 [54]. *Rose et al.* fanden eine leicht bessere Korrelation von 0,75 zwischen SF und LIC in ihrer gesamten Untersuchungsgruppe vor, bei LICs über 300 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht sank der Korrelationskoeffizient jedoch auf 0,41 (n=8) [96]. Die abnehmende Korrelation mit zunehmender LIC ließ sich in unserer Studie ebenfalls in der Darstellung der Punktewolke der SF-Konzentration über der LIC erahnen. Ursächlich könnten die erwähnten Störfaktoren sein. Außerdem scheinen die Grunderkrankung [85,106] sowie die Therapie mit Eisenchelatoren [91] Auswirkungen auf die Beziehung zwischen LIC und SF zu haben. Dabei wurde vermutet, dass die unterschiedlichen Eisenablagerungsdepots (Makrophagen des retikuloendothelialen Systems gegenüber Hepatozyten) eine grundlegende Rolle spielen [85,91].
Da bisher lediglich für Patienten mit Thalassämia major eine prognostische Bedeutung der regelmäßigen SF-Konzentrationsbestimmungen nachgewiesen werden konnte [82,111], sollte sie bei anderen Eisenspeicherkrankheiten nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Zwischen der R2* der **paraspinalen Muskulatur und LIC** konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, sodass die Verwendung der R2* der paraspinalen Muskulatur als Referenz bei den SIR-Methoden nicht durch die LIC der Patienten beeinträchtigt werden würde. Jedoch könnte das knappe Heranreichen der von *Anderson et al.* beschriebenen T2*-Normwerte der Skelettmuskulatur für 15 gesunde Probanden [6] an die ermittelten Werte unserer Arbeit, die dagegen bei Patienten mit einer Eisenspeicherkrankheit erhoben wurden, auf eine leichte Eisenablagerung auch in der Skelettmuskulatur hinweisen. Die Fallzahlen für eine derartige Schlussfolgerung waren allerdings zu gering und ein signifikanter Anstieg der R2* als Ausdruck einer vermehrten Eisenspeicherung der SM bei LICs größer als 600 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht konnte in unserer Arbeit für n=10 auch nicht gezeigt werden. Die in unserer Studie aufgetretene große Variabilität der R2* der paraspinalen Muskulatur könnte indessen durchaus die Interpretation bei Nutzung der L/M-SIR erschweren, da demnach interindividuelle Unterschiede von mehr als 60 Hz möglich wären.

4.2.5 Limitationen:

Bei der retrospektiven Erfassung der patientenbezogenen Daten aus der SAP-Datenbank fehlten häufig Angaben, sodass hier lückenhafte Befunde entstanden und somit oft nur kleine Fallzahlen in die Auswertung mit eingehen konnten. Dies wäre durch ein prospektives Studiendesign zu verhindern gewesen. Allerdings war so ein Zugriff auf bereits vorhandene Daten möglich und es musste für das Erreichen einer ausreichenden Fallzahl nicht erst ein langer Erhebungszeitraum verstreichen, wie es hinsichtlich der geringen Prävalenz von Eisenspeicherkrankheiten (z. B. HH: 2-5/1000 bei hellhäutigen Menschen [39], Thalassämia major: 3,6/1.000.000 in Deutschland [17]) sonst zu erwarten gewesen wäre. Dies hätte die Aktualität unserer Studie sonst wesentlich eingeschränkt. Der Nachteil eines retrospektiven Designs der unzureichenden Standardisierung des Untersuchungsprotokolls war weitestgehend durch die routinemäßige Einheitlichkeit der MRT-Untersuchung am Universitätsklinikum Ulm egalisiert, lediglich die Version der MR-Tomografen und die verwendete Spulenart variierten. Ein möglicher Einfluss als Störgrößen auf die Beziehung zwischen R2* und LIC wurde untersucht und ergab keine Signifikanz, sodass man von keiner wesentlichen Auswirkung auf die Ergebnisse ausgehen kann.

Bei der Untersuchung auf den Einfluss möglicher Störgrößen auf die Beziehung zwischen R2* und LIC war die Aussagekraft der Histogramme in Hinblick auf Auffälligkeiten aufgrund der teilweise nur geringen Fallzahlen indessen auf einen orientierenden Charakter limitiert. Zudem befand sich der Haupanteil der Beobachtungen stets im Bereich einer Differenz zwischen aus R2*-berechneter und durch FerriScan® ermittelter LIC von ±250 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht. Angesichts des Merkmals Krankheit war eine Interpretation wegen der sehr niedrigen Fallzahl derer mit sehr hohen Abweichungen eingeschränkt. Die in *Juchems et al.*`s Studie vermutete notwendige separate Kalibration der GRE-Methode für Hämsiderose- und Hämochromatosepatienten aufgrund der unterschiedlichen Eisenverteilungsmuster bei den verschiedenen zugrunde liegenden Eisenspeicherkrankheiten [66] konnte hier auch wegen der Zusammenfassung in andere Untergruppen nicht überprüft werden.
Nur bei *St. Pierre et al.* und *Juchems et al.* kamen ebenfalls verschiedene MRT-Geräte zum Einsatz [66,104]. *Juchems et al.* berücksichtigten dabei potenzielle Differenzen mit dem t-Test [66]. Dies war in der hier vorgelegten Studie nicht

