

Hereditäre Hämochromatose

Klaus-Heinrich Bründel

Die 41jährige Patientin klagt seit sieben Jahren immer wieder über Gelenkbeschwerden, vor allem in den Fingergelenken, und seit fünf Jahren über zunehmende Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. Die klinische Untersuchung

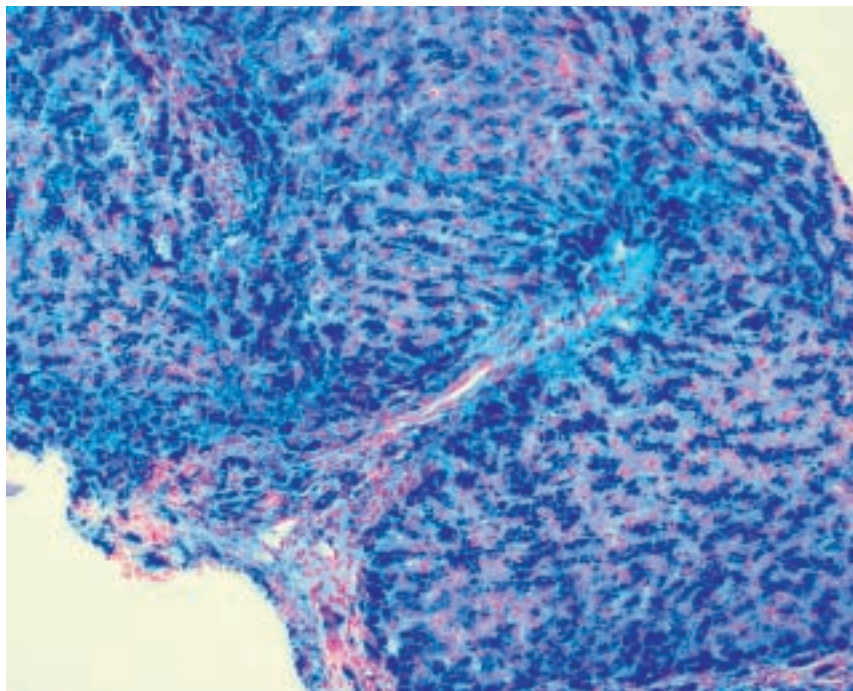


Abbildung 1. Histologie des Leberpunktats.

ergibt einen unauffälligen Befund. Röntgenaufnahmen der Hände zeigen diskrete degenerative Veränderungen im Bereich der Metakarpo- und Interphalangealgelenke sowie eine beginnende Rhizarthrose. Im Blutbild findet sich eine deutliche Hyperchromie: Erythrozyten 3,75 Mio./ μ l (Normwerte 4,2–5,4 Mio./ μ l), Hämoglobin 13,5 g/dl (12–16 g/dl), d.h. MCH (oder Hb_E, mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten) 36 pg (26–32 pg). Da dies auf eine Störung des Eisenstoffwechsels hinweist, werden weitere Untersuchungen in dieser Richtung veranlasst: Eisen 207 μ g/dl (37–145 μ g/dl), Ferritin-EIA 1910 ng/ml (20–167 ng/ml), Eisen im Gewebe 18793 μ g/g (100–300 μ g/g). Insgesamt ergibt sich also das Laborbild einer massiven Eisenüberladung.

Ausserdem sind die Transaminasen leicht erhöht: GOT 22 U/l (bis 15 U/l), GPT 29 U/l (bis 22 U/l). Eine Jahre zuvor sonographisch festgestellte Hepatosplenomegalie lässt sich erstaunlicherweise in der in einer auswärtigen Klinik durchgeführten Abdomensonographie nicht bestätigen, wohl aber in einer Magnetresonanztomographie des Oberbauchs, die ausserdem eine ausgeprägte Signalmindering der Leber und eine Rarefizierung der Lebergefässe als Hinweis auf einen beginnenden Umbau der Leberarchitektur ergibt. Daraufhin wird eine Leberpunktion durchgeführt. Die Histologie des Leberpunktats (Abb. 1) zeigt eine hochgradige Siderose mit mittelgradiger portaler und septaler Fibrose. Aus diesen Befunden lässt sich eine Diagnose ohne Probleme stellen. Wir haben es mit dem klassischen Bild der «drei A» zu tun:

- Asthenie,
- Arthralgie und
- Aminotransferasen-Erhöhung,

das (allerdings mit geringer Spezifität und Sensitivität) auf eine Hämochromatose hinweist [1–3]. Die ausgeprägte Eisenüberladung bestätigt diese zunächst rein deskriptive Diagnose. Schliesslich findet sich in der genetischen Untersuchung eine Punktmutation C282Y auf dem Chromosom 6. Damit steht die Ätiologie einer hereditären Hämochromatose fest.