möglich, weil die Daten keine Normalverteilung aufwiesen. Jedoch handelte es sich bei den in unserer Arbeit benutzten MR-Tomografen um die vorherige und die nachfolgende Version einer Bauart, wesentlich technische Unterschiede bestanden nicht (s. auch **Tab. 1** in Kapitel 2.3.1).
Insgesamt konnte eine Beeinflussung durch mögliche Störgrößen nicht ausgeschlossen werden, ein Unterschied für die Variablen Spulenart, Erkrankung, subjektive Qualität der MR-Aufnahme, Geschlecht, Transfusionshäufigkeit und Ort sowie Krankheitsdauer, Alter und SF war aber nicht signifikant.

Das Auftreten von für die Auswertung zu inhomogenen T2*-Maps wurde so in der bisherigen Literatur noch nicht berichtet. Eventuell beschrieb es aber das gleiche Phänomen wie die Abnahme der passenden Pixel bei R2*-Messungen in der gesamten Leber mit steigender LIC [54,76]. Die Festlegung der als zu hoch angesehenen Standardabweichung der T2* mit zehn erfolgte aus dem subjektiven Eindruck heraus, dass eine eindeutige Bestimmung der T2* hier nicht mehr möglich und sinnvoll gewesen wäre. Da die als zu inhomogen bewerteten T2*-Maps eine signifikant höhere LIC wie auch korrelierende SF-Konzentration als die nicht zu inhomogenen aufwiesen, könnte die starke Variation in der Standardabweichung der T2* Ausdruck einer limitierten Genauigkeit der T2*-Messung bei größeren LICs gewesen sein. Dies zeigte sich bereits in mehreren Studien [41,96] und wurde durch die in unserer Arbeit erreichte geringe Sensitivität für LICs größer als 269 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht weiter bekräftigt. Zum anderen wäre es aber auch möglich gewesen, dass die aufgetretenen Inhomogenitäten der T2* genau die Ungleichmäßigkeiten in der Eisenverteilung im Gewebe widerspiegeln, worüber St. Pierre et al. hinsichtlich der R2 bereits mutmaßten [104] und weitere Studien Hinweise lieferten [24,25,28,44]. Eventuell könnte hier auch der eisenbedingte Umbau der Leber eine Rolle spielen. Gandon et al. bewerteten den Einfluss der Fibrose auf die mittlere Differenz zwischen der durch die Biopsie mit der per MRT ermittelten LIC jedoch als nicht ernst zu nehmend [41]. St. Pierre et al. fanden dagegen eine positive Korrelation zwischen Leberfibrose und Variationskoeffizienten (r=0,35 bzw. 0,48) [104]. Auch Anderson et al. wiesen für fibrosefreie Leberproben eine höhere Korrelation (r=0,93) zwischen T2* und LIC aus Biopsien als für fibrotische (r=0,68) nach [6]. Allerdings ist aber auch eine erhöhte Variabilität der chemischen Eisenmessung aus fibrotischen Biopsien bekannt, sodass deren geringe Präzision bei der chemischen

Bestimmung der LIC letztendlich teilweise zu der niedrigen Wechselbeziehung beigetragen haben könnte [65].

Eine weitere Limitation ist der in unserer Studie verwendete Goldstandard in Form der Vorgehensweise von St. Pierre et al.. Die Referenzierung auf eine andere MRT-Methode könnte bewirken, dass Abweichungen unseres Verfahrens von der wahren LIC falsch eingeschätzt werden, weil die FerriScan®-Technik gleichsinnig oder gegensinnig divergiert. Wenn unsere Methode exakt richtig die LIC nachweisen würde, müsste sie wegen der Messfehler des Verfahrens von St Pierre et al. von genau diesem Goldstandard abweichen und würde rechnerisch diese Diskrepanz vom Goldstandard als „Messfehler“ attestiert bekommen.

## 4.3 Schlussfolgerung:

Die vorgelegte Studie zeigt, dass die Bestimmung des Lebereisengehalts (LIC) mit der Bestimmung von R2* grundsätzlich möglich ist. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass durch die Messung der R2* der Leber keine ausreichend präzise Ermittlung der LIC über den gesamten klinisch relevanten Rahmen realisierbar ist, bzw., dass deutliche Abweichungen gegenüber dem Goldstandard aufgefallen sind. Der Einsatz der R2*-Bestimmung ist daher vermutlich nur für eine LIC-Abschätzung für LIC kleiner 269 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht geeignet. Bei höheren LIC Werten müssten präzisere Methoden bzw. ggf. additive MRT Sequenzen verwendet werden.

Weshalb sich mit der R2* Messung, insbesondere bei höheren Werten, im Gegensatz zur R2 Messung lediglich orientierende LIC Werte ermitteln lassen, konnte nur vermutet werden und ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend geklärt, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht. Speziell sollten die zugrunde liegenden molekularen Pathomechanismen des Eisens auf das Relaxationsverhalten endgültig enthüllt werden [8,50,65].

Bestimmte Ursachen für eine mögliche Abweichung zwischen den LICs der beiden MRT-Verfahren als potenzielle Störfaktoren konnten nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen war allerdings nur ein richtungsweisender Charakter der Ergebnisse erreichbar.

Da der Gebrauch des FA=90° zu größeren R2*-Werten als bei Verwendung des FA=20° führte und auch in der Regressionsanalyse für FA=90° ein höheres

Bestimmtheitsmaß als bei einem FA=20° erzielt wurde, sollte eher ein FA=90° zur LIC-Bestimmung durch R2*-Messung eingesetzt werden. Jedoch waren hier noch nachfolgende Studien zur genaueren Analyse nötig.

Der Nutzen der SF-Konzentration zur Überwachung des TBI war wegen der mäßigen Korrelation als limitiert zu bewerten, da das SF lediglich kurzfristige Schwankungen des Serumeisenspiegels anzeigt.

Durch die breite Spanne der R2*-Werte der paraspinalen Muskulatur lag eine Einschränkung ihres Werts als Referenz für die SIR-Methoden vor. Grundlegende Gegenanzeigen im Sinne einer Abhängigkeit der R2* der paraspinalen Muskulatur von der LIC waren allerdings nicht existent. Ihre Anwendung als Bezugssubstanz der SIR-Verfahren wurde deshalb als zulässig eingeschätzt.

Ob das Auftreten von sehr inhomogenen T2*-Maps eine eindeutige und sinnvolle R2*-Messung unmöglich macht und damit eine Limitation des R2*-Verfahrens darstellt oder Folge der heterogenen Verteilung der LIC (z.B. durch zirrhotische Umbauvorgänge) darstellt und daher ein relevanter Parameter ist, der die Messung nicht stört, sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen werden.

## 5. Zusammenfassung:

Die Bestimmung der Lebereisenkonzentration (LIC) ist für die Diagnostik und Therapie von Eisenspeicherkrankheiten von zentraler Bedeutung. Die Magnetresonanztomografie (MRT) stellt hierbei eine attraktive nichtinvasive Messmethode dar. Im klinischen Alltag ist bereits das von St. Pierre et al. entwickelte FerriScan®-Verfahren etabliert, das jedoch durch die aufwendige und patentgeschützte Messung der Relaxationszeit T2 zeit- und kostenintensiv ist.

Hauptzielgröße dieser Arbeit war, zu klären, ob durch Ermittlung der Relaxationsrate R2* eine ausreichend präzise Abschätzung der LIC über den gesamten klinisch relevanten Rahmen realisierbar ist.

Dazu wurden in 87 Fällen zusätzlich zur Lebereisenmessung mittels FerriScan® in derselben MRT-Untersuchung schnelle Gradientenecho (GRE)-Sequenzen mit einem Flip-Winkel (FA) von 20° und 90° akquiriert. Dies erlaubte die Berechnung einer Kalibrationskurve aus der Umkehrfunktion der Regressionsvorschrift von R2* zur FerriScan®-LIC und den Vergleich der resultierenden LIC-Werte aus R2* mit denen des als Referenz dienenden FerriScan®-Verfahrens hinsichtlich Sensitivität und Spezifität an klinisch relevanten LIC-Schwellen.

Die durch FerriScan® bestimmte LIC reichte von 6 bis 769 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht. Der Mittelwert lag bei 234,4 ± 218,64 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht, im Median bei 149 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht bei einer mittleren Abweichung von 159,46 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht.

Für die R2* der Leber beliefen sich die gemessenen Werte bei einem FA=20° auf 30 bis 500 Hz mit einem Mittelwert von 169,1 ± 97,79 Hz bzw. für einen FA=90° lag die Leber-R2* zwischen 39 und 500 Hz mit einem durchschnittlichen Wert von 180,9 ± 93,44 Hz (n=71).

Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen LIC und R2* von 0,71 (p=2,265*10^-12) für FA=20° bzw. 0,72 (p=6,488*10^-13) für FA=90°.

Die einfache Regressionsanalyse dieser signifikanten Korrelationen lieferte im Falle des FA=20° für die Potenzfunktion R2*=18,29*LIC^0,43 das höchste Bestimmtheitsmaß mit $R^2$=0,58 bzw. bei FA=90° die Potenzfunktion R2*=21,16*LIC^0,42 mit einem maximal erreichbaren Bestimmtheitsmaß von $R^2$=0,63.

Die Kalibrierungskurve für die Vorhersage der LIC aus der jeweiligen gemessenen R2* lautete für FA=20° LIC=exp(a+b*ln(R2*)) mit a=-6,69 [-8,48; -4,90] und b=2,30

[1,95; 2,66] für α=0,05. Bezüglich des FA=90° galt LIC=exp(a+b*ln(R2*)) mit a=-7,23 [-9,00; -5,46] und b=2,37 [2,02; 2,72] für α=0,05.