Der Erbgang dieser Erkrankung ist autosomalrezessiv. Die Patientin hat aus erster Ehe (der Mann verunglückte tödlich bei einem Betriebsunfall) einen Sohn und eine Tochter, aus der jetzigen Beziehung eine Tochter. Eine Stammbaumanalyse unter Einbezug der noch lebenden Verwandten (Abb. 2) ergibt zahlreiche Heterozygote, zu denen neben zwei Schwestern der Patientin sowie deren Kinder auch die Mutter

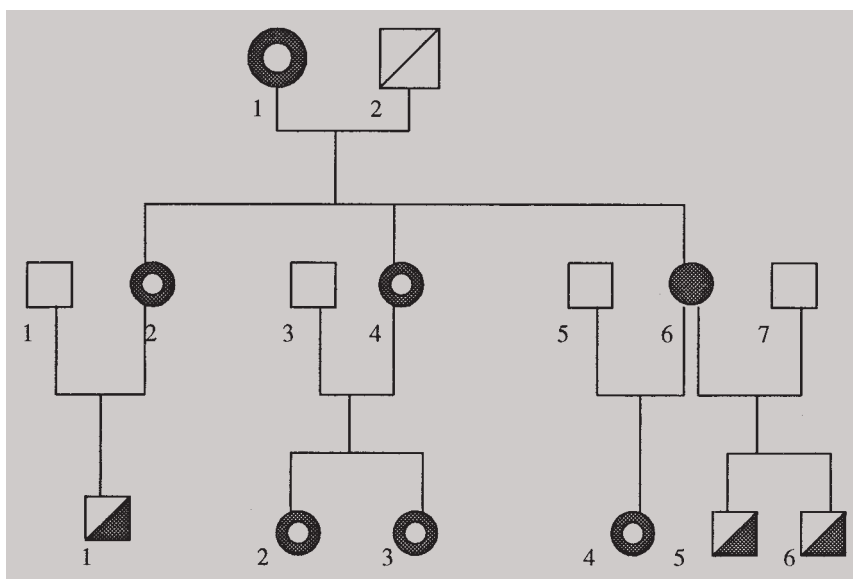


Abbildung 2. Stammbaum der Patientin.

zählt, während der Vater kein Genträger ist. Bei der Patientin ist es also zusätzlich zu dem von der Mutter vererbten Gendefekt zu einer Spontanmutation auf dem homologen Allel gekommen; erst dadurch trat die nun homozygote Erkrankung auch phänotypisch in Erscheinung. Die Kinder der Patientin sind erwartungsgemäss alle heterozygot. Unter der Therapie mit wöchentlichen Aderlässen von je 500 ml bessern sich die Beschwerden der Patientin allmählich. Die Therapie wird mindestens halbjährlich kontrolliert über die Transferrinsättigung. Nach drei Monaten liegt der Eisenspiegel bei 204 µg/dl, das Transferrin bei 1,85 g/l, d.h. Transferrinsättigung = $(204/1,85) \times 0,709 = 78\%$. Dieser Wert liegt immer noch deutlich zu hoch, so dass die Aderlässe fortgesetzt werden müssen.