Für Sensitivität und Spezifität wiesen *St. Pierre et al.* unterhalb von 269 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht an den verschiedenen LIC-Schwellen ähnliche Werte, aber engere Konfidenzintervalle nach. Durch den massiven Abfall der Sensitivität bei LIC-Werten oberhalb von 269 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht wäre die Ermittlung der LIC durch die R2* in diesem Bereich nicht mehr zuverlässig zu gewährleisten.

Somit ist eine Abschätzung der LIC durch die Bestimmung von R2* der Leber grundsätzlich möglich. Jedoch kann keine ausreichend präzise Ermittlung der LIC über den gesamten klinisch relevanten Rahmen realisiert werden: Der Einsatz der R2*-Ermittlung ist nur für eine LIC-Bestimmung für LICs kleiner 269 µmol Eisen/g Lebertrockengewicht geeignet. Bei höheren LIC-Werten müssten präzisere Methoden bzw. ggf. additive MRT-Sequenzen verwendet werden.

## 6. Literaturverzeichnis


1. Aigner E, Theurl I, Theurl M, Lederer D, Haufe H, Dietze O, Strasser M, Datz C, Weiss G: Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. Am J Clin Nutr 87: 1374-1383 (2008)

2. Ajioka R, Phillips J, Weiss R, Dunn D, Smit M, Proll S, Katze M, Kushner J: Down-regulation of hepcidin in porphyria cutanea tarda. Blood 112: 4723-4728 (2008)

3. Altman D, Bland J: Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles. Brit Med J 309: 996 (1994a)

4. Altman D, Bland J: Diagnostic tests 1: Sensitivity and specificity. Brit Med J 308: 1552 (1994b)

5. Anderson G: Mechanisms of iron loading and toxicity. Am J Hematol 82: 1128-1131 (2007)

6. Anderson L, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier C, Bunce N, Firmin D, Wonke B, Porter J, Walker J, Pennell D: Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J 22: 2171-2179 (2001)

7. Angelucci E, Brittenham G, McLaren C, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G: Hepatic Iron Concentration and Total Body Iron Stores in Thalassemia Major. N Engl J Med 343: 327-331 (2000)

8. Argyropoulou M, Astrakas L: MRI evaluation of tissue iron burden in patients with β-thalassaemia major. Pediatr Radiol 37: 1191-1200 (2007)

9. Ballas S: Iron overload is adeterminant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. Semin Hematol 38: 30-36 (2001)

10. Bassett M, Halliday J, Powell L: Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. Hepatology 6: 24-29 (1986)

11. Beutler E, Hoffbrand A, Cook J: Iron deficiency and overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003: 40-61 (2003)

12. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini M, Del Veccio G, Romeo M, Forni G, Gamberini M, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A: Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and desferoxamine. Haematologica 89: 1187-1193 (2004)

13. Brittenham G, Farrell D, Harris J, Feldman E, Danish E, Angus Muir W, Tripp J, Bellon E: Magnetic-Susceptibility Measurement of Human Iron Stores. N Engl J Med 307: 1671-1675 (1982)

14. Brittenham G, Cohen A, McLaren C, Martin M, Griffith P, Nienhuis A, Young N, Allen C, Farrell D, Harris J: Hepatic Iron Stores and Plasma Ferritin Concentration in Patients With Sickle Cell Anemia and Thalassemia Major. Am J Hematol 42: 81-85 (1993)

15. Brittenham G, Badman D: Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. Blood 101: 15-19 (2003)

16. Camaschella C, Roetto A, Calì A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, Majorano N, Totaro A, Gasparini P: The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. Nat Genet 25: 14–15 (2000)

17. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E: Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter b-thalassemia study. Ann Hematol 79: 7-12 (2000)

18. Cario H, Grosse R, Janssen G, Jarisch A, Meerpohl J, Strauss G: Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. AWMF-Leitlinie (Stand 27.08.2012)

19. Cario H, Kohne E: Thalassämie. AMWF-Leitlinie (Stand 27.08.2012)

20. Carneiro A, Fernandes J, de Araujo D, Elias J Jr., Martinelli A, Covas D, Zago M, Aˆ ngulo I, St. Pierre T, Baffa O: Liver Iron Concentration Evaluated by Two Magnetic Methods: Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Susceptometry. Magn Reson Med 54: 122-128 (2005)

21. Castiella A, Alústiza J, Emparanza J, Zapata E, Costero B, Díez M: Liver iron concentration quantification by MRI: are recommended protocols accurate enough for clinical practice? Eur Radiol 21: 137-141 (2011)

22. Chodirker L, Wells R: Iron overload in myelodysplastic syndromes. Expert Rev Hematol 2: 215-218 (2009)

23. Clark P, Chua-anusorn W, St. Pierre T: Biexponential proton transverse relaxation rate (R2) image analysis using RF field intensity-weighted spin density projection: potential for R2 measurement of iron-loaded liver. Magn Reson Imaging 21: 519-530 (2003a)

24. Clark P, Chua-anusorn W, St. Pierre T: Proton transverse relaxation rate (R2) images of liver tissue: mapping local tissue iron concentrations with MRI. Magn Reson Med 49: 572-575 (2003b)

25. Clark P, Chua-anusorn W, St. Pierre T: Proton transverse relaxation rate (R2) images of liver tissue: mapping local tissue iron concentrations with MRI. Magn Reson Med 49: 1201 (2003c)

26. Echeverría J, Castiella A, Emparanza J: Quantification of iron concentration in the liver by MRI. Insights Imaging 3: 173-180 (2012)

27. Eisenberg E, Konopniki M, Veitsman E, Kramskay R, Gaitini D, Baruch Y: Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. Anesth Analg 96: 1392-1396 (2003)

28. Emond M, Bronner M, Carlson T, Lin M, Labbe R, Kowdley K: Quantitative Study of the Variability of Hepatic Iron Concentrations. Clin Chem 45: 340-346 (1999)

29. Engelhardt R, Langkowski J, Fischer R, Nielsen P, Kooijman H, Heinrich H, Bucheler E: LIver iron quanification: studies in aqueous iron solutions, iron overload rats, and patients with hereditary hemochromatosis. Magn Reson Imaging 12: 999-1007 (1994)

30. Engelhardt R, Dürken M, Fischer R, Kordes U, Janka-Schaub G, Longo F, Piga A, Nielsen P: Biomagnetic liver susceptometry in children with transfusional iron overload, younger than 4 years. Gedruckter Konferenzbetrag: „Biomag 2002“ in Jena (2002)

31. Ernst R, Anderson W: Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance. Rev Sci Instrum 37: 93-102 (1966)

32. Esposito B, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik Z: Labile plasma iron in iron overload: Redox activity and susceptibility to chelation. Blood 102: 2670-2677 (2003)

33. Farrell D, Tripp J, Zanzucchi P, Harris J, Brittenham G, Muir W: Magnetic measurement of human iron stores. IEEE Trans Magn 16: 818-823 (1980)

34. Finch C: Body iron exchange in man. J Clin Invest 38: 392-396 (1959)

35. Fischer R, Nielsen P, Engelhardt R, Buggisch P, Janka G, Greten H: Nicht-invasive Eisenbestimmung durch biomagnetische Lebersuszeptometrie. Exposée: 1-29 (2003)

36. Fischer R, Piga A, Harmatz P, Nielsen P: Monitoring Long-Term Efficacy of Iron Chelation Treatment with Biomagnetic Liver Susceptometry. Ann N Y Acad Sci 1054: 350-357 (2005)

37. Fischer R, Harmatz P: Non-invasive assessment of tissue iron overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009: 215-221 (2009)

38. Fleming R, Ponka P: Iron Overload in Human Disease. N Engl J Med 366: 348-359 (2012)

39. Gabriel H, Stuhrmann-Spangenberg M: Molekulargenetische Diagnostik der hereditären Hämochromatose. AWMF-Leitlinie (Stand 27.08.2012)

40. Gaenzer H, Marschang P, Sturm W, Neumayr G, Vogel W, Patsch J, Weiss G: Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. J Am Coll Cardiol 40: 2189-2194 (2002)

41. Gandon Y, Olivié D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, Deugnier Y: Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet 363: 357-362 (2004)

42. Ganz T, Nemeth E: Hepcidin and Disorders of Iron Metabolism. Annu Rev Med 62: 347-360 (2011)

43. Gardenghi S, Marongiu M, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A, Liu Y, Amariglio N, Rechavi G, Rachmilewitz E, Breuer W, Cabantchik Z, Wrighting

D, Andrews N, de Sousa M, Giardina P, Grady R, Rivella S: Ineffective erythropoiesis in ß-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. Blood 109: 5027-5035 (2007)

44. Ghugre N, Coates T, Nelson M, Wood J: Mechanisms of Tissue–Iron Relaxivity: Nuclear Magnetic Resonance Studies of Human Liver Biopsy Specimens. Magn Reson Med 54: 1185-1193 (2005)

45. Giardine B, van Baal S, Kaimakis P, Riemer C, Miller W, Samara M, Kollia P, Anagnou N, Chui D, Wajcman H, Hardison R, Patrinos G: HbVar Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia Mutations: 2007 Update. Hum Mutat 28: 206-215 (2007)

46. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N: No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. Haematologica 89: 905-910 (2004)

47. Gordeuk V, Delanghe J, Langlois M, Boelaert J: Iron status and the outcome of HIV infection: an overview. J Clin Virol 20: 111-115 (2001)

48. Gordeuk V, Caleffi A,Corradini E, Ferrara F, Jones R, Castro O, Onyekwere O, Kittles R, Pignatti E, Montosi G, Garuti C, Gangaidzo I, Gomo Z, Moyo V, Rouault T, MacPhail P, Pietrangel A: Iron overload in Africans and African-Americans and a common mutation in the SCL40A1 (ferroportin 1) gene: Blood Cells Mol Dis 31: 299-304 (2003)