Klinischer Kommentar

Die Bezeichnung «Hämochromatose» wurde bereits 1889 von Friedrich Daniel von Recklinghausen [4] eingeführt für Erkrankungen, bei denen sich in fast allen Organen bräunliche Verfärbun-

gen fanden, die er als «Blutfarbstoff» interpretierte (gr. haimos = Blut, chromos = Farbe). Die Bezeichnung hat sich durchgesetzt, obwohl die Synonyme Siderose oder Siderophilie die zugrunde liegende Eisenspeicherkrankheit besser beschreiben. Eine sekundäre Hämochromatose [5] findet sich bei vielen hämolytischen Erkrankungen wie z.B. der Thalassämie; auf sie soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Die familiäre Hämochromatose ist eine der häufigsten Erbkrankheiten mit autosomal-rezessivem Erbgang. Etwa 7% (1:15) der europäischen Bevölkerung sind Heterozygote; die Prävalenz der homozygoten Ausprägung liegt bei 1:400 (0,25%; zum Vergleich: Down-Syndrom 1:650) [6, 7]. Nachdem schon länger bekannt war, dass der genetische Defekt auf dem Chromosom 6 liegt, konnte 1996 das defekte Gen [6] und 1998 das Genprodukt [8], das HFE-Protein, identifiziert werden. Es gibt mehrere Allele des HFE-Gens, wobei für die hereditäre Hämochromatose in Europa die Mutation C282Y typisch ist; seltener wird die Mutation H6336D beobachtet.

Das HFE-Gen spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Eisenresorption (Tab. 1). Der menschliche Körper enthält normalerweise etwa 2,5-4 g Eisen; der Serumeisenspiegel beträgt bei der Frau 11-25 µmol/l, beim Mann 20-30 µmol/l. Speicherorgane sind Leber, Milz, Darmschleimhaut und Knochenmark, wobei die Leber 34-1600 mg und das Knochenmark 20-24 mg Eisen speichern. Mehr als zwei Drittel des Eisenbestands befinden sich in der aktiven Arbeitsphase als Bestandteil des Hämoglobins. Beim Gesunden wird von den mit der Nahrung zugeführten 10-15 mg/d Eisen im oberen Dünndarm exakt die Menge resorbiert, die dem täglichen Verlust entspricht: ca. 1 mg/d bei Männern und ca. 1,5 mg bei menstruierenden Frauen. Aus Gründen, die noch nicht vollständig verstanden sind, läuft bei einem Defekt des HFE-Proteins die Eisenresorption ungebremst ab. Die Mechanismen der Gegenregulation sind dagegen intakt: Der Spiegel des Transportproteins Transferrin in seiner freien Form (Apo-transferrin) sinkt, d.h. der Grad seiner Eisensättigung steigt; und es wird mehr Ferritin produziert, das die toxischen Eisenionen intrazellulär bindet.

Daher kann der Defekt des HFE-Gens jahrzehnte- oder lebenslang ohne klinische Auswirkungen bleiben. Die Penetranz des Gendefekts ist gering: Nur etwa 1% der homozygoten Träger entwickeln tatsächlich eine Hämochromatose, Männer 5- bis 10mal häufiger als Frauen, was wohl an dem Eisenverlust durch die Menstruation liegt. Eine exzessive Eisenkonzentration, z.B. in den Leberzellen (Werte bis zum 100fachen der Norm kommen vor), führt aber schliesslich zur Peroxidation der Lipide in den Zellmembranen (Fenton- und Haber-Weiss-Reaktion) und damit zum Zelltod, d.h. zum Bild der Zirrhose [3, 9-13].

Tabelle 1. Gene und Eiweisse mit Beziehung zum Eisenstoffwechsel (Daten aus [11] und [21]).

Gen/ Protein	Genort	Gendefekt	Funktion
HFE	Gp 21.3	Hereditäre Hämochromatose (C282Y; H63D)	Eisensensor Konkurriert mit Transferrin um den Transferrinrezeptor
Ferroportin	2 q32	(N144H.A77D)	Basolateraler Eisentransporter
Hephaestin	Xq 11-q12	(del 5282 bp)	Kupferassozierte Ferroxidase
DMT1	12 Q 13		Apikaler Eisentransporter
DxytB			Apikale Enterozyten-Ferrireduktase
Transferrin (mwt 80 kd) TF	3 q 210	Atransferrinämie	Bindet 2 Atome Fe ³⁺ pro Molekül Transportiert Eisen im Plasma und in den Zellen
Transferrinrezeptor TFR (180 kd homodimer)	3 q 26. 2 q ter		Bindet eisenbeladenes Transferrin in einem neutralen pH-Wert
H-Ferritin (mwt 21 kd)	19		Ferritinuntereinheit Ferrioxidase-Aktivität Katalysiert die Konversion von Fe ²⁺ zu Fe ³⁺
Ferritin (mwt ~ 480 kd)	11 / 19		Heteropolymer Bindet bis zu 4500 Eisenatome/Mol
L-Ferritin (mwt 19 kd)	19 q 13	Hyperferritinämie	Eisenspeicher Ferritinuntereinheit Katalysiert die Fe ³⁺ -Kernbildung
Iron regulatory protein-1 (zytosolische Aconitase)	9		Reguliert die Synthese des Ferritins und des Transferrinrezeptors
Iron regulatory protein-2	15		Reguliert die Synthese des Ferritins und des Transferrinrezeptors
β ₂ -Mikroglobulin	15 q 21		MHC-Klasse 1α-Kette Transportiert Eiweisse zur Zelloberfläche