49. Gossuin Y, Roch A, Muller R, Gillis P, Lo Bue F: Anomalous nuclear magnetic relaxation of aqueous solutions of ferritin: an unprecedented first-order mechanism. Magn Reson Med 48. 959-964 (2002)

50. Gossuin Y, Muller R, Gillis P: Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. NMR Biomed 17: 427-432 (2004)

51. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S: Vergleich von Messmethoden. Dtsch Med Wochenschr S 01: e69-e73 (2007)

52. Gutteridge J: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 41: 1819-1828 (1995)

53. Halliwell B, Gutteridge J: The definition and measurement of antioxidants in biological systems. Free Radic Biol Med 18: 125-126 (1995)

54. Hankins J, McCarville M, Loeffler R, Smeltzer M, Onciu M, Hoffer F, Li C, Wang W, Ware R, Hillenbrand C: R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. Blood 113: 4853-4855 (2009)

55. Harrison-Findik D , Schafer D, Klein E, Timchenko N, Kulaksiz H, Clemens D, Fein E , Andriopoulos B, Pantopoulos K, Gollan J: Alcohol metabolism mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. J Biol Chem 281: 22974-22982 (2006)

56. Heilmeyer L, Keller W, Vivell O, Keiderling W, Betke K, Wöhler F, Schultze H: Kongenitale Atransferrinämie bei einem sieben Jahre alten Kind. Dtsch med Wochenschr 86: 1745-1751 (1961)

57. Herbert V, Jayatilleke E, Shaw S, Rosman A, Giardina P, Grady R, Bowman B, Gunter E: Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. Stem Cells 15: 291-296 (1997)

58. Hershko C, Link G, Cabantchik I: Pathophysiology of Iron Overload. Ann N Y Acad Sci 850: 191-201 (1998)

59. http://www.bfs.de/de/ion/medizin/diagnostik/alternative_schnittbildverfahren /mrt.html (Stand vom 04.04.2013)

60. http://www.ferriscan.com (Stand vom 01.05.2013)

61. http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie.html (Stand vom 01.05.2013)

62. Jabbour E, Kantarjian H, Koller C, Taher A: Red Blood Cell Transfusions and Iron Overload in the Treatment of Patients With Myelodysplastic Syndromes. Cancer 112: 1089-1095 (2008)

63. Jensen J, Chandra R: Theory of nonexponential NMR signal decay in liver with iron overload or superparamagnetic iron oxide particles. Magn Reson Med 47: 1131-1138 (2002)

64. Jensen P, Jensen F, Christensen T, Ellegaard J: Non-invasive assessment of tissue iron overload in the liver by magnetic resonance imaging. Br J Haematol 87: 171-184 (1994)

65. Jensen P: Evaluation of iron overload. Br J Haematol 124: 679-711 (2004)

66. Juchems M, Cario H, Schmid M, Wunderlich A: Liver Iron Content determined by MRI: Spin-Echo vs. Gradient-Echo. RoFo 184: 427-31 (2012)

67. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Burroughs A: Transjugular liver biopsy – Indications, adequacy, quality of specimens, and complications – A systematic review. J Hepatol 47: 284-294 (2007)

68. Kato J, Fujikawa K, Kanda M, Fukuda N, Sasaki K Takayama T, Kobune M,Takada K, Takimoto R, Hamada H, Ikeda T, Niitsu Y: A Mutation, in the Iron-Responsive Element of H Ferritin mRNA, Causing Autosomal Dominant Iron Overload: Am J Hum Genet 69: 191-197 (2001)

69. Kawashima A, Oda Y, Yachie A, Koizumi S, Nakanishi I: Heme oxygenase 1 deficiency: The first autopsy case. Hum Pathol 33: 125-130 (2002)

70. Kelly A, Lunt P, Rodrigues F, Berry P, Flynn D, McKiernan P, Kelly D, Mieli-Vergani G, Cox T: Classification and genetic features of neonatal haemochromatosis: a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. J Med Genet 38: 599-610 (2001)

71. Khumalo H, Gomo Z, Moyo V, Gordeuk V, Saungweme T, Rouault T, Gangaidzo I: Serum transferring receptors are decreased in the presence of iron overload. Clin Chem 44: 40-44 (1998)

72. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F: Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. Circulation 96: 3300-3307 (1997)

73. Kreeftenberg H, Koopman B, Huizenga J, va Vilsteren T, Wolthers B, Gips C: Measurement of iron in liver biopsies - a comparison of three analytical methods. Clin Chim Acta 144: 255-262 (1984)

74. Leonardi B, Margossian R, Colan S, Powell A: Relationship of magnetic resonance imaging estimation of myocardial iron to left ventricular systolic and diastolic function in thalassemia. JACC Cardiovasc Imaging 1: 572-578 (2008)

75. Li H, Ginzburg Y: Crosstalk between Iron Metabolism and Erythropoiesis. Adv Hematol: http://www.hindawi.com/journals/ah/, Article ID 605435: 12 Seiten (2010)