Die Hämochromatose manifestiert sich an folgenden Organen [9]:

- *Herz*: Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz und (wegen der Beteiligung des Reizleitungssystems) SA- und AV-Blockierungen, Schenkelblockbilder, ventrikuläre Arrhythmien und Vorhofflimmern [14]. 30% der Patienten sterben an den Folgen der Herzbeteiligung.
- *Gelenke*: 20–40% der Patienten leiden unter einer Arthropathie [15]. In der Synovia wird Eisen in den Typ-B-Zellen abgelagert und kann die Synovia oder den Knorpel durch die Störung der Eiweisspolysaccharide oder der Kollagenbildung, die Chondrozyten durch Lipidoxidation schädigen.
- *Haut*: Melanin ist im Stratum basale, Hämosiderin im tiefen Korium vermehrt. Die Hyperpigmentierung der Haut lässt sich als diffus, rauchgrau, blaugrau, manchmal braun-gelblich bis bronzefarben beschreiben. Sie bevorzugt Gesicht, Gelenkbeugen und Hände.
- *Leber*: In der Leber ist Hämosiderin in Hepatozyten, Kupffer-Zellen und im portalen Bindegewebe nachweisbar. Durch Lipidperoxidation kommt es zu Parenchymnekrosen und einer Vermehrung des Bindegewebes, zur Hepatomegalie und zur Leberzirrhose. Bei 20% der Betroffenen entwickelt sich ein Leberzellkarzinom.
- *Pankreas*: Im Pankreas ist Hämosiderin in den Drüsen, Gangepithelien, Inselzellen und Mesenchymzellen des Interstitiums nachweisbar. Es entstehen eine Pankreasfibrose und -zirrhose. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, dass die Eisenablagerungen auf die B-Zellen beschränkt sind, durch die Eisenüberladung die endokrinen Granula zugrunde gehen und so ein Diabetes mellitus entsteht [16].
- *Hormonsystem*: Durch die Ablagerung des eisenhaltigen Pigments kommt es zu Nekrosen des Hypophysenvorderlappens und zum Hypogonadismus. Auch in der Nebenniere sind Hämosiderin-Ablagerungen nachweisbar.
- *Abwehrsystem*: Patienten mit hereditärer Hämochromatose haben ein erhöhtes Infektionsrisiko für Infektionen mit eisenverwertenden Bakterien wie z.B. *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella pseudotuberculosis* und *Vibrio vulnificus* (in roten Austern).

Beutler et al. [17] fanden in einer grossen Beobachtungsstudie (10198 untersuchte Personen, 43 Personen mit homozygotem Genotyp C282Y/C282Y) bei 33 unbehandelten Hämochromatose-Patienten folgende Symptome: Arthralgien (8), Arrhythmien (5), Bauchschmerzen (2), Hörverlust (8), Impotenz (2 von 15 Männern), dunkle Haut (1).

Zur Diagnostik siehe unten. Die Therapie der hereditären Hämochromatose beruht im wesent-

lichen immer noch auf einer der ältesten medizinischen Massnahme: dem Aderlass. Ziel ist es, die Eisendepots des Körpers möglichst schnell zu entleeren und das Körpereisen auf 2–4 g zu senken. Es werden 1 bis 2 Aderlässe von 400–500 ml pro Woche vereinbart, bis ein Serumferritinwert im unteren Normbereich erreicht ist [3]. Sobald dieser Wert erreicht ist, folgen 4 bis 8 Aderlässe pro Jahr, das Ferritin wird auf einen Wert zwischen 50 und 100 ng/ml eingestellt. Wichtigster Kontrollparameter ist die Transferrinsättigung:

$$\text{Transferrinsättigung [\%]} = \frac{\text{Eisenspiegel } [\mu\text{g/dl}]}{\text{Transferrin } [\text{g/l}]} \times 0,709.$$

Der Normwert liegt bei 10–47%.

Die Aderlasstherapie darf nie unterbrochen werden. Die Behandlung mit dem Chelatbildner Deferoxamin (Desferal®) hat sich als weniger wirksam erwiesen. Eine streng eisenarme Diät ist nicht realistisch, allenfalls sollten stark eisenhaltige Nahrungsmittel gemieden werden. Ein eventuell auftretender Diabetes mellitus Typ 1 muss mit Insulin behandelt werden. Die einzig kausale Therapie, eine somatische Genterapie, ist derzeit noch Zukunftsmusik [18].

Die kumulative Überlebensrate bei Hämochromatose ist durchgehend schlechter als die der Normalbevölkerung [19, 20]. Unter Aderlasstherapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 92% und die 10-Jahres-Überlebensrate 76%. Entscheidend für die Prognose ist die Frage, ob vor Beginn der Aderlasstherapie bereits Folgekrankheiten wie Diabetes mellitus, Leberzirrhose und Leberkarzinom aufgetreten sind. Das unterstreicht die Bedeutung der Frühdiagnose.

Hausärztlicher Kommentar:

Ethische Probleme des Screenings und der Nichtdiagnose

Auffallend und für den Hausarzt erschreckend war an dem Fall der 41jährigen Hämochromatose-Patientin die späte Diagnose – und dies, obwohl die Patientin die letzten 15 Jahre vor der Diagnosestellung regelmässig in unserer hausärztlichen Behandlung war, und obwohl sie zumindest seit fünf Jahren die klassische Symptomtrias der «drei A» aufwies. Einen Anteil an dieser Verzögerung mag die Tatsache haben, dass die Blickdiagnose des «Bronzediabetes» bei der Hämochromatose wesentlich seltener möglich ist als früher angenommen [17]. Vor allem aber bestätigt sich die auch in der Literatur vertretene Einschätzung, dass die derzeit etablierten Vorsorgeuntersuchungen für eine Frühdiagnose der Hämochromatose nicht ausreichen. Die Bestimmung des Serumeisens ist höchst unzuverlässig, da der Referenzbereich stark schwankt, der Spiegel auch intraindividuell, im

Tagesablauf und von Tag zu Tag erheblichen Schwankungen unterliegt [21, 22]. Der Ferritin-Spiegel kann auch bei Hämochromatose normal sein, solange die Eisenüberladung nur gering ist [21]. Dennoch scheint er als Erstuntersuchung tauglich: Anhand des Serumferritinspiegels identifizierten Niederau et al. [23] bei einem Massenscreening mit 6029 Untersuchten 34 Patienten mit Eisenüberladung (0,6%), von denen 30 präzirrhotisch waren. Früher galt die Bestimmung des Eisengehalts in Leberbiopsien als Goldstandard in der Diagnose der hereditären Hämochromatose [24]; es liegt auf der Hand, dass sich dieser invasive Eingriff nicht als Screeninguntersuchung eignet.

Für den Hausarzt noch ungewohnt ist die grosszügige Indikationsstellung zur genetischen Untersuchung, und doch ist sie in Fällen wie der unserer Patientin die einzig sichere Methode der Diagnosestellung. Die Untersuchung kostet etwa 650 Euro, was wenig erscheint angesichts der enormen Kosten der Folgeschäden der Hämochromatose (Behandlung des Diabetes ca. 2000 Euro pro Jahr, Lebertransplantation ca. 250 000 Euro). Ökonomisch sinnvoll ist ein zweistufiges Vorgehen: Durch Screening der Transferrin-Bindungskapazität identifizierten etwa Hickman et al. [25] unter 5182 Personen 227 Kandidaten für den Gentest, von denen sich letztlich 9% (0,17% der Screeningpopulation) als homozygot C282Y herausstellten. Mit einem ähnlichen Vorgehen schätzen Phatak et al. [26] die Kosten pro gerettetes Lebensjahr auf umgerechnet ca. 6500 Euro. El-Serag et al. [27] belegen, dass bei Verwandten von Patienten mit hereditärer Hämochromatose die kosteneffektivste Massnahme die sofortige Durchführung des Gentests ist.