76. McCarville M, Hillenbrand C, Loeffler R, Smeltzer M, Song R, Li C, Hankins J: Comparison of whole liver and small region-of-interest measurements of MRI liver R2* in children with iron overload. Pediatr Radiol 40: 1360-1367 (2010)

77. Mims M, Guan Y, Pospisilova D, Priwitzerova M, Indrak K, Ponka P, Divoky V, Prchal J: Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. Blood 105: 1337-1342 (2005)

78. Miura K, Taura K, Kodama Y, Schnabl B, Brenner D: Hepatitis C Virus–Induced Oxidative Stress Suppresses Hepcidin Expression Through Increased Histone Deacetylase Activity. Hepatology 48: 1420-1429 (2008)

79. Miyajima, H, Nishimura Y, Mimguchi K, Sakamoto M, Shimizu T, Honda N: Familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. Neurology 37: 761-767 (1987)

80. Nairz M, Weiss G: Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: from anemia to hemochromatosis. Wien Klin Wochenschr 118/15–16: 442-462 (2006)

81. O'Neil J, Powell L: Clinical aspects of hemochromatosis. Semin Liver Dis 25: 381-391 (2005)

82. Olivieri N, Nathan D, MacMillan J, Wayne A, Liu P, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen A: Survival in medically treated patients with homozygous b-thalassemia. N Engl J Med 331: 574-578 (1994)

83. Olivieri N, Brittenham G: Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia. Blood 89: 739-761 (1997)

84. Ooi G, Khong P, Chan G, Chan K, Chan K, Lam W, Ng I, Ha S: Magnetic resonance screening of iron status in transfusion-dependent b-thalassaemia patients. Br J Haematol 124: 385-390 (2004)

85. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, Nielsen P, Harmatz P, Vichinsky E: Serum Ferritin Underestimates Liver Iron Concentration in Transfusion Independent Thalassemia Patients as Compared to Regularly Transfused Thalassemia and Sickle Cell Patients. Pediatr Blood Cancer 49: 329-332 (2007)

86. Papakonstantinou O, Maris T, Kostaridou V, Gouliamos A, Koutoulas G, Kalovidouris A, Papavassiliou G, Kordas G, Kattamis C, Vlahos L, Papavassiliou C: Assessment of liver iron overload by T2-quantitative magnetic resonance imaging: correlation of T2- QMRI measurements with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. Magn Reson Imaging 13: 967-977 (1995)

87. Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. N Engl J Med 350: 2383-2397 (2004)

88. Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, Moungsub W, Kumbunlue R, Piangitjagum A, Wasi P, Ma L, Schrier S: A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia: Presented in part at the XXI Congress of the International Society of Hematology, Sydney, Australia, May 1985, and the Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, CA, December 1997. Blood 96: 2606-2612 (2000)

89. Porter J: Practical management of iron overload. Br J Haematol 115: 239-252 (2001)

90. Porter J: Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. Am J Hematol 82: 1136-1139 (2007)

91. Porter J, Elalfy M, Aydinok Y, Chan L, Lee S, Sutcharitchan P, Taher A, Habr D, Roubert B, El-Beshlawy A: Correlations of serum ferritin (SF) and liver iron

concentration (LIC) before and after 1 year of Deferasirox treatment. Haematologica 95: 708, Abstract 1831 (2010)

92. Ramirez J, Schaad O, Durual S, Cossali D, Docquier M, Beris P, Descombes P, Matthes T: Growth differentiation factor 15 production is necessary for normal erythroid differentiation an is increased in refractory anemia with ringed-sideroblasts. Br J Haematol 144: 251-262 (2009)

93. Rivella S: Ineffective erythropoiesis and thalassemias. Curr Opin Hematol 16: 187-194 (2009)

94. Robert Koch-Institut: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. Epid Bull 29: 261-274 (2011)

95. Rockey D, Caldwell S, Goodman Z, Nelson R, Smith A: Liver Biopsy. Hepatology 49: 1017-1044 (2009)

96. Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O: Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. Eur J Haematol 77: 145-149 (2006)

97. Sanz G, Nomdedeu B, Such E, Bernal T, Belkaid M, Ardanaz M, Marco V, Pedro C, Ramos F, del Cañizo M, Luño E, Cobo F, Carbonell F, Gomez V, Muñoz J, Amigo M, Bailen A, Bonadad S, Tormo M, Andreu R, Arrizabalaga B, Arilla M, Bueno J, Requena M, Bargay J, Sanchez J, Senent L, Arenillas L, de Paz R, Xicoy B, Duarte R, Cervera J: Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 112: Abstract 640 (2008)

98. Schönnagel B, Fischer R, Nielsen P, Grosse R, Adam G, Yamamura J: Eisenquantifizierung mittels MRT bei Eisenüberladung. Fortschr Röntgenstr: http://dx.doi.org/ DOI: 10.1055/s-0032-1330721: 7 Seiten (2013)

99. Schrier S: Pathophysiology of thalassemia. Curr Opin Hematol 9: 123-126 (2002)

100. Shander A, Cappellini M, Goodnough L: Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. Vox Sang 97: 185-197 (2009)