Allerdings sollen die ethischen Probleme der genetischen Untersuchung nicht verschwiegen werden. Ganz allgemein wird beim Screening der Nutzen für eine begrenzte Gruppe erkaufte durch die Belastung und Verunsicherung einer grösseren Population. Deshalb wird gefordert, Screening-Untersuchungen nur dann durchzuführen, wenn:

- die Zielkrankheit ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellt.
- ein einfacher Test mit hoher Sensitivität in der präsymptomatischen Phase und ausreichender Spezifität zur Verfügung steht und Falsch-Positive nach einem klaren Verfahren durch weitere Untersuchungen eliminiert werden können.
- eine effektive Therapie zur Verfügung steht, die bei Frühbehandlung tatsächlich eine bes-

sere Prognose bietet (und nicht nur eine scheinbare Überlebensverlängerung durch die frühere Diagnosestellung) [28].

Die genetische Diagnostik verschärft diese Probleme durch einen Zeit- und Unsicherheitsfaktor – es wird die Disposition für eine Krankheit ermittelt, die erst viel später oder (bei verminderter Penetranz) gar nicht ausbrechen wird. In der Zwischenzeit kann das Wissen um diese Disposition für den Betroffenen belastend oder sozial stigmatisierend sein [29]. Der Gentest muss daher in jedem Fall mit einer eingehenden Beratung verbunden werden [30].

Das entscheidende Argument gegen eine genetische Untersuchung, das immer wieder am Beispiel der Chorea Huntington vorgebracht wird, ist die Nutzlosigkeit des Wissens um eine genetische Disposition angesichts fehlender Behandlungsmöglichkeiten. Das ist bei der familiären Hämochromatose nicht der Fall. Hier können wir den Patienten mit einer frühzeitigen Aderlasstherapie einen echten Gewinn an Lebensqualität verschaffen. Problematisch ist dagegen die geringe Penetranz: Ein flächendeckendes Hämochromatose-Screening würde unter einer Million Untersuchten etwa 2500 Homozygote identifizieren, von denen aber nur etwa 250 später eine manifeste Hämochromatose entwickeln würden, und etwa 70 000 völlig gesunde Heterozygote. Die Deutsche Gesellschaft für Human-genetik lehnt ein generelles Heterozygoten-Screening derzeit ab [31]. Sinnvoll kann eine Heterozygotendiagnostik, wie sie in der Familie unserer Patientin durchgeführt wurde, nur nach eingehender Beratung im Hinblick auf die Familienplanung sein.

Unter der Bedingung, dass bereits Auffälligkeiten in der Anamnese und/oder in Laboruntersuchungen des Eisenstoffwechsels vorliegen, ist es jedoch medizinisch, ethisch und ökonomisch sinnvoll, die Indikation zur genetischen Untersuchung grosszügig zu stellen. Auch Hausärzte müssen in Zukunft mehr, als dies bisher der Fall zu sein scheint, eine mögliche genetische Untersuchung als selbstverständlichen Teil ihrer präventiven Interventionen in Erwägung ziehen.

Eine gesteigerte Aufmerksamkeit auf die familiäre Hämochromatose lohnt sich jedenfalls: In unserer Praxis wurde kürzlich ein weiterer Patient mit erhöhten Blutzuckerwerten und erhöhten Transaminasen, für die sich keine Ursache fand, genetisch untersucht, und bei ihm fand sich in der Tat eine H63D-Mutation.