101. Shander A, Sazama K: Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. Transfusion 50: 1144-1155 (2010)

102. Siah C, Ombiga J, Adams L Trinder D, Olynyk J: Normal Iron Metabolism and the Pathophysiology of Iron Overload. Clin Biochem Rev 27: 5-16 (2006)

103. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G: Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4: 102-109 (2008)

104. St. Pierre T, Clark P, Chua-anusorn W, Fleming A, Jeffrey G, Olynyk J, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R: Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood 105: 855-861 (2005)

105. St Pierre T, El-Beshlawy A, Elalfy M, Al Jefri A, Al Zir K, Daar S, Habr D, Kriemler-Krahn U, Taher A: Multicenter validation of Spin-Density Projection-Assisted R2-MRI for the Non-invasive Measurement of Liver Iron Concentration. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 116: Abstract 2053 (2010)

106. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini M: Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. Haematologica 93: 1584-1586 (2008)

107. Tanimoto A, Oshio K, Suematsu M, Pouliquen D, Stark D: Relaxation Effects of Clustered Particles. J Magn Reson Imaging 14: 72-77 (2001)

108. Tanno T, Bhanu N, Oneal P, Goh S, Staker P, Lee Y: High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med 13: 1096-1101 (2007)

109. Tanno T, Porayette P, Sripichai O, Noh S, Byrnes C, Bhupatiraju A, Lee Y, Goodnough J, Harandi O, Ganz T, Paulson R, Miller J: Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. Blood 114: 181-186 (2009)

110. Tanno T, Miller J: Iron Loading and Overloading due to Ineffective Erythropoiesis. Adv Hematol: http://www.hindawi.com/journals/ah/, Article ID 358283: 8 Seiten (2010)

111. Telfer P, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand A, Wonke B: Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. Br J Haematol 110: 971-977 (2000)

112. Thampanitchawong P, Piratvisuth T: Liver biopsy: complications and risk factors. World J Gastroenterol 5: 301-304 (1999)

113. Turoczi T, Jun L, Cordis G, Morris J, Maulik N, Stevens R, Das D: HFE mutation and dietary iron content interact to increase ischemia/reperfusion injury of the heart in mice. Circ Res 92: 1240-1246 (2003)

114. van der Graaf M: In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. Eur Biophys J 39: 527-540 (2010)

115. Virtanena J, Komua M, Parkkolaa R: Quantitative liver iron measurement by magnetic resonance imaging: in vitro and in vivo assessment of the liver to muscle signal intensity and the R2* methods. Magn Reson Imaging 26: 1175-1182 (2008)

116. Weatherall D: The thalassaemias. Br Med J 314: 1675-1678 (1997)

117. Weinberg E: The role of iron in cancer. Eur J Cancer Prev 5: 19-36 (1996)

118. Weiß C, Rzany B: Tests zum Vergleich von Häufigkeiten, In: Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Medizin Heidelberg 4. Auflage: 228-246 (2008)

119. Weiss G: Iron and immunity: a double-edged sword. Eur J Clin Invest 32 (Suppl 1): 70-78 (2002)

120. Westwood M, Anderson L, Firmin D, Gatehouse P, Charrier C, Wonke B, Pennell D: A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. J Magn Reson Imaging 18: 33-39 (2003)

121. Whitington P, Malladi P: Neonatal Hemochromatosis: Is It an Alloimmune Disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr 40: 544-549 (2005)

122. Whitington P: Neonatal Hemochromatosis: A Congenital Alloimmune Hepatitis. Semin Liver Dis 27: 243-250 (2007)

123. Wood J, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka J, Carson S, Nelson M, Coates T: MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood 106: 1460-1465 (2005)

124. Wood J: Diagnosis and management of transfusion iron overload: The role of imaging. Am J Hematol 82: 1132-1135 (2007a)

125. Wood J: Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. Curr Opin Hematol 14: 183-190 (2007b)

## Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Brambs, Leiter der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Ulm, für die Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung.

Ebenfalls sehr herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Markus Juchems für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, die zahlreichen konstruktiven Anmerkungen und den Einsatz bei der Betreuung dieses Werkes.

Ich zolle Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Freund großen Dank aufgrund seiner aufgeschlossenen, unkomplizierten Übernahme der Betreuung sowie der aktiven Bearbeitung mit interessanten und ausgereiften Gedankenanstößen.

Herrn Diplom-Physiker Dr. rer. nat. Arthur Wunderlich gebührt mein besonderer Dank für die geduldige Vermittlung des theoretischen Hintergrundes, die jederzeit mögliche Rücksprache und die engagierte Unterstützung.

Für die Beantwortung all meiner Fragen und die angenehme Arbeitsatmosphäre danke ich außerdem den radiologischen MTAs des Universitätsklinikums Ulm Oberer Eselsberg.

Bei M.sc. Elli Kraus, Patricia Wackler und Diplom-Volkswirt Volker Wegener bedanke ich mich für den lebhaften Erfahrungsaustausch sowie die fleißige Korrektur.

# Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutz entfernt.