Literatur

- 1 Dooley JS, Walker AP, Macfarlane B. Genetic haemochromatosis. *Lancet* 1997;349:1688-93.
- 2 Gerok W. Stoffwechselkrankheiten. In Gerok W, Huber Ch, Meinertz Th, Zeidler H (Hrsg.): Die Innere Medizin. 10. völlig neu bearb. und erw. Auflage. KF Schattauer, Stuttgart, New York 2000.
- 3 Niederau C, Herrmann Th, Strohmeyer G. Hereditäre Hämochromatose. In Strohmeyer G, Stremmel W (Hrsg.): Angeborene Erkrankungen. ecomed, Landsberg/Lech 2002.
- 4 Recklinghausen v FD. Über Hämochromatose. *Tageblatt der 62. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte*: 324. Universitätsdruckerei J Hörning, Heidelberg 1890.
- 5 Stremmel W, Smoralek C, Gehrke S. Haemochromatosis: a defect in gut transport leads to liver injury. In: Blum HE, Bode JCh, Bode Ch, Sartor RB (eds.): Gut and the Liver. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London 1998.
- 6 Feder JN, Penny DM, Irrink A et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl. Acad Sci* 1998;95:1471-7.
- 7 Holinski-Feder E. Möglichkeiten und Methoden der molekulargenetischen Diagnostik. *innovartis* 1999;1:14-22.
- 8 Lebrón JA, Bennett MF, Vaughn DE, et al. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell* 1998;93:111-23.
- 9 Barton JC, Edwards SQ. Hemochromatosis. Cambridge University Press, Cambridge 2000.
- 10 Fleming RE, Sly WS. Mechanism of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Physiol* 2002;64:663-80.
- 11 Fletcher LM, Halliday JW. Hemochromatosis: Understanding the mechanism of disease and implications for diagnosis and patient management following the recent cloning of novel genes involved in iron metabolism. *Journal of Internal Medicine* 2002;251:181-92.
- 12 Stremmel W, Smoralek C, Gehrke S. Hemochromatosis: a defect in gut transport leads to liver injury. In: Blum HE, Bode JCh, Bode Ch, Sartor RB (eds.): Gut and the Liver. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London 1998.
- 13 Twonsted A, Dradesmith H. Role of HFE in iron metabolism, hereditary hemochromatosis, anaemia of chronic disease, and secondary iron overload. *Lancet* 2002;359:786-90.
- 14 Olshausen KV, Börger HH. EKG-Information. 7. Aufl. Steinkopff, Darmstadt 1996.
- 15 Schumacher HR. Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1964;7:41-50.
- 16 Rahier J, Loozen S, Goebbels RM. The haemochromatotic, human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologia* 1987;30:5-12.
- 17 Beutler E, Felitti V, Gelbart T et al. The effect of HFE genotypes on measurements of iron. Overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med* 200;133:329-37.
- 18 Förstermann U. Genterapie: Erste Erfolge – viele noch unerfüllte Hoffnungen. *Dtsch Arztebl* 2003;100 (H. 6): A 314-8.
- 19 Nurken J, Cleve H. Humangenetik. 6. durchgesehene Aufl. Ferdinand Enke, Stuttgart 1996.
- 20 Niederau C, Fischer R, Pürschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
- 21 Cuthbert JA. Iron, HFE, and hemochromatosis. Update. *J Investigative Med* 1997; 45:518-29.
- 22 Heimpel H, Riedel M, Wennauer R, et al. Die Plasmaeisenbestimmung – nützlich, unnötig oder irreführend? *Med Klin* 2003;98:104-7.
- 23 Niederau C, Niederau ChM, Lange St, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998;128:337-45.
- 24 Speicher CE. Evidenzbasierte Labordiagnostik. Hans Huber, Bern 2001.
- 25 Hickman PE, Hourigan LF, Powell LW, et al. Automated measurement of unsaturated iron binding capacity is an effective screening strategy for C282Y homozygous hemochromatosis. *Gut* 2000;46:405-9.
- 26 Phatak PD, Guzman G, Woll JE, et al. Cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1994;154:769-76.
- 27 El Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. *Ann Intern Med* 2000;132:261-9.
- 28 Giersiepen K. Wann sind Screening-Interventionen sinnvoll? *ZAeFQ* 2003;97:7-13.
- 29 Wolff G. Die ethischen Konflikte durch die humangenetische Diagnostik. *Ethik Med* 1989;1:184-94.
- 30 Zerres K. Humangenetische Beratung. *Dtsch Arztebl* 2003; 100:A2720-A2727.
- 31 Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. Stellungnahme zum Heterozygoten-Bevölkerungsscreening. *Med Gen* 1001;3/2:11-2.

Korrespondenz:

Dr. med. K.-H. Bründel
 Alte Osnabrücker Strasse 20
 D-33335 Gütersloh
k.brundel@t-online.de